



HAL
open science

Les médicaments à risque dans la sécurisation de la prise en charge médicamenteuse du patient au Centre Hospitalier Universitaire de Toulouse : initiation de la démarche au niveau institutionnel et mise en place de plans d'action à l'Hôpital des Enfants

Anne-Sophie Promis

► **To cite this version:**

Anne-Sophie Promis. Les médicaments à risque dans la sécurisation de la prise en charge médicamenteuse du patient au Centre Hospitalier Universitaire de Toulouse : initiation de la démarche au niveau institutionnel et mise en place de plans d'action à l'Hôpital des Enfants. Sciences pharmaceutiques. 2014. dumas-01072199

HAL Id: dumas-01072199

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01072199>

Submitted on 7 Oct 2014

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

MEMOIRE

En vue de l'obtention du

DIPLOME D'ETUDES SPECIALISEES DE PHARMACIE

OPTION PHARMACIE HOSPITALIERE PRATIQUE ET RECHERCHE

THESE

Pour l'obtention du

DIPLOME d'ETAT de DOCTEUR EN PHARMACIE

**Les médicaments à risque dans la sécurisation
de la prise en charge médicamenteuse du patient
au Centre Hospitalier Universitaire de Toulouse :
Initiation de la démarche au niveau institutionnel
et mise en place de plans d'action à l'Hôpital des Enfants.**

Présentés et soutenus publiquement le 19 septembre 2014 à Toulouse

Par

Anne-Sophie PROMIS

Née le 15 novembre 1987 à Agen (47)

Directeur de thèse :

Madame le Docteur Caroline VIARD

MEMBRES DU JURY

Président : Dr Jean GRELLET, Maître de conférences – Praticien Hospitalier

1^{er} assesseur : Dr Philippe CESTAC, Maître de conférences – Praticien Hospitalier

2^{ème} assesseur : Mme Béatrice LE FLOCH MEUNIER – Cadre supérieure de santé

3^{ème} assesseur : Pr Patrice MASSIP, Professeur des Universités – Praticien Hospitalier

4^{ème} assesseur : Dr Sonia PELLUAU – Praticien Hospitalier

5^{ème} assesseur : Dr Caroline VIARD – Praticien Hospitalier

REMERCIEMENTS

Au Docteur Jean GRELLET,

Vous me faites l'honneur de présider mon jury de thèse et de juger mon travail. Je vous en remercie très sincèrement.

Au Docteur Caroline VIARD,

Merci d'avoir accepté de diriger cette thèse. Pour ta rigueur, tes précieux conseils et ta disponibilité, je tiens à te remercier sincèrement. Je suis contente d'intégrer l'équipe pharmaceutique des pôles Enfants et Femme Mère Couple à tes côtés.

Au Docteur Philippe CESTAC,

Vous m'avez proposé ce sujet et vous me faites l'honneur de le juger. Je vous remercie pour la confiance que vous m'avez accordée.

Que cette thèse soit le témoignage de la profonde estime que je vous porte.

Au Professeur Patrice MASSIP,

Je suis très sensible à l'honneur que vous me faites en acceptant de siéger à mon jury de thèse. Je suis ravie d'avoir travaillé à vos côtés à la CoMéDiMS.

Soyez assuré de ma profonde reconnaissance et de ma considération.

Au Docteur Sonia PELLUAU,

Vous me faites l'honneur de siéger dans ce jury. Je vous remercie d'avoir bien voulu accorder un intérêt à ce travail et d'avoir accepté de l'évaluer.

A Madame Béatrice LE FLOCH MEUNIER,

Je suis touchée et honorée de vous compter dans le jury de cette thèse. Ces six mois à la CoMéDiMS furent très formateurs grâce à vos qualités humaines, vos compétences et votre disponibilité.

A ma mère,

Pour m'avoir permis de réaliser ces longues études de pharmacie, pour avoir toujours cru en moi et m'avoir soutenue jusqu'au jour d'aujourd'hui. Aucun mot ne pourrait exprimer la reconnaissance que je te dois. Trouve dans ce travail tout l'amour que je te porte.

A mes grands-parents en or,

Merci pour votre soutien sans faille depuis ma plus tendre enfance, votre amour et votre patience aussi ! Recevez ce mémoire en guise de remerciement et témoignage d'amour.

A ma tante et mon oncle,

Merci pour votre amour et votre réconfort malgré ces milliers de kilomètres qui nous séparent. Pour tous les merveilleux moments passés en famille et ceux à venir.

A Alexou et Pierrot,

Merci pour tous ces fabuleux souvenirs d'enfance. Pour nos futures vacances entre cousins à Toulouse, à Yaoundé et à Montréal. On commence par quelle ville ?

A mon père et Isabelle,

Pour avoir fait le déplacement aujourd'hui, merci. Pour les futures retrouvailles entre un père et sa fille.

A ma fratrie : Guigui, Titou, Tuteur et Léa

Pour tous les futurs moments à partager entre frères et soeurs, l'avenir est devant nous.

A Daniel,

Je tiens à te remercier sincèrement pour ton soutien et ta gentillesse à mon égard. Merci de prendre soin de maman.

A Randhi et Olivier,

Je tiens à vous remercier pour avoir fait le déplacement aujourd'hui. Je vous remercie pour votre accueil chaleureux et votre gentillesse à mon égard depuis plus de 6 ans.

A Arnaud, cœur

A notre rencontre, rue Nicot. Pour ton amour, ton humour aussi, pour tous les moments que nous avons partagés et que nous partagerons.

A mes amis,

Lucie, la meilleure ! Déjà 13 ans que nos chemins se sont croisés sur les bancs du lycée... Que le temps passe vite ! Merci pour tout. Je serai toujours là pour toi.

Charles, mon ami pour qui je n'ai pas voté en 5^{ème} ! Merci pour ton humour et tous les bons moments partagés.

Benj, mon ami depuis la 1^{ère} S4, merci pour les bons moments passés à Agen et maintenant sur Toulouse !

Mes amis de la fac, Mawiiina la British, Marion, Christelle, Alison, Linda ma binôme de choc, Soso, Fleur, Marine et Aurore.

Tous mes co-internes rencontrés pendant ces quatre dernières années :

Angèle, une de mes plus belles rencontres de l'internat.

Sarah, mon amie, ma voisine lot-et-garonnaise désormais ! Merci pour ta gentillesse, ton rire, tes conseils. Ne change rien.

Camillou (grrr), Manue et Marion dans ce fameux bureau sans fenêtre de PDV, que le 1^{er} semestre paraît loin !!

Célinou alias Caliméro et mon Arnal, ce semestre à l'UPCO restera mémorable, merci pour tout les amis.

A Jenn et Flo, vous allez vraiment nous manquer mais la ligne Toulouse – Strasbourg n'aura plus de secret pour nous !

A Cha et Matthieu, pour nos confidences, nos restos et nos séances de sport aussi !

A mes anciens voisins de l'internat de Rangueil : Nathal (à quand la prochaine journée Violette ?), Béné, Sandrou, Jerem et David, Flo et Max, Léa et Jean-Jean, Serri, Yamut, Clem et Fannoch, Wassim et Serigne.

A mes co-internes rangueillois et purpanais : Audrey, Amandine, Aurélia, Pierrot, Claire, Caro, Marie, Anne-Lise, Jeanne, Justine, Hélène, Popo & Cam, Fiofio, Sophie, Seb, Michal, Hélène...

A mes co-internes rencontrés à Limoges city : Elo, Nathalie et Xavier et à tous ceux que je n'ai pas cités.

A Régine. Ton copilote te remercie pour l'énergie que tu as consacrée à la relecture de ce manuscrit.

Aux équipes de la pharmacie de Raugeil, de la pharmacie Paule de Viguier, de la pharmacotechnie, du secteur des Dispositifs Médicaux Stériles & de la pharmacovigilance à Limoges.

A l'équipe de la pharmacie du Centre Hospitalier d'Albi : merci de m'avoir fait découvrir la pharmacie hospitalière dans un périph', merci pour votre accueil et votre soutien pendant ces 5 derniers mois (petit clin d'œil à Olivia mon acolyte de bureau!).

A tous les professionnels de santé de l'Hôpital des Enfants ayant contribué activement à la réalisation de ce travail, en particulier à Marie-Dominique Vaquer.

TABLE DES MATIERES

LISTE DES FIGURES	10
LISTE DES TABLEAUX	12
LISTE DES ABREVIATIONS	13
INTRODUCTION	15
PARTIE I : LA PREVENTION DE L'IATROGENIE MEDICAMENTEUSE EVITABLE ET LA PROBLEMATIQUE DES POPULATIONS ET DES MEDICAMENTS A RISQUE DANS LA SECURISATION DE LA PRISE EN CHARGE MEDICAMENTEUSE DU PATIENT	16
I. CONTEXTE.....	17
A. L'IATROGENIE MEDICAMENTEUSE : UN PROBLEME DE SANTE PUBLIQUE	17
1. <i>Définitions</i>	17
a. Les événements iatrogènes médicamenteux inévitables	18
b. Les événements iatrogènes médicamenteux évitables	19
2. <i>L'iatrogénie médicamenteuse en chiffres</i>	20
a. Les études en France.....	20
b. Les études à l'étranger	21
c. Les limites de ces études.....	22
3. <i>Caractéristiques des erreurs médicamenteuses</i>	23
a. Selon le degré de réalisation	23
b. Selon les causes de survenue	23
c. Selon le type de l'erreur	25
d. Selon l'étape de survenue dans la prise en charge médicamenteuse	26
e. Selon la gravité des conséquences cliniques pour le patient	28
B. PREVENIR L'IATROGENIE MEDICAMENTEUSE EVITABLE	29
1. <i>Contexte réglementaire et outils d'aide à la mise en œuvre et de surveillance des erreurs médicamenteuses</i>	29
a. Cadre réglementaire national	29
b. Outils d'aide à la mise en œuvre.....	31
i. Au niveau national	31
ii. Au niveau international	33
c. Outils de signalement et de surveillance des erreurs médicamenteuses	34
2. <i>Sécuriser le processus de prise en charge médicamenteuse interne aux établissements de santé</i>	35
a. Prescription	35
b. Dispensation.....	36
i. Analyse pharmaceutique et autres activités de pharmacie clinique	36
ii. Préparation des doses et délivrance.....	37
iii. Informations et conseils nécessaires au bon usage du médicament.....	39
c. Transport.....	39
d. Stockage	40
e. Administration.....	40
3. <i>Mettre en place un processus d'assurance qualité et de gestion des risques</i>	42

C.	LES PATIENTS A RISQUE	44
1.	<i>Définition</i>	44
2.	<i>Cas particulier de la population pédiatrique</i>	44
a.	Données démographiques	44
b.	Le constat : l'iatrogénie médicamenteuse évitable dans la population pédiatrique	45
c.	Les facteurs de risques intrinsèques à cette population	46
i.	Evolution et développement de l'enfant	46
ii.	Modification des paramètres pharmacocinétiques des médicaments	47
iii.	Modification des paramètres pharmacodynamiques des médicaments	50
iv.	Environnement	51
II.	MEDICAMENTS A RISQUE.....	52
A.	DEFINITION ET CONTEXTE REGLEMENTAIRE	52
B.	LES MEDICAMENTS A RISQUE EN PEDIATRIE.....	54
1.	<i>Risques liés aux médicaments utilisés</i>	54
a.	Interactions médicamenteuses	54
i.	Les interactions physico-chimiques ou incompatibilités physico-chimiques.....	54
ii.	Les interactions pharmacologiques	56
b.	Marge thérapeutique étroite	57
c.	Composition galénique des médicaments administrés à l'enfant	58
d.	Effets indésirables des médicaments	59
2.	<i>Risques liés aux processus de prise en charge et situations à risque</i>	59
a.	Prescription en dehors du cadre de l'autorisation de mise sur le marché.....	59
b.	Absence de formes galéniques adaptées à l'enfant.....	62
c.	Variabilité des présentations, des dispositifs d'administration, des concentrations et dosages....	64
d.	Calcul des posologies en fonction du poids	65
e.	Médicaments «look-alike» et « sound-alike»	66
C.	MEDICAMENTS A RISQUE : RETOUR D'EXPERIENCE EN FRANCE ET A L'ETRANGER.....	69
1.	<i>Etablir sa propre liste de médicaments à risque</i>	69
a.	Les recommandations nationales et internationales	69
b.	Méthodologies appliquées pour l'élaboration des listes de médicaments à risque.....	72
i.	Au niveau national	72
ii.	Au niveau local.....	72
c.	Synthèse des médicaments à risque identifiés	72
2.	<i>Sécuriser les médicaments à risque dans le processus de prise en charge médicamenteuse</i> 77	
a.	Recommandations nationales et internationales : objectifs et axes de sécurisation à développer77	
i.	Approche globale.....	77
ii.	Approche par médicament à risque	80
b.	Retour d'expérience des établissements de santé	89
i.	Stockage des médicaments à risque	89
ii.	Dispensation des médicaments à risque	91
iii.	Administration des médicaments à risque	93
iv.	Formation et implication des professionnels de santé	93
3.	<i>Mettre en place des indicateurs de suivi</i>	94

**PARTIE II : LES MEDICAMENTS A RISQUE DANS LA SECURISATION DE LA PRISE EN CHARGE
MEDICAMENTEUSE DU PATIENT AU CENTRE HOSPITALIER UNIVERSITAIRE DE TOULOUSE
ET DEPLOIEMENT DE LA DEMARCHE AU NIVEAU DU POLE ENFANTS..... 96**

I. INITIATION DE LA DEMARCHE AU NIVEAU INSTITUTIONNEL 97

A. CONTEXTE ET OBJECTIFS	97
B. MATERIELS ET METHODE	99
C. RESULTATS.....	100
D. PERSPECTIVES EN TERME DE SECURISATION DU CIRCUIT DES MEDICAMENTS A RISQUE A L'ECHELLE DE L'ETABLISSEMENT.....	107

**II. DETERMINATION DE LA LISTE DE MEDICAMENTS A RISQUE ET MISE EN PLACE DE
PLANS D' ACTIONS AU NIVEAU D'UN POLE PILOTE : LE POLE ENFANTS109**

A. CONTEXTE	109
B. OBJECTIFS DE LA DEMARCHE	109
C. MATERIELS ET METHODES	110
1. <i>Revue bibliographique</i>	110
2. <i>Bilan des erreurs médicamenteuses déclarées</i>	110
3. <i>Bilan des interventions pharmaceutiques</i>	110
4. <i>Elaboration et diffusion du questionnaire</i>	113
5. <i>Analyse des résultats de l'enquête</i>	113
6. <i>Etat des lieux des mesures de sécurisation mises en oeuvre</i>	114
D. RESULTATS.....	114
1. <i>Identification de la liste des médicaments à risque spécifique à la population pédiatrique</i>	114
a. Elaboration du questionnaire.....	114
i. Revue bibliographique	114
ii. Bilan des erreurs médicamenteuses déclarées	115
iii. Bilan des interventions pharmaceutiques	116
b. Résultats de l'enquête.....	121
2. <i>Mesures de sécurisation à l'Hôpital des Enfants</i>	128
a. Mesures de sécurisation communes à l'ensemble des médicaments à risque	128
i. Prévenir les erreurs médicamenteuses	128
ii. Identifier les erreurs médicamenteuses	132
iii. Atténuer les conséquences en cas d'erreurs médicamenteuses.....	133
b. Mesures de sécurisation spécifiques à certains médicaments à risque	133

III. DISCUSSION.....139

A. RESULTATS.....	139
1. <i>Participation à l'enquête</i>	139
2. <i>Identification de la liste des médicaments à risque</i>	139
B. LIMITES	142
1. <i>Elaboration du questionnaire</i>	142
2. <i>Identification de la liste de médicaments à risque</i>	143
C. INTERETS ET PERSPECTIVES.....	143

CONCLUSION145

BIBLIOGRAPHIE.....146

ANNEXES	163
ANNEXE 1 : LISTE DE NOMS DE MEDICAMENTS A RISQUE DE CONFUSION PUBLIEE PAR L'« <i>INSTITUTE FOR SAFE MEDICATION PRACTICES</i> »	163
ANNEXE 2 : LISTE DE NOMS DE MEDICAMENTS A RISQUE DE CONFUSION PUBLIEE PAR L'AGENCE NATIONALE DE SECURITE DU MEDICAMENT ET DES PRODUITS DE SANTE.....	164
ANNEXE 3 : SYNTHESE DES MEDICAMENTS A RISQUE IDENTIFIES DANS LES 1ERS NIVEAUX A ET B DE LA CLASSIFICATION ANATOMIQUE THERAPEUTIQUE ET CHIMIQUE.....	165
ANNEXE 4 : SYNTHESE DES MEDICAMENTS A RISQUE IDENTIFIES DANS LE 1ER NIVEAU C DE LA CLASSIFICATION ANATOMIQUE THERAPEUTIQUE ET CHIMIQUE.....	166
ANNEXE 5 : SYNTHESE DES MEDICAMENTS A RISQUE IDENTIFIES DANS LES 1 ^{ERS} NIVEAUX H, J, L ET M DE LA CLASSIFICATION ANATOMIQUE THERAPEUTIQUE ET CHIMIQUE	167
ANNEXE 6 : SYNTHESE DES MEDICAMENTS A RISQUE IDENTIFIES DANS LE 1 ^{ER} NIVEAU N DE LA CLASSIFICATION ANATOMIQUE THERAPEUTIQUE ET CHIMIQUE.....	168
ANNEXE 7 : SYNTHESE DES MEDICAMENTS A RISQUE IDENTIFIES DANS LES 1 ^{ERS} NIVEAUX P, R ET V DE LA CLASSIFICATION ANATOMIQUE THERAPEUTIQUE ET CHIMIQUE ET AUTRES MEDICAMENTS IDENTIFIES	169
ANNEXE 8 : EXTRAIT DU GUIDE SUR L'ADMINISTRATION DES MEDICAMENTS <i>PER OS</i> EN PEDIATRIE	170
ANNEXE 9 : FICHE TECHNIQUE SUR L'ADMINISTRATION DES MEDICAMENTS <i>PER OS</i> EN PEDIATRIE	171
ANNEXE 10 : TABLEAU DES EQUIVALENCES DES PRINCIPAUX ELECTROLYTES UTILISES PAR VOIE INTRAVEINEUSE A L'HOPITAL DES ENFANTS	172
ANNEXE 11 : PROTOCOLE D'UTILISATION DE LA KETAMINE EN PEDIATRIE.....	173
ANNEXE 12 : EXTRAIT DU PROTOCOLE D'UTILISATION DES MEDICAMENTS ANTALGIQUES EN PEDIATRIE.....	178
ANNEXE 13 : DOCUMENT D'INFORMATION SUR LA SECURITE D'EMPLOI DU KEPRA® 100 MG/ML EN SOLUTION BUVABLE CHEZ L'ENFANT	179
SERMEN DE GALIEN	180

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Classification des évènements iatrogènes médicamenteux	20
Figure 2 : Répartition des types d'erreurs médicamenteuses déclarées au niveau du guichet des erreurs médicamenteuses de l'ANSM	26
Figure 3 : Macroprocessus de la prise en charge médicamenteuse.....	27
Figure 4 : Représentation schématique du cadre règlementaire de la sécurisation de la prise en charge médicamenteuse.....	30
Figure 5 : La sécurisation de la prise en charge médicamenteuse du patient.....	42
Figure 6 : Répartition des sites de distribution en fonction de l'âge.....	49
Figure 7 : Ressemblance entre les conditionnements primaires de la Ceftriaxone Sandoz® ..	67
Figure 8 : Ressemblance entre des comprimés quadrisécables de Lisinopril EG® et de PREVISCAN® (fluindione)	67
Figure 9 : Conditionnement primaire du KEPPRA® (lévétiracétam) 500mg/5mL injectable	68
Figure 10 : Liste des « <i>Never Events</i> » de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé	71
Figure 11 : Exemple de sécurisation du stockage des médicaments à risque à l'Hôpital général juif de Montréal	90
Figure 12 : Etiquetage mis en place dans un hôpital en Inde	90
Figure 13 : Etiquetage présenté dans la publication de Cohen <i>et al.</i>	91
Figure 14 : Grille d'évaluation utilisée au Centre Hospitalier Affilié Universitaire de Québec	92
Figure 15 : Organisation fonctionnelle de la CoMéDiMS au CHU de Toulouse en 2013	99
Figure 16 : Exemple de fiche réflexe destinée aux professionnels de santé sur les risques identifiés pour chaque médicament à risque	108
Figure 17 : Répartition des interventions pharmaceutiques en fonction leur impact clinique potentiel.....	116
Figure 18 : Questionnaire ayant servi de base à l'enquête sur les médicaments à risque auprès des professionnels de santé de l'Hôpital des Enfants	120
Figure 19 : Participation des différents services de l'Hôpital des Enfants	121
Figure 20 : Participation des différents professionnels de santé de l'Hôpital des Enfants	122

Figure 21 : Proposition de fiche réflexe pour l'Hôpital des Enfants	129
Figure 22 : Format d'étiquetage prévu pour identifier les médicaments à risque dans les unités de soins de l'Hôpital des Enfants.....	130

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Echelle de gravité selon le « <i>National Coordinating Council for Medication Error Reporting and Prevention</i> »	28
Tableau 2 : Zoom sur les principales recommandations relatives à l'élaboration de listes de médicaments à risque et de sécurisation de leur circuit	69
Tableau 3 : Principaux risques encourus en cas d'erreurs médicamenteuses avec les médicaments à risque identifiés dans la littérature.....	75
Tableau 4 : Synthèse des stratégies recommandées en fonction de l'étape concernée.....	78
Tableau 5 : Bilan des erreurs médicamenteuses survenues au cours de la prise en charge médicamenteuse déclarés au CHU de Toulouse entre le 1er janvier 2013 et le 30 septembre 2013.....	101
Tableau 6 : Synthèse des listes de médicaments à risque publiées dans la littérature et des cas d'erreurs médicamenteuses recensés au CHU de Toulouse	103
Tableau 7 : Liste institutionnelle des médicaments à risque au CHU de Toulouse	105
Tableau 8 : Grille de cotation des interventions pharmaceutiques.....	112
Tableau 9 : Bilan des erreurs médicamenteuses survenues au cours de la prise en charge médicamenteuse déclarées à l'Hôpital des Enfants entre janvier 2013 et février 2014.....	115
Tableau 10 : Synthèse des listes de médicaments à risque publiées, des cas d'erreurs médicamenteuses recensés à l'Hôpital des Enfants et des interventions pharmaceutiques....	117
Tableau 11 : Répartition des médicaments/classes thérapeutiques en fonction des moyennes des scores obtenus	123
Tableau 12 : Descriptif du nombre de médecins et de soignants ayant établi un score pour chaque médicament/classe thérapeutique.....	125
Tableau 13 : Comparaison des scores médians de risque entre médecins et soignants pour chaque médicament/classe thérapeutique. Analyse bivariée.	126
Tableau 14 : Liste des médicaments à risque identifiés à l'Hôpital des Enfants.....	127
Tableau 15 : Synthèse des mesures de sécurisation mises en place, en cours de réalisation et prévues pour chaque médicament/classe thérapeutique à risque	134

LISTE DES ABREVIATIONS

AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
ANAP	Agence Nationale d'Appui à la Performance des établissements de santé et médico-sociaux
ANSM	Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
ARS	Agence Régionale de Santé
ATC	Anatomique, Thérapeutique et Chimique
ATU	Autorisation Temporaire d'Utilisation
BCMA	« <i>Bar Code Medication Administration</i> » ou Administration des médicaments à l'aide de code-barres
CBUMPP	Contrat de Bon Usage des Médicaments et des Produits et Prestations
CDM	Circuit du Médicament
CHU	Centre Hospitalier Universitaire
CoMéDiMS	Commission du Médicament et des Dispositifs Médicaux Stériles
DCI	Dénomination Commune Internationale
DGOS	Direction Générale de l'Offre de Soins
DNAC	Délivrance Nominative Automatisée Centralisée
EI	Effet Indésirable
EIG	Evènement Iatrogène Grave
EIM	Evènement Iatrogène Médicamenteux
EM	Erreur Médicamenteuse
ENEIS	Enquête Nationale sur les Evènements Indésirables liés aux Soins
ES	Etablissement de Santé
HAS	Haute Autorité de Santé
HPST	loi Hôpital et relative aux Patients, à la Santé et aux Territoires
IGAS	Inspection Générale des Affaires Sociales
IP	Intervention Pharmaceutique
ISMP	Institute for Safe Medication Practices
KCl	Chlorure de potassium
MAR	Médicament A Risque
NaCl	Chlorure de sodium
NCCMERP	« <i>National Coordinating Council for Medication Error Reporting and Prevention</i> » ou Conseil de coordination national de déclaration et de prévention des erreurs médicamenteuses

OMÉDIT	Observatoire des Médicaments, des Dispositifs médicaux et de l'Innovation Thérapeutique
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
PECM	Prise En Charge Médicamenteuse
PUI	Pharmacie à Usage Intérieur
SFPC	Société Française de Pharmacie Clinique
SMC	Service Médico-Chirurgical
SMQ	Systeme Management de la Qualité
US	Unité de Soins

Introduction

La problématique des erreurs médicamenteuses a longtemps été un sujet sensible dans le domaine de la santé.

A partir des années 1990, différentes études ont été menées et ont fait prendre conscience des risques liés à la prise en charge médicamenteuse des patients et notamment du caractère évitable des erreurs médicamenteuses. Ces dernières revêtent d'autant plus d'importance qu'elles peuvent entraîner des conséquences cliniques graves chez les patients. Le cas médiatisé du décès d'un enfant de trois ans ayant reçu par erreur une perfusion contenant du chlorure de magnésium au lieu de sérum glucosé en décembre 2008 dans un hôpital en est un exemple.

Dans ce contexte, la gestion du risque iatrogène médicamenteux en milieu hospitalier est devenue une préoccupation grandissante des pouvoirs publics mais aussi des centres hospitaliers. C'est ainsi que la sécurisation de la prise en charge médicamenteuse du patient au sein des établissements de santé représente un enjeu majeur de la politique nationale de santé publique depuis ces dernières décennies. L'ensemble des démarches de sécurisation entreprises présentent un objectif commun : l'amélioration continue de la qualité et de la sécurité des soins.

Récemment, le cadre réglementaire a introduit la notion de priorisation des mesures de sécurisation de la prise en charge médicamenteuse sur des situations spécifiques, telles que les patients à risque et les médicaments à risque.

C'est dans ce contexte que le Centre Hospitalier Universitaire de Toulouse a entrepris la démarche institutionnelle de sécurisation du circuit des médicaments à risque sous l'égide de la Commission du Médicament et des Dispositifs Médicaux Stériles. Le travail mené au niveau du pôle Enfants s'inscrit dans la continuité de ce projet.

L'objectif de notre travail a été d'établir une liste de médicaments à risque applicable à l'échelle de l'établissement ainsi qu'une liste spécifique à la population pédiatrique afin de mettre en place, dans un deuxième temps, un plan d'actions visant à sécuriser leur circuit.

Nous exposerons, dans une première partie, les données générales sur le contexte de ce projet et les médicaments à risque. Une seconde partie présentera notre travail.

Partie I :
**La prévention de l'iatrogénie médicamenteuse évitable et la
problématique des populations et des médicaments à risque dans
la sécurisation de la prise en charge médicamenteuse du patient**

I. Contexte

A. L'iatrogénie médicamenteuse : un problème de santé publique

1. Définitions

Le terme « iatrogénie » provient du grec : « *iatros* » et « *genos* » qui signifient respectivement « médecin » et « origine, causes ». Au sens premier, l'iatrogénie désigne ainsi « ce qui est provoqué par le médecin » [1].

En 1996, la Conférence Nationale de Santé a défini l'iatrogénie, comme étant « *toute pathogénie d'origine médicale au sens large, compte tenu de l'état de l'art à un moment donné, qui ne préjuge en rien d'une erreur, d'une faute ou d'une négligence* » [2]. Cette définition a l'avantage de ne pas limiter le champ de l'iatrogénie au seul domaine des médicaments. Les incidents peuvent tout aussi bien être provoqués par des médicaments, des interventions chirurgicales ou médicales que par une mauvaise coordination dans la prise en charge du patient. En revanche, l'expression de « pathogénie d'origine médicale » reste trop restrictive.

Le Haut Comité de la Santé Publique définit la même année le mot « iatrogène », comme « *toute conséquence indésirable ou négative sur l'état de santé individuel ou collectif, de tout acte ou mesure, pratiqué ou prescrit par un professionnel de santé et qui vise à préserver, améliorer ou rétablir la santé* » [3].

On distingue deux composantes à l'iatrogénie : d'une part, l'iatrogénie non médicamenteuse liée aux activités de soins et d'autre part, l'iatrogénie médicamenteuse. C'est cette dernière composante qui sera par la suite abordée.

L'iatrogénie médicamenteuse est définie comme tout incident résultant de l'utilisation d'un médicament [4] ou de l'intervention d'un professionnel de santé relative à un médicament. Elle peut être à l'origine ou non d'un évènement iatrogène médicamenteux (EIM) [5].

Les EIM correspondent à des « *dommages survenant chez le patient, liés à sa prise en charge médicamenteuse ou résultant de soins inadaptés ou d'un déficit de soins. Ils peuvent se traduire par l'aggravation d'une pathologie existante, l'absence d'amélioration attendue de l'état de santé, l'altération d'une fonction de l'organisme, la survenue d'une pathologie nouvelle ou d'une réaction nocive due à la prise d'un médicament* ». Cette définition exclut les cas d'abus médicamenteux, à savoir les intoxications accidentelles ou criminelles et les tentatives d'autolyse médicamenteuses [6].

Les EIM peuvent être classés en catégories distinctes en fonction de leur caractère évitable ou non [7].

a. Les évènements iatrogènes médicamenteux inévitables

Les EIM inévitables concernent les effets indésirables (EI). Ils sont en lien avec la pharmacologie même du médicament.

En 1969, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) définit un EI médicamenteux comme «*toute réaction à un médicament néfaste et non recherchée survenant à des doses utilisées chez l'homme, à des fins de prophylaxie, de diagnostic ou de traitement* ». Cette définition exclut les intoxications volontaires ou accidentelles et les toxicomanies [8].

La définition française du terme « effet indésirable » reprend celle de l'OMS mais en y incluant la notion de mésusage. En effet, selon l'article R.5121-153 du Code de la Santé Publique, le décret n°2004-99 du 29 janvier 2004 relatif à la pharmacovigilance et l'arrêté du 28 avril 2005 relatif aux bonnes pratiques de pharmacovigilance [9],[10],[11], un EI est « *une réaction nocive et non voulue, se produisant aux posologies normalement utilisées chez l'homme pour la prophylaxie, le diagnostic ou le traitement d'une maladie ou pour la restauration, la correction ou la modification d'une fonction physiologique, ou résultant d'un mésusage du médicament ou du produit* ».

Le dictionnaire français de l'erreur médicamenteuse, créé sous l'égide de la Société Française de Pharmacie Clinique (SFPC) reprend également les termes existants et relatifs aux médicaments et à leurs effets sur le patient [12] :

- EI Grave d'un médicament : « *Un effet indésirable létal, ou susceptible de mettre la vie en danger, ou entraînant une invalidité ou une incapacité importante ou durable, ou provoquant ou prolongeant une hospitalisation, ou se manifestant par une anomalie ou une malformation congénitale (article R.5121-153 du Code la Santé Publique, mis en conformité à la Directive 2000/38/CE du 5 juin 2000 par le décret n°2004-99 du 29 janvier 2004 relatif à la pharmacovigilance).* »
- EI Attendu : « *Manifestation nocive, non désirée, attribuée, à un médicament, survenant chez certains malades, dont cette survenue est a priori en rapport avec une propriété pharmacologique connue du principe actif.* »
- EI Inattendu d'un médicament : « *Effet indésirable dont la nature, la sévérité ou l'évolution ne correspondent pas aux informations contenues dans le résumé des*

caractéristiques du produit mentionnés à l'article R.5128 (article R.5121-153 du Code la Santé Publique). »

- Mésusage : *« Utilisation non conforme aux recommandations du résumé des caractéristiques du produit (RCP) mentionné à l'article R.5121-21 du Code la Santé Publique. Par exemple, l'usage détourné n'est qu'une forme de mésusage parmi d'autres. Cependant, il est déconseillé d'utiliser ce terme, propre aux structures de pharmacovigilance, pour décrire une erreur médicamenteuse afin d'éviter toute confusion. »*

b. Les évènements iatrogènes médicamenteux évitables

Ces phénomènes évitables sont caractérisés par la survenue d'erreurs médicamenteuses (EM) ayant ou non des conséquences cliniques sur le patient.

Pour la SFPC, l'EM est par définition évitable car il s'agit d'un *« écart par rapport à ce qui aurait dû être fait au cours de la prise en charge médicamenteuse du patient »*. Il peut s'agir de *« l'omission ou de la réalisation non intentionnelle d'un acte relatif à un médicament, qui peut être à l'origine d'un risque ou d'un évènement indésirable pour le patient »* [12].

L'erreur médicamenteuse a également été définie par l'institution coordinatrice du système de déclaration des EM aux Etats-Unis, le *« National Coordinating Council for Medication Error Reporting and Prevention »* (NCCMERP) [13].

Cette classification des EIM peut être résumée de manière schématique (**Figure 1**).

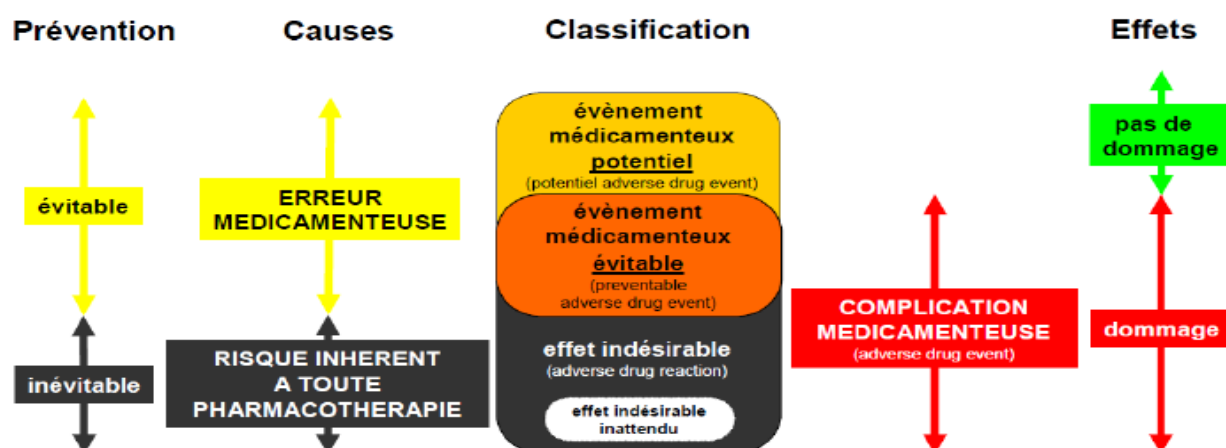


Figure 1 : Classification des évènements iatrogènes médicamenteux [14]

2. L'iatrogénie médicamenteuse en chiffres

Les études sur l'iatrogénie médicamenteuse ont initialement porté sur les EI et ont été entreprises par le secteur de la pharmacovigilance [15], [16].

La publication d'articles sur l'iatrogénie médicamenteuse évitable est finalement assez récente.

a. Les études en France

Dès le début des années 1990, des rapports sur les effets indésirables médicamenteux ont été publiés [16–19].

Les deux études considérées à l'heure actuelle comme les données de référence sont représentées par les Enquêtes Nationales sur les Evènements Indésirables liés aux Soins 1 et 2 (ENEIS). Ces dernières ont été réalisées respectivement en 2004 et 2009 dans des établissements de santé (ES) et ont permis de mettre en évidence l'iatrogénie médicamenteuse évitable au cours de l'hospitalisation [20], [21]. De manière plus générale, un constat a été dressé quant à la fréquence et à l'évitabilité des évènements iatrogènes. Un événement

évitable a été défini comme « un événement qui ne serait pas survenu si les soins avaient été conformes à la prise en charge considérée comme satisfaisante ».

L'étude ENEIS de 2009 a confirmé les résultats publiés en 2004 avec une augmentation des évènements iatrogènes graves (EIG) favorisés par la fragilité du patient.

Au total, en 2009, sur 31 663 journées d'hospitalisation observées, 374 EIG ont été recensés, dont 160 à l'origine d'une hospitalisation et 214 survenus pendant l'hospitalisation. Parmi ces 374 EIG, 177 ont été considérés comme évitables, soit 47%.

Parmi les EIG survenus en cours d'hospitalisation, on estime que 6.2 EIG surviennent pour 1000 journées d'hospitalisation, ce qui correspond à l'apparition d'un EIG tous les 5 jours dans un service de 30 lits. Quatre vingt sept des 214 EIG ont été identifiés « évitables », soit 2.6 pour 1000 journées d'hospitalisation, parmi lesquels les produits de santé (médicaments et dispositifs médicaux) sont impliqués dans plus de 40% des cas.

Par extrapolation, l'enquête de 2009 a estimé qu'entre 275 000 et 395 000 EIG par an sont survenus pendant l'hospitalisation. Pour les EIG associés aux produits de santé en particulier, le nombre annuel s'élèverait entre 90 000 et 175 000 EIG, dont un tiers serait évitable.

Par ailleurs, concernant l'impact économique, le coût moyen de prise en charge, en France, d'un EIM a été estimé dans un rapport de 2004 à 4150 euros, principalement en raison de l'augmentation de la durée moyenne du séjour [22], [23].

b. Les études à l'étranger

Au début des années 1990 aux Etats-Unis, Leape *et al.* ont mis en évidence que 3.7% des patients admis à l'hôpital dans l'Etat de New York ont subi un évènement iatrogène consécutif à la prise en charge médicale. Selon cette revue rétrospective de 30 195 dossiers, les médicaments seraient la cause de 19% des évènements iatrogènes, suivis par les infections des plaies (14%) et des complications techniques (13%) [24].

Selon une étude menée dans des services d'hospitalisation adulte en 1993, Bates *et al.* ont mis en évidence le fait que 56% des EIM identifiés étaient évitables [4].

En 1994, une méta-analyse a révélé que 2 216 000 patients avaient été hospitalisés pour un EIM grave. Parmi ces patients, 106 000 sont décédés suite à cet EIM, l'iatrogénie médicamenteuse représentant la quatrième cause de décès après les maladies cardiovasculaires, les cancers et les accidents vasculaires cérébraux [25].

En 1999, le rapport de l'« *Institute of Medicine of the National Academies* » intitulé « *To Err is Human : Building a Safer Health System* » a révélé que 3% des patients admis à l'hôpital

subissaient un évènement iatrogène c'est-à-dire un préjudice significatif, temporaire ou définitif, consécutif à la prise en charge médicale [26]. La proportion de préjudices évitables consécutifs à une « erreur » représentait à peu près la moitié de ces évènements. En extrapolant aux Etats-Unis, environ 44 000 à 98 000 personnes décèderaient chaque année à la suite d'une erreur médicale évitable. Ce chiffre a été contesté mais les professionnels de santé ont reconnu que cela représentait un réel problème de santé publique [27].

En Angleterre, le département ministériel de la santé nommé « *Department of Health* » a publié des données similaires à celles des Etats-Unis sur les EM et a rédigé un livre intitulé « *An Organization with a Memory* » [28]. Cet organisme a indiqué que chaque année 400 personnes souffrent de graves séquelles voire décèdent suite à la survenue d'EIM.

c. Les limites de ces études

Les méthodologies employées dans chacune de ces études sont variables : études observationnelles, déclarations spontanées d'EM, revues de dossiers médicaux et infirmiers, rapport d'erreur anonyme, utilisation du système d'information ou encore détection des erreurs par la méthode d'audit ciblé. Par ailleurs, on s'aperçoit que les erreurs en lien avec l'utilisation des médicaments sont imparfaitement connues et qu'il existe d'importantes lacunes quant à la détection de ces erreurs [29], [30].

A la lecture de certains articles, on constate une distinction parfois peu claire entre les notions d'EI, d'EM et d'EIM ainsi qu'un défaut de précision des différents critères d'inclusion et d'exclusion des études.

La diversité des processus de PECM au sein des différents ES ne permet pas une transposition aisée des résultats d'une publication à une autre.

Ce constat effectué, il apparaît nécessaire d'identifier les principales caractéristiques des EM afin de mettre en place des stratégies de maîtrise du risque adaptées.

3. Caractéristiques des erreurs médicamenteuses

a. Selon le degré de réalisation

En fonction du degré de réalisation, une erreur médicamenteuse peut ainsi être définie comme [12] :

- avérée : « *erreur médicamenteuse qui s'est effectivement produite et est parvenue jusqu'au patient sans avoir été interceptée* »,
- potentielle : « *erreur médicamenteuse détectée et interceptée par un professionnel de santé, un patient ou son entourage avant l'administration du médicament au patient* »,
- latente (risque d'erreur) : s'il s'agit d'une observation témoignant d'un danger potentiel pour le patient, « *pressions à l'erreur par insuffisance de conception et d'organisation du système* ».

b. Selon les causes de survenue [20], [31], [32]

Une EM survient suite à des causes dites proximales ou immédiates. Elles sont le plus souvent le fait d'actions d'un individu. Néanmoins, les EM ne résultent jamais des seules erreurs humaines mais de la succession de multiples causes ou facteurs favorisants. Ces causes plus profondes sont encore appelées « systémiques » ou « latentes ».

➤ **Facteurs individuels**

Ces derniers sont représentés par les facteurs liés au patient et son comportement face à sa pathologie et son traitement mais aussi par les facteurs liés au professionnel de santé. Cela comprend :

- une insuffisance d'échange d'informations entre le professionnel de santé et le patient,
- des connaissances théoriques insuffisantes des professionnels,
- une mauvaise disposition physique et mentale,
- un défaut d'aptitude des professionnels.

➤ **Facteurs liés à l'équipe**

Un défaut de communication interne, une collaboration insuffisante entre les soignants, un conflit ou une mauvaise ambiance au sein de l'équipe peuvent favoriser la survenue d'EM.

➤ **Facteurs liés aux tâches à accomplir**

Une méconnaissance des protocoles, une planification des tâches non adaptée et un défaut d'accessibilité de l'information représentent autant de facteurs susceptibles d'engendrer des EM.

➤ **Facteurs concernant l'environnement**

Parmi les facteurs liés à l'environnement, figurent une charge de travail trop importante, des conditions de travail difficiles, des locaux inadaptés mais aussi la mise à disposition de fournitures ou d'équipements défectueux.

Les interruptions et distractions fréquentes peuvent également être sources d'erreurs. Dans une étude évaluant l'augmentation potentielle du risque d'erreur en lien avec des interruptions pendant l'administration des médicaments, 4271 administrations de médicaments à 720 patients ont été analysées. Seules 20 % d'entre elles se sont déroulées sans aucune erreur et plus de 53% des procédures d'administration ont été interrompues. À chaque interruption, les risques d'échec de procédure et/ou d'erreur clinique augmentent d'environ 12 % et la gravité des erreurs augmente avec la fréquence des interruptions lors de l'administration d'un seul médicament [33].

➤ **Facteurs concernant l'organisation**

Une gestion du personnel inadéquate, une mauvaise définition des responsabilités et un défaut de coordination entre les services sont susceptibles de conditionner la survenue d'EM.

Manias *et al.* ont mis en exergue le fait qu'un nombre élevé de transfert de patients représente un facteur de risque de survenue d'EM au niveau des étapes de prescription et d'administration des médicaments en raison d'une mauvaise coordination entre les différents secteurs [34].

➤ **Facteurs liés au contexte institutionnel**

Parmi ces facteurs, on distingue des contraintes financières au niveau de l'hôpital mais aussi une absence de culture de signalement des situations dangereuses.

➤ **Facteurs liés au médicament**

Outre le fait que l'erreur puisse trouver sa source dans l'organisation systémique de la PECM, l'arrêté du 6 avril 2011 insiste également sur le fait que « *l'erreur peut trouver sa source dans une mauvaise conception du médicament et de l'information qui lui est relative (confusion de dénomination, conditionnement inadapté, problème d'étiquetage ou de notice d'information, etc.)* » [35].

c. Selon le type de l'erreur

De nombreuses publications font référence aux différents types d'EM. La Haute Autorité de Santé (HAS) a présenté une synthèse de ces différentes catégories en s'appuyant sur des données bibliographiques [36] :

- erreur d'omission,
- erreur de doses,
- erreur de produit,
- erreur de forme galénique,
- erreur de technique d'administration,
- erreur de voie,
- erreur de débit,
- erreur de durée d'administration,
- erreur de moment,
- erreur de patient,
- périmés, détérioration.

En 2009, un bilan des EM rapportées au niveau de la base nationale de signalement des EM dénommée « guichet des erreurs médicamenteuses » de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) a été réalisé [37]. Ce dernier fait état d'un nombre de déclarations d'EM ayant été multiplié par cinq en quatre ans. Les cas déclarés d'erreurs de posologie ou de concentration, de médicament et de voie d'administration

augmentent chaque année. Finalement, les erreurs de posologie ou de concentration et de médicament représentent près de 70% des EM déclarées (**Figure 2**).

	2005	2006	2007	2008	Total	Soit en %	
A Erreur d'omission	0	0	0	1	1	0,1	
B Erreur de dosage	10	13	19	12	54	7,3	
C Erreur de posologie ou de concentration	7	39	53	106	205	27,7	
D Erreur de médicament	28	77	62	143	310	41,8	
E Erreur de forme galénique	0	3	2	0	5	0,7	
F Erreur de technique d'administration	2	4	7	5	18	2,4	
G Erreur de voie d'administration	2	8	8	23	41	5,5	
H Erreur de débit d'administration	0	1	6	6	13	1,8	
I Erreur de durée d'administration	0	0	1	3	4	0,5	
J Erreur de moment d'administration	0	0	4	3	7	0,9	
K Erreur de patient	0	5	2	4	11	1,5	
L Erreur de suivi thérapeutique et clinique	5	4	1	0	10	1,3	
M Médicament périmé ou détérioré	3	0	1	2	6	0,8	
Autre	Erreur de technique de préparation	3	1	8	3	15	2,0
	Ne sait pas	1	5	8	1	15	2,0
	Autre	0	14	0	12	26	3,5
Total	61	170	186	324	741	100	

Figure 2 : Répartition des types d'erreurs médicamenteuses déclarées au niveau du guichet des erreurs médicamenteuses de l'ANSM

d. Selon l'étape de survenue dans la prise en charge médicamenteuse

Un des objectifs primordiaux de la Prise En Charge Médicamenteuse (PECM) du patient est de garantir la règle des « 5B », comme mentionné dans l'outil de la HAS [36] : *« l'administration du Bon médicament, à la Bonne dose, selon la Bonne voie, au Bon patient et au Bon moment »*.

La PECM, expression à connotation clinique plutôt que logistique, est souvent préférée à la dénomination « circuit du médicament (CDM) ». Il s'agit d'un processus complexe combinant des étapes pluridisciplinaires et interdépendantes décrites dans l'arrêté du 6 avril 2011 [35] (**Figure 3**).

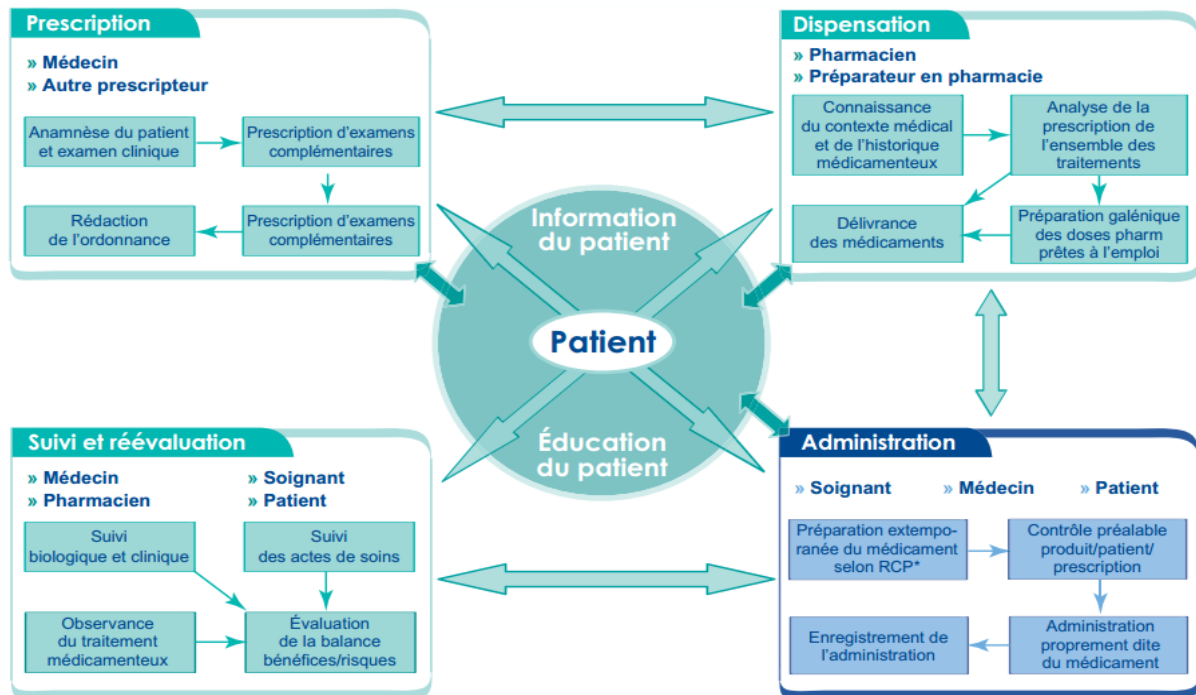


Figure 3 : Macroprocessus de la prise en charge médicamenteuse [36]

Chaque étape peut être source d'erreurs potentielles [12], [38] :

- la prescription (y compris la gestion du traitement personnel du patient à l'admission et la prescription de sortie),
- l'analyse pharmaceutique,
- l'approvisionnement, avec en amont les procédures de référencement des médicaments,
- la délivrance des médicaments avec la préparation éventuelle des doses,
- l'information du patient,
- le transport,
- la détention et le stockage dans les unités de soins (US),
- l'administration,
- la surveillance du patient.

La complexité de ce processus s'explique par :

- la diversité des pathologies, leur degré d'urgence, leur gravité couplée à la diversité des thérapeutiques et aux terrains des patients,
- l'intervention de différents acteurs de santé : le médecin prescripteur, le pharmacien dispensateur, l'infirmier qui administre le médicament et enfin le patient qui doit être informé sur son traitement,
- les flux importants de produits et d'informations.

La répartition des EM en fonction des différentes étapes de la PECM est variable selon les publications.

En 1995, dans une étude menée par Bates *et al.* [5], les erreurs à l'origine d'EIM évitables prenaient leur source lors des étapes de prescription (56%) et d'administration (34%) mais également pour une plus faible part lors de la retranscription (6%) et de la dispensation (4%). Les étapes de prescription et d'administration représentent également les deux étapes critiques dans d'autres publications [29], [32].

En juillet 2008, le rapport de l'étude de la Mission nationale d'Expertise et d'Audit Hospitaliers confirme ces données [39].

e. Selon la gravité des conséquences cliniques pour le patient

Les EM sont souvent classées selon la gravité des conséquences cliniques qu'elles entraînent. La classification du NCCMERP est considérée comme la référence (Tableau 1).

Tableau 1 : Echelle de gravité selon le « National Coordinating Council for Medication Error Reporting and Prevention »

Pas d'erreur	Catégorie A	Circonstances ou événements susceptible de provoquer une erreur.
Erreur, pas de dommages	Catégorie B	Une erreur est survenue mais elle n'a pas atteint le patient.
	Catégorie C	Une erreur a atteint le patient mais sans dommage pour lui.
	Catégorie D	Une erreur s'est produite et a provoqué une surveillance accrue pour le patient mais sans dommage pour celui-ci.
Erreur, dommages	Catégorie E	Une erreur s'est produite et a motivé un traitement ou une intervention en provoquant un préjudice temporaire au patient.
	Catégorie F	Une erreur s'est produite en entraînant ou en prolongeant un séjour hospitalier et en provoquant un préjudice temporaire au patient.
	Catégorie G	Une erreur s'est produite et a provoqué un préjudice permanent au patient.
	Catégorie H	Une erreur s'est produite et a provoqué un accident mettant en jeu le pronostic vital du patient.
Erreur, décès	Catégorie I	Une erreur s'est produite et a provoqué le décès du patient.

Selon cette classification, les catégories E à I constituent véritablement des EIM.

B. Prévenir l'iatrogénie médicamenteuse évitable

1. Contexte réglementaire et outils d'aide à la mise en œuvre et de surveillance des erreurs médicamenteuses

a. Cadre réglementaire national

Depuis la Conférence Nationale de Santé de septembre 1996, la réduction de l'iatrogénie médicamenteuse évitable est devenue l'un des dix objectifs prioritaires de santé publique [40].

Le décret n°97-311 du 7 avril 1997 promeut le développement d'une démarche d'amélioration continue de la qualité et de la sécurité des soins délivrés aux patients dans les ES [41].

Le décret 2000-1316 du 26 décembre 2000 relatif aux pharmacies à usage intérieur (PUI) et modifiant le code de la santé publique a inscrit la lutte contre l'iatrogénie médicamenteuse dans les missions de la Commission du Médicament et des Dispositifs Médicaux Stériles (CoMéDiMS) [42]. Diminuer le taux d'EM par l'instauration d'un système d'assurance qualité de la PECM représente un des objectifs fixés.

La loi n°2004-806 de santé publique du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique inscrit la prévention et la réduction de l'iatrogénie médicamenteuse comme une priorité de santé publique [43].

L'article L.162-22-7 [44] et les articles D.162-9 [45] et suivants du code de la sécurité sociale définissant le Contrat de Bon Usage des Médicaments et des Produits et Prestations (CBUMPP) ont pour finalité l'harmonisation et la sécurisation des pratiques. Le décret 2005-1023 du 24 août 2005 [46] en définit les modalités, engageant les ES à sécuriser le CDM.

Les concepts d'iatrogénie médicamenteuse, d'assurance qualité et de sécurisation du CDM apparaissent ainsi étroitement liés.

La loi n°2009-879 du 21 juillet 2009 portant réforme de l'hôpital et relative aux patients, à la santé et aux territoires (HPST) stipule que les ES doivent définir et mettre en œuvre une

politique d'amélioration continue de la qualité et de la sécurité des soins et de gestion des risques [47].

Le décret n° 2010-1408 du 12 novembre 2010 s'intéresse à la lutte contre les événements indésirables associés aux soins dans les ES, mettant en avant la nécessité d'une analyse approfondie des causes des événements indésirables associés aux soins [48]. L'Instruction n°DGOS/PF2/2012/352 du 28 septembre 2012, relative à l'organisation de retours d'expérience dans le cadre de la gestion des risques associés aux soins et de la sécurisation de la PECM en ES, permet d'accompagner les ES dans la mise oeuvre de démarches de retour d'expérience [49]. Le retour d'expérience constitue une des exigences de la certification des ES.

L'arrêté du 6 avril 2011 relatif au management de la qualité de la prise en charge médicamenteuse et aux médicaments dans les ES décrit les exigences à mettre en oeuvre pour assurer la sécurité et la qualité de la PECM [35]. La circulaire N° DGOS/PF2/2012/72 du 14 février 2012 relative au management de la qualité de la PECM dans les ES a pour objet de présenter les actions prioritaires à mettre en oeuvre ainsi que les différents dispositifs d'accompagnement et d'évaluation relatifs à la mise en oeuvre du référentiel destiné à assurer la qualité de la PECM [50]. La circulaire N°DGOS/RH4/2012/206 du 22 mai 2012 relative aux axes et actions de formation nationales prioritaires à caractère pluriannuel, fait référence à la partie formation [51]. Les textes relatifs à la mise en place du développement professionnel continu ont été publiés en janvier 2012 et instaurent à compter de 2013, une nouvelle obligation annuelle de formation pour l'ensemble des professionnels de santé.

Ce cadre réglementaire peut être schématisé comme suit (**Figure 4**).

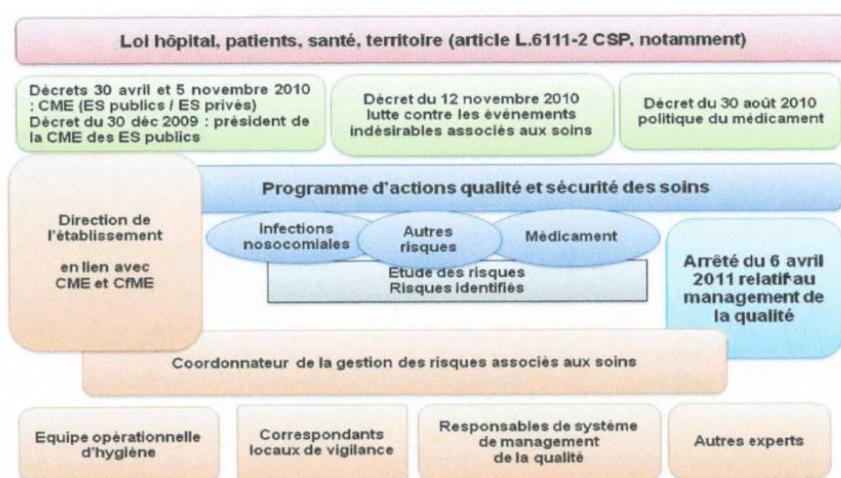


Figure 4 : Représentation schématique du cadre réglementaire de la sécurisation de la prise en charge médicamenteuse [52]

b. Outils d'aide à la mise en œuvre

i. Au niveau national

➤ **La certification des établissements de santé**

La certification est une procédure d'évaluation externe conduite sous l'égide de la HAS. Elle vise à assurer la sécurité et la qualité des soins donnés au malade et à promouvoir une politique de développement continu de la qualité au sein des ES. Elle concerne tous les ES publics et privés.

Le manuel de certification V2010 révisé en 2011, troisième version de la procédure de certification, a introduit le suivi d'indicateurs nationaux ainsi que 13 pratiques exigibles prioritaires pour lesquelles la HAS exprime des attentes renforcées. Sont alors considérés comme pratiques exigibles prioritaires, les critères 8f «Gestion des événements indésirables», 20a «Management de la prise en charge médicamenteuse du patient» et 20a bis «Prise en charge médicamenteuse du patient» [53].

La nouvelle procédure de certification V2014 a évolué. La HAS a choisi une approche par thématique. Parmi les orientations stratégiques de la certification V2014, figurent :

- renforcer la capacité de la certification à maîtriser les risques,
- renforcer l'effet de la certification sur le management de l'établissement et des secteurs d'activité,
- promouvoir la démarche d'amélioration de la qualité des établissements,
- poursuivre le développement des approches centrées sur le patient.

➤ **Le contrat de bon usage des médicaments et des produits et prestations**

Les nouvelles modalités du CBUMPP sont entrées en vigueur au 1^{er} janvier 2014, selon le décret n°2013-870 du 27 septembre 2013 [54]. Ce contrat, conclu entre le directeur de l'Agence Régionale de Santé (ARS), l'Assurance Maladie et le représentant légal de l'établissement, fixe les objectifs pluriannuels de l'ES en matière de bon usage et de sécurisation de la PECM et du circuit des dispositifs médicaux implantables.

Ce nouveau décret vise à harmoniser le CBUMPP avec les procédures d'élaboration de la liste des produits de santé remboursés en sus des prestations d'hospitalisation et à améliorer le pilotage national du dispositif avec la diffusion d'un contrat type intégrant des indicateurs nationaux et des indicateurs de suivi régionaux.

Des dispositifs et outils d'accompagnement et d'évaluation publiés par différentes structures sont également à la disposition des ES dans l'optique de les guider dans le processus de sécurisation de la PECM.

➤ **L'Observatoire des Médicaments, des Dispositifs médicaux et de l'Innovation Thérapeutique (OMéDiT)**

L'OMÉDIT, en lien avec l'ARS, assure une mission d'appui, d'évaluation et d'expertise scientifique.

Un de ses objectifs est de promouvoir le bon usage des médicaments et des dispositifs médicaux dans les ES mais aussi de renforcer la sécurité de la PECM. Pour cela, l'OMÉDIT apporte son soutien aux professionnels de santé pour la mise en œuvre d'une politique de bon usage efficiente et de gestion des risques liés aux produits de santé.

Cette structure mène également des actions de lutte contre l'iatrogénie médicamenteuse *via* des campagnes de sensibilisation et la définition de programmes d'actions en collaboration avec les ES.

➤ **L'Agence Nationale d'Appui à la Performance des établissements de santé et médico-sociaux (ANAP)**

Cette agence est chargée d'aider les ES à améliorer leur performance en identifiant les bonnes pratiques en matière notamment de gestion, d'organisation, de systèmes d'information par la conception et la diffusion d'outils et de services, l'évaluation, l'audit et l'expertise des projets.

L'ANAP a publié un outil d'auto-évaluation et de gestion des risques liés à la PECM au niveau des ES : « Inter diag Médicaments V2 » [55]. Cet outil permet d'établir une cartographie de maîtrise des risques de la PECM au niveau de chaque US. Un module de synthèse permettant de disposer d'une vision globale à l'échelle de l'établissement ou d'un échantillon d'US, est à disposition des ES afin de définir un plan d'action commun au niveau institutionnel.

➤ **La Haute Autorité de Santé**

Le guide « Mettre en oeuvre la gestion des risques associés aux soins en établissements de santé » vient compléter la réglementation mais aussi expliciter les exigences

de la certification des ES [56]. Il se décline en 12 axes d'actions thématiques et propose 34 fiches techniques illustrées.

Le guide « Outils de sécurisation et d'autoévaluation de l'administration des médicaments » décrit des mesures visant à prévenir la survenue des EM lors de l'administration des médicaments [36]. Ce guide propose un fil conducteur pédagogique s'appuyant sur la règle des « 5B ». Il est constitué de fiches repères qui permettent aux ES de prendre connaissance des recommandations avec des points clés et des outils.

➤ **La Direction Générale de l'Offre de Soins**

Le guide « Qualité de la prise en charge médicamenteuse – outils pour les établissements de santé » publié par la Direction Générale de l'Offre de Soins (DGOS) accompagne l'arrêté du 6 avril 2011 [52]. Il a été élaboré à partir des outils et bonnes pratiques existants, proposés par différentes institutions et opérateurs de santé nationaux et internationaux.

ii. Au niveau international

En 2006, le projet international « *High'5s*: Agir pour la sécurité des patients » a été lancé par l'Alliance mondiale pour la sécurité du patient de l'OMS [57]. Ce dernier réunit huit pays. « *High'5s* » fait référence à cinq solutions prioritaires à mettre en oeuvre pour réduire cinq problèmes de sécurité à haut risque. Les problèmes de sécurité retenus sont : les médicaments concentrés injectables, la sécurité de la prescription médicamenteuse aux points de transition du parcours de soins, la prévention des erreurs de site et de procédures en chirurgie, les erreurs de communication au cours du transfert des patients et la lutte contre les infections associées aux soins. En pratique, il s'agit de mettre en oeuvre des solutions standardisées et de mesurer leur impact au sein d'établissements volontaires dans les huit pays participants, pendant 5 ans. La France a rejoint « *High'5s* » pour deux de ces protocoles standardisés: « la prévention des erreurs de site et de procédure en chirurgie » et « la sécurité de la prescription médicamenteuse aux points de transition du parcours de soins ». C'est la HAS qui coordonne ce projet au niveau national.

c. Outils de signalement et de surveillance des erreurs médicamenteuses

En 2004, plusieurs éléments tels que les résultats de l'étude ENEIS, le contexte réglementaire ainsi que le décès accidentel d'un adolescent au début de l'automne survenu après l'injection d'une forte dose de morphine, ont amené l'ANSM à mettre en place en 2005 un guichet des erreurs médicamenteuses. Un des objectifs est de recueillir les signalements d'erreur ou de risque d'erreur liés à la présentation ou à la dénomination des médicaments et de coordonner la gestion des signalements susceptibles de présenter un risque.

Le champ d'intervention de ce guichet porte essentiellement sur les problématiques de défaut de conception du conditionnement, de dénomination, de présentation de l'étiquetage mais également d'information.

En parallèle, il existe le programme « Éviter l'Évitable » issu de l'expérience du Réseau Epidémiologique de l'Erreur Médicamenteuse. Dans ce cadre, le signalement est réalisé par l'intermédiaire du site internet « Prescrire » [58]. L'équipe de la revue analyse les erreurs et met en ligne la restitution des résultats. Ce système est réservé uniquement aux abonnés.

2. Sécuriser le processus de prise en charge médicamenteuse interne aux établissements de santé

La sécurisation de la PECM implique une démarche institutionnelle et pluridisciplinaire. La politique générale de la PECM de l'ES intègre non seulement la gestion des risques qui sera abordée par la suite mais aussi, *via* la CoMéDiMS, le référencement puis l'achat des médicaments et enfin l'organisation des modalités de fonctionnement de la PECM. Concernant ce dernier point, historiquement, dans le cadre du CBUMPP, les ES s'engagent à mettre en place plusieurs points :

- l'informatisation de la PECM et du circuit des dispositifs médicaux,
- le développement de la prescription et de la dispensation à délivrance nominative,
- la traçabilité, de la prescription à l'administration pour les médicaments ou à l'utilisation pour les dispositifs médicaux,
- le développement d'un système d'assurance de la qualité,
- la centralisation de la préparation, sous la responsabilité d'un pharmacien, des traitements anticancéreux.

a. Prescription

Le recours à la prescription informatisée en lien avec les bases de données médicamenteuses validées permet de sécuriser cette première étape de la PECM. Outre l'accès à ces bases qui en est facilité, l'informatisation permet la prescription de protocoles validés pré-renseignés, l'accès au livret thérapeutique de l'ES ainsi qu'à des guides de substitution.

De nombreuses études ont montré l'intérêt de l'informatisation de la prescription [59–62]. Les avantages soulignés sont multiples :

- l'amélioration de la qualité des prescriptions tant sur le plan réglementaire que pratique (lisibilité, exhaustivité),
- l'absence de retranscription par les soignants,
- l'accès facilité aux bases de données sur le médicament,
- la réduction de la survenue des EM...

Dans une étude menée par Potts *et al.*, l'informatisation a réduit de 2,2 à 1,3 le nombre d'EM potentielles et de 30,1 à 0,2 le nombre d'erreurs de prescription pour 100 prescriptions dans

une unité de réanimation pédiatrique [63]. Des données similaires ont été observées dans une étude menée dans des unités de réanimation pédiatrique [64].

Par ailleurs, pour certaines US non informatisées, il apparaît nécessaire de standardiser la prescription. Cela passe par :

- la standardisation des consignes de rédaction afin de garantir une prescription explicite et complète ne laissant pas de place à l'interprétation,
- la mise à disposition de protocoles thérapeutiques validés,
- le recours à un support unique de prescription médicale et d'enregistrement de l'administration des médicaments afin de supprimer toute retranscription.

Néanmoins, il convient de rester vigilant quant à l'apparition de nouveaux types d'erreurs en lien avec l'informatisation : on parle encore d'« e-iatrogénie ». Certains dysfonctionnements peuvent survenir tels que la saisie d'une mauvaise voie d'administration, des doublons de prescription ou encore une mauvaise sélection du dosage de certains médicaments [65].

Des études ont également mis en évidence des difficultés d'interfaçage entre les logiciels de prescription informatisée et de dispensation [66]. Il est donc primordial d'identifier ces nouvelles sources d'erreurs afin de les prévenir.

b. Dispensation

i. Analyse pharmaceutique et autres activités de pharmacie clinique

En parallèle, l'informatisation permet de faciliter l'accès aux prescriptions et donc l'analyse pharmaceutique. Le pharmacien peut ainsi avoir accès à l'ensemble des données médicamenteuses et clinico-biologiques nécessaires à son analyse et tracer ses interventions pharmaceutiques (IP) au niveau du dossier patient informatisé. L'analyse doit être réalisée sur trois niveaux : réglementaire, pharmacothérapeutique et clinique.

En 2011, le rapport de l'Inspection Générale des Affaires Sociales (IGAS) relatif au CDM à l'hôpital a mis en exergue l'importance des activités de pharmacie clinique dans la lutte contre l'iatrogénie médicamenteuse [67]. Ce rapport mentionne l'importance de la présence de l'équipe pharmaceutique dans les US. Leape *et al.* ont montré que la participation d'un pharmacien clinicien à la visite médicale dans une unité de soins intensifs permettait de

réduire le taux d'EM de 66% en le faisant passer de 10.4 EM à 3.5 EM pour 1000 journées d'hospitalisation [68].

Le rapport de l'Inspection Générale des Affaires Sociales précise également qu'il apparaît primordial de renforcer la continuité du parcours de soins aux points de transition thérapeutique, que ce soit à l'entrée ou en sortie d'hospitalisation.

Bond *et al.* ont mis en évidence que la réalisation d'un historique médicamenteux à l'admission était associé à une diminution du nombre d'EM ($p < 0.001$), certainement en raison de la mise en évidence rapide des EM [69].

Plus récemment, dans le cadre du programme « High'5s », le Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Nîmes s'est engagé dans une démarche de conciliation médicamenteuse. A l'entrée du patient à l'hôpital, le pharmacien clinicien réalise un bilan médicamenteux optimisé des traitements chroniques. Ceci consiste à recenser l'ensemble des traitements (nom, dosage, posologie, forme galénique et voie d'administration) pris régulièrement par le patient juste avant son hospitalisation. Ce recueil comprend aussi bien les médicaments prescrits que ceux pris dans le cadre d'une automédication. La prise en compte du bilan médicamenteux optimisé lors de la rédaction de l'ordonnance médicale à l'admission est ensuite vérifiée.

ii. Préparation des doses et délivrance

Concernant les étapes de préparation des doses et de délivrance, plusieurs possibilités s'offrent aux PUI selon les services et les ressources de l'ES. La HAS les classe par ordre croissant de sécurité [70] : délivrance globale, globalisée ou nominative.

La délivrance globale est caractérisée par la présence permanente d'une dotation de médicaments dans l'US.

Dans le cas de la délivrance globalisée, les médicaments sont délivrés à une US de manière globale en quantité correspondant aux besoins des patients pour une période donnée au vue des prescriptions. La préparation des doses unitaires est assurée par le soignant.

La délivrance nominative consiste à préparer les médicaments à la PUI et à les délivrer aux US en doses unitaires, par patient. Elle correspond à l'administration pour une période prédéterminée selon les organisations (journalière, hebdomadaire, bihebdomadaire, mensuel).

Le développement de l'informatisation des prescriptions permet le développement des délivrances individuelles nominatives après analyse pharmaceutique. La mise en place d'un tel mode de délivrance est un objectif à atteindre car il permet de limiter les spécialités inutilement stockées dans les services, parfois source d'erreurs.

De plus, des études témoignent d'une diminution de l'iatrogénie lorsque le processus de délivrance nominative est utilisé par rapport au processus de délivrance globale [71]. Ainsi, Fontan *et al.* ont mis en évidence, dans une étude menée à l'hôpital Robert Debré à Paris, une réduction significative des EM par l'association de la prescription informatisée à la délivrance individuelle *versus* la prescription papier combinée à la délivrance globale [72]. Le pourcentage d'EM était respectivement de 22,5% et de 29,3% ($p < 0,001$).

En revanche, le temps de préparation par la pharmacie des doses impose un délai entre la prescription et l'administration qui n'est pas compatible avec certaines organisations (services des urgences, réanimation). A défaut de pouvoir organiser une délivrance individuelle nominative de l'ensemble des prescriptions, l'ES doit prioriser les secteurs dans lesquels il souhaite développer cette activité. Cette dernière apparaît plus difficile à mettre en place en pédiatrie dans la mesure où de nombreux médicaments existent sous forme de solution buvable et que de nombreuses préparations doivent être réalisées.

Quel que soit le mode de délivrance, la mise à disposition des médicaments dans l'US doit permettre l'identification des doses jusqu'à l'administration au patient avec les mentions suivantes : nom, dosage, lot, péremption. Cependant, de nombreuses références ne sont pas conditionnées de façon unitaire par l'industrie pharmaceutique. Ceci contraint les PUI à modifier le conditionnement industriel. Ce reconditionnement par les PUI peut être une source d'erreurs en lien avec le processus de recopiage notamment. Au CHU de Toulouse, le risque d'erreur en délivrance nominative manuelle a été estimé à 1% [73].

Afin de réduire le plus possible le risque d'erreurs et d'augmenter la productivité de la délivrance, plusieurs solutions existent, soit centralisées à la PUI, soit décentralisées dans les services.

➤ **L'automatisation de la délivrance**

L'apport des nouvelles technologies permet l'automatisation de la délivrance globale au niveau de la pharmacie centrale à l'aide de robots adaptés au fonctionnement hospitalier ou de stockeurs rotatifs afin d'informatiser les stocks et de permettre de réaliser une distribution globalisée avec traçabilité des médicaments délivrés jusqu'au numéro de lot [74].

L'automatisation de la délivrance nominative nécessite l'informatisation de la prescription [74]. Dans les locaux de la PUI, un automate peut effectuer cette délivrance : on parle de

Délivrance Nominative Automatisée Centralisée (DNAC). Le recours à ce système permet de réduire le risque d'erreur de dispensation [75]. Dans le cas où la DNAC ne peut être réalisée, les services cliniques peuvent se doter d'armoires informatisées interfacées avec le système d'information, dites encore « sécurisées » [76].

➤ **La centralisation de la préparation des doses**

En ce qui concerne la préparation des doses par la PUI, hormis le reconditionnement des doses unitaires, le développement de la pharmacotechnie permet de sécuriser l'utilisation des anticancéreux et des mélanges de nutrition parentérale. Ce concept de CIVAS («*Centralized IntraVenous Additive Service*») est un service de la pharmacie visant à mettre à disposition des utilisateurs des solutions injectables prêtes à l'emploi. En effet, il existe un risque d'erreur important lors de la préparation des médicaments dans les US [77]. Les unités de reconstitution qui centralisent ces préparations disposent de logiciels qui permettent entre autre de sécuriser les différentes étapes de calcul.

iii. Informations et conseils nécessaires au bon usage du médicament

Le pharmacien met à disposition des US des informations et des conseils nécessaires au bon usage du médicament, en version papier ou dématérialisée :

- les conditions de conservation des médicaments,
- les durées de conservation après ouverture,
- la liste des comprimés et gélules à ne pas écraser ou ouvrir,
- les correspondances entre les dénominations communes internationales (DCI) et les noms de spécialités,
- les cahiers de surveillance spécifique...

c. Transport

L'étape de transport des médicaments, qu'elle soit manuelle (coursiers) ou automatisée (*via* des rails et des véhicules autoguidés) entre la PUI et les US, doit s'effectuer dans des conditions de sécurité et d'hygiène. Ceci présuppose un étiquetage rigoureux en amont, dans le but d'assurer un transport rapide pour les besoins urgents et les produits peu

stables et de certifier que le bon produit est livré en temps et en heure à la bonne US dans de bonnes conditions.

Une importance doit être accordée à la traçabilité afin de pouvoir identifier à tout moment le médicament et/ou le produit de santé entre la PUI et l'US mais également les personnes responsables du transport. Le recours au dispositif de lecture codes-barres peut s'avérer utile dans ce cadre.

d. Stockage

Les principaux enjeux d'un stockage de qualité sont : le bon médicament (risque de confusion), la bonne forme galénique, la bonne dose, la bonne concentration, au bon emplacement et dans de bonnes conditions de conservation [36].

Des procédures de gestion des stocks des médicaments et produits de santé ainsi que du traitement personnel du patient permettent de sécuriser cette étape.

Lors de la réception de la commande, le contrôle des médicaments représente la première barrière avant mise en stock dans l'US.

Par ailleurs, des dispositifs de rangement de taille adaptée doivent être mis à disposition des US de façon à séparer les médicaments de présentations similaires (formes galéniques, dosages...).

e. Administration

Plusieurs méthodes de sécurisation ont été développées autour du concept de « boucler la boucle ». Ce concept permet de mettre en lien, *via* l'informatisation de la PECM, les données de la prescription médicale aux données concernant la préparation du médicament par l'infirmier avant administration au patient [78–80].

Certains ES ont opté pour des armoires sécurisées décentralisées. Une fois la prescription informatisée rédigée, le logiciel interfacé avec l'armoire donne accès uniquement aux médicaments prescrits pour un patient donné. Il s'agit en réalité d'une simple délivrance contrôlée car le soignant peut très bien administrer les médicaments à un autre patient.

Afin de sécuriser l'étape d'administration, le concept de « *Bar Code Medication Administration* » (BCMA) ou Administration des médicaments à l'aide de code-barres est

déployé dans certains ES. Le soignant s'identifie préalablement sur le module administration du logiciel de prescription. Puis, il identifie le patient par lecture d'un code-barres : le logiciel sélectionne ainsi les prescriptions concernées. Enfin, le professionnel confronte chaque dose à administrer à la prescription informatisée en scannant à l'aide du lecteur code-barres, le code d'identification du médicament inscrit sur la dose. Si une discordance est constatée, le logiciel émet une alarme. Le soignant peut ensuite mentionner des commentaires sur les conditions de prise et valider de manière définitive les administrations.

L'efficacité de la technologie codes-barres pour prévenir les EM a été démontrée dans une étude publiée en 2010. Poon *et al.* ont analysé l'impact de la mise en place cette technologie dans un hôpital de Boston. Au cours de cette étude avant/après, la lecture codes-barres réalisée par le personnel infirmier au lit du malade a permis de réduire de 41.4% les erreurs d'administration des médicaments et de diminuer de 54.1% les EIM potentiellement graves [81].

La BCMA permet de contrôler la nature du médicament, mais ne représente pas un moyen de sécuriser les modalités de préparation et d'administration des médicaments.

Dans le cadre d'une approche globale de sécurisation de la PECM, l'utilisation de dispositifs permettant de sécuriser la dilution, la préparation et le paramétrage des pousse-seringues en fonction des données de la prescription peut apparaître utile. L'exemple des pompes à perfusion intelligentes ou « *smart-pumps* » avec logiciel intégré est régulièrement cité [82].

Le double contrôle de la préparation et de l'administration des médicaments représente également une des solutions. Il est peu utilisée car chronophage dans la pratique courante. Cette méthode peut cependant être choisie pour certains produits particulièrement à risque.

Finalement, le processus de sécurisation de la PECM peut être synthétisé comme suit (**Figure 5**).

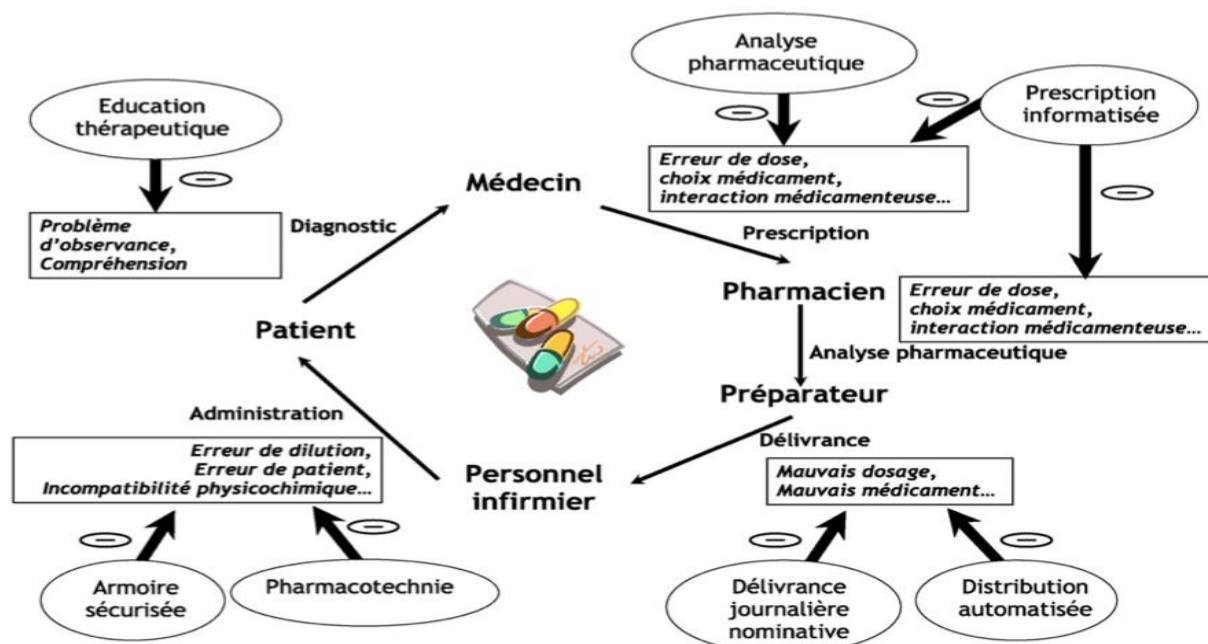


Figure 5 : La sécurisation de la prise en charge médicamenteuse du patient [83]

3. Mettre en place un processus d'assurance qualité et de gestion des risques

La prévention de l'iatrogénie médicamenteuse passe également par le développement d'un système d'assurance qualité et d'une culture de sécurité. Cette politique de management de la qualité et de gestion des risques, mentionnée dans l'arrêté du 6 avril 2011, doit s'inscrire dans la politique globale de lutte contre les événements indésirables associés aux soins et d'amélioration continue de la qualité et de la sécurité des soins.

D'une part, le système d'assurance qualité peut se matérialiser par la mise en place d'une gestion documentaire. La rédaction et la diffusion de procédures et de modes opératoires peuvent permettre ainsi de sécuriser les différentes étapes de la PECM.

D'autre part, la réalisation d'études de risques *a posteriori* et *a priori*, en identifiant des barrières de sécurité, concourt également à la sécurisation du processus de PECM.

La HAS a défini la démarche de gestion des risques *a posteriori* comme étant une «*démarche réactive ou corrective axée sur l'analyse rétrospective des événements indésirables et le traitement des causes identifiées* » [56]. La détection des EM suivie d'une analyse systémique et systématique des causes de manière pluridisciplinaire permet de mettre en oeuvre des

actions correctives afin de sécuriser les failles détectées dans le processus de PECM. Malheureusement, la sous-déclaration est souvent favorisée par le fait que les professionnels de santé craignent le jugement de leurs capacités professionnelles, les mesures disciplinaires, les poursuites judiciaires et la perte de temps liée à la déclaration [84].

La gestion des risques *a priori* est définie comme étant une «*démarche préventive axée sur l'analyse et la mise en œuvre de mesures susceptibles d'empêcher ou de limiter la survenue d'évènements indésirables*» [56]. La réalisation de cartographie des risques de la PECM dans les US avec l'outil «*Inter diag Médicaments V2* » mais également l'identification de médicaments à risque dans les ES représentent autant d'axes de travail pouvant s'intégrer dans cette démarche.

C. Les patients à risque

1. Définition

La notion de « patient à risque » est définie dans l'arrêté du 6 avril 2011 de la manière suivante : « *Il s'agit des patients les plus à risques d'événements indésirables médicamenteux, avec un risque accru d'intolérance ou de surdosage relevant de mécanismes notamment pharmacocinétiques et pharmacodynamiques (insuffisance rénale, insuffisance hépatique, enfants, nouveaux-nés et personnes âgées, femmes enceintes ou allaitantes...)* » [35].

Par ailleurs, le critère 19a « Prise en charge des patients appartenant à une population spécifique » du manuel de certification V2010 révisé en 2011 précise : « *La prise en charge de personnes appartenant à des groupes ou populations présentant une vulnérabilité et des risques particuliers nécessite une adaptation de l'organisation des établissements de santé. Le management d'un établissement de santé doit assurer la mise en place de politiques et d'organisations permettant de répondre aux besoins spécifiques de ces populations* » [85].

Cette approche concerne les personnes âgées, les patients porteurs de maladies chroniques, les enfants et adolescents, les personnes atteintes d'un handicap, les personnes démunies ainsi que les personnes détenues.

2. Cas particulier de la population pédiatrique

a. Données démographiques

Au 1er janvier 2014, la population des moins de 17 ans a été estimée par l'Institut National de la Statistique et des Etudes Economique à 14 609 468 enfants, représentant 22.2% de la population française [86].

L'augmentation du nombre de naissances laisse présager une poursuite de l'accroissement de la population infantile, alors que le nombre d'enfants en France augmente régulièrement depuis le milieu des années quatre-vingt-dix.

b. Le constat : l'iatrogénie médicamenteuse évitable dans la population pédiatrique

Les EM survenant en pédiatrie semblent ne pas être plus fréquentes que dans la population adulte [87].

Kaushal *et al.* ont comparé les résultats obtenus dans leur étude menée dans la population pédiatrique en 1999 [88] à ceux obtenus dans une étude menée dans la population adulte en 1992 [7], suivant la même méthodologie. Dans l'étude prospective menée en pédiatrie, sur 10 778 dossiers analysés, 616 EM ont été mises en évidence (5.7%) *versus* 530 EM détectées lors de l'analyse des 10 070 dossiers dans la population adulte (5.3%). Aucune différence significative n'a ainsi pu être mise en évidence entre les deux populations ($p=0.15$) [88]. En revanche, dans l'étude de Kaushal *et al.*, il a été montré que les EM étaient trois fois plus susceptibles d'être associées à un EIM potentiel évitable (1.1% *versus* 0.35% ; $p<0,001$) que chez l'adulte. Bien que les méthodologies soient superposables et qu'un médecin ait participé à ces deux études, il apparaît difficile de généraliser ce résultat dans la mesure où celles-ci ont été réalisées dans des ES différents. En outre, c'est dans le secteur de néonatalogie et tout particulièrement en réanimation néonatale que le risque d'EM est le plus élevé. L'unité néonatale de soins intensifs avait le taux le plus élevé d'EIM potentiels évitables (2,8% contre 0,78% en pédiatrie et 1,3% en réanimation pédiatrique). Ces données soulignent la vulnérabilité de cette sous-population pédiatrique.

Les résultats obtenus par Marino *et al.* dans plusieurs unités de néonatalogie et de soins intensifs confirment ce constat : la prévalence d'EM restait deux fois plus élevée et la prévalence d'EIM potentiels quatre fois plus élevée en néonatalogie que la moyenne pédiatrique [87].

c. Les facteurs de risques intrinsèques à cette population

i. *Evolution et développement de l'enfant*

En 2000, la Conférence Internationale sur l'Harmonisation a défini des classes d'âges relatives à la pédiatrie [89] :

- les prématurés (naissance avant 37 semaines d'aménorrhée),
- les nouveaux-nés à terme (0 à 27 jours),
- les nourrissons (28 jours à 23 mois),
- les enfants (2 à 11 ans),
- les adolescents (12 à 18 ans).

Les professionnels de santé qui travaillent en pédiatrie sont confrontés à une grande hétérogénéité de patients :

- âge variant de 1 jour à 18 ans,
- âge gestationnel des nouveaux-nés variant de 24 à 42 semaines,
- clairance à la créatinine pouvant osciller entre 10 et 200 mL/min,
- poids de 500 g voire moins évoluant jusqu'à plus de 60 kg...

Par ailleurs, les posologies sont souvent calculées en mg/kg ou en mg/m². Des différences pouvant aller jusqu'à un facteur 100 sont régulièrement constatées entre les doses utilisées chez le prématuré et l'adolescent. A titre d'exemple, la posologie du paracétamol est de 15mg/kg/prise par voie orale : chez un nouveau-né de 5kg, cela correspond à une dose de 75mg alors que chez l'adolescent de 60kg, la dose est de 1000 mg.

Les capacités de communication évoluent également au fil du temps. Les jeunes enfants ne disposent pas des mêmes facultés que la population adulte et ne peuvent, de ce fait, alerter en cas d'erreur [88].

ii. Modification des paramètres pharmacocinétiques des médicaments

La connaissance du devenir du médicament dans la population pédiatrique a réellement débuté au XX^{ème} siècle par celle de ses effets toxiques : tragédies du diéthylèneglycol dans un sirop de sulfanilamide et du thalidomide dans les années 1930 et 1960.

C'est donc la survenue d'accidents graves qui a permis d'attirer l'attention sur le fait que l'organisme des jeunes patients ne traitait pas les médicaments de la même manière que l'organisme d'un adulte [90].

Au cours de son évolution, les transformations physiologiques complexes perturbent considérablement les propriétés pharmacocinétiques du médicament. La pharmacocinétique correspond à l'influence de l'organisme sur le médicament : les modifications physiologiques portent sur toutes les étapes du devenir du médicament dans l'organisme, à savoir l'absorption du médicament, sa distribution, son métabolisme et son élimination [91]. La première année de vie est associée à des changements majeurs dans ces différents processus [92].

➤ **Absorption**

L'absorption du médicament correspond au processus par lequel le médicament inchangé passe de son site d'administration à la circulation générale. Plusieurs facteurs influencent cette étape au cours du temps [90].

Au niveau du tube digestif, l'absorption des médicaments est diminuée puisque affectée par une vidange gastrique lente et un péristaltisme faible et irrégulier chez le nouveau-né. Cette dernière augmente chez le nourrisson pour atteindre les valeurs adultes vers 6 à 8 mois. Par ailleurs, la sécrétion d'acide chlorhydrique dans l'estomac est quasi inexistante à 1 semaine tandis qu'elle atteint celle de l'adulte à partir de l'âge de 3 ans.

La voie intramusculaire reste aussi peu fiable du fait d'une absorption souvent réduite et aléatoire. Cette voie est généralement évitée chez l'enfant en raison du caractère douloureux de l'injection, hormis les vaccins pour lesquels cette voie est recommandée [90].

L'absorption par voie transcutanée quant à elle est très importante chez l'enfant, majorant ainsi le risque de toxicité. Pour une même posologie par kilogramme de poids corporel, elle

permet d'atteindre des taux plasmatiques très supérieurs à ceux de l'adulte en raison d'un rapport surface corporelle/poids plus important et de l'augmentation de l'hydratation de la couche cornée chez l'enfant [90]. Cette forte absorption cutanée explique des manifestations cliniques de surdosage après application de topiques tels que des gluco-corticoïdes (syndrome de Cushing, ralentissement de la croissance), des pansements alcoolisés (coma éthylique) ou encore des produits iodés (hypothyroïdie). Les facteurs de risque sus-cités mais également des mésusages, tels que l'application de trop grande quantité sur une surface corporelle relativement importante, d'un pansement occlusif ou une répétition abusive des applications sont souvent à l'origine de ces intoxications [90].

En revanche, lors de l'administration par voie rectale, l'absorption chez le nouveau-né, bien que variable, est proche de celle de l'adulte. Le recours à cette voie est utile en cas d'intolérance ou de refus d'une forme *per os*. Seuls les médicaments à large marge thérapeutique et à faible toxicité tels que les antipyrétiques peuvent être administrés par cette voie.

➤ **Distribution**

Concernant l'étape de distribution du médicament dans l'organisme, le volume de distribution est généralement augmenté chez le nouveau-né [90].

Ceci peut s'expliquer par la réduction de la concentration et de la liaison aux protéines plasmatiques (albumine et alpha-1-glycoprotéine acide) mais aussi par la compétition des acides gras non estérifiés et la bilirubinémie élevée en période néonatale. Il en résulte une augmentation de la fraction libre des médicaments. La sensibilité accrue du nouveau-né qui en découle peut se manifester par un ictère ou une aggravation d'un ictère déjà présent dont les conséquences peuvent être délétères pour le patient. Un déplacement de la bilirubine de ses sites de liaison par les médicaments prescrits (sulfamides, ceftriaxone) en est responsable. L'augmentation du volume hydrique entraîne une augmentation du volume de distribution. A la naissance, le nouveau-né présente un compartiment hydrique important, correspondant à 75 à 80% de son poids corporel total. Ce compartiment hydrique atteindra les valeurs adultes dès la première année de vie, soit 60% du poids total (**Figure 6**).

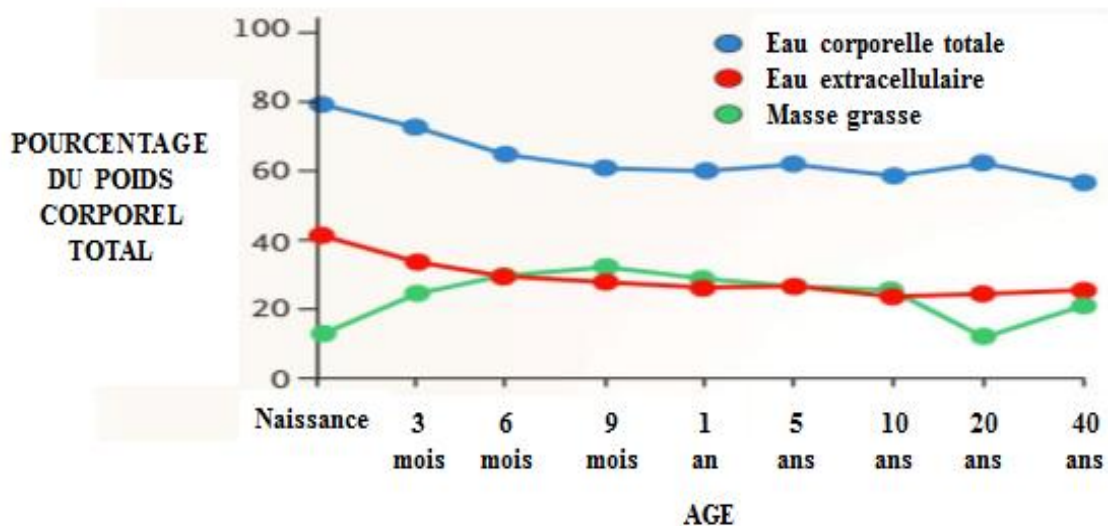


Figure 6 : Répartition des sites de distribution en fonction de l'âge [93]

Certains principes actifs comme la digoxine ou la pénicilline G se distribuent dans l'espace extracellulaire et présentent ainsi un volume de distribution plus grand que chez l'adulte, ce qui nécessite l'administration d'une dose par unité de poids corporel suffisamment importante afin qu'un pic plasmatique efficace puisse être atteint [94].

➤ **Métabolisme**

Les enzymes intervenant dans ce processus sont souvent immatures à la naissance [95]. L'immaturité des réactions de phase I de détoxification (cytochromes CYP 3A, 2C, 2D, 1A) et de phase II de solubilisation (glycuro-conjugaison, conjugaison au glutathion, acétylation, méthylation) a pour conséquence une diminution de la clairance et un allongement de la demi-vie d'élimination des médicaments (caféine, paracétamol, diazépam). Ceci explique la nécessité d'espacer les doses unitaires de certains médicaments en période néonatale.

En outre, certaines voies de métabolisation sont fonctionnelles et matures dès la naissance. C'est le cas de la sulfoconjugaison, qui paraît compenser le déficit en glucuroconjugaison pour des molécules métabolisées par les deux systèmes (paracétamol) [96].

La maturation du métabolisme est acquise à un âge variable selon les cytochromes. Après les premiers mois de vie, l'activité métabolique augmente progressivement chez le nourrisson pour dépasser celle de l'adulte. La clairance métabolique est plus élevée et la demi-vie est plus courte chez le nourrisson et le jeune enfant que chez l'adulte. Dans ce cas, il s'avère indispensable de rapprocher les doses unitaires de certains médicaments après la période

néonatale (caféine, diazépam, théophylline, carbamazépine, ciclosporine, digoxine...) [97]. L'âge de transition entre le statut d'hypométaboliseur en période néonatale et celui d'hypermétaboliseur du nourrisson ou de l'enfant est établi pour quelques médicaments (caféine vers deux mois d'âge post natal) [98].

➤ **Elimination**

L'élimination rénale des médicaments est souvent réduite chez le nouveau-né, mais la filtration glomérulaire et la sécrétion tubulaire augmentent rapidement par la suite [90]. La filtration glomérulaire à deux semaines de vie est comparable à celle de l'adulte. Néanmoins, il faut attendre environ deux mois pour que les mécanismes de transport tubulaire soient efficaces.

Le calcul de la clairance de la créatinine diffère de celui de l'adulte, et utilise la formule de Schwartz, excepté en néonatalogie [99] :

$$Cl \text{ (mL/min)} = k \times T / \text{Créat}_m$$

avec T, la taille en cm et Créat_m, la créatininémie en mg/dL

k est une constante qui varie suivant l'âge, ainsi :

- nourrissons de moins d'un an et de poids < 2,5 kg : k = 0,33
- nourrissons de moins d'un an : k = 0,45
- enfant de 2 à 13 ans : k = 0,55
- adolescente : k = 0,55
- adolescent : k = 0,7

iii. Modification des paramètres pharmacodynamiques des médicaments

Les propriétés pharmacodynamiques ne sont pas épargnées par les modifications physiologiques au cours du développement de l'enfant. La pharmacodynamie est définie comme l'influence du médicament sur l'organisme avec d'une part les effets thérapeutiques (efficacité) et d'autre part les effets indésirables (toxicité).

Tout comme les données pharmacocinétiques, les données pharmacodynamiques chez l'enfant sont peu nombreuses [100].

La variabilité pharmacodynamique chez l'enfant est liée à une immaturité de l'organe cible ayant des répercussions sur la réponse pharmacologique. Ceci peut être lié :

- soit à une variation du nombre de récepteurs,
- soit à une immaturité du couplage récepteur-effecteur [101].

Les particularités pharmacodynamiques sont quelquefois mises en exergue par la survenue d'effets indésirables. La sensibilité particulière des enfants à certains médicaments peut s'expliquer par les phénomènes de croissance et de maturation :

- retard de croissance favorisé par la prise de corticoïdes,
- épaissement des os longs et ossification prématurée des cartilages de conjugaison suspectés avec les rétinoïdes et les quinolones,
- dyschromie dentaire associée à la prise de tétracyclines,
- hypertension intracrânienne liée à la prise de vitamine A,
- retentissement sur le développement psychomoteur des antiépileptiques et des psychotropes.

Néanmoins, certains effets indésirables plus spécifiques en pédiatrie semblent moins évidents à expliquer: syndrome de Reye associé à l'aspirine, effets paradoxaux des benzodiazépines [102].

iv. Environnement

La prise en charge de l'enfant hospitalisé s'effectue généralement en présence des parents. Ces derniers représentant un véritable intermédiaire entre le prescripteur, les soignants et l'enfant [103].

Il peut arriver que cette présence soit source de difficultés. A titre d'exemple, la réalisation de gestes techniques sous le regard des parents peut représenter une complication pour les professionnels [104].

II. Médicaments à risque

A. Définition et contexte réglementaire

À l'étranger, les médicaments à risque (MAR), sont plus connus sous l'appellation « *High-Alert Medications* ».

Aux Etats-Unis, une définition a été proposée par l'« *Institute for Safe Medication Practices* » dénommé « Institut pour l'utilisation sécuritaire des médicaments » en français (ISMP). Il s'agit d'une organisation non gouvernementale à but non lucratif et ayant pour mission de garantir la qualité et la sécurité des soins. Les MAR sont des médicaments entraînant un risque plus élevé de causer des dommages aux patients lorsqu'ils sont mal utilisés [105]. Les erreurs mettant en cause ces médicaments ne sont pas forcément plus fréquentes qu'avec les autres médicaments mais leurs conséquences peuvent être dévastatrices pour les patients [106]. On entend par « conséquences graves » toute erreur potentiellement mortelle ou susceptible de mettre la vie en danger ou entraînant une invalidité ou une incapacité importante ou durable ou provoquant ou prolongeant une hospitalisation. Ils doivent être gérés spécifiquement des autres médicaments à toutes les étapes de la PECM.

En France, l'arrêté du 6 avril 2011 [35] définit les MAR comme des « *médicaments requérant une sécurisation de la prescription, de la dispensation, de la détention, du stockage, de l'administration et un suivi thérapeutique approprié, fondés sur le respect des données de référence afin d'éviter les erreurs pouvant avoir des conséquences graves sur la santé du patient (exemples : anticoagulants, antiarythmiques, agonistes adrénergiques par voie intraveineuse, digitaliques par voie intraveineuse, insuline, anticancéreux, solutions d'électrolytes concentrées). Il s'agit le plus souvent de médicaments à marge thérapeutique étroite* ».

En complément, ce même arrêté précise qu'« *une attention particulière est portée notamment sur les médicaments à risque et les patients à risque* » et que « *l'établissement s'organise pour garantir une validation pharmaceutique pour les médicaments à risque* ».

Par ailleurs, dans le manuel de certification V2010 révisé en 2011, la notion de MAR est récurrente [85].

Dans le critère 20a, il est mentionné que « *La politique d'amélioration de la qualité de la prise en charge médicamenteuse du patient prend en compte notamment la gestion et l'utilisation des médicaments à risque et les populations à risque* ».

Le critère 20a bis précise les modalités pratiques que les ES doivent mettre en œuvre pour sécuriser la PECM par les MAR : *« L'établissement a formalisé les règles de prescription, y compris pour les médicaments à risque. [...] Il existe des protocoles d'administration des médicaments à risque incluant une double vérification indépendante de la préparation des doses à administrer. [...] Le matériel d'administration des médicaments à risque est standardisé. [...] Un personnel dédié et formé à la gestion et au rangement des médicaments et en particulier des médicaments à risque ».*

Enfin, le CBUMPP fait également référence aux MAR et à la mise en œuvre par les ES de plans d'actions [107].

B. Les médicaments à risque en pédiatrie

1. Risques liés aux médicaments utilisés

a. Interactions médicamenteuses

Une interaction médicamenteuse correspond à la modification des effets d'un médicament par l'administration d'un autre médicament.

L'ANSM considère que « *pour être retenue, une interaction doit avoir une traduction clinique significative, décrite ou potentiellement grave, c'est-à-dire susceptible de provoquer ou majorer des effets indésirables, ou d'entraîner, par réduction de l'activité, une moindre efficacité des traitements* » [108].

Quatre niveaux de contrainte ont été définis :

- la contre-indication qui revêt un caractère absolu et ne doit pas être transgressée,
- l'association déconseillée qui doit être le plus souvent évitée, sauf après examen approfondi du rapport bénéfice/risque, et impose une surveillance étroite du patient,
- la précaution d'emploi qui représente le cas le plus fréquent : l'association est possible dès lors que sont respectées, notamment en début de traitement, les recommandations simples permettant d'éviter la survenue de l'interaction (adaptation posologique, renforcement de la surveillance clinique, biologique),
- la mention « A prendre en compte » : le risque d'interaction médicamenteuse existe, et correspond le plus souvent à une addition d'effets indésirables. Aucune recommandation pratique ne peut être proposée. Il revient au médecin d'évaluer l'opportunité de l'association.

i. Les interactions physico-chimiques ou incompatibilités physico-chimiques

Une incompatibilité est le résultat d'un phénomène physico-chimique ayant lieu entre deux substances et pouvant se traduire visuellement par l'apparition d'une turbidité, d'un précipité ou d'un changement de coloration. Elle peut survenir entre deux principes actifs mais également entre un principe actif et un excipient, entre deux excipients voire entre un principe actif et un contenant

Les incompatibilités physico-chimiques sont des phénomènes survenant en particulier lorsque le recours à la voie parentérale est nécessaire, comme c'est le cas en néonatalogie ou encore dans les unités de soins intensifs de pédiatrie.

Dans ces secteurs plus spécifiquement, les conditions d'administration des médicaments par voie parentérale sont particulières compte tenu du nombre restreint de voies d'abord, des cathéters utilisés de petit diamètre, du volume total injectable limité et des débits de perfusion faibles. Ainsi, il n'est pas rare d'administrer sur la même voie des médicaments concentrés et/ou parfois à viscosité élevée, notamment chez le prématuré ou lors de restriction hydrique. Dans ce cas, le risque d'incompatibilités physico-chimiques, et notamment de précipitation, est important. Des incidents de gravité variable peuvent survenir, allant de l'occlusion de la tubulure à la survenue de conséquences cliniques graves à type d'embolies. Ces réactions peuvent aussi entraîner une dégradation possible du (ou des) médicament(s) pouvant aboutir à une inactivation du principe actif ou à la formation d'un composé toxique [109].

Certaines incompatibilités ont été décrites dans la population pédiatrique. C'est le cas de l'interaction physico-chimique entre la ceftriaxone et les sels de calcium. Lors de la co-administration de ces médicaments par voie intraveineuse à un patient, des précipitations au niveau rénal et pulmonaire voire des décès ont été décrits chez des nouveaux-nés et des prématurés [110]. Ces phénomènes sont survenus même lors de l'administration *via* des voies d'abord différentes et à des heures d'injection différentes. Une telle interaction a fait l'objet d'une enquête de pharmacovigilance et a abouti à des recommandations de l'ANSM en 2006 [111].

Une étude réalisée aux soins intensifs de pédiatrie du CHU Vaudois de Lausanne portant sur 19 patients a montré que 31% des patients recevaient deux médicaments en parallèle, 45% trois médicaments et 23% plus de trois médicaments. Parmi ces combinaisons, 3,4% étaient incompatibles et 10,3% des mélanges n'avaient pas été évalués dans la littérature [112].

Cette dernière donnée souligne la difficulté de documenter les incompatibilités. Néanmoins, des sources bibliographiques telles que des ouvrages (« *Trissel Handbook on injectable drugs* » [113], « *Pediatric injectable drugs* » [114]), des outils en ligne (« *King guide to parenteral admixtures* » [115], *Stabilis* [116], *Micromedex* [94]) mais aussi certains logiciels informatiques (*KIK 3.0* [117]) sont à la disposition des professionnels de santé.

Ces données restent difficilement transposables dans la pratique. En effet, certains paramètres tels que le pH et la concentration des solutions, les débits de perfusion et les temps de contact diffèrent des tests réalisés *in vitro* décrits dans la littérature. Par ailleurs, les renseignements fournis sont parfois contradictoires entre les sources de référence [118].

ii. Les interactions pharmacologiques

On distingue :

- d'une part, les interactions pharmacocinétiques dont résulte la modification de la relation entre la dose administrée et la concentration plasmatique de médicament actif et
- d'autre part, les interactions pharmacodynamiques entraînant la modification de la relation entre la concentration plasmatique et l'effet clinique ou biologique du médicament. Elle peut se manifester par exemple par la combinaison d'effets pouvant additionner une toxicité.

Concernant les interactions survenant au niveau du métabolisme des médicaments, les notions d' « interactions médicamenteuses » et de « cytochromes » sont étroitement liées.

Les principaux cytochromes impliqués dans le métabolisme des médicaments sont les suivants : CYP1A2, CYP2C8, CYP2D6 et le CYP3A4. Chez l'Homme, le CYP3A4 est quantitativement le plus important.

Les médicaments sont principalement métabolisés au niveau du foie par plusieurs cytochromes le plus souvent ou de manière plus ponctuelle, par un seul cytochrome ou un cytochrome préférentiel. Dans ce dernier cas, le risque d'interaction est le plus élevé.

L'activité des cytochromes peut être augmentée ou diminuée. Dans le premier cas, l'augmentation d'activité est le fait de substances dites « inductrices » majorant la synthèse des cytochromes. Les exemples les plus fréquemment cités sont : la prise chronique d'alcool, le tabac, le millepertuis mais également certains anti-infectieux et antiépileptiques. Le phénomène d'induction est progressif et atteint son maximum en 10 à 15 jours. De la même manière, cet effet disparaît progressivement à l'arrêt de l'inducteur. Dans le second cas, la diminution d'activité est due à des substances dites « inhibitrices », principalement médicamenteuses (antifongiques azolés, macrolides, inhibiteurs de protéases) mais également au jus de pamplemousse. A l'inverse de l'induction, l'inhibition est quasi immédiate.

Ainsi, en pratique, en cas de prescription d'une association médicamenteuse, il convient de vérifier la présence d'inducteurs ou d'inhibiteurs. Leur association à des MAR doit être considérée, et ce, d'autant plus que la marge thérapeutique du médicament associé est étroite. Les inducteurs, en accélérant le métabolisme de certains médicaments, peuvent, par diminution de leurs concentrations plasmatiques, entraîner une réduction notable d'efficacité aux conséquences graves (par exemple, rejet de greffe en présence d'immunosuppresseurs).

A contrario, les inhibiteurs, en ralentissant le métabolisme de certains médicaments peuvent, par augmentation de leurs concentrations plasmatiques, majorer le risque d'effets indésirables avec des conséquences parfois graves (par exemple, association colchicine et macrolide et survenue de diarrhée pouvant être fatale).

Dans le cas où l'association ne peut être évitée et pour limiter l'effet de l'interaction au début et à l'arrêt du traitement, il est recommandé d'adapter la posologie du médicament associé à un inducteur ou à un inhibiteur. Cette adaptation peut être guidée par la mesure de concentrations plasmatiques ou par le suivi d'autres paramètres cliniques ou biologiques tels que l'« *International Normalized Ratio* » pour les antivitaminiques K ou la réalisation d'électrocardiogrammes.

L'ANSM met à la disposition des professionnels de santé l'ensemble des interactions médicamenteuses identifiées par le groupe de travail *ad hoc* et regroupées dans un thesaurus [119]. Ce dernier apporte aux professionnels de santé une information de référence et doit être utilisé comme un guide d'aide à la prescription.

b. Marge thérapeutique étroite

La marge thérapeutique ou fenêtre thérapeutique d'un médicament correspond à l'intervalle entre la concentration plasmatique minimale du médicament qui produit un effet thérapeutique et la concentration plasmatique maximale qui ne produit pas d'effet toxique.

Ces « médicaments à marge thérapeutique étroite » sont appelés ainsi car cet intervalle est réduit. La plupart d'entre eux nécessitent un suivi de la concentration plasmatique afin de contrôler et d'individualiser le traitement du patient.

Ces médicaments se retrouvent principalement dans les classes thérapeutiques citées ci-dessous :

- antiarythmiques,
- antiépileptiques,
- anticoagulants oraux,
- glucosides cardiotoniques,
- immunosupresseurs.

c. Composition galénique des médicaments administrés à l'enfant

De nombreux excipients entrant dans la composition des médicaments peuvent être toxiques pour la population pédiatrique. Leur toxicité peut varier au cours du développement de l'enfant.

En fonction de la tranche d'âge, le choix des médicaments utilisés doit donc prendre en compte la présence des excipients et leurs éventuels effets [120–124]

Le benzoate de sodium et l'alcool benzylique utilisés comme conservateurs dans certaines suspensions buvables telles que l'URSOFALK® (acide ursodésoxycholique) et le CLAMOXYL® (amoxicilline) peut s'avérer toxique pour les prématurés et les nouveaux-nés de moins de 8 semaines. Ces excipients s'oxydent en acide benzoïque. Or, chez le nouveau-né, la voie de détoxification de l'acide benzoïque est immature. Cela entraîne son accumulation à l'origine du « *gasping syndrom* », encore appelé « syndrome de suffocation » du nouveau-né. Il existe aussi un risque d'augmentation de la bilirubinémie consécutive à son déplacement de l'albumine, pouvant aggraver l'ictère du nouveau-né vers un ictère nucléaire.

Le lactose présent dans les suspensions buvables du COZAAR® (losartan) et de l'ORELOX® (cefprozime) peut être à l'origine de diarrhées voire de déshydratation avec acidose métabolique chez les enfants présentant une intolérance au lactose.

Enfin, les terpènes (eucalyptol, camphre, menthe) utilisés comme excipient en tant qu'aromatisant ou comme principe actif antiseptique peuvent occasionner des convulsions. Les médicaments en contenant sont généralement contre-indiqués chez les enfants de moins de 30 mois, ce qui n'est pas le cas du GELOPECTOSE® (pectine, cellulose microcristalline et silice colloïdale hydratée) contenant de l'huile essentielle de citron et indiqué dans le traitement symptomatique des régurgitations du nourrisson. Un respect strict des posologies s'avère donc nécessaire.

Par ailleurs, une attention doit être portée lors de l'utilisation d'une forme injectable par voie orale. En effet, l'idée reçue que toute forme injectable est administrable *per os* n'est pas toujours vraie. Administrer un médicament destiné à la voie intraveineuse par voie orale ou entérale peut comporter différents risques. Plusieurs critères pharmaceutiques de décision doivent être évalués avant d'envisager une telle administration :

- Modification de l'efficacité du traitement :
 - évaluer la biodisponibilité du principe actif par voie orale ou entérale et adapter la posologie si nécessaire,

- s'assurer que le principe actif n'est pas dégradé en milieu acide.
- Intolérance gastro-intestinale :
 - vérifier l'osmolarité de la solution à administrer. Les solutions hyperosmolaires peuvent entraîner une diarrhée osmotique et des entérocolites ulcéronécrosantes chez les prématurés. Une dilution doit alors être faite pour permettre une meilleure tolérance digestive. Si le médicament est administré *per os* ou par sonde nasogastrique, l'osmolarité maximale est de 1000 mOsm/L. En revanche, si l'administration s'effectue *via* une sonde duodénale ou jéjunale, l'osmolarité maximale est de 600 mOsm/L,
 - en cas de pH extrêmes (si $\text{pH} < 4$ ou > 8), diluer la solution avec de l'eau pour préparation injectable ou du chlorure de sodium (NaCl) 0.9%.

d. Effets indésirables des médicaments

En cas d'EM, tout médicament peut provoquer un EIM plus ou moins grave. Certaines EM peuvent être mises en évidence par la détection d'un effet indésirable grave caractéristique du médicament en question.

Ainsi, certains médicaments sont particulièrement à risque du fait de la survenue d'EIM potentiellement graves en cas d'erreur. C'est le cas de la toxicité rénale de certains antibiotiques tels que les aminosides ou les glycopeptides, particulièrement redoutée pendant les premiers jours de vie du fait de l'immaturation rénale du nouveau-né [102].

2. Risques liés aux processus de prise en charge et situations à risque

a. Prescription en dehors du cadre de l'autorisation de mise sur le marché

En pédiatrie, de nombreux médicaments sont prescrits en dehors du cadre de l'autorisation de mise sur le marché (AMM), c'est-à-dire dans une indication, une posologie, une forme galénique ou un âge différents de ceux précisés dans le résumé des caractéristiques du produit [125].

Dans la littérature, de nombreux articles font référence à ce sujet ainsi qu'à la carence de médicaments pédiatriques commercialisés [126–133]

Autret-Lecat *et al.* ont fait état d'une prescription hors AMM en pédiatrie pour 94% des médicaments prescrits en soins intensifs, 67% des médicaments prescrits à l'hôpital et 30% des médicaments prescrits en ville [126].

Une étude transversale, menée par l'équipe de pharmacologie clinique de l'hôpital Saint Vincent de Paul et le groupe de travail de pédiatrie de la SFPC a été réalisée dans 59 services de réanimation pédiatrique afin d'évaluer les prescriptions d'une seule journée en mars 1998. Au total, sur 2383 lignes de prescriptions correspondant à 588 patients, 94% n'étaient pas conformes à l'AMM (dont 28% de médicaments prescrits dans le cadre d'une indication hors AMM) et 2% étaient contre indiquées chez l'enfant. Dans 73% des cas, la forme galénique n'était pas adaptée et avait dû être modifiée [133].

En Europe, environ 50% des prescriptions de médicaments en pédiatrie sont en dehors du cadre réglementaire de l'AMM [103]. Des études de pharmacovigilance française [134] et suédoise [135] ont mentionné un résultat identique de l'ordre de 42%.

Il semblerait que la prescription hors AMM augmente le risque iatrogène. Le Centre Régional de Pharmacovigilance de Midi-Pyrénées a montré une fréquence plus élevée d'effets indésirables en médecine ambulatoire si le médicament est utilisé hors AMM chez l'enfant. Le risque relatif de voir apparaître un effet indésirable médicamenteux est de 3.44 en cas de prescription d'un médicament hors AMM par rapport à une prescription d'un médicament dans le cadre d'une AMM pédiatrique (2% contre 1.4%) [134].

Cette fréquence importante de prescriptions en dehors du cadre de l'AMM chez l'enfant trouve sa cause dans le faible nombre d'essais cliniques menés dans la population pédiatrique. La loi Huriet-Sérusclat de 1988 précise que « *le peu d'études cliniques pourtant indispensables rend quasiment impossible l'obtention de données pharmacologiques validées chez l'enfant. [...] La réalisation des essais cliniques en pédiatrie présente des difficultés sur le plan technique et éthique : l'enfant ne pouvant donner son consentement éclairé, le consentement des deux parents (ou du tuteur légal) qui est nécessaire est souvent difficile à obtenir* » [136].

Outre les difficultés d'obtention du consentement, le manque d'essais cliniques chez l'enfant peut s'expliquer de différentes façons :

- retour sur investissement inintéressant pour les laboratoires (particulièrement dans le cas des maladies orphelines),

- aspect éthique,
- utilisation discutée du placebo,
- recrutement par tranche d'âge nécessaire pour que l'étude soit représentative de toute la population pédiatrique mais ce dernier est souvent lent (hétérogénéité de la population des 0-18 ans, difficulté d'organiser des essais sur des sous-populations comme celle des nouveau-nés, qui ne représentent que 0,2 % des études pédiatriques),
- crainte d'effets indésirables et/ou d'effets possibles sur la croissance staturo-pondérale [137].

Depuis le début de l'année 2007, le Règlement CE n°1901/2006 du Parlement Européen et du Conseil du 12 décembre relatif aux médicaments à usage pédiatrique tente d'encadrer les essais cliniques pédiatriques [138].

L'objectif *in fine* est d'améliorer la santé des enfants par différents moyens :

- augmenter la qualité et l'éthique des recherches cliniques en pédiatrie,
- faciliter la disponibilité des médicaments autorisés pour les enfants,
- améliorer l'information sur les médicaments.

Le retour d'expérience fondé sur 13 000 plans d'investigations pédiatriques (dont environ un tiers avec arrêt de développement) validés en 5 ans (2007-2012), montre que le règlement pédiatrique a déjà favorisé le développement de 52 médicaments adaptés aux besoins des enfants et a ainsi permis de répondre à des besoins thérapeutiques non encore couverts [139]. Le développement de médicaments s'est accéléré : 32 études pédiatriques ont été initiées en France par les industriels en 2012 contre 15 en 2010.

Malgré cette impulsion donnée à l'échelle européenne, les essais cliniques chez l'enfant sont encore trop peu nombreux, ceci ayant pour conséquence l'absence d'indication mais surtout de posologies pédiatriques validées et de formes galéniques adaptées à l'enfant.

Pour répondre à ces problématiques, les professionnels de santé disposent de bases de renseignements pédiatriques avec des données validées dans le cadre de l'AMM mais également en dehors du cadre de l'AMM. Parmi les principaux référentiels scientifiques et recommandations, on peut citer :

- le Pediatric Dosage Handbook [140],
- le Dictionnaire de thérapeutique pédiatrique [141],
- la base de données Micromedex 2.0 [94],
- le British National Formulary for children [142],
- les sociétés savantes de référence dont la Société Française de Pédiatrie [143] et la Société Française de Néonatalogie [144],

- l'American Academy of Pediatrics aux Etats-Unis [145],
- les recommandations de la HAS et de l'Agence Européenne du Médicament [146], [147].

b. Absence de formes galéniques adaptées à l'enfant

De nombreuses formes galéniques ne sont pas adaptées à la population pédiatrique. La mise à disposition de formes galéniques inappropriées représente un facteur de risque d'erreur d'administration, notamment dans les unités de néonatalogie. En 2001, une étude observationnelle des modalités d'administration des médicaments (PEDIAD) a mis en évidence l'inadaptation des médicaments à l'enfant hospitalisé [148]. Pour le sous-groupe d'enfants hospitalisés en néonatalogie, la répartition des formes galéniques a permis de mettre en évidence les difficultés rencontrées par les soignants devant des formes galéniques non adaptées à cette sous-population pédiatrique (24,9% de gélules, 11,6% de comprimés, 7,5% de sachets et 5% de comprimés effervescents).

Dans la mesure où la dose de médicaments est adaptée au poids de l'enfant et que la plupart des médicaments utilisés en pédiatrie sont présentés et conditionnés pour les adultes, il apparaît nécessaire d'adapter et de fractionner les doses de médicaments. Ces opérations présentent un risque majeur d'EM. En pratique, cette adaptation de formes galéniques peut se faire de deux manières différentes : par les soignants dans les US ou de manière centralisée par la pharmacie.

Lors de la préparation extemporanée des médicaments avant administration à l'enfant, les soignants doivent manipuler les médicaments injectables (reconstitution et/ou dilution) mais également les formes orales (fractionnement, broyage des comprimés, dilution de la poudre,...).

En ce qui concerne la voie orale, pour les patients de moins de 6 ans ne pouvant avaler les comprimés ou les gélules, les soignants sont confrontés au fait que de nombreux comprimés ne sont pas sécables et donc fractionnables de manière précise. Ceci représente un risque potentiel, en particulier pour les principes actifs à marge thérapeutique étroite [149], [150]. De plus, si le comprimé est revêtu d'un enrobage gastro-résistant ou à libération prolongée, il faut veiller à ne pas le croquer, ni l'écraser. Les propriétés pharmacocinétiques deviendraient alors aléatoires ; l'activité et/ou la stabilité du principe actif pourraient être modifiées.

Concernant maintenant la voie parentérale, les médicaments à administrer par voie intraveineuse destinés à l'adulte et utilisés en pédiatrie exposent à des risques de surdosage ou de sous-dosage par erreurs de dilution voire de double dilution, notamment dans les secteurs de néonatalogie [147]. La réalisation d'une double dilution entraîne une incertitude sur la quantité de médicament réellement administrée, souvent par manque de précision [151]. Chappell *et al.* ont montré que 25% et 4,8% des doses administrées dans une unité néonatale de soins intensifs correspondaient respectivement à moins de 10% et moins de 1% du contenu des flacons adultes utilisés pour les préparer [152].

Pour pallier au manque de dosages et de formes galéniques adaptées, les PUI ont recours à la réalisation de préparations hospitalières ou magistrales et à la mise à disposition de suspensions buvables sous Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU).

Pour les médicaments *per os*, le pharmacien est souvent obligé de déconditionner les spécialités afin de préparer des formes prêtes à l'emploi. Il peut ainsi réaliser des gélules de faibles dosages mais aussi des suspensions buvables par intégration de principe actif dans des véhicules de suspension type Ora-Sweet® [153] ou InOrpha® [154].

Une enquête multicentrique, initiée en 1998 par Fontan *et al.* sous l'égide de la SFPC, a permis de connaître les besoins insatisfaits en médicaments pédiatriques à l'hôpital par le biais d'un recensement des préparations pédiatriques fabriquées en 1997 dans 53 pharmacies de centres hospitaliers français [155]. Les gélules représentaient 84% des préparations fabriquées. Cette étude a montré qu'il fallait absolument rationaliser les principes actifs et les dosages prescrits dans l'objectif d'optimiser les stratégies thérapeutiques en choisissant de préférence des médicaments évalués chez l'enfant. En effet, parmi les 53 principes actifs ayant donné lieu au plus grand nombre de préparations hospitalières de gélules, 17 seulement étaient indiqués chez l'enfant avec ou sans limite d'âge.

Concernant les médicaments injectables, la PUI centralise la fabrication des préparations les plus à risque telles que les cytotoxiques. La centralisation de la préparation de certains anti-infectieux injectables et des poches de nutrition parentérale peut également être envisagée.

c. Variabilité des présentations, des dispositifs d'administration, des concentrations et dosages

La variabilité des présentations, des dispositifs d'administration mais également des dosages et concentrations disponibles peuvent être sources d'EM.

Des confusions peuvent résulter du fait qu'un même médicament peut se présenter sous plusieurs formes. Les spécialités à base d'ibuprofène présentent la même concentration en solution mais la dose délivrée par chaque graduation en dose-poids varie entre 7.5mg/kg/dose pour l'ADVIL® et 10mg/kg/dose pour d'autres spécialités telles que le NUROFENPRO® ou l'ibuprofène MYLAN®. Ces diverses présentations permettent donc 4 ou 3 administrations respectivement par jour. Une confusion entre ces formes peut aboutir à un surdosage ou au contraire à un manque d'efficacité.

Les différents dispositifs d'administration, les seringues doseuses en dose-kg sont multiples et variées et permettent une administration facilitée. Néanmoins, des cas d'EM ont été signalés lorsque les dispositifs ont été interchangés entre des spécialités différentes ou lorsque des confusions sont survenues entre les termes « cuillère à café », « cuillère mesure » ou « cuillère à soupe » [156]. L'ANSM a publié récemment un point d'information à ce sujet suite à la déclaration d'EM de ce type au guichet des erreurs médicamenteuses [157]. L'inscription du nom commercial du médicament sur le dispositif représente une solution qui permettrait de limiter ce risque. Elle n'est malheureusement pas réalisée en systématique.

A titre d'exemple, la présentation de la solution buvable de DEPAKINE® (acide valproïque) a été modifiée pour que la seringue orale doseuse ne soit plus graduée qu'en milligramme et non en milligramme et millilitre, ce qui suscitait des confusions [158].

A l'inverse, la seringue orale de la solution buvable de KEPPRA® (lévétiracétam) est dorénavant graduée en mL et non en mg comme ce qui était auparavant le cas. Cette modification peut entraîner des erreurs d'administration avec une administration de 100 fois la dose prescrite puisque la solution est concentrée à 100mg/mL.

Concernant les dispositifs d'administration de l'abord parentéral, une attention particulière doit être portée sur l'impact du montage de perfusion sur la dose de médicament réellement administrée (volume résiduel des seringues, volume mort des tubulures, site d'injection éloigné, débit réduit), particulièrement en néonatalogie. Pour illustrer cela, prenons le cas d'un pousse-seringue en fin d'administration. Un volume résiduel de la dose de médicament reste présent dans le cône de la seringue, volume dont l'importance dépend de la taille de cette dernière. Lorsque des doses de médicaments de faible volume sont administrées, comme cela est souvent le cas en néonatalogie, la proportion de médicament non injectée peut s'avérer

non négligeable [159]. Des cas de surdosage en digoxine, médicament à marge thérapeutique étroite, ont été décrits suite à la non prise en compte des volumes résiduels compris dans l'embout de la seringue et de l'aiguille utilisés [160].

Pour une même spécialité, plusieurs présentations de formulations liquides aux dosages différents peuvent être disponibles de manière à adapter les volumes à administrer, ce qui peut représenter une source d'EM.

d. Calcul des posologies en fonction du poids

Les erreurs de facteur 10 sont fréquentes en pédiatrie [161]. On distingue d'une part, l'erreur de calcul de dose du fait de l'adaptation de la posologie en fonction du poids et d'autre part, le fractionnement de la forme galénique, qui représente un risque d'erreur supplémentaire. Une étude menée dans un hôpital universitaire à Toronto a signalé qu'une erreur de facteur 10 étaient présentes dans près de 3.8% des EM. Elles peuvent être causées par des erreurs de calcul, de lecture et/ou d'absence de virgule [161]. Ces erreurs sont d'autant plus graves qu'elles peuvent concerner des médicaments à marge thérapeutique étroite.

Des cas graves de surdosage ont été rapportés dans des unités de néonatalogie lors de l'administration par voie intraveineuse de paracétamol. La solution commerciale étant à une concentration de 10mg/mL, 22 cas ont été recensés à travers le monde d'erreur d'administration de 10 fois la dose prescrite, les soignants ayant considéré lors de la préparation que la solution était concentrée à 1 mg/mL [162], [163].

Dans une étude menée dans un hôpital général, le risque d'erreurs de calcul a été estimé à 40 fois plus élevé en pédiatrie que dans les services adultes (4,94‰ médicaments prescrits contre 0,13‰ pour les adultes) [164].

Lorsque les calculs de posologie sont toujours effectués en mg/kg ou en mg/m², le professionnel de santé peut finir par perdre la notion d'ordre de grandeur permettant de détecter facilement les erreurs. Chez un adulte, la prescription de dix comprimés par prise interpellera. En revanche, l'administration de 10mL au lieu de 1 mL chez un enfant peut très bien passer inaperçue... Paradoxalement, le fait de raisonner en posologie pédiatrique par kilogramme de poids corporel peut lever certaines alertes et faire perdre au professionnel la notion de dose maximale à ne pas dépasser. La posologie adulte doit être connue du

prescripteur de façon à ne pas prescrire à un enfant une dose supérieure à une posologie adulte maximale par prise [165].

e. Médicaments «*look-alike*» et «*sound-alike*»

Les médicaments «*look-alike* » et «*sound-alike*», désignant des médicaments ayant respectivement une similitude de conditionnement et une consonance semblable, sont régulièrement à l'origine d'EM, que ce soit dans la population adulte ou pédiatrique. Dans la littérature, nombreux sont les articles qui ont traité cette problématique [166–170]. En néonatalogie, des cas de confusion entre des dosages (ampoules de vitamine K 2 mg/0.2mL et 10mg/1mL), entre des flacons d'héparine et de vancomycine, entre des vaccins adultes et enfants mais également entre différents curares tels que le cisatracurium et le vécuronium ont été décrits par Saubéran *et al* [169].

La ressemblance entre les spécialités peut concerner :

- le nom des DCI (protamine et prostine),
- le conditionnement des médicaments : ressemblance de certains médicaments d'une même gamme commercialisés par un même laboratoire pharmaceutique (**Figure 7**),
- la forme de certains comprimés : comprimés quadrisécables en forme de trèfle de PREVISCAN® (fluindione) avec ceux d'autres spécialités et génériques à visée cardiovasculaire tels que le NEBILOX® (nebivolol) et le lisinopril EG® (**Figure 8**),
- le dispositif destiné à l'administration des médicaments : ressemblance de certaines pipettes accompagnant les formes buvables.

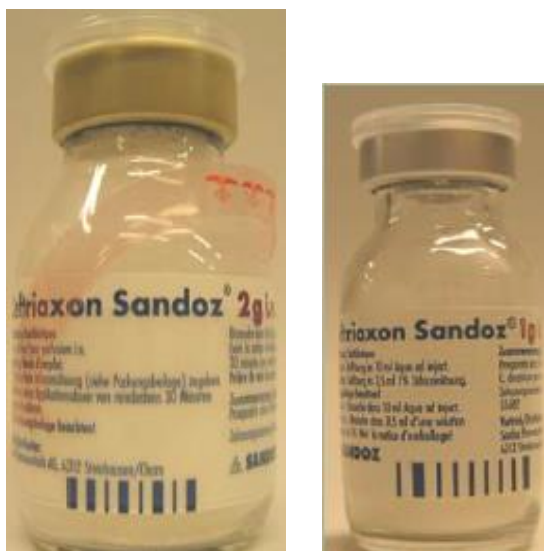


Figure 7 : Ressemblance entre les conditionnements primaires de la Ceftriaxone Sandoz®



Figure 8 : Ressemblance entre des comprimés quadriseccables de Lisinopril EG® et de PREVISCAN® (fluidione)

Plus généralement, c'est la problématique des informations pas toujours adaptées figurant sur les conditionnements primaires, secondaires et la notice d'utilisation qui est souvent rapportée. Les mentions relatives à la quantité totale de principe actif, à la concentration et au volume total sont parfois sources d'EM en raison d'un étiquetage ambigu sur certaines spécialités. Le KEPPRA® (lévétiracétam) injectable 100 mg/mL en flacon de 5 mL a conduit à plusieurs surdosages d'un facteur 5 à la fin de l'année 2007 en France. Sur l'étiquetage

figurait une mention de concentration « 100 mg/mL » en gros caractères. Des infirmiers ont pu croire que chaque flacon renfermait 100 mg de lévétiracétam, alors qu'ils contiennent 5 mL de solution à 100 mg/mL, soit 500 mg de substance, d'où l'administration de doses quintuplées par erreur [171]. La mention « 500mg/5mL » est désormais clairement identifiée en rouge sur le conditionnement primaire (**Figure 9**).



Figure 9 : Conditionnement primaire du KEPPRA® (lévétiracétam) 500mg/5mL injectable

C. Médicaments à risque : retour d'expérience en France et à l'étranger

1. Etablir sa propre liste de médicaments à risque

a. Les recommandations nationales et internationales

Il existe beaucoup plus de recommandations en terme de sécurisation du circuit des MAR que de recommandations pour élaborer une liste de MAR (**Tableau 2**).

Tableau 2 : Zoom sur les principales recommandations relatives à l'élaboration de listes de médicaments à risque et de sécurisation de leur circuit

RECOMMANDATIONS POUR L'ELABORATION D'UNE LISTE DE MAR	RECOMMANDATIONS POUR LA SECURISATION DU CIRCUIT DES MAR
<p>*Etats-Unis : ISMP *Royaume-Uni : National Patient Safety Agency's risk assessment tool *Australia New South Wales : New South Wales Policy Standard *France : Never Events de l'ANSM, Recommandations des Observatoires des Médicaments, des Dispositifs médicaux et des Innovations Thérapeutiques</p>	<p>*Organisation Mondiale de la Santé : « Patient Safety Solutions » *Etats-Unis: ISMP, « How-to-guide Pediatric supplement High alert Medications » *Canada : ISMP *Australie New South Wales : «Safety alert, Policy directive» *Royaume-Uni : « National Patient Safety Agency » *Espagne : ISMP Espagne *France : Manuel de certification Arrêté du 6 avril 2011 Liste des Never Events de l'ANSM Guide HAS « Outils de sécurisation et d'autoévaluation de l'administration des médicaments »</p>

Aux Etats-Unis, l'ISMP recommande à chaque ES d'inclure les médicaments suivants :

- électrolytes concentrés,
- agents bloquant la transmission neuromusculaire (curares),
- opiacés,
- anticoagulants,
- insulines,
- médicaments administrés par voie intrathécale et épidurale,
- cytotoxiques.

Par ailleurs, l'ISMP mentionne que d'autres médicaments peuvent être inclus, en fonction des pratiques propres à chaque ES. Chaque établissement peut ainsi adapter sa liste à partir du bilan des EM aux conséquences graves déclarées. Les médicaments administrés chez

certaines catégories de patients (pédiatrie par exemple) peuvent venir compléter la liste. Celle-ci doit être mise à jour et revue au moins tous les deux ans [172].

Au Royaume-Uni, l'Agence Nationale pour la Sécurité des Patients - le « *National Patient Safety Agency* »- équivalent de l'ISMP aux Etats-Unis, a élaboré un outil d'aide à l'élaboration pluridisciplinaire d'une liste MAR pour les médicaments administrés par voie injectable [173]. Il se présente sous la forme de 3 grilles :

- grille n°1 : Evaluation des risques des procédures de manipulation des médicaments injectables en règle générale – Préparation et Administration
- grille n°2 : Evaluation des risques de chaque médicament injectable préparé dans l'US
- grille n°3 : Résumé de l'évaluation des risques pour les médicaments injectables.

En Australie, la « *Clinical Excellence Commission* » a considéré qu'il était essentiel pour les ES d'inclure l'ensemble des médicaments suivants « A PINCH » dans la liste des MAR :

- A : « *Anti-infectives* » / Anti-infectieux (amphotéricine B, aminosides en néonatalogie...),
- P : « *Potassium* » / Potassium et autres électrolytes concentrés,
- I : « *Insulins* » / Insulines,
- N : « *Narcotics and other sedatives* » / Opiacés et sédatifs (fentanyl, oxycodone, midazolam...),
- C : « *Chemotherapeutic agents* » / Cytotoxiques (vinca-alcaloïdes, methotrexate...),
- H : « *Heparins and anticoagulants* » / Héparines et anticoagulants.
- De même que l'ISMP, le ministère de la santé australien a précisé que les professionnels de santé devaient adapter la liste des MAR aux pratiques propres à leur ES [174].

En France, l'ANSM s'est engagée aux côtés de la DGOS, au travers du guichet des erreurs médicamenteuses, pour établir une liste d' « événements qui ne devraient jamais arriver » en ES (**Figure 10**). Ce sont des événements indésirables graves évitables qui n'auraient pas dû survenir si des mesures de prévention adéquates avaient été mises en œuvre [175]. Empêcher leur survenue doit ainsi constituer une priorité pour chaque ES. Cette liste est inspirée de la démarche des « *Never Events* » du « *National Health Service* » en Royaume-Uni, qui elle n'est pas restreinte à la PECM.

Les évènements qui ne devraient jamais arriver

1. **Erreur lors de la prise en charge des patients traités avec des médicaments anticoagulants**
2. **Erreur lors de l'administration du chlorure de potassium injectable**
3. Erreur de préparation de spécialités injectables pour lesquelles le mode de préparation est à risque
4. **Erreur d'administration par injection intrathécale au lieu de la voie intraveineuse**
5. Erreur d'administration par injection parentérale au lieu de la voie orale ou entérale
6. Surdosage en anticancéreux notamment en pédiatrie
7. **Erreur de rythme d'administration du méthotrexate par voie orale** (hors cancérologie)
8. **Erreur d'administration d'insuline**
9. **Erreur d'administration de spécialités utilisées en anesthésie réanimation au bloc opératoire**
10. **Erreur d'administration de gaz à usage médical**
11. **Erreur de programmation des dispositifs d'administration** (pompes à perfusion, seringues électriques...)
12. **Erreur lors de l'administration ou l'utilisation de petits conditionnements unidoses en matière plastique** (ex : unidose de sérum physiologique, solution antiseptique...) notamment à la maternité ou en pédiatrie

Figure 10 : Liste des « Never Events » de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé

Au niveau régional, les OMéDiT émettent des recommandations pratiques afin d'accompagner les ES dans cette démarche. C'est le cas de l'OMéDiT Région Centre qui a publié une « Aide à l'élaboration d'une liste de MAR ». Les principaux points qui y figurent sont :

- liste spécifique à chaque ES en tenant compte des retours d'expérience,
- approche pluri-disciplinaire,
- validation en Commission Médicale d'Etablissement,
- prendre en compte les patients à risque (populations vulnérables telles que les personnes âgées, les enfants, patients ayant une fonction rénale altérée), les situations à risque (mobilité du personnel, présence stagiaires/étudiants/juniors) et les voies d'administration à risque (intraveineuse, intrathécale, périurale, dispositifs à programmation (pompes à perfusions, seringues électriques),
- recommandations sur les mesures de sécurisation à mettre en œuvre.

b. Méthodologies appliquées pour l'élaboration des listes de médicaments à risque

i. Au niveau national

Dans l'objectif d'établir des listes de MAR, les instances nationales ont eu recours à plusieurs méthodes éventuellement associées entre elles.

Par ordre de fréquence décroissante, on retrouve :

- le bilan des EM déclarées ayant entraîné des conséquences graves [174–183],
- la revue de la littérature [174], [179], [182],
- l'enquête auprès des professionnels de santé [182] et
- le consensus d'experts [179].

ii. Au niveau local

Au niveau des ES, les méthodologies appliquées par ordre de fréquence décroissante sont :

- la revue de la littérature [184–190],
- l'enquête auprès des professionnels de santé [184], [188–193],
- le consensus d'experts [184], [186–188], [190],
- le bilan des EM déclarées ayant entraîné des conséquences graves [184], [186], [189], [194], [195],
- le bilan des EIM déclarés au niveau de la pharmacovigilance [190],
- l'audit d'administration un jour donné [189] et
- la revue des lignes de prescriptions informatisées ayant généré un refus à la validation pharmaceutique [190].

c. Synthèse des médicaments à risque identifiés

Les tableaux figurant en annexe répertorient les différents MAR identifiés dans la littérature selon la classification Anatomique, Thérapeutique et Chimique (ATC) [196] (**Annexes 3 à 7**).

Dans le niveau « A : Voies digestives et métabolisme », les insulines sont citées dans 100% des publications (19/19) tandis que les antidiabétiques oraux ne sont cités que dans 11% des cas (2/19).

Dans le niveau « B : Sang et organes hématopoïétiques », les solutions d'électrolytes (électrolytes concentrés, notamment le chlorure de potassium injectable (KCl)) sont répertoriées dans 84% des listes publiées (16/19), les héparines dans 74% (14/19), les antivitaminiques K dans 42% (8/19), les inhibiteurs directs de la thrombine et du facteur Xa dans 32% (6/19) et les enzymes telles que les agents fibrinolytiques (altéplase, urokinase...) de même que les solutions hypertoniques ne sont cités que dans 21% des publications (4/19).

Concernant le niveau « C : Système cardiovasculaire », les agonistes adrénergiques, les bêta-bloquants injectables, la digoxine, les antiarythmiques et les diurétiques sont cités respectivement dans 42% (8/19), 37% (7/19), 32% (6/19), 26% (5/19) et 16% (3/19) des articles. Les dérivés du nitroferrocyanure tels que le nitroprussiate de sodium, les dérivés de la dihydropyridine (nicardipine), les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (ramipril) et les inhibiteurs de phosphodiesterase ne sont quant à eux que peu évoqués, respectivement dans 11% (2/19) pour les deux premiers et 5% (1/19) des publications pour les deux derniers.

Le niveau « H : Hormones systémiques, hormones sexuelles exclues » n'est concerné que par l'oxytocine, citée dans deux publications (11%).

Dans le niveau « J : Anti-infectieux généraux à usage systémique », la vancomycine, l'amphotéricine B, les aminosides et le ganciclovir représentent les principales molécules mentionnées dans 53% des listes (10/19).

Les cytotoxiques et les immunosuppresseurs du niveau « L : Antinéoplasiques et immunomodulateurs » sont répertoriés respectivement dans 63% (12/19) et 16% des cas.

Les curares représentent quant à eux les seuls médicaments cités appartenant au niveau « M : Muscle et squelette ». Les listes publiées les mentionnent dans 32% des cas (6/19).

Concernant le niveau « N : Système nerveux », les opiacés représentent la classe médicamenteuse la plus citée (89% soit 17/19). Par ordre de fréquence de citation, figurent ensuite les hypnotiques et sédatifs dont le midazolam dans 42% des cas (8/19), les

anesthésiques généraux type propofol (32% ; 6/19), les antiépileptiques (21% ; 4/19), le paracétamol (16% ; 3/19), la caféine (5% ; 1/19) et le lithium (5% ; 1/19).

Enfin, concernant les niveaux « P : Antiparasitaires », « R : Système respiratoire » et « V : Divers », la quinine est citée dans une seule publication pédiatrique, de même que les agonistes bêta2-adrénergiques tels que le salbutamol dans seulement deux publications pédiatriques. La prométhazine intraveineuse, dérivé de la phénothiazine est uniquement citée dans la liste de l'ISMP. Quant aux produits de contraste, ils ne sont cités que dans deux publications.

Certains médicaments et processus à risque sont également listés. Il s'agit des EM concernant l'administration parentérale de médicaments devant être administrés par voie orale ou entérale (21% ; 4/19), des médicaments et de leur administration accidentelle par voie intrathécale ou épidurale (l'exemple de l'administration mortelle des vinca-alcaloïdes est alors souvent cité dans 32% des listes publiées, soit 6/19), des gaz à usage médical et des petits conditionnements en matière plastique (21% ; 4/19) et des médicaments « *look-alike* » et « *sound-alike* » (5% ; 1/19).

Le tableau ci-dessous répertorie les principaux risques redoutés en cas d'EM survenant lors de l'utilisation des MAR cités dans la littérature (**Tableau 3**).

Tableau 3 : Principaux risques encourus en cas d'erreurs médicamenteuses avec les médicaments à risque identifiés dans la littérature [197]

MEDICAMENTS/CLASSES THERAPEUTIQUES A RISQUE	PRINCIPAUX RISQUES REDOUTES EN CAS D'EM
A : VOIES DIGESTIVE ET METABOLISME	
Insulines	*Sur-dosage : Hypoglycémie sévère *Sous-dosage : coma hyperglycémique et hyperosmolaire
Antidiabétiques oraux (metformine++)	*Acidose lactique
B : SANG ET ORGANES HEMATOPOIETIQUES	
Antithrombotiques/Anticoagulants (Antivitaminiques K, héparines...)	*Complications hémorragiques / thrombotiques
Nutrition parentérale	*Syndrome de surcharge, embolie en cas d'incompatibilités physico-chimiques avec d'autres médicaments
Solutions hypertoniques	*NaCl : manifestations neurologiques sévères en cas de surdosage *Glucose : Hyperglycémie, hyperosmolarité
Electrolytes concentrés	*KCl : troubles du rythme et décès par arrêt cardiaque *Magnésium sulfate : hypermagnésémie potentiellement létale en cas d'insuffisance rénale sévère ou d'injection trop rapide *Calcium : en cas d'injection trop rapide, symptômes d'hypercalcémie et goût de craie, bouffées de chaleur et hypotension. Dans des cas sévères, arythmie cardiaque pouvant aller jusqu'à l'arrêt cardiaque et le coma.
C : SYSTEME CARDIOVASCULAIRE	
Digoxine	*Troubles cardiaques potentiellement graves avec perturbation de l'électrocardiogramme, voire mortels en cas de surdosage
Antiarythmiques	*Bradycardie excessive et troubles du rythme
Agonistes adrénergiques et dopaminergiques	*Troubles du rythme
Bêta-bloquants injectables	*Surdosage mortel : hypotension sévère, bradycardie sinusale, bloc auriculo-ventriculaire, insuffisance cardiaque, arrêt cardiaque, bronchospasmes, insuffisance respiratoire, inconscience pouvant aller jusqu'au coma, convulsions, nausées, vomissements, hypoglycémie et hyperkaliémie
Dérivés du nitroferriocyanure (nitroprussiate de sodium)	*Hypotension profonde. Acidose métabolique d'origine lactique pouvant constituer un symptôme précoce de surdosage. D'autres signes peuvent y être associés ou lui succéder tels que dyspnée, céphalées, vomissements, vertiges, ataxie et perte de connaissance. *Un surdosage massif peut provoquer les symptômes d'une intoxication par le cyanure avec coma, pouls imperceptible, réflexes abolis, pupilles en mydriase intense, coloration rose, bruits du cœur lointains, hypotension et respiration très superficielle
Diurétiques (furosémide)	*Hypovolémie par déshydratation avec troubles électrolytiques
Inhibiteur de l'enzyme de conversion (ramipril)	*Vasodilatation périphérique excessive (avec hypotension marquée, collapsus), une bradycardie, des troubles électrolytiques et une insuffisance rénale
Dérivés de la dihydropyridine (nicardipine)	*Hypotension et troubles du rythme
Inhibiteurs de la phosphodiesterase (COROTROPE® milrinone)	*Hypotension et arythmie cardiaque

MEDICAMENTS/CLASSES THERAPEUTIQUES A RISQUE	PRINCIPAUX RISQUES REDOUTES EN CAS D'EM
H : HORMONES SYSTEMIQUES, HORMONES SEXUELLES EXCLUES	
Oxytocine	*Surdosage : possibilité de souffrance fœtale (rythme cardiaque ralenti, hypoxie, présence de méconium dans le liquide amniotique) et hypertonie utérine (risque de contracture, rupture utérine et exceptionnellement rupture placentaire et embolie amniotique).
J : ANTIINFECTIEUX GENERAUX A USAGE SYSTEMIQUE	
Aminosides	*Néphrotoxicité et ototoxicité
Glycopeptides (vancomycine)	
Ceftriaxone	*Exceptionnels accidents graves et parfois fatals signalés chez des prématurés ou nouveau-nés à terme ayant reçu de la ceftriaxone et un sel de calcium par voie intraveineuse
Amphotéricine B	*Atteinte rénale et troubles électrolytiques
Ganciclovir	*Atteinte hématologique sévère
Quinine	*Hypotension, troubles de la conduction, symptômes angineux et tachycardie
L : ANTINEOPLASIQUES ET IMMUNOMODULATEURS	
Cytotoxiques	*Toxicité dépendante du cytotoxique administré
Immunosuppresseurs (dont ciclosporine et tacrolimus)	*Rejet du greffon ou augmentation de la fréquence des effets indésirables y compris sous-immunosuppression ou sur-immunosuppression
M : MUSCLE ET SQUELETTE	
Curares	*Curarisation
N : SYSTEME NERVEUX	
Anesthésiques généraux (propofol, kétamine...)	*Dépression cardio-respiratoire
Opiacés	*Sédation, dépression respiratoire, confusion, léthargie
Paracétamol	*Insuffisance hépatocellulaire
Antiépileptiques (phénytoïne...)	*Risque de sous-efficacité en cas de confusion fosphénytoïne et phénytoïne
Lithium	*Troubles cardiovasculaires et neurologiques en cas de surdosage
Sédatifs dérivés benzodiazépines (midazolam...)	*Somnolence, ataxie, dysarthrie, nystagmus voire aréflexie, apnée, hypotension, dépression cardiorespiratoire et coma en cas de surdosage
Dérivés de la xanthine (caféine...)	*Stimulation du système nerveux central avec convulsions, augmentation importante de la diurèse, déshydratation et troubles du rythme cardiaque en cas de surdosage grave
R : SYSTEME RESPIRATOIRE	
Salbutamol	*Tachycardie, modifications tensionnelles, tremblements, sueurs, risque d'hypokaliémie et de troubles du rythme majorés en cas de surdosage
Prométhazine	*Convulsions (surtout chez le nourrisson et l'enfant), troubles de la conscience, coma en cas de surdosage
V : DIVERS	
Produits de contraste iodés	*Atteinte de la fonction rénale en cas de surdosage

2. Sécuriser les médicaments à risque dans le processus de prise en charge médicamenteuse

a. Recommandations nationales et internationales : objectifs et axes de sécurisation à développer

L'ensemble des recommandations précisent que les principaux objectifs de la mise en place effective d'une politique de réduction des risques liés aux MAR sont :

- prévenir la survenue des EM aux différentes étapes de la PECM,
- identifier les EM, autrement dit les rendre détectables et
- atténuer les conséquences en cas d'EM non interceptée.

D'une façon générale, les actions à prévoir en amont pour chaque MAR sont [172] :

- identifier les causes d'EM,
- prévoir un plan de gestion des MAR en définissant des stratégies de réduction des risques et
- planifier plusieurs plans d'actions impactant si possible plusieurs étapes de la PECM.

i. Approche globale

Le tableau ci-dessous présente les différentes stratégies recommandées suivant une approche par étape de la PECM (**Tableau 4**).

Tableau 4 : Synthèse des stratégies recommandées en fonction de l'étape concernée
[172], [198–203]

PRINCIPALES ETAPES DE LA PECM	MESURES DE SECURISATION
ACHAT - APPROVISIONNEMENT	<p>* Méthodes pour prévenir :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Standardiser et limiter le nombre de concentrations et de dosages, - Favoriser l'achat de solutions injectables prêtes à l'emploi et formes orales sèches en conditionnement unitaire.
STOCKAGE	<p>* Méthodes pour prévenir :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Limiter le risque d'erreur de stockage et de picking en apposant des étiquettes de couleur, - Limiter l'accès aux MAR dans les US et rationaliser le nombre de dosages/concentrations disponibles.
PRESCRIPTION	<p>* Méthodes pour prévenir :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Standardiser les prescriptions : prescrire en lettres majuscules, éviter l'utilisation d'abréviations et de décimales inutiles pour éviter les EM de facteur 10, particulièrement en pédiatrie, - Créer et mettre à jour des protocoles thérapeutiques pour standardiser les pratiques, - Informatiser les prescriptions pour intégrer les paramètres (poids, taille et surface corporelle) et automatiser les calculs de dose, particulièrement en pédiatrie. <p>*Méthodes pour identifier :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Informatiser les prescriptions avec accès direct au livret thérapeutique et au dossier patient informatisé et mettre en place des alertes sur des doses ou particularités du MAR prescrit.
DISPENSATION	<p>*Méthodes pour prévenir :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Centraliser certaines préparations à risque à la pharmacie, - Sur-étiqueter les MAR non commercialisés en dose unitaire et favoriser la délivrance nominative priorisée selon les produits, secteurs...les plus à risque. <p>*Méthodes pour identifier :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Analyse pharmaceutique : double contrôle indépendant portant sur le bon médicament, doses et calculs de dose.

PRINCIPALES ETAPES DE LA PECM	MESURES DE SECURISATION
<p style="text-align: center;">PREPARATION / ADMINISTRATION</p>	<p>*Méthodes pour prévenir :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Formation sur l'administration des MAR et particularités liées à la pédiatrie et mise en place de modules e-learning / test des connaissances, - Fournir des abaques pour les médicaments les plus couramment utilisés et/ou utilisés en cas d'urgences en pédiatrie notamment, - Standardiser l'administration des MAR <i>via</i> la rédaction et la diffusion de protocoles thérapeutiques médicamenteux et mettre en place des <u>« check-list »</u> ou <u>outils de contrôle</u>, - Harmoniser les règles d'étiquetage des MAR notamment pour les médicaments d'anesthésie : utiliser le système d'étiquetage des seringues [204] qui repose sur les codes internationaux de couleurs et de trames correspondant aux différentes classes pharmacologiques, - Mettre en place des barrières physiques : utiliser des seringues destinées à la voie orale qui ne peuvent pas se connecter aux dispositifs destinés à la voie parentérale, - Avoir recours aux <u>« smart pumps »</u> ou <u> pompes à perfusion intelligentes</u> et de la technologie de traçabilité de l'administration par codes-barres pour les MAR si possible, - Préparer au calme les injections dans une aire spécifique. <p>*Méthodes pour identifier :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Mettre en place des <u>« check-list »</u> et un <u>double contrôle indépendant</u> au lit du patient avant toute administration de MAR par deux professionnels de santé qualifiés : lors des calculs de dose (particulièrement en pédiatrie), programmations de pompe, lignes de perfusion, voies à risque (intrathécale), - Tracer le calcul réalisé pour établir la dose à administrer sur une fiche réservée à cet effet, particulièrement en pédiatrie. <p>*Méthodes pour atténuer :</p> <ul style="list-style-type: none"> - S'assurer de la mise à disposition d'antidotes avec leurs protocoles associés.

En raison de la complexité du processus d'administration, l'une des stratégies d'amélioration consiste à réaliser un contrôle par l'exécutant lui-même de l'action qu'il va accomplir à l'aide d'un outil de contrôle, encore appelé « *check-list* ». Sur ce document figure une liste de points de contrôle correspondant à des points critiques du processus d'administration. Ce type de support a l'avantage d'avoir un intérêt pédagogique en rappelant des points clés de

l'administration et s'inscrit également comme un outil préventif et de récupération de la gestion des risques.

L'outil de la HAS préconise le recours à ce dispositif en particulier pour les MAR, voies d'administration à risque et patients à risque (pédiatrie, gériatrie...) [36].

La double vérification s'intègre dans une démarche liée à la gestion du risque, comme un outil de prévention et de récupération. Il s'agit d'un système de contrôle croisé sur des critères d'administration entre deux professionnels de soins réalisé de façon indépendante. La HAS préconise d'avoir recours à cette stratégie dans les secteurs à risques tels que la pédiatrie, la néonatalogie et la réanimation pédiatrique. Par ailleurs, ce double contrôle est encouragé pour les MAR en perfusion régulée (pompe programmable...), la voie intrathécale et toutes les formes en pédiatrie et néonatalogie dès lors qu'un calcul de dose est réalisé.

Pour mener à bien ces deux processus, la HAS suggère la création d'un outil « 2 en 1 », qui puisse combiner une « *check-list* » et une double vérification.

Par ailleurs, de manière à sécuriser l'administration de certains MAR, le recours à la technologie des « *smart pumps* » encore appelées « pompes à perfusion intelligentes » peut s'avérer utile. Elle a été développée pour accroître la sécurité d'administration des médicaments. Il s'agit de pompes de perfusion couplées à un système informatique qui les gère de manière centralisée. Ces dispositifs contiennent une bibliothèque avec des limites minimales et maximales de concentration et de débit pour chaque médicament paramétré. Ces pompes sont également munies d'un système d'alerte et permettent de supprimer les calculs, de sélectionner le médicament et d'intégrer des messages à but informatif à l'attention du personnel infirmier [205]. Néanmoins, elles n'empêchent pas d'éviter que le mauvais médicament soit administré au mauvais patient [206].

ii. Approche par médicament à risque

➤ Médicaments « *look-alike* » et « *sound-alike* » [207–210]

Des cas de confusion entre des dosages ou des médicaments ont été décrits en lien avec cette problématique des médicaments « *look-alike* » et « *sound-alike* ».

Au niveau de l'étape d'achat et d'approvisionnement, une sélection des médicaments en fonction du risque de confusion doit être établie. Le livret thérapeutique de l'établissement

doit être revu de manière à identifier les médicaments « *look-alike* » et « *sound-alike* » déjà référencés et à sécuriser leur circuit.

Concernant la prescription de tels médicaments, il est préconisé de faire apparaître des messages d'alertes au niveau du logiciel de prescription informatisée lors de la saisie d'un médicament « *sound-alike* » répertorié au niveau de l'ES.

Dans les US concernées, la liste des médicaments « *look-alike* » et « *sound-alike* » doit être affichée. Les ES doivent éviter autant que possible le stockage de tels médicaments. Si certains médicaments doivent être stockés, ces derniers doivent être séparés physiquement et identifiés. Afin de réduire les confusions d'ordre visuel entre des médicaments dont l'orthographe est semblable, les professionnels peuvent avoir recours au « *Tall Man lettering* ». Cette technique consiste à utiliser des lettres majuscules pour mettre en évidence une partie du nom (ex : amLODIPine et aMILoride). Une liste de noms de médicaments à risque de confusion a été publiée par l'« *Institute for Safe Medication Practices* » aux Etats-Unis (**Annexe 1**) mais également par l'ANSM suite à la remontée de cas d'EM au guichet des erreurs médicamenteuses (**Annexe 2**).

De nombreuses approches ont été formulées de manière à évaluer la ressemblance phonétique des noms de médicaments, dont l'algorithme des diagrammes de Filik. Chaque mot est segmenté en associations de deux lettres et le nombre de diagrammes communs aux deux mots est déterminé :

Formule Dice : $(2 \times C) / (B + A)$ avec :

A = nombre de diagrammes du 1^{er} mot

B = nombre de diagrammes du 2^{ème} mot

C = nombre de diagrammes communs aux 2 mots

Exemple : Dopamine et Dobutamine qui ont un « dice » de 0.70 (7 diagrammes en commun)

Dopamine qui possède 9 diagrammes : _d, do, op, pa, am, mi, in, ne, e_

Dobutamine qui possède 11 diagrammes : _d, do, ob, bu, ut, ta, am, mi, in, ne, e_

Plus les mots se ressemblent, et plus le « dice » augmente (maximum 1 = même mot)

➤ **Insulines [106], [174], [175], [179], [199], [200], [211–215]**

Parmi les raisons ayant motivé l'ajout des insulines sur les listes de MAR, figurent :

- la marge thérapeutique étroite,
- l'utilisation de l'abréviation « U » lue « 0 » au lieu de « unités » en toutes lettres, à l'origine de surdosages de facteur 10 décrits en pédiatrie,
- la confusion entre des médicaments « *look-alike* » (confusion entre des flacons d'insulines et d'héparines stockés à proximité par erreur), « *sound-alike* » (HUMALOG®/UMULINE®) et confusion de concentrations,
- la confusion entre les seringues à insuline et à tuberculine,
- l'erreur de programmation du débit de la pompe de perfusion,
- les cas d'administration d'insuline à un mauvais patient.

Concernant les stratégies de sécurisation suggérées, pour l'étape d'achat et d'approvisionnement, il est préconisé de limiter le nombre de spécialités d'insulines.

Pour ce qui est de la prescription, plusieurs stratégies sont proposées afin de prévenir la survenue des EM : standardiser les formats de prescription, créer des protocoles thérapeutiques médicamenteux et privilégier une concentration standardisée pour les perfusions d'insulines. Il est préférable de ne pas utiliser d'abréviation telle que la mention « U » à la place d'« unités » et de ne pas écrire de zéro inutile ni de slash « / » entre deux types d'insulines car le « / » peut être lu « 1 ».

Il convient de stocker le minimum d'insulines différentes dans l'US et de bien identifier le stockage en utilisant les « *Tall Man letters* » dans le logiciel de prescription mais également au niveau de l'étiquetage de la pharmacie et dans l'US (HumaLOG®, UmuLINE®). Un étiquetage de couleur pour les concentrations d'usage peu courant peut également représenter une mesure de sécurisation afin de prévenir la survenue d'une EM. Enfin, il convient de privilégier des conditionnements différents pour les insulines et les héparines.

Au niveau de l'étape de dispensation, la centralisation de la préparation des doses pour les perfusions d'insuline est recommandée, particulièrement en pédiatrie. Il en est de même pour l'analyse pharmaceutique de toutes les prescriptions d'insuline.

Concernant la préparation et l'administration, plusieurs mesures sont recommandées afin d'identifier les EM. Un double contrôle indépendant pour les pompes est préconisé, en particulier en pédiatrie. Les soignants sont également encouragés à prévenir le patient lorsqu'il va recevoir de l'insuline : les patients qui ne doivent pas en recevoir pourraient se manifester.

Enfin, afin d'identifier les EM ou de les atténuer, il convient respectivement de suivre la glycémie mais également de mettre à disposition des US du glucagon et du glucose.

- **Solutés hypertoniques et électrolytes concentrés (KCl > 2mmol/mL, phosphate de potassium, sulfate de magnésium > 20%, calcium > 10%, NaCl > 0.9%: [174], [175], [179], [200], [202], [212], [214], [215–217]**

Plusieurs causes d'EM ont été décrites avec les solutés hypertoniques et les électrolytes concentrés :

- les erreurs en lien avec une confusion dans les unités de prescription utilisées (mg ou mmol),
- la confusion entre les ampoules (NaCl et KCl) et les dosages pour les électrolytes concentrés et confusion entre les différents solutés isotoniques et hypertoniques,
- le stockage mal identifié,
- les erreurs dans les modalités d'administration et notamment lors du réglage du débit de perfusion,
- l'absence de double vérification.

En ce qui concerne l'étape d'achat et d'approvisionnement, il est recommandé de rationaliser les gammes de concentrations disponibles et de privilégier les solutions diluées prêtes à l'emploi pour les électrolytes.

Concernant la prescription de ces médicaments, la mise à jour et la diffusion de protocoles de prescription des solutés hypertoniques et des électrolytes concentrés est souhaitable. Les modalités d'administration complètes doivent être renseignées : dilution, voie et débit.

Les solutés hypertoniques et les électrolytes concentrés doivent être retirés des services peu ou pas utilisateurs. Dans le cas où il s'avère nécessaire de les conserver dans les US, il convient de les ranger séparément et de les étiqueter de manière lisible en apposant la mention « doit être dilué » pour les électrolytes concentrés.

Lors de la préparation et de l'administration, un double contrôle indépendant du débit, des médicaments et de la concentration est préconisé afin d'identifier toute erreur avant l'administration au patient.

Un monitoring et un suivi du patient s'avère également nécessaire.

➤ **Anticoagulants [106], [174], [175], [199], [200], [202], [203], [211], [212], [214], [215]**

Parmi les causes ayant motivé l'ajout des anticoagulants aux listes de MAR, figurent :

- la marge thérapeutique étroite,
- les interactions médicamenteuses et alimentaires multiples (anticoagulants oraux),
- le plan de prise flou à l'origine de surdosage (PREVISCAN® (fluindione) ¼ lu 1cp matin, 4 le soir),
- la confusion dans les unités de prescriptions utilisées (pour les héparines : «U» lu «0»),
- la confusion entre les flacons d'héparines et ceux d'insulines,
- l'étiquetage prêtant à confusion en terme de dosage et de volume,
- les erreurs de dose et de concentration.

Pour les héparines, il est recommandé de limiter le nombre de dosages disponibles au moment de l'achat.

Au niveau du stockage, il est préférable de retirer des US les conditionnements à dose élevée d'héparine et de choisir une solution standardisée d'héparine à utiliser pour les pompes. Par ailleurs, une séparation des faibles dosages des dosages élevés doit être effectuée. Concernant les anticoagulants oraux, il faut veiller à toujours conserver les comprimés dans leur blister et à ne pas réintégrer dans le stock les comprimés coupés et non identifiables.

En ce qui concerne l'étape de prescription des anticoagulants, un protocole de gestion du traitement anticoagulant doit être mis à disposition. Les prescriptions d'héparine doivent inclure la dose calculée et la dose par unité de poids pour faciliter une double-vérification indépendante du calcul par un pharmacien, un soignant ou les deux.

Des protocoles thérapeutiques médicamenteux doivent être mis à la disposition des soignants. Avant le début de la perfusion d'héparine, un double contrôle du médicament, de la concentration, du calcul de dose, du débit de la perfusion, des paramètres de la pompe et de l'identité du patient est recommandé.

Il convient de planifier le suivi biologique afin de réévaluer les doses. Enfin, afin d'atténuer les conséquences en d'EM, les ES sont encouragés à assurer l'accessibilité aux antidotes et aux protocoles d'utilisation (protamine, vitamine K).

➤ **Agonistes adrénergiques et dopaminergiques (adrénaline, noradrénaline, dopamine, dobutamine...) [175], [179], [200], [213], [214]**

Des cas de confusions entre des agonistes adrénergiques et dopaminergiques « *look-alike* » et « *sound-alike* » ont été décrits. Des erreurs en lien avec des débits de perfusion erronés ont également été rapportées car le calcul s'effectue souvent en µg/kg/min.

Lors de l'étape d'achat et d'approvisionnement, les solutions prêtes à l'emploi doivent être privilégiées. Il est recommandé de référencer des présentations différentes provenant de laboratoires différents pour éviter tout risque de confusion.

Au niveau du stockage, il est conseillé d'utiliser des étiquettes qui permettent de les différencier avec les « *Tall Man Letters* » : DOPamine et DOBUTamine.

Le recours à des protocoles thérapeutiques est recommandé de façon à standardiser les prescriptions.

Concernant l'étape de préparation et d'administration de ces médicaments, un étiquetage de chaque poche est préconisé. Dans la mesure du possible, les soignants doivent utiliser des seringues prêtes à l'emploi pour certains adrénergiques dont la préparation est centralisée à la PUI. Un double-contrôle indépendant par un deuxième soignant permettrait d'identifier toute erreur avant administration au patient.

➤ **Bêta-bloquants injectables [200], [214]**

Des cas de confusion entre la posologie *per os* et la posologie du bêta-bloquant par voie injectable ont été rapportés.

Il est préférable de limiter le stockage de ces MAR dans les US.

Une importance doit être accordée à la standardisation des prescriptions des bêta-bloquants de manière à prévenir la survenue d'EM lors de l'étape de prescription.

Au niveau de l'étape de dispensation, une analyse pharmaceutique des prescriptions de bêta-bloquants injectables doit être envisagée.

Par ailleurs, un double contrôle indépendant par un deuxième soignant est recommandé.

➤ **Digoxine [200], [214]**

La digoxine est un médicament à marge thérapeutique étroite. Des cas de confusion entre les unités de prescription (mg et µg) ont été décrits à l'origine de surdosage.

Au niveau des étapes de prescription et d'administration, des protocoles thérapeutiques médicamenteux doivent être mis à la disposition des équipes médicales et soignantes.

Un suivi des concentrations plasmatiques de digoxine doit être prévu. Un protocole mentionnant la conduite à tenir en cas de surdosage doit être diffusé et la mise à disposition de l'antidote (DIGIBIND®) doit pouvoir être assurée.

➤ **Opiacés [174], [202], [212], [213], [215]**

Des EM en lien avec l'utilisation des opiacés ont été décrites. Parmi les principales causes de survenue, on retient :

- la confusion entre les médicaments « *sound-alike* » : morphine/hydromorphone,
- la confusion entre les conditionnements « *look-alike* »,
- la confusion entre les différents dosages notamment pour la morphine,
- les erreurs lors de programmation de pompes pour les analgésies contrôlées par le patient et l'absence de double-contrôle,
- les erreurs de calcul de dose pour passer d'une spécialité à une autre ou d'une forme galénique à une autre.

Au niveau de l'étape d'achat et d'approvisionnement, il est recommandé de minimiser le nombre de dosages disponibles.

Pour ce qui est des modalités de stockage, les conditionnements similaires doivent être séparés. Il en est de même pour les petits dosages et les dosages élevés.

Concernant l'étape de prescription, il est recommandé de standardiser les calculs de dose. La dose maximale en bolus doit également être précisée. La rédaction et la diffusion de protocoles thérapeutiques médicamenteux sont encouragées.

Pour l'administration des opiacés au pousse-seringue, un double contrôle indépendant par un deuxième soignant est recommandé afin d'identifier toute EM avant l'administration au patient.

La naloxone ainsi que son protocole d'utilisation doit être mise à disposition des US.

➤ **Anesthésiques généraux (kétamine, propofol, curares...) et sédatifs injectables (midazolam) [106], [174], [179], [199], [200], [211–215]**

Des cas de confusion entre différents dosages et différentes molécules (curares) ont été décrits avec ces médicaments en lien avec la problématique des médicaments « *look-alike* » et « *sound-alike* ».

Il est recommandé de minimiser le nombre de dosages disponibles au moment de l'étape d'achat et d'approvisionnement.

De façon à prévenir la survenue des EM, les différents dosages doivent être séparés et étiquetés clairement. Il est préconisé de restreindre l'accès à ces médicaments.

Au niveau de la préparation de ces médicaments, il est recommandé de standardiser l'étiquetage.

Enfin, la mise à disposition des antidotes (flumazénil pour les benzodiazépines, neostigmine, pyridostigmine pour les curares) doit être assurée, de même que les protocoles de prise en charge en cas d'EM.

➤ **Cytotoxiques dont méthotrexate *per os* [174], [175], [179], [200], [214]**

Parmi les raisons ayant motivé l'ajout des cytotoxiques aux listes de MAR, figurent :

- la marge thérapeutique étroite,
- les erreurs de positionnement de virgule et la survenue de surdosage de facteur 10,
- la dispensation et / ou l'administration au mauvais patient.

Au niveau de l'étape d'achat et d'approvisionnement, il est recommandé de privilégier les solutions prêtes à l'emploi.

Au niveau du stockage à la pharmacie, les médicaments « *look alike* » et « *sound alike* » doivent être identifiés et séparés.

Concernant la prescription de ces médicaments, plusieurs paramètres sont préconisés : actualiser les poids et les tailles dans le logiciel de prescription, standardiser les prescriptions *via* l'enregistrement de protocoles dans le logiciel informatique, paramétrer les doses maximales pour chaque cytotoxique (dose journalière maximale, dose totale par cycle, dose maximale par individu).

La préparation des cytotoxiques doit être centralisée à la PUI. Pour le cas particulier du méthotrexate par voie orale, la dispensation doit être nominative et un reconditionnement des

doses ainsi qu'un surétiquetage s'avèrent nécessaires. Le paramétrage du logiciel de prescription doit permettre au prescripteur d'être alerté en cas de non conformité concernant les doses ou la fréquence d'administration.

Lors de l'administration des cytotoxiques, il est recommandé de procéder à un double contrôle indépendant afin d'identifier toute erreur. Le recours à une « *check-list* » peut représenter un moyen de standardiser l'administration.

Des protocoles de surveillance et de conduite à tenir en cas d'extravasation doivent être mis à disposition dans les US.

➤ **Médicaments et erreurs de voie d'administration [175], [179], [218]**

Des cas d'administration de nutrition entérale par la voie parentérale et des erreurs d'administration de vincristine en intrathécal au lieu de la voie intraveineuse ont été décrits. Ces risques de confusion de voie d'abord ont été également décrits pour des médicaments possédant plusieurs voies d'administration mais également lorsque des médicaments destinés aux voies intraveineuse et intrathécale sont administrés au cours d'une même séance.

Au niveau de l'étape d'achat et d'approvisionnement, il est préconisé de privilégier des dispositifs médicaux non interconnectables pour les voies d'abord différentes (parentérale et entérale).

Concernant la vincristine, il est recommandé de l'emballer, de la transporter et de la stocker séparément de tous les médicaments destinés à l'administration intrathécale.

Lors de la préparation et de l'administration de la vincristine, il faut privilégier l'administration en poche et non en seringue pour éviter toute administration intrathécale.

Un étiquetage avec la mention : « Pour administration intraveineuse SEULEMENT - Mortel si administré par d'autres voies » doit être apposé. Tous les médicaments pour administration intrathécale doivent être étiquetés avec une étiquette d'avertissement bien visible, sur la seringue et l'emballage extérieur, indiquant « Pour une utilisation intrathécale ».

Un processus de double contrôle de l'administration intrathécale de chimiothérapie doit être mis en œuvre et impliquer deux professionnels de santé.

➤ **Anti-infectieux [174]**

Des confusions entre les présentations d'amphotéricine B injectables liposomales et non liposomales ont été déclarées, occasionnant des sous-dosages et des surdosages à l'origine de cas fatals.

Par ailleurs, des surdosages en aminosides et glycopeptides avec apparition d'effets indésirables à type d'ototoxicité et de néphrotoxicité ont été rapportés chez des nouveaux-nés.

Pour éviter tout risque de confusion, notamment pour l'amphotéricine B, la prescription doit mentionner la DCI et le princeps.

Les étapes de prescription et d'administration doivent être encadrées par la mise à jour et la diffusion de protocoles thérapeutiques médicamenteux.

Une identification du stockage par des étiquettes de couleur est recommandée.

L'étape de préparation et d'administration doit être double-contrôlée si possible.

b. Retour d'expérience des établissements de santé

i. Stockage des médicaments à risque

Un dispositif d'identification spécifique des MAR a été mis en place à l'Hôpital général juif de Montréal. Ainsi, des bacs de rangement de couleur rouge ont été installés afin d'identifier clairement ces médicaments au niveau des armoires de soins. Un étiquetage spécial a été apposé. Un classeur contenant des fiches d'information a également été laissé à la disposition des professionnels de santé afin de les sensibiliser aux risques potentiels de ces médicaments en cas d'EM (**Figure 11**) [219].



Hôpital général juif
Sir Mortimer B. Davis
Jewish General Hospital



Figure 11 : Exemple de sécurisation du stockage des médicaments à risque à l'Hôpital général juif de Montréal [219]

Loria *et al.* ont aussi clairement identifié les étiquettes de certains MAR en utilisant les mentions suivantes : « Administrer lentement » ou encore « Calculer la dose en utilisant la surface corporelle ». Des exemples d'étiquettes sont également présentés dans la publication de Cohen *et al.* [203] (**Figures 12 et 13**).



Figure 12 : Etiquetage mis en place dans un hôpital en Inde [185]

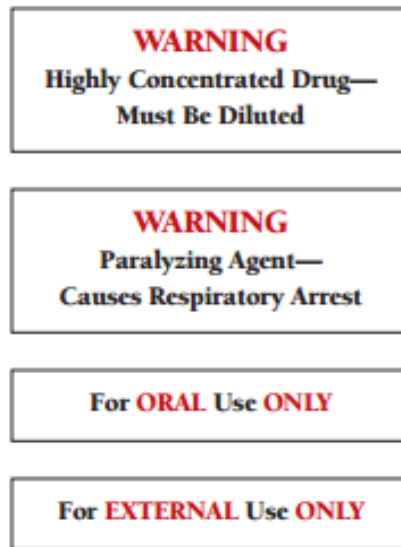


Figure 13 : Etiquetage présenté dans la publication de Cohen *et al.* [203]

ii. Dispensation des médicaments à risque

➤ Analyse pharmaceutique et autres activités de pharmacie clinique

A défaut de pouvoir mener une analyse pharmaceutique de l'ensemble des prescriptions, certains ES ont fixé leurs priorités ainsi que des objectifs de développement qui peuvent porter sur les MAR, les patients à risque voire sur les services à risque. C'est le cas de trois hôpitaux français qui ont décidé de centrer leur activité d'analyse pharmaceutique sur les prescriptions à risque. Pour cela, certains critères ont été retenus afin de prioriser les ordonnances à analyser :

- une kaliémie $> 5.2 \mu\text{mol/L}$,
- une kaliémie $< 3 \mu\text{mol/L}$,
- une clairance $< 30 \text{ mL/min}$ et
- un INR > 4 .

Une approche par MAR a également été envisagée [220].

Concernant cette fois la conciliation médicamenteuse, outre le fait d'effectuer cette activité pour l'ensemble des patients admis dans un ES, plusieurs auteurs ont suggéré le fait de cibler certains patients. C'est le cas de Rumball-Smith *et al.* qui ont proposé que les «critères de haut risque» comprennent des facteurs tels que des réhospitalisations fréquentes, la prescription de MAR ou encore des maladies chroniques sujettes à des modifications de thérapeutiques fréquentes [221].

Au Centre Hospitalier Affilié Universitaire de Québec, un formulaire d'évaluation du risque intégrant certains MAR a été établi (**Figure 14**). Ainsi, les patients présentant un score de 10 ou plus étaient considérés comme les plus vulnérables aux EIM et étaient donc prioritaires pour la conciliation médicamenteuse à l'admission aux urgences [222].

Âge	0 – 74 ans	0
	75 – 84 ans	1
	85 ans et plus	2
Nombre de médicaments pris à domicile selon le profil pharmacologique	0 – 3	0
	4 – 6	2
	7 et plus	4
Médicaments à haut risque pris avant l'admission	Anticoagulant (sauf l'acide acétylsalicylique) <i>warfarine, daltéparine, énoxaparine, etc.</i>	3
	Trois médicaments et plus pour le traitement des maladies cardiovasculaires (sauf les anticoagulants) <i>Antihypertenseur, digoxine, hypolipémiant, amiodarone, acide acétylsalicylique, clopidogrel, diurétique.</i>	5
	Médicaments pour le traitement du diabète	2
	Médicaments pour le traitement du cancer	3
	Médicaments pour le traitement de l'épilepsie <i>Phénytoïne, carbamazépine, acide valproïque, etc.</i>	2

Figure 14 : Grille d'évaluation utilisée au Centre Hospitalier Affilié Universitaire de Québec [222]

➤ Préparation et délivrance centralisée des médicaments à risque

La centralisation de la préparation de certains MAR constitue également un axe de sécurisation pour bon nombre d'ES.

Polischuk *et al.* ont entrepris un projet pluridisciplinaire de centralisation de la préparation de certains MAR par la pharmacie de leur hôpital pédiatrique. La liste de médicaments dont la préparation et la délivrance étaient centralisées comprenaient notamment l'adrénaline, la noradrénaline, la dopamine et la dobutamine mais également l'esmolol, un bêta-bloquant injectable, dans des concentrations standardisées [223]. Dans les secteurs les plus à risque, certaines concentrations de ces médicaments étaient stockées dans des armoires à pharmacie sécurisées.

Une enquête européenne récente sur les pratiques actuelles de mise en œuvre de concentrations standardisées pour la perfusion de médicaments dans les soins intensifs pédiatriques et de néonatalogie a été menée par les Hôpitaux universitaires de Genève auprès des membres de plusieurs sociétés savantes. Sur les 88 réponses provenant de 22 pays, environ 25% des interrogés utilisent les concentrations standardisées pour plus de 80% des

perfusions, 29% pour 20-80% et 47% pour moins de 20% des préparations. Ces concentrations sont surtout mises en place pour les unités de soins intensifs pédiatriques et utilisées pour certains MAR tels que les agonistes adrénergiques, certains analgésiques et les insulines. Les concentrations standardisées et les pompes à perfusion intelligentes sont mises en œuvre dans 25% et 50% des centres européens ayant répondu. Dans neuf centres, l'échec de la mise en œuvre des concentrations standardisées a été associé au trop grand nombre de concentrations nécessaires pour couvrir toutes les gammes de poids et à la perfusion d'importants volumes chez des nourrissons [224].

iii. Administration des médicaments à risque

Lors de l'étape d'administration des MAR, le double-contrôle indépendant représente une des mesures mises en place dans les ES pour identifier les EM. Plusieurs auteurs ont publié sur l'intérêt de pratiquer le double-contrôle pour certains MAR [225], [226].

Au Centre Hospitalier d'Arcachon, un protocole de préparation des médicaments injectables identifiés à risque a été mis en place. L'infirmier qui prépare le MAR se signale d'un brassard de couleur et transmet le téléphone afin de ne pas être dérangé. Il fait valider son calcul de dose par un autre soignant avant administration au patient [189].

Par ailleurs, certains ES ont opté pour la mise en place d'étiquettes avec un système de codes couleurs à appliquer sur les poches de perfusion afin d'identifier clairement tous les MAR administrés par voie parentérale [227].

iv. Formation et implication des professionnels de santé

Des études ont souligné des lacunes dans le domaine de la pharmacologie par les professionnels de santé. Hsaio *et al.* ont publié les résultats d'une enquête menée auprès de 305 soignants. Seulement 3,6% considéraient avoir des connaissances suffisantes sur les MAR. Le pourcentage de réponses correctes à un test portant sur les connaissances sur les MAR était de 56,6% [228].

L'amélioration de l'accès à l'information, la diffusion de notes de service et d'affiches alertant sur les EIM évitables survenus avec les MAR peuvent s'avérer des moyens de communication efficaces [229].

Enfin, pour mettre en oeuvre un tel projet de gestion des MAR, un (ou des) comité(s) interdisciplinaire(s) doit (doivent) être formé(s) pour s'assurer de l'implication de tous les professionnels concernés [229].

3. Mettre en place des indicateurs de suivi

Globalement, on distingue deux types d'indicateurs :

- Les indicateurs de structure,
- Les indicateurs de suivi spécifique à chaque MAR.

La vérification de la présence de protocoles thérapeutiques de MAR mis à jour dans les US, le contrôle de la mise en place effective des mesures de sécurisation au niveau du stockage représentent autant d'indicateurs de structure applicables à l'ensemble des MAR identifiés. Des audits d'évaluation du double contrôle pour les MAR peuvent également être menés. Thomas *et al.* ont réalisé un audit afin de vérifier le double contrôle par les soignants *via* la technique des codes-barres [230]. Certains ES organisent des audits d'évaluation des pratiques de prescription des MAR [231].

Par ailleurs, des indicateurs de suivi spécifique sont à définir pour chaque MAR.

A titre d'exemple, les ES peuvent entreprendre des audits d'évaluation des pratiques professionnelles relatives à l'utilisation du chlorure de potassium injectable. C'est le cas du Centre Hospitalier de Vierzon [232].

Le recours à la méthode des « *trigger tools* » ou « outils de détection » peut représenter un bon moyen de détecter et de suivre les EM en lien avec l'utilisation des MAR. Cette technique permet d'identifier les EIM, évaluer le niveau de dommages et déterminer si les EIM diminuent au fil du temps en raison de la mise en place de mesures de sécurisation. Cependant, ceci n'est pas destiné à détecter de manière exhaustive les EIM dans les dossiers patients. La méthodologie, recommandant une durée limitée pour l'analyse et la sélection aléatoire des dossiers (10 dossiers environ tous les 15 jours) a pour but de produire une méthode d'échantillonnage qui est suffisante pour déterminer les taux d'EIM et observer une amélioration au fil du temps [56]. Chaque dossier patient n'est évalué que sur des critères

recherchés prédéfinis, les « *triggers* » : ils correspondent à des valeurs anormales qui peuvent être en lien avec la survenue d'un EIM. Une fois les dossiers à risque identifiés, une analyse plus fine permet de détecter les EIM. L'analyse rétrospective de risques par cette technique peut très bien être systématisée et informatisée.

Une grille d'indicateurs a notamment été adaptée à partir d'une grille existant pour la population adulte [233] pour détecter les EIM dans la population pédiatrique [234]. Parmi ces indicateurs, le recours à la naloxone peut signer un EIM en lien avec un surdosage en morphiniques, une hyperkaliémie peut signer un EIM en lien avec un surdosage en chlorure de potassium.

Partie II :
Les médicaments à risque dans
la sécurisation de la prise en charge médicamenteuse du patient
au Centre Hospitalier Universitaire de Toulouse
et déploiement de la démarche au niveau du pôle Enfants

I. Initiation de la démarche au niveau institutionnel

A. Contexte et objectifs

Depuis de nombreuses années, le CHU de Toulouse s'est engagé dans la démarche de sécurisation de la PECM et fournit de nombreux efforts pour en améliorer la qualité.

Les principaux plans d'actions mis en place sont :

- la sécurisation de la prescription par :
 - l'informatisation de l'ensemble des services du pôle Gériatrie et du service de médecine vasculaire avec le logiciel DISPORAO® depuis 5 ans,
 - le déploiement de l'informatisation à l'ensemble des services du CHU avec le logiciel ORBIS®.
- la sécurisation de la dispensation par :
 - l'analyse pharmaceutique des ordonnances par les équipes pharmaceutiques de pôle créées en 2006,
 - la sécurisation et l'optimisation de la production par la centralisation des pharmacies sur un seul site au niveau d'une plate-forme logistique à Cugnaux, le renouvellement des outils de production et le déploiement de la DNAC dès les années 2008-2010. Actuellement, les 330 lits des services de médecine vasculaire et de gériatrie bénéficient de la DNAC, à l'exception des soins palliatifs. La montée en charge est progressive pour atteindre à terme les 1050 lits du CHU sélectionnés par l'index d'éligibilité à la DNAC, soit plus d'un tiers des 2860 lits du CHU éligibles [235].
- la sécurisation de l'administration par:
 - le déploiement d'un processus sécuritaire de l'administration des médicaments à la dose à l'aide de codes-barres. Actuellement, 8 services du CHU (173 lits) effectuent l'administration à l'aide de lecteurs de code-barres. L'objectif est ensuite d'appliquer ce processus aux futurs services en DNAC puis aux services en distribution globale.

Par ailleurs, la CoMéDiMS concourt activement à la sécurisation de la PECM au travers de ses différentes sous-commissions (**Figure 15**). Parmi ses missions, figurent notamment :

- évaluation des demandes de référencement des médicaments dans le cadre de la coordination des comités de spécialités,
- promotion du bon usage des médicaments dans le cadre du CBUMPP,
- réalisation d'audits continus de la PECM dans les US de l'hôpital et restitution aux équipes médicales et soignantes, analyse des EM, création et diffusion d'un module « *e-learning* » sur la PECM, validation et diffusion de procédures et modes opératoires *via* le site intranet « Aide à la prise en charge thérapeutique du patient » dans le cadre de la coordination du système management de la qualité (SMQ).

A l'issue de la visite de certification qui s'est déroulée en septembre 2012, les experts de la Haute Autorité de Santé ont émis trois réserves et dix recommandations, parmi lesquelles figurait une réserve portant sur le critère 20a bis Médecine Chirurgie Obstétrique : «Prise en charge médicamenteuse du patient ». L'absence d'identification exhaustive des MAR et des populations à risque représentait un des points soulevés par les experts-visiteurs.

En février 2013, le CHU a annoncé sa décision d'établir un rapport de suivi pour les 3 réserves et pour 5 des recommandations, en vue de les lever.

C'est donc dans ce contexte que le CHU a entrepris la démarche de sécurisation du circuit des MAR au cours de l'année 2013. Un plan d'action a été établi sous l'égide de la sous-commission « Coordination du SMQ ». Cette coordination s'appuie sur l'équipe opérationnelle pluridisciplinaire de la CoMéDiMS qui comprend des représentants de chaque acteur de la PECM : médecin, pharmacien, internes et externes en pharmacie, cadre de santé représentant le corps soignant et un ingénieur qualité.

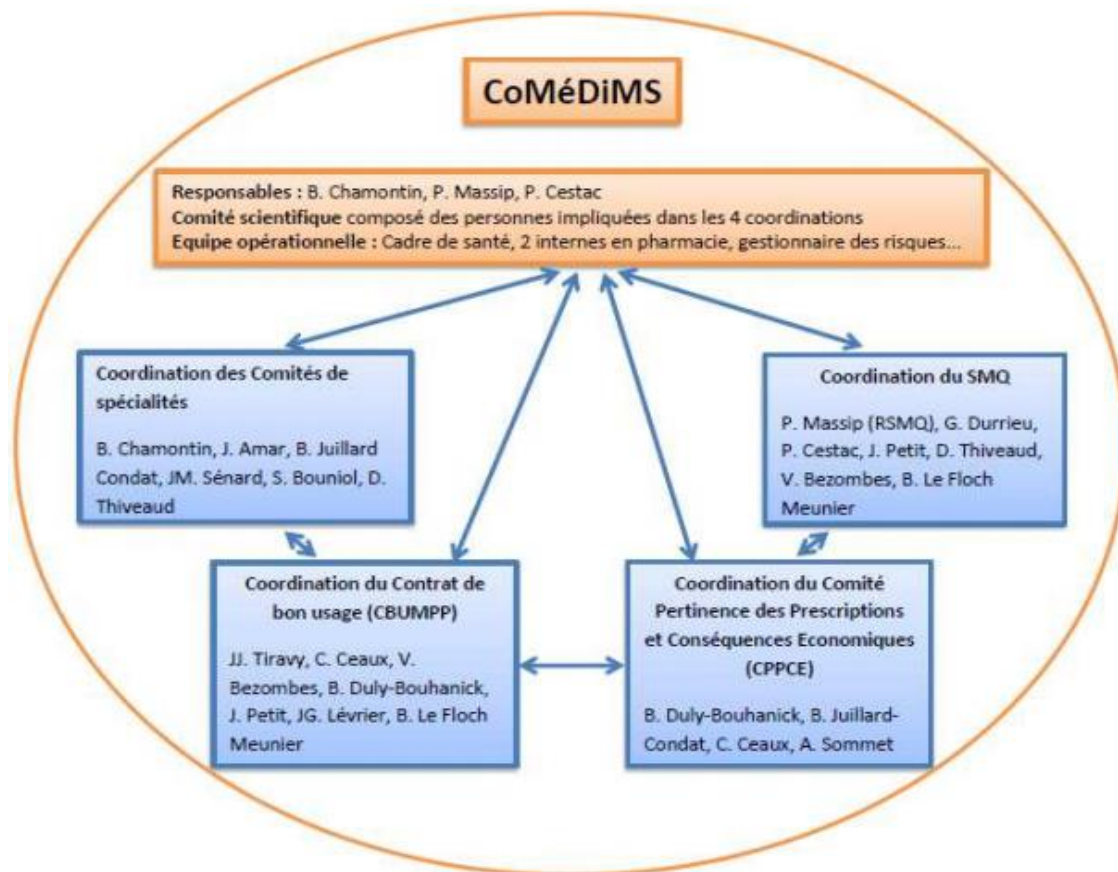


Figure 15 : Organisation fonctionnelle de la CoMéDiMS au CHU de Toulouse en 2013

La démarche initiée au niveau institutionnel doit permettre de répondre à trois objectifs : élaborer la liste des MAR du CHU pour, dans un deuxième temps, faire un état des lieux des mesures de sécurisation concernant ces MAR déjà mises en place et prioriser les actions de sécurisation à déployer au niveau des différents secteurs de l'établissement.

B. Matériels et méthode

Afin d'identifier la liste des MAR applicable au niveau institutionnel, une revue de la littérature ainsi qu'un bilan des EM déclarées au niveau de l'établissement ont été réalisés.

En avril 2013, une revue de la littérature des listes de MAR applicables à la population générale et publiées depuis 2001 a été effectuée. Cette revue a été menée à partir de mots-clés Mesh « *Medication Errors/prevention & control* », « *Safety Management/organization & administration* », « *Risk Assessment* », « *Medication Errors/classification* », « *High* »,

« *Risk* », « *Medication* » dans les banques de données Pubmed® et Embase®. La revue a été complétée par la recherche de listes publiées au niveau national.

Le bilan des EM survenues au cours de la PECM déclarées et analysées par la cellule opérationnelle de la CoMéDiMS a été effectué sur la période de janvier 2013 à septembre 2013 à partir des données enregistrées dans le logiciel de déclaration institutionnel ENNOV®.

La liste des MAR a ensuite été rédigée en se basant sur l'ensemble des données recueillies par la cellule opérationnelle de la CoMéDiMS, puis soumise à une validation pluridisciplinaire par le comité scientifique de la CoMéDiMS en septembre 2013.

C. Résultats

Cette revue systématique de la littérature inclut 12 listes de MAR applicables à la population générale (Cf Partie I).

Concernant le bilan des EM, 37 dysfonctionnements dans la PECM ont été déclarés et analysés par la cellule opérationnelle entre janvier et septembre 2013 (**Tableau 5**). Par ailleurs, un cas mortel de surdosage en colchicine a été signalé au Centre Régional de Pharmacovigilance de Midi-Pyrénées, en lien avec une interaction médicamenteuse entre deux médicaments prescrits sur deux ordonnances de sortie différentes : la colchicine prescrite par un rhumatologue et un macrolide, inhibiteur enzymatique, prescrit par un gastro-entérologue dans le cadre du traitement de l'éradication d'*Helicobacter pylori*.

Tableau 5 : Bilan des erreurs médicamenteuses survenues au cours de la prise en charge médicamenteuse déclarés au CHU de Toulouse entre le 1er janvier 2013 et le 30 septembre 2013

TYPES DE DYSFONCTIONNEMENT DANS LA PECM	MEDICAMENT(S) CONCERNE(S)	MOMENT DE DETECTION	CONSEQUENCES SUR LE PATIENT ET/OU PROFESSIONNEL
Erreur d'omission	Antihistaminique non prescrit avant examen : examen reporté	Avant examen	Non applicable
	Inhibiteur de la pompe à protons non reconduit chez une patiente avec ulcère et initiation d'un traitement anticoagulant	Lors de la réhospitalisation pour hémorragie	Hospitalisation
Erreur de posologie	OROKEN® surdosé	Après administration	Sans conséquence
Erreur de prescription en lien avec une interaction médicamenteuse	Co-prescription de colchicine et d'un macrolide	Après administration	Décès
Erreur de délivrance	Confusion entre les dosages d'ARANESP® de 2 patients	Après administration	Sans conséquence
	Envoi de DEFIBROTIDE® et de DECORENONE® pour un même patient à la place du DEFIBROTIDE® seul	Avant administration	Non applicable
	Gluconate de calcium à la place du chlorure de calcium	Après administration	Sans conséquence
	TACHOSIL® à la place de CLOTTAFAC®	Avant administration	Non applicable
	Poche de NaCl 0.9% périmée	Avant administration	Non applicable
	Envoi de CLAIRYG® et de TACHOSIL® pour un même patient à la place du CLAIRYG® seul	Avant administration	Non applicable
Retard de livraison	12 déclarations (stupéfiants...)	Avant administration	Sans conséquence
Non respect des modalités de reconstitution / préparation	Reconstitution ROVALCYTE® dans le service au lieu d'une reconstitution centralisée à la pharmacie	Avant administration	Sans conséquence ?
	ALKERAN® per os administré sans précaution et ouverture de la gélule	Après administration	Sans conséquence ?
Erreur de patient	Administration de TERCIAN® et THERALENE® au mauvais patient	Après administration	Surveillance accrue Sans conséquence
Erreur de stockage	Chimiothérapies stockées au frigo et non à température ambiante	Avant administration	Non applicable
Erreur de médicament administré	Confusion imipénème/méropénème	Après administration	Sans conséquence
	Confusion gluconate de calcium/chlorure de calcium	Après administration	Sans conséquence
	Confusion EUPRESSYL® à la place du TRIATEC®	Après administration	Sans conséquence
	Albumine à la place de CLAIRYG®	Après administration	Sans conséquence
	POLYIONIQUE® à la place de G5%	Après administration	Sans conséquence

TYPES DE DYSFONCTIONNEMENT DANS LA PECM	MEDICAMENT(S) CONCERNE(S)	MOMENT DE DETECTION	CONSEQUENCES SUR LE PATIENT ET/OU PROFESSIONNEL
Erreur de dosage	LOVENOX® 10000UI à la place du LOVENOX® 2000UI	Après administration	Surveillance accrue Sans conséquence
	GLIOLAN® surdosé	Après administration	Sans conséquence
	Dose <i>per os</i> d'HYPNOVEL® administrée en intraveineux	Après administration	Surveillance accrue Séquelles temporaires
	Dose de TAZOCILLINE® calculée sur la quantité de tazobactam	Après administration	Surveillance accrue Séquelles temporaires
Erreur de débit	Morphine	Après administration	Pronostic vital engagé
	Salbutamol	Après administration	Sans conséquence
Incompatibilités physico-chimiques	PHOCYTAN®/DEBRIDAT®/AZANTAC®/ Gluconate de calcium	Avant administration	Non applicable

Nous avons ensuite confronté les données mentionnées dans la littérature avec les cas d'EM déclarés au niveau de l'établissement (**Tableau 6**).

Tableau 6 : Synthèse des listes de médicaments à risque publiées dans la littérature et des cas d'erreurs médicamenteuses recensés au CHU de Toulouse

MAR identifiés dans la littérature dans la population générale et fréquence de citation	EM au CHU de Toulouse	Ajout à la liste institutionnelle des MAR
<i>A : VOIES DIGESTIVES ET METABOLISME</i> Insulines (12/12) Antidiabétiques oraux (1/12)	- -	Insulines
<i>B : SANG ET ORGANES HEMATOPOIETIQUES</i> Antivitaminique K (6/12) Héparines (9/12) Enzymes (altéplase, ténecteplase...) (2/12) Inhibiteurs directs de la thrombine et du facteur Xa (4/12) Solutions hypertoniques (3/12) Electrolytes concentrés (9/12)	- Héparines - - - -	Antivitaminiques K Héparines Inhibiteurs directs de la thrombine et du facteur Xa Solutions hypertoniques Electrolytes concentrés
<i>C : SYSTEME CARDIOVASCULAIRE</i> Digoxine (1/12) Antiarythmiques (1/12) Agonistes adrénergiques et dopaminergiques (3/12) Bêtabloquants (3/12) Dérivés du nitroferriocyanure (1/12) Diurétiques (1/12) Inhibiteurs de l'enzyme de conversion (1/12)	- - - - - - -	Digoxine Agonistes adrénergiques et dopaminergiques
<i>H : HORMONES SYSTEMIQUES</i> Oxytocine (2/12)	-	
<i>J : ANTIINFECTIEUX GENERAUX A USAGE SYSTEMIQUE</i> Aminosides (2/12) Vancomycine (2/12) Amphotéricine B (3/12)	- - -	
<i>L : ANTINEOPLASIQUES ET IMMUNOMODULATEURS</i> Cytotoxiques (7/12)	Cytotoxiques	Cytotoxiques
<i>M : MUSCLE ET SQUELETTE</i> Curares (3/12)	-	
<i>N : SYSTEME NERVEUX</i> Anesthésiques généraux (propofol, kétamine...) (3/12) Opiacés (10/12) Antipsychotiques et lithium (1/12) Sédatifs dérivés benzodiazépines (midazolam...) (6/12)	- Morphine - -	Opiacés Antipsychotiques : clozapine et lithium ++
<i>R : SYSTEME RESPIRATOIRE</i> Prométhazine (1/12)	-	
<i>V : DIVERS</i> Produits de contraste iodés (1/12)	-	
<i>Erreur d'administration par injection parentérale au lieu de la voie orale ou entérale (4/12)</i>	-	
<i>Médicaments et voie intrathécale (4/12)</i>		Médicaments et voie intrathécale
<i>Gaz médicaux, petits conditionnements unidoses en matière plastique (2/12)</i>	-	
<i>Médicaments Look-alike et sound-alike (1/12)</i>	Confusion imipénème et méropénème Tazocilline/Tazobactam	
<i>Interaction médicamenteuse</i>	Colchicine (et interaction avec les macrolides)	Colchicine

Au regard des données de la littérature et du bilan des EM, le comité scientifique de la CoMédiMS a retenu les médicaments suivants dans la liste institutionnelle des MAR (Tableau 7) :

- les insulines,
- les antivitaminiques K,
- les héparines,
- les inhibiteurs directs de la thrombine et du facteur Xa,
- les solutions hypertoniques,
- les électrolytes concentrés,
- la digoxine,
- les agonistes adrénergiques et dopaminergiques,
- les cytotoxiques,
- les opiacés,
- les antipsychotiques : clozapine et lithium,
- les médicaments et voie intrathécale,
- la colchicine.

Tableau 7 : Liste institutionnelle des médicaments à risque au CHU de Toulouse

1 ^{er} niveau = Groupe anatomique ATC	2 ^{ème} niveau = groupe thérapeutique principal	3 ^{ème} niveau : sous-groupe thérapeutique/pharmacologique	4 ^{ème} niveau : sous-groupe chimique/thérapeutique/pharmacologique	5 ^{ème} niveau : sous-groupe pour la substance chimique	CHU
A : VOIES DIGESTIVES ET METABOLISME	A10 : Médicaments du diabète	A10A : Insulines et analogues			X
	B : SANG ET ORGANES HEMATOPOIETIQUES	B01 : Antithrombotiques	B01A : Antithrombotiques	B01AA : AVK	warfarine
Acenocoumarol					X
fludione					X
B01AB : Groupe de l'héparine				héparine calcique	X
				héparine sodique	X
				tinzaparine sodique	X
				énoxaparine sodique	X
				daltéparine sodique	X
				nadroparine calcique	X
				danaparoiide	X
				argatroban	X
				dabigatran étexilate	X
				rivaroxaban	X
				apixaban	X
B05 : Substituts du sang et solutions de perfusion	B05B : Solutions intraveineuses	B05BA : Solutions pour nutrition parentérale	glucose hypertonique	X	
	B05X : Additifs pour solutions intraveineuses	B05XA : Solutions d'électrolytes	NaCl hypertonique (10% et 20%)	X	
KCl			X		
Phosphate monopotassique			X		
C : SYSTÈME CARDIOVASCULAIRE	C01 : Médicaments en cardiologie	C01A : Glucosides cardiotoniques	C01AA : Glucosides de la digitale	Digoxine	X
				Adrénaline	X
		C01C : Stimulants cardiaques, Glucosides cardiotoniques exclus	C01CA : Adrénergiques et Dopaminergiques	Chlorhydrate d'éphédrine	X
				Isoprénaline	X
				Tartrate de noradrénaline	X
				Norépinephrine	X
				Dopamine	X
				Phényléphrine	X
				Dobutamine	X
				midodrine	X
				épinéphrine	X

1 ^{er} niveau = Groupe anatomique ATC	2 ^{ème} niveau = groupe thérapeutique principal	3 ^{ème} niveau : sous-groupe thérapeutique/pharmacologique	4 ^{ème} niveau : sous-groupe chimique/thérapeutique/pharmacologique	5 ^{ème} niveau : sous-groupe pour la substance chimique	CHU
N: SYSTÈME NERVEUX	NO2 : Analgésiques	NO2A : Opioides	NO2AA : Alcaloïdes naturels de l'opium	Morphine	X
				Hydromorphone	X
				Codéine	X
				Dihydrocodéine	X
				Oxycodone	X
			NO2AB : Dérivés de la phénylpipéridine	Péthidine	X
				Fentanyl	X
				Buprénorphine	X
	NO2AE : Dérivés de l'oripavine	Nalbuphine	X		
	NO2AF : Dérivés du morphinane	Tramadol	X		
NO5 : Psycholeptiques	NO5A : Antipsychotiques	NO5AH : Diazépines, Oxazépines, Thiazépines et oxépines	Clozapine	X	
			NO5AN : Lithium	Lithium	X
L: ANTINEOPLASIQUES ET IMMUNOMODULATEURS	L01: Antinéoplasique	L01B: Antimétabolites	L01BA: Analogues de l'acide folique	Méthotrexate	X
		L01C: Alcaloïdes végétaux et autres médicaments d'origine naturelle	L01CA: Vincaalcaloïdes et analogues	Vinblastine	X
				Vincristine	X
				Vindésine	X
				Vinorelbine	X
Vinflunine	X				
M: MUSCLE ET SQUELETTE	MO4: Antigoutteux	MO4A: Médicaments antigoutteux	MO4AC: Médicaments sans effet sur le métabolisme de l'acide urique	colchicine	X

D. Perspectives en terme de sécurisation du circuit des médicaments à risque à l'échelle de l'établissement

Cette liste de MAR représente un véritable point de départ de la démarche enclenchée au niveau institutionnel. Cette dernière sera bien entendu évolutive au regard des déclarations d'EM et des audits sur la PECM réalisés dans le cadre des missions de l'équipe opérationnelle de la CoMédiMS.

A l'heure actuelle, un état des lieux des axes de sécurisation en place est effectué par le biais notamment du recueil des protocoles de services et leur mise à jour dans le cadre du déploiement de l'informatisation de la prescription dans les différentes US du CHU.

Des premières mesures de sécurisation ont d'ores et déjà été entreprises.

Dans les différents services du CHU, les ampoules de chlorure de potassium sont stockées dans un endroit identifié et dédié de la salle de soins.

Vingt-deux fiches réflexes à l'attention des professionnels de santé ont été rédigées de manière à les sensibiliser aux risques potentiels en lien avec l'utilisation de ces médicaments. Ces dernières seront diffusées et mises en ligne sur le site intranet du CHU dans l'onglet « Aide à la prise en charge thérapeutique du patient » (**Figure 16**).

Ce travail fera l'objet d'une discussion sur la mise en oeuvre de mesures de sécurisation supplémentaires réalisables à l'échelle de l'établissement.

A partir de cette liste identifiée, une cartographie des risques sera réalisée en lien avec les MAR, les patients à risque et les services à risque de l'hôpital. L'objectif *in fine* sera de mettre en place un indicateur qui permettra de rédéfinir et de réorganiser les activités de pharmacie clinique, contribuant ainsi à sécuriser la PECM.

 Hôpitaux de Toulouse  COMEDIMS	FICHE D'INFORMATION MEDICAMENT A RISQUE  COLCHICINE OPOCALCIUM® (Colchicine cristallisée)	Code doc : COMEDIMS00W00X Version : 1 Validé par : Comité scientifique CoMÉDiMS Rédigé par : Equipe opérationnelle CoMÉDiMS Date d'application : octobre 2013 Page 1 sur 1

L'ANSM a été informée de la survenue de nouveaux cas d'effets indésirables graves liés à des interactions médicamenteuses ayant entraîné des surdosages.

Le surdosage en Colchicine est rare mais gravissime (30% de mortalité)

RISQUES LIES AU PATIENT

Age - Insuffisance rénale - Insuffisance hépatique

+

RISQUES LIES AU MEDICAMENT

- Marge thérapeutique étroite
 - Nombreuses interactions médicamenteuses liées au CYP3A4:
- **CI absolues** -> tous les **MACROLIDES** (sauf Spiramycine) + **PRISTINAMYCINE**
- **Déconseillées** -> Ciclosporine, Inhibiteurs de protéases boostés par le Ritonavir, Télaprévir, Vérapamil, Autres inhibiteurs puissants du CYP3A4
- **Précautions d'emplois** -> AVK, Statines



Médicaments Néphro/Hépatotoxiques + médicaments induisant une toxicité médullaire ou musculaire



MANIFESTATIONS CLINIQUES ET BIOLOGIQUES DE TOXICITE :

Latence : 1 à 8 heures, en moyenne 3 heures.

Troubles digestifs : douleurs abdominales, vomissements, diarrhées, parfois sanglantes = **1^{er} signes de surdosage**

Troubles hématologiques : hyperleucocytose, puis leucopénie et thrombopénie, CIVD

Polypnée fréquente.

Toxicité rénale aiguë avec oligurie et hématurie.

Évolution imprévisible. Mort, en général le 2^e ou 3^e jour par déséquilibre hydroélectrolytique, choc septique ou arrêt respiratoire (paralysie ascendante) ou collapsus cardiovasculaire

Pathologie	Posologie
Accès aigu de goutte (traitement entre 4 et 10 jours maximum)	<ul style="list-style-type: none"> • 1 à 2mg (3mg si prise en charge tardive d'un accès de goutte) le 1^{er} jour, • 1 à 2mg le 2^{ème} et le 3^{ème} jour, • 1mg le 4^{ème} jour et suivants
Prophylaxie des accès aigus de goutte, autres accès aigus micro-cristallins, maladies de Behçet	<ul style="list-style-type: none"> • 1mg par jour
Maladie périodique	<ul style="list-style-type: none"> • 1 à 2 mg par jour

Figure 16 : Exemple de fiche réflexe destinée aux professionnels de santé sur les risques identifiés pour chaque médicament à risque

II. Détermination de la liste de médicaments à risque et mise en place de plans d'actions au niveau d'un pôle pilote : le pôle Enfants

A. Contexte

Dans le contexte actuel où les ES sont amenés à prendre en considération les médicaments et les populations à risque, le CHU de Toulouse, sous l'égide de la CoMéDiMS, a choisi le pôle Enfants comme pôle pilote de la sécurisation du circuit des MAR.

Les critères ayant motivé ce choix sont multiples : population à risque, pôle non encore informatisé à l'origine du plus grand nombre de déclarations d'EM au CHU et présence d'une équipe pharmaceutique de pôle dédiée. Cette dernière assure, entre autre, l'analyse pharmaceutique des prescriptions nominatives sur l'ensemble de l'hôpital ainsi qu'une analyse quotidienne des prescriptions en hématologie et dans un des services médico-chirurgicaux.

Le pôle Enfants compte 300 lits et est localisé au niveau de l'Hôpital des Enfants et de l'Hôpital Pierre Paul Riquet. Il comprend 10 unités d'hospitalisation traditionnelle, 4 unités d'hospitalisation de jour, des consultations, une unité de dialyse, un accueil des urgences, un Service Mobile d'Urgence et de Réanimation, une réanimation, un service de néonatalogie, 9 blocs opératoires et un service d'imagerie.

B. Objectifs de la démarche

La volonté de déployer ce projet au niveau du pôle Enfants s'inscrit dans la poursuite de la démarche entreprise au niveau institutionnel.

L'objectif principal est d'établir de manière pluridisciplinaire la liste des MAR spécifique à la population pédiatrique.

Il s'agit également de faire un état des lieux des mesures de sécurisation déjà établies pour identifier les actions de sécurisation à mettre en oeuvre pour chaque MAR répertorié.

Enfin, ce projet doit avant tout sensibiliser l'ensemble des professionnels de santé à cette problématique.

C. Matériels et méthodes

Dans un premier temps, le projet a été présenté en réunion de cadres de santé à l'Hôpital des Enfants en décembre 2013. Il apparaissait nécessaire d'obtenir leur adhésion afin qu'elles puissent relayer le projet dans les US.

1. Revue bibliographique

La revue bibliographique des listes de MAR spécifiques à la population pédiatrique et publiées dès 2005 a été effectuée sur la base des mots-clés Mesh « *Medication Errors/prevention & control* », « *Pediatric* », « *Child* », « *Infant, newborn* », « *High* », « *Risk* », « *Medication* », « *Medication Errors/classification* », « *Medication Systems, Hospital/organization & administration* », dans les bases de données Pubmed® et Embase®. Une recherche de listes publiées au niveau national sur les sites internet des différentes autorités de santé est venue compléter la revue bibliographique.

2. Bilan des erreurs médicamenteuses déclarées

En parallèle, un bilan rétrospectif des EM déclarées à l'Hôpital des Enfants et analysées par la cellule opérationnelle de la CoMéDiMS a été effectué sur la période de janvier 2013 à février 2014. L'ensemble des renseignements concernant les EM (déclarations, accusé de réception de la déclaration et compte-rendu de l'analyse) est tracé sur le logiciel de déclaration institutionnel ENNOV®.

3. Bilan des interventions pharmaceutiques

Une synthèse rétrospective des IP réalisées par l'équipe pharmaceutique de pôle dans le service d'hémo-oncologie pédiatrique et le service médico-chirurgical a également été conduite sur la période de janvier 2010 à décembre 2013. L'IP peut être définie comme « *toute proposition de modification de la prescription médicamenteuse initiée par le pharmacien* » [236].

Pour cela, une requête a été effectuée à partir de la base de données de standardisation et de valorisation des activités de pharmacie clinique Act-IP de la SFPC [237].

Seules les IP acceptées et prises en compte par les médecins ont été prises en compte dans notre analyse. L'impact clinique potentiel de chaque IP a ensuite été évalué au moyen d'une échelle à 6 niveaux, dérivée de la classification de Overhage *et al* [238] et utilisée dans un récent article publié en 2013 [239] (**Tableau 8**). L'impact clinique représente la gravité des conséquences cliniques en l'absence de l'intervention du pharmacien. Seuls les médicaments ayant fait l'objet d'une IP avec un impact significatif ont été retenus pour l'élaboration du questionnaire.

Tableau 8 : Grille de cotation des interventions pharmaceutiques [239]

GRAVITE DE L'ERREUR DE PRESCRIPTION	IMPACT DE L'IP
<p>Potentiellement mortelle :</p> <ul style="list-style-type: none"> •Risque de mettre la vie du patient en danger •Médicament qui pourrait sauver la vie du patient prescrit à une posologie trop faible •Dose élevée (10 fois la dose normale) d'un médicament ayant un index thérapeutique étroit 	<p>Extrêmement important :</p> <ul style="list-style-type: none"> •L'intervention pharmaceutique résout une situation qui aurait pu avoir des conséquences extrêmement graves sur le patient ou une situation qui met la vie du patient en danger
<p>Très importante :</p> <ul style="list-style-type: none"> •Voie d'administration qui peut conduire à une toxicité sévère •Dosage insuffisant d'un médicament utilisé pour traiter ou prévenir une maladie grave •Surdosage (4-10 fois la dose normale) de médicaments ayant un index thérapeutique étroit •Dosage pourrait entraîner des concentrations potentiellement toxiques •Le médicament peut aggraver l'état du patient (effets indésirables ou contre-indications) •Orthographe ou erreurs d'interprétation qui peuvent conduire à l'administration d'un mauvais médicament •Allergie documentée à un médicament •Surdosage (10 fois la dose normale) de médicaments ayant un index thérapeutique normal •Médicaments sans indication •Association contre-indiquée 	<p>Très important :</p> <ul style="list-style-type: none"> •L'intervention pharmaceutique empêche des dommages réels ou potentiels •L'intervention empêche la survenue d'un effet indésirable grave qui résulterait d'une interaction médicamenteuse ou de contre-indication
<p>Importante :</p> <ul style="list-style-type: none"> •Dosage élevé (1,5-4 fois la dose normale) de médicaments ayant un index thérapeutique étroit •Dosage insuffisant pour l'état du patient •Surdosage (1,5-10 fois la dose normale) de médicaments ayant un index thérapeutique normal •Redondance thérapeutique •Intervalle thérapeutique inadapté •Omission de prescription d'un médicament •Voie et modalités d'administration pouvant conduire à une légère toxicité •Interaction cliniquement significative et nécessitant une surveillance 	<p>Importants :</p> <ul style="list-style-type: none"> •L'intervention améliore la qualité de vie du patient
<p>Mineure :</p> <ul style="list-style-type: none"> •Informations incomplètes •Forme galénique inappropriée ou indisponible •Médicaments non inclus dans le livret thérapeutique de l'hôpital •Abréviations illisibles, ambiguës ou non normalisées •Erreur due à une mauvaise utilisation du logiciel de prescription informatisé 	<p>Assez important :</p> <ul style="list-style-type: none"> •L'intervention a un effet neutre en fonction de la façon dont il est interprété par le professionnel de santé
<p>Aucune erreur</p>	<p>Peu importants :</p> <ul style="list-style-type: none"> •À des fins informatives seulement •Recommandations générales : effectuer un relai de la voie intraveineuse à la voie orale...
	<p>Interventions néfastes :</p> <ul style="list-style-type: none"> •Recommandations inappropriées qui pourraient conduire à une aggravation de l'état du patient

4. Elaboration et diffusion du questionnaire

L'ensemble de ces données ont permis d'élaborer le questionnaire qui a servi de base à l'enquête.

En février 2014, ce dernier a été testé par dix professionnels de santé et des modifications ont été apportées.

Au total, le questionnaire comportait 48 items. Afin que les professionnels puissent comprendre pourquoi les médicaments avaient été sélectionnés, ces derniers étaient classés en fonction des caractéristiques des EM déjà décrites (risques de confusion dans les unités de prescription utilisées, risques de confusion et médicaments « *look-alike* » et « *sound-alike* »...) et des risques propres aux médicaments (marge thérapeutique étroite, effets indésirables graves...). Ainsi, un médicament pouvait très bien être classé dans plusieurs catégories en fonction de ses caractéristiques.

Pour chaque médicament répertorié, le professionnel de santé devait apprécier le risque pour le patient en cas d'erreur à l'aide d'une échelle numérique en entourant un chiffre de 0 : risque faible – pas de conséquence clinique pour le patient à 10 : risque majeur – conséquence clinique grave : décès. Pour les médicaments non connus et/ou non utilisés dans leur pratique, les professionnels avaient la possibilité de cocher une colonne intitulée « Ne se prononce pas ».

Par ailleurs, les professionnels de santé pouvaient citer des médicaments qu'ils jugeaient à risque (enquête naïve).

Durant les mois de mars et d'avril, le questionnaire a été envoyé par courrier électronique aux cadres et responsables de chaque équipe médicale. Afin d'optimiser le nombre de réponses, la diffusion s'est accompagnée de la rencontre dans les US des soignants au moment des transmissions et des médecins au moment des réunions de concertation pluridisciplinaire et/ou réunions sur dossiers.

5. Analyse des résultats de l'enquête

Les réponses aux questionnaires ont été saisies au fur et à mesure dans une base de données Excel®. Fin avril, l'enquête a été clôturée et les résultats ont été analysés.

Pour chaque médicament/classe thérapeutique, la moyenne des scores obtenus a été calculée. Pour un même médicament classé à plusieurs reprises dans le questionnaire, si les moyennes des scores obtenus différaient, c'est le score le plus fort qui était retenu.

Les médicaments/classes thérapeutiques dont les moyennes étaient supérieures ou égales à 7 étaient inclus dans la liste des MAR.

Les variables qualitatives ont été présentées par l'effectif et le pourcentage de chaque modalité. Lorsque la distribution était Gaussienne, les variables quantitatives ont été décrites par leur moyenne et écart type. Dans le cas contraire, elles l'ont été par la médiane et l'intervalle interquartile (25ème et 75ème percentile de la distribution [p25 % - p75 %]).

Nous avons effectué une comparaison des scores obtenus par les médecins et les soignants pour chaque médicament/classe thérapeutique. Pour ce faire, nous avons utilisé un test de comparaison de moyennes de Student si les conditions du test étaient respectées. Le cas échéant, un test non paramétrique de Wilcoxon était utilisé.

6. Etat des lieux des mesures de sécurisation mises en oeuvre

Une fois la liste établie, un état des lieux des mesures de sécurisation déjà en place a été entrepris. Un inventaire à partir des données de l'équipe pharmaceutique du pôle Enfants a été réalisé : documents de bon usage rédigés par l'équipe pharmaceutique puis validés par la CoMédiMS et protocoles médicamenteux validés par l'équipe pharmaceutique de pôle.

D. Résultats

1. Identification de la liste des médicaments à risque spécifique à la population pédiatrique

a. Elaboration du questionnaire

i. Revue bibliographique

La revue bibliographique inclut 9 listes de MAR applicables à la population pédiatrique (Cf Partie I).

ii. Bilan des erreurs médicamenteuses déclarées

Sur 18 dysfonctionnements dans la PECM déclarés et analysés par la cellule opérationnelle, 11 EM ont été enregistrées entre janvier 2013 et février 2014, les problèmes de livraison de commandes étant exclus (**Tableau 9**).

Tableau 9 : Bilan des erreurs médicamenteuses survenues au cours de la prise en charge médicamenteuse déclarées à l'Hôpital des Enfants entre janvier 2013 et février 2014

TYPES DE DYSFONCTIONNEMENT DANS LA PECM	MEDICAMENT(S) CONCERNE(S)	MOMENT DE DETECTION	CONSEQUENCES SUR LE PATIENT ET/OU PROFESSIONNEL
Erreur de délivrance	Confusion entre dosages d'ARANESP® de 2 patients	Après administration	Sans conséquence
	Gluconate de calcium à la place du chlorure de calcium	Après administration	Sans conséquence
	Envoi de CLAIRYG® et de TACHOSIL® pour un même patient à la place du CLAIRYG® seul	Avant administration	Non applicable
Erreur de patient	Nalbuphine injectée au mauvais patient, soit 10 fois la dose administrée	Après administration	Surveillance accrue Séquelles temporaires
Erreur de médicament administré	Confusion gluconate de calcium/chlorure de calcium	Après administration	Sans conséquence
	POLYIONIQUE® à la place de G5%	Après administration	Sans conséquence
Erreur de dosage	Dose <i>per os</i> d'HYPNOVEL® administrée en intraveineux	Après administration	Surveillance accrue Séquelles temporaires
	Dose de TAZOCILLINE® calculée sur la quantité de tazobactam	Après administration	Surveillance accrue Séquelles temporaires
	Dose d'insuline erronée	Après administration	Surveillance accrue Sans conséquence
	Surdosage en kétamine lié à une confusion entre les dosages de Kétamine 250mg/5mL et 50mg/5mL	Après administration	Surveillance accrue Séquelles temporaires
Erreur de débit	Salbutamol	Après administration	Sans conséquence
Incompatibilités physico-chimiques	PHOCYTAN®/DEBRIDAT®/AZANTAC®/ Gluconate de calcium	Avant administration	Non applicable

iii. Bilan des interventions pharmaceutiques

Concernant la répartition des IP en fonction de leur impact clinique potentiel, sur 1347 interventions pharmaceutiques acceptées par les médecins, 1 intervention et 44 interventions avaient respectivement un impact extrêmement important et très important (Figure 17).

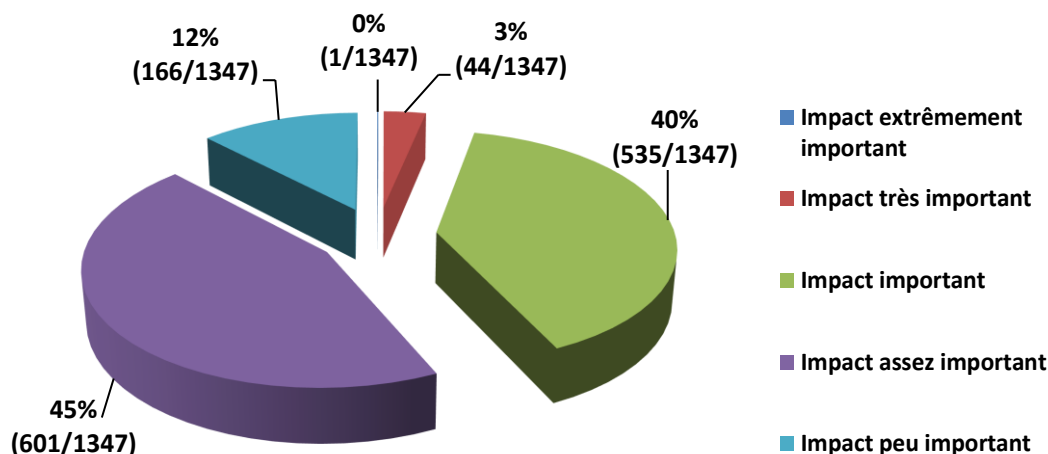


Figure 17 : Répartition des interventions pharmaceutiques en fonction leur impact clinique potentiel

Parmi les principaux médicaments impliqués dans les IP ayant eu un impact clinique extrêmement important et très important, figurent notamment le chlorure de potassium injectable mais aussi l'interaction entre la ceftriaxone et les sels de calcium administrés par voie intraveineuse, l'absence de prémédication par MESNA (uromitexan®) dans le cadre de traitement par ifosfamide ou cyclophosphamide, le BACTRIM® (sulfaméthoxazole et triméthoprim) et le paracétamol non interrompus avant une cure de méthotrexate haute dose à l'origine d'une interaction médicamenteuse, l'hydratation alcaline non prescrite avant un méthotrexate haute dose, la mercaptopurine sous-dosée, le TRILEPTAL® (oxcarbazépine) sous-dosé, les aminosides et la vancomycine non monitorés chez des patients présentant une atteinte rénale.


L'ensemble des données a été collecté (Tableau 10).

Tableau 10 : Synthèse des listes de médicaments à risque publiées, des cas d'erreurs médicamenteuses recensés à l'Hôpital des Enfants et des interventions pharmaceutiques

MAR identifiés dans la littérature dans la population pédiatrique et fréquence de citation	EM à l'Hôpital des Enfants	Interventions pharmaceutiques ayant un impact clinique significatif
<p><i>A : VOIES DIGESTIVES ET METABOLISME</i> Insulines (9/9) Antidiabétiques oraux (1/9)</p>	<p>Insulines -</p>	
<p><i>B : SANG ET ORGANES HEMATOPOIETIQUES</i> Antivitaminique K (3/9) Héparines (6/9) Enzymes (altéplase, ténecteplase...) (3/9) Solutions de Nutrition Parentérale (4/9) Solutions hypertoniques (2/9) Electrolytes concentrés (9/9)</p>	<p>- - - - -</p>	<p>Chlorure de potassium</p>
<p><i>C : SYSTEME CARDIOVASCULAIRE</i> Digoxine (5/9) Antiarythmiques (4/9) Agonistes adrénergiques et dopaminergiques (6/9) Bêtabloquants (4/9) Diurétiques (3/9) Dérives de la dihydropyridine (nicardipine) (2/9)</p>	<p>- - - - - -</p>	
<p><i>J : ANTIINFECTIEUX GENERAUX A USAGE SYSTEMIQUE</i> Aminosides (4/9) Vancomycine (3/9) Ceftriaxone (2/9) BACTRIM® (cotrimoxazole) (1/9) Amphotéricine B (2/9) Ganciclovir (2/9)</p>	<p>- - - - - -</p>	<p>Aminosides Vancomycine Ceftriaxone et calcium injectable</p>
<p><i>L : ANTINEOPLASIQUES ET IMMUNOMODULATEURS</i> Cytotoxiques (7/9) Immunosuppresseurs (ciclosporine, tacrolimus) (3/9)</p>	<p>- -</p>	<p>Prémédication et cytotoxiques</p>
<p><i>M : MUSCLE ET SQUELETTE</i> Curares (4/9)</p>	<p>-</p>	
<p><i>N : SYSTEME NERVEUX</i> Anesthésiques généraux (propofol, kétamine...) (3/9) Opiacés (8/9) Paracétamol (3/9) Antiépileptiques (phénytoïne) (4/9) Sédatifs dérivés benzodiazépines (midazolam...) (3/9) Dérivés de la xanthine (caféine) (1/9)</p>	<p>Kétamine Nalbuphine - - Midazolam -</p>	<p>Antiépileptiques</p>

MAR identifiés dans la littérature dans la population pédiatrique et fréquence de citation	EM à l'Hôpital des Enfants	Interventions pharmaceutiques ayant un impact clinique significatif
<i>P : ANTIPARASITAIRES, INSECTICIDES</i> Antimalariques (quinine) (1/9)	-	
<i>R : SYSTEME RESPIRATOIRE</i> Salbutamol (2/9) Xanthine (aminophylline) (1/9)	- -	
<i>V : DIVERS</i> Produits de contraste (1/9)	-	
<i>Médicaments et voie intrathécale (4/9)</i>	-	
<i>Gaz médicaux, petits conditionnements unidoses en matière plastique (3/9)</i>	-	
<i>Non renseigné</i>	« <i>Look-alike</i> » et « <i>sound-alike</i> » : gluconate de calcium / chlorure de calcium, Confusion entre la TAZOCILLINE® (pipéracilline et tazobactam) et le tazobactam	

Les médicaments apparaissant en gras dans le tableau ont été intégrés au questionnaire (**Figure 18**). En revanche, les autres médicaments n'ont pas été pris en compte pour des raisons d'utilisation anecdotique à l'Hôpital des Enfants (quinine par exemple) ou d'absence de cas décrits d'EM en lien avec l'utilisation de ces médicaments (diurétiques, antiarythmiques...), empêchant de les classer dans la grille du questionnaire.

 <p>Hôpitaux de Toulouse</p> <p>POLE Pharmacie</p> <p>Pôle Enfants</p>	<h2>ENQUETE SUR LES MEDICAMENTS A RISQUE A L'HOPITAL DES ENFANTS (HE)</h2>	<p>Version : 1 Rédigé par : Anne-Sophie Promis Validé par : M. Vié, C. Viard, R. Stehle Date d'application : mars 2014 Page 1 sur 1</p> <hr/> <p>Usage : Interne Destinataires : Infirmières, Puéricultrices, Médecins, Cadres, Hôpital des Enfants</p>
---	--	---

Anne-Sophie PROMIS, actuellement interne en pharmacie en 7^{ème} semestre, je souhaiterais recueillir votre avis dans le cadre de la réalisation de ma thèse d'exercice sur le thème de la sécurisation du circuit des médicaments à risque en pédiatrie.

« Un médicament à haut risque est un médicament comportant un risque élevé de causer des préjudices graves aux patients en cas d'erreur lors du circuit du médicament. Les erreurs mettant en cause ces médicaments ne sont pas forcément plus fréquentes qu'avec les autres produits, mais leurs conséquences peuvent être dévastatrices pour les patients » (Définition de l'Institute for Safe Medication Practices).

Les objectifs de mon travail sont :

- d'établir de manière pluridisciplinaire la liste des médicaments à risque spécifique à la population pédiatrique grâce à votre pratique quotidienne et votre connaissance du terrain,
- de sécuriser chaque étape de la prise en charge des médicaments à risque pour diminuer le risque de survenue des erreurs médicamenteuses,
- et de sensibiliser l'ensemble des professionnels à cette problématique.

Merci pour les quelques minutes que vous voudrez bien consacrer au remplissage de ce questionnaire.

IDENTIFICATION DU DECLARANT

UA Service :

- Fonction du déclarant :
- Médecin
 - Praticien Hospitalier
 - Chef de Clinique
 - Interne
 - Cadre de santé
 - IDE, PDE

Années d'expérience en pédiatrie :

VOTRE AVIS SUR LES MEDICAMENTS A RISQUE CITES AU VERSO

Les médicaments répertoriés sont issus d'une revue bibliographique sur les médicaments à risque en pédiatrie mais également des événements indésirables médicamenteux déclarés et analysés à l'Hôpital des Enfants et des interventions pharmaceutiques réalisées.

Dans la première colonne, figurent les principaux motifs en lien avec la survenue d'erreurs médicamenteuses déjà décrits.

Des cases intitulées « Autre » peuvent vous permettre de mentionner certains médicaments que vous jugez à risque dans votre pratique courante et qui n'ont pas été cités.

Par ailleurs, pour les médicaments que vous méconnaissez et dont vous ne pouvez coter le risque pour le patient en cas d'erreur lors de leur utilisation, cochez la case « Ne se prononce pas ».

Pour chaque médicament cité ci-dessous, apprécier le risque pour le patient en cas d'erreur via l'échelle numérique, en entourant un chiffre de 0 : risque faible - pas de conséquence clinique pour le patient à 10 : risque majeur - conséquence clinique grave : décès,

ERREURS DÉCRITES EN LIEN AVEC ...	MÉDICAMENT / CLASSE THÉRAPEUTIQUE À RISQUE	RISQUE POUR LE PATIENT EN CAS D'ERREUR	NE SE PRONONCE PAS
Marge thérapeutique étroite	Aminosides (amikacine, gentamicine, tobramycine...)	012345678910	
	Anticoagulants (héparines, AVK...)	012345678910	
	Antiépileptiques	012345678910	
	Cytotoxiques	012345678910	
	Digoxine	012345678910	
	Immunosuppresseurs (ciclosporine, tacrolimus...)	012345678910	
	Insulines	012345678910	
	Vancomycine	012345678910	
Autre :		012345678910	
Interactions médicamenteuses pharmacologiques et physico-chimiques	Anticoagulants	012345678910	
	Cytotoxiques	012345678910	
	Immunosuppresseurs (ciclosporine, tacrolimus...)	012345678910	
	Nicardipine	012345678910	
	Nutrition parentérale	012345678910	
	Phocytan/Débridat	012345678910	
Autre :		012345678910	
Effets indésirables potentiellement graves	Aminosides (amikacine, gentamicine, tobramycine...)	012345678910	
	Cytotoxiques	012345678910	
	Digoxine	012345678910	
	Morphiniques	012345678910	
	Nutrition parentérale	012345678910	
	Vancomycine	012345678910	
Autre :		012345678910	
Risque de confusion dans les unités de prescription utilisées (mg, ml, UI...)	Agents anesthésiques et sédatifs (inhalés, propofol, kétamine, midazolam...)	012345678910	
	Agents thrombolytiques (Actilyse...)	012345678910	
	Anticoagulants oraux	012345678910	
	Héparines	012345678910	
	Electrolytes concentrés (KCl, sulfate de Mg...)	012345678910	
	Insulines	012345678910	
	Paracétamol injectable	012345678910	
	Salbutamol	012345678910	
	Solutés hypertoniques (NaCl>0,9%, Glucose>20%...)	012345678910	
Autre :		012345678910	
Risque de confusion = médicaments look-alike (qui se ressemblent) et sound-alike (dénominations similaires)	Agonistes adrénérgiques injectables (adrénaline, noradrénaline, dobutamine...)	012345678910	
	Curares	012345678910	
	Eau stérile pour injection, inhalation et irrigation 100ml	012345678910	
	Médicaments issus d'un même laboratoire aux conditionnements similaires	012345678910	
	Médicaments contenant plusieurs principes actifs (TAZOCILLINE® = pipéracilline TAZobactam, DILANTIN® / PRODILANTIN® = phénytoïne/fosphénytoïne équivalent phénytoïne)	012345678910	
	Petits conditionnements de solutés injectables utilisés en anesthésie/réa & bloc (adrénaline, atropine, éphédrine, KCL...)	012345678910	
	Petits conditionnements unidoses en matière plastique à usage externe et non interne (chlorhexidine, sérum phy...)	012345678910	
	Solutés hypertoniques (NaCl>0,9%, Glucose>20%...)	012345678910	
Autre :		012345678910	
Modalités de reconstitution / préparation à risque (ex : dilution...)	Adrénaline injectable	012345678910	
	Bêta-bloquants injectables (TRANDATE®, BRÉVIBLOC®...)	012345678910	
	Héparines	012345678910	
	Vancomycine	012345678910	
	Autre :		012345678910
Modalités d'administration	Agents thrombolytiques (Actilyse...)	012345678910	
	Electrolytes concentrés (KCl, sulfate de Mg...)	012345678910	
	Morphiniques (Réglojes PCA - pousse-seringues)	012345678910	
	Autre :		012345678910
Voie d'administration et/ou dispositifs d'administration à risque d'erreur	KEPPRA® solution buvable (plusieurs dispositifs d'administration)	012345678910	
	Médicaments et voie intrathécale (vinca-alcaloïdes)	012345678910	
	UVESTEROL® D et ADEC	012345678910	
	Autre :		012345678910
Rythme d'administration	Méthotrexate per os	012345678910	
	Autre :		012345678910
Indications hors-AMM	Autre :		012345678910
	Autre :		012345678910
Formes galéniques inadaptées	Autre :		012345678910
	Autre :		012345678910

Figure 18 : Questionnaire ayant servi de base à l'enquête sur les médicaments à risque auprès des professionnels de santé de l'Hôpital des Enfants

b. Résultats de l'enquête

Au total, 145 questionnaires ont été renseignés. L'ensemble des services de l'Hôpital des Enfants est représenté avec une implication forte des services de réanimation, médico-chirurgicaux (SMC) et des urgences. Ces services représentent à eux seuls plus de 50% des répondeurs.

En revanche, le service de néonatalogie n'est que peu représenté (**Figure 19**).

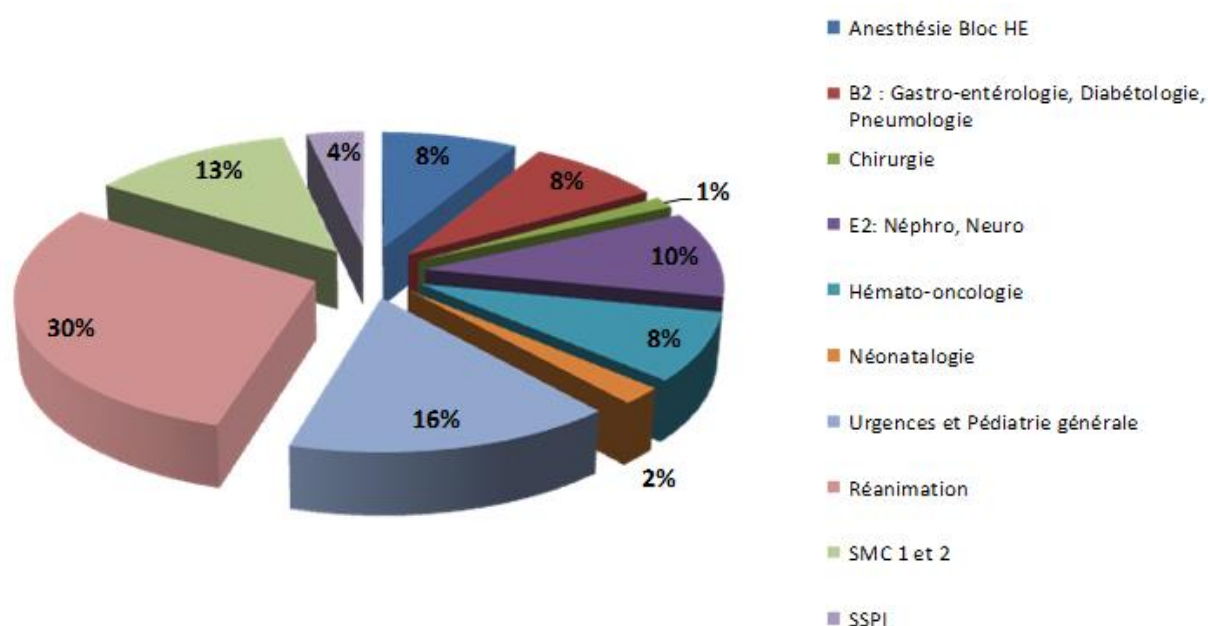


Figure 19 : Participation des différents services de l'Hôpital des Enfants

Concernant la répartition des réponses en fonction des différents professionnels de santé, on constate une forte participation du corps soignant, représentant près de trois quart des répondeurs avec une expérience en pédiatrie de 7,9 ans en moyenne [3 mois ; 28 ans].

Le corps médical est quant à lui assez peu représenté avec une expérience moyenne en pédiatrie de 7.7 ans [3mois ; 25 ans] (**Figure 20**).

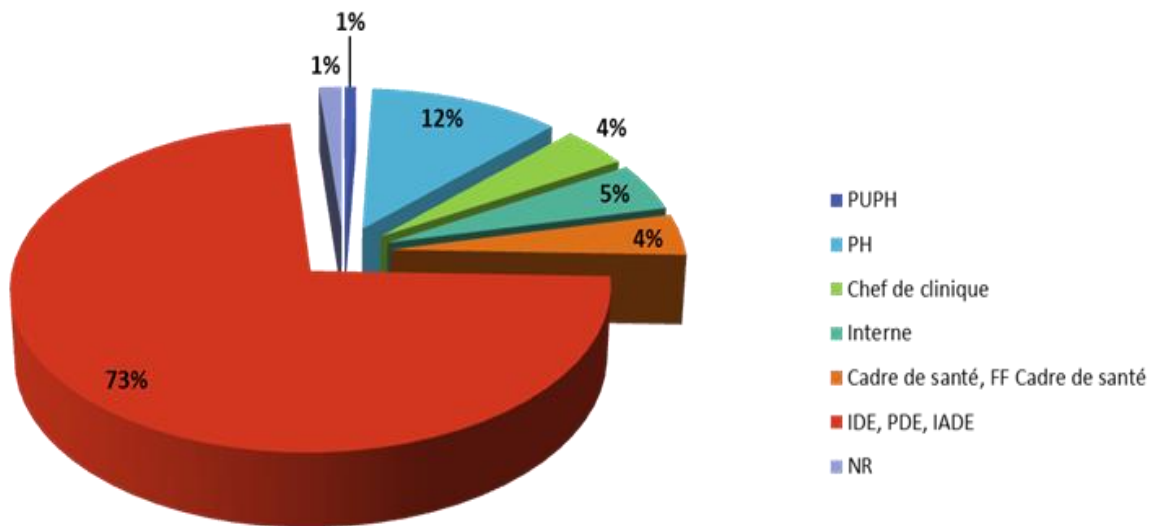


Figure 20 : Participation des différents professionnels de santé de l'Hôpital des Enfants

Les moyennes des scores obtenus pour chaque médicament/classe thérapeutique sont présentées dans le tableau ci-dessous (**Tableau 11**).

Parmi les médicaments cités spontanément par les professionnels de santé, figuraient de nombreux médicaments « *look-alike* » et « *sound-alike* » : protamine/prostine, TAZOCILLINE®/tazobactam, céfotaxime/ceftriaxone...

Tableau 11 : Répartition des médicaments/classes thérapeutiques en fonction des moyennes des scores obtenus

MEDICAMENTS/CLASSES THERAPEUTIQUES	SCORE
Anticoagulants, Cytotoxiques, Digoxine, Insulines, Morphiniques, Electrolytes concentrés.	9
Immunosuppresseurs, Vancomycine, Nicardipine, Agents anesthésiques et sédatifs, Curares, Agents thrombolytiques, Héparines, Agonistes adrénergiques injectables, Médicaments commercialisés par un même laboratoire aux conditionnements similaires, Petits conditionnements de solutés injectables utilisés en anesthésie/réanimation, Bêta-bloquants injectables.	8
Aminosides, Antiépileptiques, Nutrition parentérale, Solutés hypertoniques, Médicaments contenant plusieurs principes actifs, Adrénaline injectable, Médicaments et voie intrathécale, Méthotrexate <i>per os</i> .	7
Paracétamol injectable, Salbutamol, Eau stérile pour préparation injectable, inhalation et irrigation 100 mL, KEPPRA® (lévétiracétam) solution buvable.	6
PHOCYTAN®/DEBRIDAT®, Petits conditionnements unidoses en matière plastique à usage ext et non interne.	5
UVESTEROL® D/ADEC	4

L'analyse descriptive est présentée dans le **tableau 12**. L'analyse bivariable concernant la comparaison des scores médians établis par les médecins et les soignants montre que pour près de la moitié des médicaments/classes thérapeutiques, il n'y a pas de différence significative dans l'évaluation du risque en cas d'EM. En revanche, statistiquement il y a une différence significative allant dans le sens d'une cotation du risque plus élevée de la part des soignants que des médecins pour certains médicaments :

- médicaments « *look-alike* » et « *sound-alike* » : agonistes adrénergiques, conditionnements de solutés utilisés en anesthésie/réanimation, curares, médicaments commercialisés par un même laboratoire aux conditionnements similaires, médicaments contenant plusieurs principes actifs, petits conditionnements unidoses en matière plastique,
- médicaments décrits pour occasionner un risque de confusion dans les unités de prescription utilisées : électrolytes concentrés, héparines, insulines,
- médicaments à marge thérapeutique étroite : antiépileptiques, héparines, insulines, morphiniques, vancomycine,
- médicaments aux modalités d'administration à risque : morphiniques,
- médicaments décrits pour des interactions et incompatibilités physico-chimiques : nicardipine, nutrition parentérale et l'interaction entre le PHOCYTAN® et le DEBRIDAT®,
- médicaments présentant des dispositifs d'administration à risque d'erreur : KEPPRA® solution buvable (**Tableau 13**)

Tableau 12 : Descriptif du nombre de médecins et de soignants ayant établi un score pour chaque médicament/classe thérapeutique

MEDICAMENT/CLASSE THERAPEUTIQUE	MEDECINS (n=32) n (%)	SOIGNANTS (n=113) n (%)
Adrénaline injectable	23 (71,9)	92 (81,4)
Agonistes adrénergiques	26 (81,3)	96 (85,0)
Aminosides	30 (93,8)	106 (93,8)
Agents anesthésiques	22 (68,8)	100 (88,5)
Anticoagulants	30 (93,8)	108 (95,6)
Anticoagulants oraux	22 (68,8)	92 (81,4)
Antiépileptiques	27 (84,4)	102 (90,3)
Bêta-bloquants injectables	19 (59,4)	72 (63,7)
Conditionnements de solutés utilisés en anesthésie/réanimation	22 (68,8)	87 (77,0)
Curares	25 (78,1)	82 (72,6)
Cytotoxiques	22 (68,8)	86 (76,1)
Digoxine	26 (81,3)	88 (77,9)
Eau stérile pour préparation injectable, inhalation et irrigation 100 mL	23 (71,9)	99 (87,6)
Electrolytes concentrés	30 (93,8)	108 (95,6)
Héparines	27 (84,4)	102 (90,3)
Solutés hypertoniques	28 (87,5)	107 (94,7)
Immunosuppresseurs	25 (78,1)	92 (81,4)
Insulines	30 (93,8)	108 (95,6)
Médicaments et voie intrathécale	17 (53,1)	57 (50,4)
KEPPRA® solution buvable	21 (65,6)	89 (78,8)
Médicaments commercialisés par un même laboratoire	21 (65,6)	93 (82,3)
Méthotrexate <i>per os</i>	19 (59,4)	50 (44,2)
Morphiniques	30 (93,8)	107 (94,7)
Nicardipine	19 (59,4)	74 (65,5)
Nutrition parentérale	29 (90,6)	104 (92,0)
Paracétamol injectable	28 (87,5)	107 (94,7)
PHOCYTAN®/DEBRIDAT®	21 (65,6)	91 (80,5)
Salbutamol	26 (81,3)	99 (87,6)
Association de plusieurs principes actifs (TAZOCILLINE®)	27 (84,4)	103 (91,2)
Thrombolytiques	25 (78,1)	94 (83,2)
Conditionnements unidoses en plastique à usage externe et non interne	24 (75,0)	102 (90,3)
UVESTEROL®	25 (78,1)	94 (83,2)
Vancomycine	30 (93,8)	108 (95,6)

Tableau 13 : Comparaison des scores médians de risque entre médecins et soignants pour chaque médicament/classe thérapeutique. Analyse bivariable.

MEDICAMENT/CLASSE THERAPEUTIQUE	MEDECINS Médiane (intervalle interquatile)	SOIGNANTS Médiane (intervalle interquatile)	P VALUE
Adrénaline injectable	7 [5 - 10]	9 [5 - 10]	0,61
Agonistes adrénergiques	8 [3 - 9]	10 [7 - 10]	0,02
Aminosides	7 [5 - 8]	7 [6 - 9]	0,11
Agents anesthésiques	7 [7 - 10]	9 [6,5 - 10]	0,14
Anticoagulants	9 [8 - 10]	10 [8,5 - 10]	0,17
Anticoagulants oraux	7 [5 - 9]	8 [5 - 10]	0,22
Antiépileptiques	6 [4 - 8]	8 [6 - 9]	0,002
Bêta-bloquants injectables	7 [6 - 9]	9 [7 - 10]	0,07
Conditionnements de solutés utilisés en anesthésie/réanimation	5 [3 - 8]	9 [7 - 10]	< 0,0001
Curares	7 [3 - 9]	10 [7 - 10]	0,002
Cytotoxiques	10 [9 - 10]	9 [8 - 10]	0,11
Digoxine	9 [8 - 10]	10 [9 - 10]	0,43
Eau stérile pour préparation injectable, inhalation et irrigation	5 [3 - 7]	6 [4 - 8]	0,20
Electrolytes concentrés	9 [8 - 10]	10 [8 - 10]	0,02
Héparines	8 [7 - 9]	10 [8 - 10]	0,002
Solutés hypertoniques	7 [4 - 8]	8 [6 - 10]	0,06
Immunosuppresseurs	9 [7 - 10]	9 [8 - 10]	0,34
Insulines	9 [8 - 10]	10 [9 - 10]	0,04
Médicaments et voie intrathécale	7 [5 - 10]	8 [5 - 10]	0,81
KEPPRA® solution buvable	5 [3 - 7]	7 [4 - 9]	0,02
Médicaments commercialisés par un même laboratoire	7 [5 - 8]	9 [7 - 10]	0,01
Méthotrexate per os	6 [5 - 8]	8 [5 - 10]	0,10
Morphiniques	8 [6 - 10]	10 [9 - 10]	< 0,001
Nicardipine	5 [5 - 7]	8 [7 - 10]	< 0,0001
Nutrition parentérale	6 [4 - 7]	8 [5 - 9]	0,004
Paracétamol injectable	6 [3 - 7]	7 [4 - 8]	0,22
PHOCYTAN®/DEBRIDAT®	3 [2 - 5]	6 [3 - 8]	< 0,001
Salbutamol	6 [4 - 7]	7 [4 - 8]	0,20
Association de plusieurs principes actifs (TAZOCILLINE®)	6 [3 - 8]	8 [7 - 9]	< 0,001
Thrombolytiques	8 [6 - 9]	9 [6 - 10]	0,25
Conditionnements unidoses en plastique à usage externe et non interne	3,5 [2 - 5]	5 [3 - 8]	0,02
UVESTEROL®	3 [2 - 6]	4 [2 - 7]	0,27
Vancomycine	5,5 [5 - 8]	8 [7 - 9]	< 0,0001

La liste de MAR adaptée à l'Hôpital des Enfants inclut tous les médicaments/classes thérapeutiques ayant obtenu un score moyen supérieur ou égal à 7 (**Tableau 14**).

Tableau 14 : Liste des médicaments à risque identifiés à l'Hôpital des Enfants

1 ^{er} niveau = Groupe anatomique ATC	2 ^{ème} niveau = groupe thérapeutique principal	3 ^{ème} niveau = sous-groupe thérapeutique/pharm acologique	4 ^{ème} niveau = sous-groupe chimique/thérapeutique/pharmacologique	LISTE MAR POLE ENFANTS CHU TOULOUSE
A : VOIES DIGESTIVES ET METABOLISME	A10 : Médicaments du diabète	A10A : Insulines et analogues		INSULINES
B : SANG ET ORGANES HEMATOPOIETIQUES	B01 : Antithrombotiques	B01A : Antithrombotiques / Anticoagulants	B01AA : AVK	ANTICOAGULANTS (HEPARINES +++) AGENTS THROMBOLYTIQUES
			B01AB : Groupe de l'héparine	
			B01AD : Enzymes	
	B05 : Substituts du sang et solutions de perfusion	B05B : Solutions intraveineuses B05X : Additifs pour solutions intraveineuses	B05BA : Solutions pour nutrition parentérale	NUTRITION PARENTERALE
			B05DB : Solutions hypertoniques B05XA : Solutions d'électrolytes	SOLUTES HYPERTONIQUES ELECTROLYTES CONCENTRES
C : SYSTÈME CARDIOVASCULAIRE	C01 : Médicaments en cardiologie	C01A : Glucosides cardiotoniques C01C : Stimulants cardiaques, Glucosides cardiotoniques exclus	C01AA : Glucosides de la digitale	DIGOXINE
			C01CA : Adrénérgiques et Dopaminérgiques	AGONISTES ADRENERGIQUES INJECTABLES
	C07 : Beta-Bloquants	C07A : Beta-Bloquants	C07AA : Bêtabloquants non sélectifs INJECTABLES C07AG : Alpha et Beta-Bloquants INJECTABLES C07AB : Beta-Bloquants sélectifs INJECTABLES	BETA-BLOQUANTS INJECTABLES
			C08 : Inhibiteurs calciques	C08C : Inhibiteurs calciques sélectifs C08CA : Dérivés de la dihydropyridine
	N : SYSTÈME NERVEUX	N01 : Anesthésiques	N01A : Anesthésiques généraux	N01AX : Autres anesthésiques généraux
N02AA : Alcaloïdes naturels de l'opium N02AB : Dérivés de la phénylpipéridine N02AF : Dérivés du morphinane				MORPHINIQUES
N03 : Antiépileptiques		N03A : Antiépileptiques	N03AB : Dérivés de l'Hydantoïne	ANTIÉPILEPTIQUES
J02 : Antimycosiques à usage systémique		J02A : Antimycosiques à usage systémique	J02AA : Antibiotiques	VANCOMYCINE AMINOSIDES
L : ANTINEOPLASIQUES ET IMMUNOMODULATEURS	L01 : Antinéoplasique	L01C : Alcaloïdes végétaux et autres médicaments d'origine naturelle	L01CA : Vincaalcaloïdes et analogues	CYTOTOXIQUES, y compris METHOTREXATE PER OS
	L04 : Immunosuppresseurs	L04A : Immunosuppresseurs	L04AD : Inhibiteurs de la calcineurine	IMMUNOSUPPESSEURS
"PROCESSUS A RISQUE"				MEDICAMENTS ET VOIE INTRATHECALE PETITS CONDITIONNEMENTS DE SOLUTES INJECTABLES UTILISES EN ANESTHESIE/REANIMATION MEDICAMENTS LOOK-ALIKE SOUND-AUKE : Médicaments aux conditionnements similaires commercialisés par un même laboratoire, Médicaments contenant plusieurs principes actifs (TAZOCILLINE =pipéracilline, TAZObactam, DILANTIN/PRODILANTIN)

2. Mesures de sécurisation à l'Hôpital des Enfants

a. Mesures de sécurisation communes à l'ensemble des médicaments à risque


i. *Prévenir les erreurs médicamenteuses*

➤ **Formation et information sur les médicaments à risque**

Afin de prévenir les EM en lien avec l'utilisation de ces médicaments, un accès favorisé à l'information sur ces MAR s'est avéré être une des actions prioritaires à entreprendre.

Sur le plan pratique, cela se matérialise par la rédaction de fiches réflexes sur les MAR et leur affichage au niveau de la salle de soins des US (**Figure 21**). Ces fiches seront, à terme, disponibles sur le site intranet du CHU.

Par ailleurs, il est question également de développer un outil de formation / information sous la forme d'un module « *e-learning* » qui pourrait s'intégrer dans le cadre d'une démarche de Développement Professionnel Continu, en lien avec le groupe de travail pharmacie sur la sécurisation de la PECM.

 Hôpitaux de Toulouse	MEDICAMENTS A RISQUE RECENSES A L'HOPITAL DES ENFANTS	Version : 1 Validé par : Rédigé par : Anne-Sophie PROMES
		Page 1 sur 1

A la suite de l'enquête effectuée durant les mois de mars et avril 2014 auprès des différents professionnels de santé de l'Hôpital des Enfants, la liste des médicaments à risque spécifique à la population pédiatrique a été établie.



MEDICAMENT A RISQUE	CAUSES AYANT MOTIVE L'AJOUT A LA LISTE DES MEDICAMENTS A RISQUE
INSULINES	<ul style="list-style-type: none"> * Confusion unités : « U » lu « 0 » = erreur de facteur 10 * Erreur de programmation de débit de pompe * Marge thérapeutique étroite → Hypoglycémie sévère, coma
ANTICOAGULANTS : HEPARINES+++ AGENTS THROMBOLYTIQUES	<ul style="list-style-type: none"> * Erreur de dose injectée / Marge thérapeutique étroite → Risque hémorragique/thrombotique
NUTRITION PARENTERALE	<ul style="list-style-type: none"> * Confusion voie périphérique / voie centrale * Volumes inadaptés / erreur de débit : « 12.5cc/h » lu « 125cc/h » et incompatibilités physico-chimiques → Syndrome de surcharge / embolie
SOLUTES HYPERTONIQUES	<ul style="list-style-type: none"> * Confusion solutés iso- et hypertoniques → Risque apparition troubles graves/neurologiques
ELECTROLYTES CONCENTRES	<ul style="list-style-type: none"> * Confusion des ampoules et dosages * Erreur d'unités : mmol / mg et de débit → Troubles du rythme, mort par arrêt cardiaque (KCl++)
DIGOXINE	<ul style="list-style-type: none"> * Erreur de dose (facteur 10) * Marge thérapeutique étroite → Troubles du rythme potentiellement mortels
AGONISTES ADRENERGIQUES INJECTABLES	<ul style="list-style-type: none"> * Confusion ampoules / dosages et erreurs de dilution → Troubles du rythme
BETA-BLOQUANTS INJECTABLES	<ul style="list-style-type: none"> * Erreur de dilution → Surdosage mortel
NICARDIPINE	<ul style="list-style-type: none"> * Erreur de dosage → Hypotension sévère
AGENTS ANESTHESIQUES ET SEDATIFS : KETAMINE, MIDAZOLAM, CURARES	<ul style="list-style-type: none"> * Erreur de dosage * Erreur d'unités lors de la prescription : ml au lieu de mg → Sédation prolongée / dépression cardiorespiratoire
MORPHINIQUES	<ul style="list-style-type: none"> * Erreur de programmation de pompe → Dépression respiratoire sévère
ANTIEPILEPTIQUES	<ul style="list-style-type: none"> * Problème d'équivalence phénytoïne/fosphénytoïne * Marge thérapeutique étroite → Risque majoré de crises
VANCOMYCINE & AMINOSIDES	<ul style="list-style-type: none"> * Cas de surdosage - durée de traitement anormalement longue → Néphrotoxicité majeure
CYTOTOXIQUES	<ul style="list-style-type: none"> * Voie d'administration erronée / Marge thérapeutique étroite → Toxicité fonction du cytotoxique
IMMUNOSUPPRESSEURS	<ul style="list-style-type: none"> * Marge thérapeutique étroite / sous-dosage et rejet de greffe
MEDICAMENTS ET VOIE INTRATHECALE	<ul style="list-style-type: none"> * Erreur de voie par injection intrathécale (vinca-alcaloïdes) → Administration mortelle
MÉDICAMENTS LOOK-ALIKE ET SOUND-ALIKE	<ul style="list-style-type: none"> * Confusion entre différents médicaments dont les conditionnements ou les appellations se ressemblent / dosages → Risque de surdosage, d'inefficacité thérapeutique

Figure 21 : Proposition de fiche réflexe pour l'Hôpital des Enfants

➤ **Stockage des médicaments à risque**

Concernant les modalités de sécurisation du stockage de ces médicaments dans les US, une identification des MAR par l'intermédiaire d'étiquettes de couleur rouge est en cours de réalisation par l'équipe pharmaceutique de pôle en collaboration avec les infirmiers référents pharmacie.

Dans ce cadre, un focus particulier sur la problématique récurrente des médicaments « *look-alike* » et « *sound-alike* » et des médicaments contenant plusieurs principes actifs est réalisé car il s'agit d'un point qui a été soulevé à maintes reprises lors de l'enquête. Le recours à la technique des « *Tall Man letters* » s'avèrent intéressante dans ce cas (**Figure 22**).

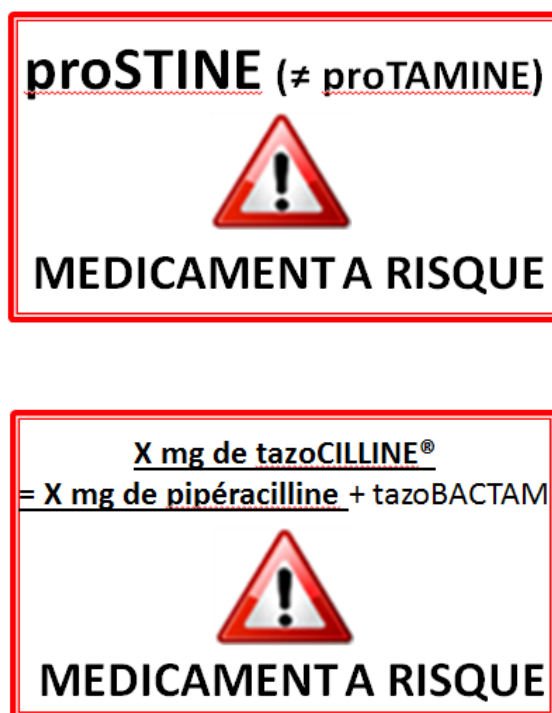


Figure 22 : Format d'étiquetage prévu pour identifier les médicaments à risque dans les unités de soins de l'Hôpital des Enfants

Par ailleurs, une révision des dotations est effectuée annuellement de manière à standardiser et limiter le nombre de concentrations disponibles.

➤ **Prescription des médicaments à risque**

Afin de sécuriser l'étape de prescription, l'harmonisation des différents protocoles thérapeutiques médicamenteux apparaît nécessaire en collaboration avec les différentes équipes médicales.

Un guide des médicaments injectables en néonatalogie récapitulant les posologies et modalités d'administration vient d'être mis à jour.

Pour les médecins prenant des gardes en réanimation pédiatrique, il existe un document répertoriant les posologies des médicaments utilisés en réanimation.

Par ailleurs, à l'heure actuelle, des supports de prescription standardisés sur le logiciel Excel® existent dans certains secteurs de l'Hôpital des Enfants. Ces supports sont partagés avec la pharmacie, ce qui facilite l'accès aux prescriptions pour l'analyse pharmaceutique.

➤ **Dispensation des médicaments à risque**

Concernant l'étape de dispensation par la pharmacie, une première enquête a été réalisée au niveau du service de néonatalogie afin d'identifier certains médicaments dont la préparation serait susceptible d'être centralisée par la pharmacotechnie. Outre les héparines préparées par l'Unité de Mise en Forme Aseptique, il est question que la préparation de certains antibiotiques tels que les aminosides et la vancomycine soient également centralisée.

Lors des formations de garde, les nouveaux internes en pharmacie sont sensibilisés aux erreurs les plus fréquemment retrouvées lors de la délivrance des médicaments, en particulier des MAR.

Un livret pédiatrique mentionnant les différentes posologies des médicaments utilisés à l'Hôpital des Enfants est régulièrement mis à jour à partir de certains ouvrages de références : Vidal [197], Pediatric Dosage Handbook [140], Pediatric Injectable Drugs [114], British National Formulary for children [142].

La problématique de la délivrance des MAR dans un même contenant que les autres médicaments a été soulevée. La faisabilité de la délivrance en sachets individualisés depuis la

plate-forme Logipharma doit être discutée. La délivrance de doses unitaires *via* la DNAC n'a pas été envisagée dans la mesure où il existe peu de formes galéniques adaptées aux dosages pédiatriques. En revanche, la mise à disposition de préparations hospitalières et magistrales ainsi que le référencement de dosages adaptés tant pour les MAR que pour les autres médicaments permettent de répondre aux besoins des patients hospitalisés.

➤ **Administration des médicaments à risque**

Enfin, la standardisation des protocoles thérapeutiques médicamenteux et la mise à disposition d'abaques pour les médicaments à administrer en urgence devrait permettre de sécuriser le processus d'administration de ces médicaments.

Des guides sur les modalités de reconstitution des injectables ont été rédigés à l'attention des services de néonatalogie, d'hémo-oncologie et de SMC 2.

Un guide validé par la CoMédiMS et une fiche technique sur l'administration des médicaments *per os* en pédiatrie sont également disponibles pour les professionnels de santé (**Annexes 8 et 9**).

ii. Identifier les erreurs médicamenteuses

➤ **Prescription des médicaments à risque**

Lors du déploiement de l'informatisation, une base de données sur les MAR (dose maximale à ne pas dépasser, posologie par prise et durée de traitement...) pourra être incrémentée de manière à alerter le prescripteur en cas de non respect des modalités de prescription.

➤ **Dispensation des médicaments à risque**

Lors de l'étape de dispensation, l'analyse pharmaceutique actuelle des prescriptions nominatives de certains MAR tels que les héparines représentent une première barrière en cas d'EM. A terme, une analyse pharmaceutique exhaustive de l'ensemble des MAR pourra être envisagée avec le déploiement de l'informatisation.

➤ Administration des médicaments à risque

Pour ce qui est de l'administration, il apparaît difficilement réalisable en pratique de mettre en place un processus de double contrôle pour tous les MAR dès lors qu'un calcul de dose est réalisé. Les MAR prioritaires pour lesquels un double contrôle est nécessaire devront être identifiés aux côtés des équipes médicales et soignantes.

La HAS recommande également de tracer le calcul réalisé pour établir la dose à administrer sur une fiche réservée à cet effet : le recours à cette méthode peut s'avérer intéressante pour les MAR nécessitant une dilution voire une double dilution.

iii. Atténuer les conséquences en cas d'erreurs médicamenteuses

En cas d'EM avérée non interceptée, une mise à jour des protocoles d'antidotes pour les MAR concernés est prévue ainsi qu'une mise à disposition d'antidotes dans les services.

b. Mesures de sécurisation spécifiques à certains médicaments à risque

Pour les MAR identifiés, un état des lieux des actions de sécurisation déjà en place a été mené assorti d'un plan d'actions des mesures à entreprendre (**Tableau 15**).

Tableau 15 : Synthèse des mesures de sécurisation mises en place, en cours de réalisation et prévues pour chaque médicament/classe thérapeutique à risque

MAR	MESURES DE SECURISATION		
	EN PLACE	EN COURS	PREVUES
INSULINES	<ul style="list-style-type: none"> •Limitation du nombre de références disponibles dans les unités •Prescription dédiée pour les pompes à insuline avec avis d'un diabétologue et mise en place par un soignant formé 	<ul style="list-style-type: none"> •Identification / Etiquetage au niveau du stockage 	<ul style="list-style-type: none"> •S'assurer de la mise à disposition de glucagon / glucose dans les unités •Standardiser les protocoles thérapeutiques médicamenteux •Mettre en place un processus de double contrôle indépendant pour les pompes
ANTICOAGULANTS HEPARINES	<ul style="list-style-type: none"> •Protocole de prescription des héparines de bas poids moléculaire en néonatalogie rédigé en collaboration avec les hémostasiens •Analyse pharmaceutique de l'ensemble des prescriptions nominatives d'héparines de bas poids moléculaire •Centralisation de la préparation des seringues par l'Unité de Mise en Forme Aseptique 	<ul style="list-style-type: none"> •Identification / Etiquetage au niveau du stockage 	<ul style="list-style-type: none"> •Protocole commun pour l'ensemble des prescripteurs de l'Hôpital des Enfants
NUTRITION PARENTERALE	<ul style="list-style-type: none"> •Centralisation de la préparation des nutritions parentérales à la carte par l'Unité de Mise en Forme Aseptique •Document de synthèse sur les caractéristiques des solutions de nutrition parentérale référencées 	<ul style="list-style-type: none"> •Informatisation du circuit de nutrition parentérale de la prescription à l'administration 	

MAR	MESURES DE SECURISATION		
	EN PLACE	EN COURS	PREVUES
SOLUTES HYPERTONIQUES	<ul style="list-style-type: none"> •Solutés hypertoniques réservés à certaines US •Stockage séparé des solutés hypertoniques/isotoniques dans l'armoire à pharmacie des US 	<ul style="list-style-type: none"> •Harmonisation de l'identification / étiquetage au niveau du stockage 	
ELECTROLYTES CONCENTRES	<ul style="list-style-type: none"> •Chlorure de potassium stocké à l'écart des autres électrolytes et identification avec un étiquetage spécifique •Document validé et diffusé d'équivalence mmoles/mEq/mg (Annexe 10) •Protocole de prise en charge d'une hypokaliémie 	<ul style="list-style-type: none"> •Identification claire et séparation physique des ampoules look-alike avec étiquetage lisible « Doit être dilué avant perfusion » 	<ul style="list-style-type: none"> •Standardiser les protocoles thérapeutiques médicamenteux •Mettre en place un processus de double contrôle – « <i>check-list</i> »
DIGOXINE	<ul style="list-style-type: none"> •Seringues « opaques avec connecteur-flacon » pour les solutions buvables pour éviter l'administration intraveineuse de forme <i>per os</i> 	<ul style="list-style-type: none"> •Identification / Etiquetage au niveau du stockage 	<ul style="list-style-type: none"> •Standardiser les protocoles thérapeutiques médicamenteux •S'assurer de la mise à disposition de DIGIDOT®
AGONISTES ADRENERGIQUES INJECTABLES		<ul style="list-style-type: none"> •Identification/ Etiquetage au niveau du stockage 	<ul style="list-style-type: none"> •Standardiser les protocoles thérapeutiques médicamenteux (dilution, double dilution) •Mettre en place un processus de double-contrôle indépendant ?
BETA-BLOQUANTS INJECTABLES		<ul style="list-style-type: none"> •Identification/ Etiquetage au niveau du stockage 	<ul style="list-style-type: none"> •Standardiser les protocoles thérapeutiques médicamenteux •Mise à disposition de glucagon

MAR	MESURES DE SECURISATION		
	EN PLACE	EN COURS	PREVUES
NICARDIPINE		<ul style="list-style-type: none"> •Identification / Etiquetage au niveau du stockage 	<ul style="list-style-type: none"> •Standardiser le protocole thérapeutique médicamenteux
AGENTS ANESTHESIQUES ET SEDATIFS	<ul style="list-style-type: none"> •Séparation physique des différents dosages de kétamine au niveau du stockage •Protocole validé par le Comité de Lutte contre la Douleur pour la prise en charge des patients par la kétamine (Annexe 11) et le midazolam 	<ul style="list-style-type: none"> •Identification / Etiquetage au niveau du stockage 	<ul style="list-style-type: none"> •Standardiser les protocoles thérapeutiques médicamenteux •S'assurer de la mise à disposition d'antidotes (flumazénil pour le midazolam, néostigmine pour les curares)
MORPHINIQUES	<ul style="list-style-type: none"> •Stockage dédié fermant à clé •Equipe mobile douleur et soins palliatifs ENFANDO •Nombreux protocoles de prise en charge de la douleur chez l'enfant validés par le Comité de Lutte contre la Douleur (Analgésie Contrôlée par le Patient avec la morphine) (Annexe 12) •Analyse pharmaceutique des prescriptions nominatives •Double contrôle lors de la dispensation 	<ul style="list-style-type: none"> •Elaboration d'un module « <i>e-learning</i> » sur les stupéfiants par l'équipe mobile douleur et soins palliatifs ENFANDO 	<ul style="list-style-type: none"> •Evaluation de la faisabilité de la mise en place d'un processus de double contrôle lors de l'administration par pompe •S'assurer de la mise à disposition de l'antidote (naloxone) •Elaboration d'une évaluation des pratiques professionnelles sur le circuit des stupéfiants (commande, stockage, préparation et administration)

MAR	MESURES DE SECURISATION		
	EN PLACE	EN COURS	PREVUES
ANTIEPILEPTIQUES	<ul style="list-style-type: none"> • Document d'information validé par la CoMéDiMS sur la sécurité d'emploi du KEPPRA® 100 mg/mL en solution buvable chez l'enfant suite à une EM (Annexe 13) 	<ul style="list-style-type: none"> • Identification/ Etiquetage au niveau du stockage 	<ul style="list-style-type: none"> • Standardiser les protocoles thérapeutiques médicamenteux
VANCOMYCINE AMINOSIDES		<ul style="list-style-type: none"> • Identification/ Etiquetage au niveau du stockage • Centralisation de la préparation en néonatalogie 	<ul style="list-style-type: none"> • Standardiser les protocoles thérapeutiques médicamenteux
CYTOTOXIQUES	<ul style="list-style-type: none"> • Prescription protocolisée dans le logiciel CHIMIO® • Analyse pharmaceutique de l'ensemble des prescriptions • Préparation centralisée à l'Institut Universitaire du Cancer • Contrôle analytique en sortie de certaines chimiothérapies • Double contrôle effectué lors de l'administration des cytotoxiques 		
IMMUNO-SUPPRESSEURS	<ul style="list-style-type: none"> • Protocole de prise en charge des patients lors d'une greffe rénale et en post-greffe 	<ul style="list-style-type: none"> • Identification/ Etiquetage au niveau du stockage 	

MAR	MESURES DE SECURISATION		
	EN PLACE	EN COURS	PREVUES
MEDICAMENTS ET VOIE INTRATHECALE	<ul style="list-style-type: none"> • Mise en seringue de 30mL de la vincristine par l'Institut Universitaire du Cancer de Toulouse avec surétiquetage « Administration par voie intraveineuse uniquement » • Préparation destinées à la voie intrathécale : emballage dans un conditionnement à part, étiquetage « pour administration intrathécale » • Stockage séparé des chimiothérapies injectables dans les US • Double contrôle effectué lors de l'administration 		
CONDITIONNEMENT S DE SOLUTES INJECTABLES ANESTHESIE REANIMATION ET MEDICAMENTS "LOOK-ALIKE" ET "SOUND-ALIKE"	<ul style="list-style-type: none"> • Identification des seringues de médicaments d'anesthésie par des codes internationaux de couleurs par les infirmiers anesthésistes au bloc opératoire 	<ul style="list-style-type: none"> • Identification/ Etiquetage au niveau du stockage 	

III. Discussion

A. Résultats

1. Participation à l'enquête

Bien que l'ensemble des services de l'Hôpital des Enfants soit représenté, on note une forte implication des services de réanimation, des urgences et des services médico-chirurgicaux. Ces secteurs à risque semblent ainsi particulièrement sensibilisés à la problématique de l'iatrogénie médicamenteuse évitable.

En revanche, le service de néonatalogie comprenant 36 lits dont 20 lits de soins intensifs et accueillant pourtant une sous-population pédiatrique particulièrement à risque, n'est que très peu représenté. Ceci peut s'expliquer par une charge de travail importante et un manque de disponibilité lors des transmissions infirmières. Il en est de même pour les services de chirurgie.

Par ailleurs, les infirmiers, représentant près de trois quart des répondeurs, semblent être sensibilisés par cette problématique. Leur forte participation peut s'expliquer par l'appui incontestable des cadres de santé des différentes US dans le bon déroulement de l'enquête.

Les médecins quant à eux ne sont que peu représentés. Cette faible participation par rapport au corps soignant peut éventuellement trouver sa cause dans un défaut de diffusion du questionnaire par les responsables d'équipe médicale mais également par un manque de disponibilité. Il fut relativement difficile de les rencontrer, d'autant plus que l'équipe pharmaceutique du pôle Enfants n'est pas présente à toutes les réunions de concertation pluridisciplinaire.

2. Identification de la liste des médicaments à risque

La liste de MAR identifiée comprend 13 classes médicamenteuses, 4 médicaments et 3 processus à risque représentés par les « médicaments et la voie intrathécale », les médicaments « *look-alike* » et « *sound-alike* » dont les « petits conditionnements de solutés injectables utilisés en anesthésie et en réanimation ». Notre liste répertorie donc 20 items, valeur relativement proche de la moyenne de 18 items [5 ; 32]

recensés dans les listes de MAR déjà publiées et applicables à la population pédiatrique [175], [178], [179], [186–188], [193–195] [186].

Par comparaison à deux listes publiées en 2013, respectivement 6 et 7 médicaments ou classes médicamenteuses et processus à risque n'ont pas été identifiés dans les listes de Maaskant *et al.* [186] et de Bataille *et al.* [188].

Pour la première, il s'agit des solutés hypertoniques, des bêta-bloquants injectables, de la nicardipine et des trois processus à risque.

Pour la deuxième, il s'agit des solutés de nutrition parentérale, des solutés hypertoniques, des agonistes adrénergiques injectables, des antibiotiques tels que la vancomycine et les aminosides, des immunosuppresseurs et des deux processus à risque que sont les médicaments « *look-alike* » et « *sound-alike* » et les « petits conditionnements de solutés injectables utilisés en anesthésie et réanimation ».

Parmi les médicaments non identifiés dans notre liste et figurant sur les deux autres listes, on trouve respectivement d'une part, l'amiodarone et d'autre part, le paracétamol injectable, l'amiodarone, la quinine, les aérosols adrénalinés et l'eau stérile en flacons de 100mL.

Ces divergences peuvent s'expliquer par une perception différente des risques liés à l'utilisation des médicaments dans cette population mais également par des pratiques diverses dans les établissements de santé, que ce soit entre plusieurs pays mais aussi au sein d'un même pays [186], [188].

En effet, la liste de Maaskant *et al.* a été établie à partir d'un consensus international d'experts sur la base d'une revue de la littérature et du bilan des cas d'EM déclarés dans les bases de données nationales tandis que la liste de Bataille *et al.* a été élaborée en France selon une méthodologie similaire à celle utilisée dans ce travail alliant la réalisation d'une revue de la littérature, une enquête électronique auprès des professionnels de santé et un consensus d'experts.

Concernant la perception du risque par le corps médical et infirmier, on constate une différence significative allant dans le sens d'une cotation du risque plus importante pour les infirmiers pour certains médicaments et/ou classes thérapeutiques. Ces derniers sont impliqués dans la survenue d'EM lors de l'étape d'administration tels que les médicaments « *look-alike* » et « *sound-alike* » ou encore les médicaments décrits pour des incompatibilités physico-chimiques. Ceci va dans le sens des résultats d'une enquête sur les MAR publiée en 2009 par Franke *et al.* [193] : les soignants citaient plus souvent les médicaments à risque

d'EM lors de l'étape d'administration tels que les électrolytes ($p < 0.01$). En revanche, les médecins mentionnaient plus particulièrement les médicaments ayant une marge thérapeutique étroite tels que les aminosides ($p < 0.01$), ce qui n'est pas le cas dans notre étude.

Par ailleurs, il est très probable que les exemples d'erreurs figurant dans le questionnaire aient influencé les réponses des différents professionnels. De même, on note que peu de professionnels de santé ont répondu pour certains médicaments peu connus car non prescrits ou non administrés : c'est le cas du méthotrexate *per os* et des « médicaments et de la voie intrathécale ».

Un consensus a cependant été dégagé sur plusieurs médicaments et classes thérapeutiques tels que les solutés hypertoniques, la digoxine, les bêta-bloquants injectables, les agents anesthésiques et sédatifs, les aminosides, les cytotoxiques ou encore les immunosuppresseurs. Néanmoins, les résultats issus de notre enquête sont à interpréter avec prudence compte tenu des petits échantillons et donc de la faible puissance des tests utilisés.

Certains MAR ne paraissent pas à risque pour certains professionnels de santé (morphiniques, médicaments utilisés en anesthésie et réanimation...) en raison de la présence de certaines mesures de sécurisation déjà en place.

Enfin, par comparaison à la liste institutionnelle applicable à la population adulte, la liste de MAR identifiée en pédiatrie reprend certains MAR parmi lesquels les insulines, les cytotoxiques, les anticoagulants, la digoxine, les électrolytes concentrés et solutés hypertoniques, les agonistes adrénergiques, les opiacés et les cytotoxiques. Outre les spécificités liées à la population pédiatrique, la problématique des médicaments « *look-alike* » et « *sound-alike* » soulevée lors de l'enquête auprès des professionnels de santé de l'Hôpital des Enfants pourrait être transposable à la population adulte au niveau institutionnel.

B. Limites

1. Elaboration du questionnaire

Concernant la méthodologie utilisée pour l'élaboration du questionnaire, l'analyse des IP est discutable. En effet, cette dernière a été réalisée uniquement par l'équipe pharmaceutique du pôle Enfants. L'idéal aurait été d'évaluer l'impact clinique potentiel des IP en collaboration avec les équipes médicales concernées afin d'être plus pertinent dans la sélection des médicaments à intégrer au questionnaire.

Le bilan des EM déclarées à l'Hôpital des Enfants a permis d'adapter le questionnaire en fonction de notre retour d'expérience. Cependant, peu de signalements ont été recueillis dans le logiciel ENNOV® en raison de la période de recueil qui fut relativement courte. Bien que le pôle Enfants soit le premier pôle déclarant à l'échelle de l'établissement, il y a certainement une sous-notification des cas d'EM avérés ou potentiels.

Quant aux modalités de diffusion du questionnaire, l'envoi par courrier électronique aux différents responsables médicaux et cadres de santé couplé à la rencontre des professionnels de santé dans les US a permis d'obtenir un nombre de réponses relativement conséquent mais cette méthodologie n'était peut-être pas optimale. Une diffusion du questionnaire en ligne aurait certainement permis un recueil plus important du nombre de réponses. De même, le fait que l'équipe pharmaceutique du pôle Enfants n'ait pas rencontré la totalité des répondeurs pour leur présenter l'objectif de l'enquête et la méthode de remplissage du questionnaire peut représenter un biais.

En outre, malgré le fait que le questionnaire ait été testé par différents professionnels de santé avant diffusion, l'échelle numérique d'évaluation du risque en cas d'erreur lors de l'utilisation des médicaments a été contestée par certains professionnels. En effet, il est apparu dans certains cas difficile de déterminer un score sur cette échelle relativement large allant de 0 à 10. Un score allant de 0 à 5 aurait pu peut-être suffire.

2. Identification de la liste de médicaments à risque

Le critère d'inclusion retenu (score ≥ 7) peut paraître relativement arbitraire.

Ce critère s'est avéré être quasiment identique à celui retenu dans une récente revue de la littérature sur les MAR en pédiatrie : dans ce cas, un médicament était ajouté à la liste des MAR si les experts obtenaient un consensus supérieur à 75% [186].

Tous les médicaments cités dans le questionnaire étaient déjà impliqués dans la survenue d'EM. Il s'agissait véritablement d'identifier et de prioriser les MAR pour lesquels des mesures de sécurisation de la PECM devaient être mises en place.

La liste retenue n'est certainement pas exhaustive et est amenée à évoluer. A l'avenir, il n'est pas exclu d'intégrer d'autres médicaments à cette liste au regard des EM déclarées de manière à sécuriser leur circuit.

Par ailleurs, le fait qu'il n'y ait pas eu de groupe projet peut représenter une limite dans la mesure où il n'y pas eu de validation pluridisciplinaire finale de la liste.

C. Intérêts et perspectives

La méthodologie d'élaboration de la liste de MAR, combinant une revue de la littérature, un bilan des EM et des IP et une enquête auprès des professionnels de santé, apparaît relativement complète par comparaison aux différentes méthodologies décrites dans les publications [175], [178], [179], [186–188], [193–195].

La liste des MAR a ainsi été élaborée à partir des données décrites dans la littérature mais également, et surtout, à partir du retour d'expérience des professionnels de terrain de l'Hôpital des Enfants. Les différents médecins et soignants ayant répondu avaient en moyenne 7 ans d'expérience dans le domaine de la pédiatrie. Le fait que le questionnaire ne soit pas totalement fermé leur a également permis de mentionner certains MAR non répertoriés et qu'ils jugeaient à risque dans leurs pratiques.

Cette enquête a permis de renforcer la collaboration entre la pharmacie et les professionnels de santé de l'Hôpital des Enfants. Leur implication en amont dans l'élaboration de la liste les a sensibilisés à l'importance de la mise en place de mesures de sécurisation en aval.

L'état des lieux des actions déjà entreprises montre que de nombreuses mesures sont déjà en place dans les différents secteurs de l'Hôpital des Enfants. La sécurisation du circuit des MAR en pédiatrie s'effectuera étape par étape. De la même manière que pour la démarche

initiée au niveau institutionnel, l'accent a été mis sur l'axe formation et information des professionnels dans un premier temps. Il apparaît nécessaire d'informer l'ensemble des professionnels de santé sur les risques liés à l'utilisation de ces médicaments afin d'obtenir leur adhésion pour la mise en place des mesures de sécurisation. La sécurisation du stockage des MAR représente une deuxième mesure nécessitant l'implication des professionnels.

Néanmoins, l'objectif *in fine* n'est pas de « sur-sécuriser » le circuit de ces MAR, ce qui risquerait de banaliser l'usage des autres médicaments.

Ce projet a renforcé la prise de conscience autour de la problématique de l'iatrogénie médicamenteuse évitable et de sa prévention en pédiatrie. Finalement, la thématique des « médicaments à risque » a représenté un bon moyen de réaborder l'importance de la sécurisation de la PECM auprès des équipes médicales et soignantes.

De nombreux patients étant pris en charge par l'Hôpital des Enfants mais aussi par des hôpitaux périphériques, il serait intéressant d'étendre cette étude aux ES de la région afin d'obtenir une vision plus large des risques liés à l'utilisation des médicaments chez l'enfant. La réalisation d'un tel projet au niveau d'un réseau pédiatrique régional permettrait de déterminer un socle commun de MAR pour lesquels des mesures de sécurisation de la PECM devraient être prioritaires, libre ensuite à chaque hôpital d'adapter cette liste en fonction de ses pratiques.

Conclusion

La prise en compte des populations à risque et des MAR dans la sécurisation de la prise en charge médicamenteuse du patient est devenue depuis quelques années une priorité pour les ES.

La CoMéDiMS, dans le cadre des exigences réglementaires et dans un objectif d'amélioration permanente de la PECM, a décidé d'initier ce travail sur les MAR au niveau institutionnel et de mettre en place un plan d'actions au niveau de la population pédiatrique.

La liste pédiatrique identifiée dans ce travail est la deuxième liste française de MAR spécifique de la population pédiatrique. Elle représente un véritable point de départ du processus de sécurisation de leur circuit à l'Hôpital des Enfants.

Finalement, chaque liste identifiée est propre à chaque établissement, et ce, en raison des habitudes de pratiques et du retour d'expérience basé sur les EM déclarées. Pour autant, certains médicaments restent incontournables : les cytotoxiques, les anticoagulants, les insulines, les électrolytes concentrés ou encore les opiacés.

Le tout est d'établir une liste de MAR adaptée au terrain afin de mettre en place des mesures de sécurisation adaptées, réalistes et faisables. Ces mesures doivent toutefois faire l'objet d'une évaluation *a posteriori* par le biais d'indicateurs de suivi afin de mesurer leur impact réel dans la survenue des erreurs médicamenteuses.

Dans un contexte global de lutte contre l'iatrogénie médicamenteuse en pédiatrie, la promotion de la déclaration interne des EM s'avère indispensable dans l'objectif de détecter de nouveaux dysfonctionnements dans la PECM mais aussi de faire évoluer la liste et d'adapter en conséquence les mesures de sécurisation engagées avec un intérêt commun : sécuriser la prise en charge médicamenteuse de l'enfant à l'hôpital.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] CALOP J, BONTEMPS H, GRAIN F. Préparation à l'accréditation du circuit du médicament. Assurance qualité et prévention de l'iatro-pathologie médicamenteuse et des mésaventures médicamenteuses. 1999.
- [2] HAUT COMITÉ DE LA SANTÉ PUBLIQUE. « Réflexions sur la lutte contre l'iatrogénie ». Disponible sur : file:///C:/Users/Utilisateur/Downloads/hc000931%20(1).pdf (consulté le 5 février 2014)
- [3] GARROS B. « Conférence nationale de santé 1998, rapport du HCSP : Contribution du HCSP aux réflexions sur la lutte contre l'iatrogénie ». 1998.
- [4] BATES D. W., LEAPE L. L., PETRYCKI S. « Incidence and preventability of adverse drug events in hospitalized adults ». J. Gen. Intern. Med. juin 1993. Vol. 8, n°6, p. 289-294.
- [5] BATES D. W., CULLEN D. J., LAIRD N., PETERSEN L. A., SMALL S. D., SERVI D., LAFFEL G., SWEITZER B. J., SHEA B. F., HALLISEY R. « Incidence of adverse drug events and potential adverse drug events. Implications for prevention. ADE Prevention Study Group ». JAMA J. Am. Med. Assoc. 5 juillet 1995. Vol. 274, n°1, p. 29-34.
- [6] QUENEAU P. Rapport de missions sur la iatrogénie médicamenteuse et sa prévention. 1998.
- [7] BATES D. W., BOYLE D. L., VANDER VLIET M. B., SCHNEIDER J., LEAPE L. « Relationship between medication errors and adverse drug events ». J. Gen. Intern. Med. avril 1995. Vol. 10, n°4, p. 199-205.
- [8] « Health care in the elderly: report of the Technical Group on Use of Medicaments by the Elderly. World Health Organization ». Drugs. octobre 1981. Vol. 22, n°4, p. 279-294.
- [9] Code de la santé publique - Article R5121-153.
- [10] Décret n° 2004-99 du 29 janvier 2004 relatif à la pharmacovigilance et modifiant le code de la santé publique (deuxième partie : Décrets en Conseil d'Etat). 2004.
- [11] Arrêté du 28 avril 2005 relatif aux bonnes pratiques de pharmacovigilance.
- [12] SCHMITT E, ANTIER D, BERNHEIM C, DUFAY E, HUSSON M, TISSOT E. Dictionnaire français de l'erreur médicamenteuse Sous l'égide de la Société Française de Pharmacie Clinique. 2006. Disponible sur : http://www.optimiz-sih-circ-ed.fr/documents/dictionnaire_sfpc_em.pdf (consulté le 22 décembre 2013)
- [13] NATIONAL COORDINATING COUNCIL FOR MEDICATION ERROR REPORTING AND PREVENTION. « NCC MERP ». Disponible sur : <http://www.nccmerp.org/> (consulté le 4 janvier 2014)
- [14] OTERO M.-J., SCHMITT E. « Clarifying terminology for adverse drug events ». Ann. Intern. Med. 4 janvier 2005. Vol. 142, n°1, p. 77; author reply 77-78.
- [15] AULOGE J. P., CHOISY H., LABRAM C. « [Results of 16 months of intensive pharmacovigilance in a service of internal medicine (author's transl)] ». Thérapie. juin 1980. Vol. 35, n°3, p. 395-402.
- [16] IMBS J. L., POUYANNE P., HARAMBURU F., WELSCH M., DECKER N., BLAYAC J. P., BÉGAUD B. « [Iatrogenic medication: estimation of its prevalence in French public hospitals. Regional Centers of Pharmacovigilance] ». Thérapie. février 1999. Vol. 54, n°1, p. 21-27.

- [17] QUENEAU P, CHABOT JM, RAJAONA H ET COL. « Iatrogénie observée en milieu hospitalier. A propos de 109 cas colligés à partir d'une enquête transversale de l'APNET. » Bull Acad Méd. 1992. Vol. 176, n°4, p. 511-529.
- [18] POUYANNE P., HARAMBURU F., IMBS J. L., BÉGAUD B. « Admissions to hospital caused by adverse drug reactions: cross sectional incidence study. French Pharmacovigilance Centres ». BMJ. 15 avril 2000. Vol. 320, n°7241, p. 1036.
- [19] CASTOT A, HARAMBURU F, KREFT-JAÏS C. « Etude EMIR ». Disponible sur : http://agmed.sante.gouv.fr/pdf/1/fiche_presse_avk_emir.pdf (consulté le 4 février 2014)
- [20] MICHEL P, QUENON JL, DJIHOUD A., TRICAUD-VIALLE S, DE SARASQUETA AM, DOMECCQ S., HAURY B, CASES C. Les effets indésirables graves liés aux soins observés dans les établissements de santé : premiers résultats d'une étude nationale. 2005.
- [21] MICHEL P, MINODIER C, LATHELIZE M, ET AL. « Les évènements indésirables graves associés aux soins observés dans les établissements de santé. ». 2010. Disponible sur : <http://droit-medical.com/wp-content/uploads/2012/05/eneis-2009.pdf> (consulté le 5 novembre 2013)
- [22] BORDET R., GAUTIER S., LE LOUET H., DUPUIS B., CARON J. « Analysis of the direct cost of adverse drug reactions in hospitalised patients ». Eur. J. Clin. Pharmacol. mars 2001. Vol. 56, n°12, p. 935-941.
- [23] AGENCE NATIONALE D'ACCREDITATION ET D'EVALUATION EN SANTÉ. Les coûts de la qualité et de la non-qualité des soins dans les établissements de santé : états des lieux et propositions. Juillet 2004.
- [24] LEAPE L. L., BRENNAN T. A., LAIRD N., LAWTHERS A. G., LOCALIO A. R., BARNES B. A., HEBERT L., NEWHOUSE J. P., WEILER P. C., HIATT H. « The nature of adverse events in hospitalized patients. Results of the Harvard Medical Practice Study II ». N. Engl. J. Med. 7 février 1991. Vol. 324, n°6, p. 377-384.
- [25] LAZAROU J., POMERANZ B. H., COREY P. N. « Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies ». JAMA J. Am. Med. Assoc. 15 avril 1998. Vol. 279, n°15, p. 1200-1205.
- [26] AMERICA C. ON Q. OF H. C. IN, MEDICINE I. OF. To Err Is Human: Building a Safer Health System. National Academies Press, 2000. p. 320.
- [27] BRENNAN T. A. « The Institute of Medicine report on medical errors--could it do harm? » N. Engl. J. Med. 13 avril 2000. Vol. 342, n°15, p. 1123-1125.
- [28] DEPARTMENT OF HEALTH. « An organisation with a memory. » 2000. Disponible sur : <http://www.aagbi.org/sites/default/files/An%20organisation%20with%20a%20memory.pdf> (consulté le 26 février 2014)
- [29] ROTHSCHILD J. M., LANDRIGAN C. P., CRONIN J. W., KAUSHAL R., LOCKLEY S. W., BURDICK E., STONE P. H., LILLY C. M., KATZ J. T., CZEISLER C. A., BATES D. W. « The Critical Care Safety Study: The incidence and nature of adverse events and serious medical errors in intensive care ». Crit. Care Med. août 2005. Vol. 33, n°8, p. 1694-1700.
- [30] LENCLEN R. « Les erreurs de prescriptions en néonatalogie : incidence, types d'erreurs, détection et prévention ». Arch. Pédiatrie. Journées nationales de néonatalogie. Elsevier. Disponible sur : <http://cat.inist.fr/?aModele=afficheN&cpsid=19088289> (consulté le 26 février 2014)

- [31] SCHMITT É. Le risque médicamenteux nosocomial: circuit hospitalier du médicament et qualité des soins. Masson, 1999. 287 p. ISBN : 9782225835872.
- [32] LEAPE L. L., BATES D. W., CULLEN D. J., COOPER J., DEMONACO H. J., GALLIVAN T., HALLISEY R., IVES J., LAIRD N., LAFFEL G. « Systems analysis of adverse drug events. ADE Prevention Study Group ». JAMA J. Am. Med. Assoc. 5 juillet 1995. Vol. 274, n°1, p. 35-43.
- [33] WESTBROOK J. I., WOODS A., ROB M. I., DUNSMUIR W. T. M., DAY R. O. « Association of interruptions with an increased risk and severity of medication administration errors ». Arch. Intern. Med. 26 avril 2010. Vol. 170, n°8, p. 683-690.
- [34] MANIAS E., WILLIAMS A., LIEW D., RIXON S., BRAAF S., FINCH S. « Effects of patient-, environment- and medication-related factors on high-alert medication incidents ». Int. J. Qual. Health Care J. Int. Soc. Qual. Health Care ISQua. juin 2014. Vol. 26, n°3, p. 308-320.
- [35] LEGIFRANCE. « Arrêté du 6 avril 2011 relatif au management de la qualité de la prise en charge médicamenteuse et aux médicaments dans les établissements de santé ». Disponible sur : <http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000023865866&dateTexte=&categorieLien=id> (consulté le 25 janvier 2014)
- [36] HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ. « Guide Outils de sécurisation et d'autoévaluation de l'administration des médicaments Partie 2 Mettre en oeuvre ». Disponible sur : [http://www.has-Sante.fr/portail/upload/docs/application.pdf2011-10/guide/outils/securisation/autoevaluation/administration/medicaments/partie2/mettre/en/oeuvre.pdf](http://www.has-Sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf2011-10/guide/outils/securisation/autoevaluation/administration/medicaments/partie2/mettre/en/oeuvre.pdf). 2011. (consulté le 28 janvier 2014)
- [37] AGENCE FRANÇAISE DE SÉCURITÉ SANITAIRE DES PRODUITS DE, SANTÉ. Le guichet des erreurs médicamenteuses : bilan d'activité de l'année 2009. 2010.
- [38] Arrêté du 31 mars 1999 relatif à la prescription, à la dispensation et à l'administration des médicaments soumis à la réglementation des substances vénéneuses dans les établissements de santé, les syndicats interhospitaliers et les établissements médico-sociaux disposant d'une pharmacie à usage intérieur mentionnés à l'article L. 595-1 du code de la santé publique.
- [39] MEAH, MISSION NATIONALE D'EXPERTISE ET D'AUDIT HOSPITALIERS, LABORIE H, WOYNAR S. organisation et sécurisation du circuit du médicament : approfondissement, rapport final, juillet 2008. Paris : MeaH (Mission nationale d'expertise et d'audit hospitaliers). 2008.
- [40] « Conférence Nationale de Santé de septembre 1996. ». Disponible sur : http://fulltext.bdsp.ehesp.fr/Ensp/Crs_Prs/CNS/1996/rapport.pdf (consulté le 5 mars 2014)
- [41] Décret no 97-311 du 7 avril 1997 relatif à l'organisation et au fonctionnement de l'Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé instituée à l'article L. 791-1 du code de la santé publique et modifiant ce code (deuxième partie : Décrets en Conseil d'Etat). 1997.
- [42] Décret no 2000-1316 du 26 décembre 2000 relatif aux pharmacies à usage intérieur et modifiant le code de la santé publique (deuxième partie : Décrets en Conseil d'Etat). 2000.
- [43] LOI n° 2004-806 du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique. 2004.
- [44] Code de la sécurité sociale. - Article L162-22-7.
- [45] Code de la sécurité sociale. - Article D162-9.

- [46] Décret n° 2005-1023 du 24 août 2005 relatif au contrat de bon usage des médicaments et des produits et prestations mentionné à l'article L. 162-22-7 du code de la sécurité sociale (troisième partie : Décrets). 2005.
- [47] LOI n° 2009-879 du 21 juillet 2009 portant réforme de l'hôpital et relative aux patients, à la santé et aux territoires. 2009.
- [48] Décret n° 2010-1408 du 12 novembre 2010 relatif à la lutte contre les événements indésirables associés aux soins dans les établissements de santé. 2010.
- [49] INSTRUCTION N°DGOS/PF2 /2012/352 du 28 septembre 2012 relative à l'organisation de retours d'expérience dans le cadre de la gestion des risques associés aux soins et de la sécurisation de la prise en charge médicamenteuse en établissement de santé.
- [50] CIRCULAIRE N°DGOS/PF2/2012/72 du 14 février 2012 relative au management de la qualité de la prise en charge médicamenteuse dans les établissements de santé.
- [51] CIRCULAIRE N°DGOS/RH4/2012/206 du 22 mai 2012 relative aux axes et actions de formation nationales prioritaires à caractère pluriannuel, concernant l'ensemble des agents des établissements mentionnés à l'article 2 de la loi N°89-33 du 9 janvier 1986 portant dispositions statutaires relatives à la fonction publique hospitalière.
- [52] « Guide DGOS « Qualité de la prise en charge médicamenteuse ». ». Disponible sur : <http://www.sante.gouv.fr/guide-qualite-de-la-prise-en-charge-medicamenteuse-outils-pour-les-etablissements-de-sante.html> (consulté le 6 mars 2014)
- [53] HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ. Manuel de certification des établissements de santé V2010. 2009.
- [54] Décret n° 2013-870 du 27 septembre 2013 relatif au contrat de bon usage des médicaments et des produits et prestations mentionné à l'article L. 162-22-7 du code de la sécurité sociale. 2013.
- [55] AGENCE NATIONALE D'APPUI À LA PERFORMANCE DES ÉTABLISSEMENTS DE SANTÉ ET MÉDICO-SOCIAUX. Outil - Evaluer et gérer les risques liés à la prise en charge médicamenteuse en établissement de santé. Disponible sur : <http://www.anap.fr/detail-dune-publication-ou-dun-outil/recherche/evaluer-et-gerer-les-risques-lies-a-la-prise-en-charge-medicamenteuse/> (consulté le 8 mars 2014)
- [56] « Guide HAS « mettre en oeuvre la gestion des risques associés aux soins en établissements de santé ». ». Disponible sur : http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1239410/mettre-en-oeuvre-la-gestion-des-risques-associes-aux-soins-en-etablissement-de-sante. (consulté le 9 mars 2014)
- [57] WORLD HEALTH ORGANIZATION. « Action on patient safety: high 5s ». Disponible sur : http://www.who.int/patientsafety/solutions/high5s/High5_overview.pdf (consulté le 4 mars 2014)
- [58] PRESCRIRE. « Programme Prescrire Éviter l'Évitable Tirer parti des erreurs pour mieux soigner ». 2013. Disponible sur : <http://evitable.prescrire.org/fr/> (consulté le 7 avril 2014)
- [59] OREN E., SHAFFER E. R., GUGLIELMO B. J. « Impact of emerging technologies on medication errors and adverse drug events ». Am. J. Health-Syst. Pharm. AJHP Off. J. Am. Soc. Health-Syst. Pharm. 15 juillet 2003. Vol. 60, n°14, p. 1447-1458.

- [60] BATES D. W., LEAPE L. L., CULLEN D. J., LAIRD N., PETERSEN L. A., TEICH J. M., BURDICK E., HICKEY M., KLEEFIELD S., SHEA B., VANDER VLIET M., SEGER D. L. « Effect of computerized physician order entry and a team intervention on prevention of serious medication errors ». JAMA J. Am. Med. Assoc. 21 octobre 1998. Vol. 280, n°15, p. 1311-1316.
- [61] LENCLEN R. « Computerized physician order entry softwares for pediatric units ». Arch. Pédiatrie Organe Off. Société Fr. Pédiatrie. juin 2005. Vol. 12, n°6, p. 918-920.
- [62] RECKMANN M. H., WESTBROOK J. I., KOH Y., LO C., DAY R. O. « Does computerized provider order entry reduce prescribing errors for hospital inpatients? A systematic review ». J. Am. Med. Inform. Assoc. JAMIA. octobre 2009. Vol. 16, n°5, p. 613-623.
- [63] POTTS A. L., BARR F. E., GREGORY D. F., WRIGHT L., PATEL N. R. « Computerized physician order entry and medication errors in a pediatric critical care unit ». Pediatrics. janvier 2004. Vol. 113, n°1 Pt 1, p. 59-63.
- [64] LEHMANN C. U., KIM G. R., GUJRAL R., VELTRI M. A., CLARK J. S., MILLER M. R. « Decreasing errors in pediatric continuous intravenous infusions ». Pediatr. Crit. Care Med. J. Soc. Crit. Care Med. World Fed. Pediatr. Intensive Crit. Care Soc. mai 2006. Vol. 7, n°3, p. 225-230.
- [65] WARRICK C., NAIK H., AVIS S., FLETCHER P., FRANKLIN B. D., INWALD D. « A clinical information system reduces medication errors in paediatric intensive care ». Intensive Care Med. avril 2011. Vol. 37, n°4, p. 691-694.
- [66] GRATELLE MA ET COL. « Erreurs médicamenteuses induites par l'interfaçage entre logiciels d'aides à la prescription et à la dispensation ». Congrès de la Société française de pharmacie clinique SFPC 2014. Grenoble, France. 2014.
- [67] CUBAYNES M., NOURY D., DAHAN M., FALIP E. Le circuit du médicament à l'hôpital : Inspection Générale des Affaires Sociales. 2011.
- [68] LEAPE L. L., CULLEN D. J., CLAPP M. D., BURDICK E., DEMONACO H. J., ERICKSON J. I., BATES D. W. « Pharmacist participation on physician rounds and adverse drug events in the intensive care unit ». JAMA J. Am. Med. Assoc. 21 juillet 1999. Vol. 282, n°3, p. 267-270.
- [69] BOND C. A., RAEHL C. L., FRANKE T. « Clinical Pharmacy Services, Hospital Pharmacy Staffing, and Medication Errors in United States Hospitals ». Pharmacother. J. Hum. Pharmacol. Drug Ther. 1 février 2002. Vol. 22, n°2, p. 134-147.
- [70] HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ. Organisation du circuit du médicament en établissement de santé. 2005.
- [71] DIJSTELBLOEM-DE JONG Y., HARTING H.W., KRINGS A.W.H. « Centralised automated drug dispensing systems. » European Journal of Hospital Pharmacists. 2006. n°12, p. 50-1.
- [72] FONTAN J.-E., MANEGLIER V., NGUYEN V. X., LOIRAT C., BRION F. « Medication errors in hospitals: computerized unit dose drug dispensing system versus ward stock distribution system ». Pharm. World Sci. PWS. juin 2003. Vol. 25, n°3, p. 112-117.
- [73] JUILLARD-CONDAT B., JOUGLEN J., SOUYRI C., VIÉ M., POMIES S., BELLON B., DURAND M.-C., BASTIDE R., TIRAVY J.-J., CESTAC P. « Apport d'un automate centralisé de délivrance nominative dans la sécurisation du circuit du médicament Expérience du CHU de Toulouse ». Actual. Pharm. Hosp. septembre 2005. Vol. 1, n°3, p. 35-44.

- [74] SABATIER B, GOUDOU-SINHA C, PINEAU J. la mise en place d'un automate de dispensation centralisee des formes orales seches. 2000.
- [75] LE GONIDEC P., DIALLO M. L., DJOUSSA-KAMBOU S., GUIZARD M. « [Performances of an automated dispensing system combined with a computerized prescription order entry] ». Ann. Pharm. Fr. mars 2009. Vol. 67, n°2, p. 84-90.
- [76] GOUDOU-SINNA C, JACQUOT D, CHEVALLIER A, BEGUE D, SABATIER B, PINEAU J., FAGON J.-Y. La mise en place d'un automate décentralisé dans une unité de réanimation médicale. 2001.
- [77] PARSHURAM C. S., TO T., SETO W., TROPE A., KOREN G., LAUPACIS A. « Systematic evaluation of errors occurring during the preparation of intravenous medication ». CMAJ Can. Med. Assoc. J. J. Assoc. Medicale Can. 1 janvier 2008. Vol. 178, n°1, p. 42-48.
- [78] NIGHTINGALE P. G., ADU D., RICHARDS N. T., PETERS M. « Implementation of rules based computerised bedside prescribing and administration: intervention study ». BMJ. 18 mars 2000. Vol. 320, n°7237, p. 750-753.
- [79] LENDERINK B. W., EGBERTS T. C. G. « Closing the loop of the medication use process using electronic medication administration registration ». Pharm. World Sci. PWS. août 2004. Vol. 26, n°4, p. 185-190.
- [80] VAIDA A. J., COHEN M. R. « Point-of-care bar-coded medication administration: experience in the United States ». Farm. Hosp. Órgano Of. Expr. Científica Soc. Esp. Farm. Hosp. juin 2005. Vol. 29, n°3, p. 151-152.
- [81] POON E. G., KEOHANE C. A., YOON C. S., DITMORE M., BANE A., LEVTZION-KORACH O., MONIZ T., ROTHSCHILD J. M., KACHALIA A. B., HAYES J., CHURCHILL W. W., LIPSITZ S., WHITTEMORE A. D., BATES D. W., GANDHI T. K. « Effect of bar-code technology on the safety of medication administration ». N. Engl. J. Med. 6 mai 2010. Vol. 362, n°18, p. 1698-1707.
- [82] ROTHSCHILD J. M., KEOHANE C. A., THOMPSON S., BATES D. W. « Intelligent intravenous infusion pumps to improve medication administration safety ». AMIA Annu. Symp. Proc. AMIA Symp. AMIA Symp. 2003. p. 992.
- [83] BEDOUCH P., BAUDRANT M., DETAVERNIER M., REY C., BRUDIEU E., FORONI L., ALLENET B., CALOP J. « [Drug supply chain safety in hospitals: current data and experience of the Grenoble university hospital] ». Ann. Pharm. Fr. janvier 2009. Vol. 67, n°1, p. 3-15.
- [84] GOUYON J.-B., CRANSAC A., SGRO C. « [Medication errors in neonatal medicine: from prescription to administration] ». Arch. Pédiatrie Organe Off. Société Fr. Pédiatrie. septembre 2012. Vol. 19, n°9, p. 976-983.
- [85] HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ. « Manuel de certification des établissements de santé V2010 révisé avril 2011 ». Disponible sur : <http://www.has-sante.fr/portail/jcms/r1439924frmanuel--Certif.--Etablissements--Sante-V2010-Revise-Avril-2011>. (consulté le 25 mars 2014)
- [86] Institut National de la Statistique et des Études Économiques (INSEE). Bilan démographique 2013. 2014. Disponible sur : http://www.insee.fr/fr/themes/detail.asp?reg_id=0&ref_id=bilan-demo (consulté le 2 avril 2014)
- [87] MARINO B. L., REINHARDT K., EICHELBERGER W. J., STEINGARD R. « Prevalence of errors in a pediatric hospital medication system: implications for error proofing ». Outcomes Manag. Nurs. Pract. septembre 2000. Vol. 4, n°3, p. 129-135.

- [88] KAUSHAL R., BATES D. W., LANDRIGAN C., MCKENNA K. J., CLAPP M. D., FEDERICO F., GOLDMANN D. A. « Medication errors and adverse drug events in pediatric inpatients ». *JAMA J. Am. Med. Assoc.* 25 avril 2001. Vol. 285, n°16, p. 2114-2120.
- [89] INTERNATIONAL CONFERENCE ON HARMONISATION. « Guidance for Industry E11 Clinical Investigation of Medicinal Products in the Pediatric Population. ». 2000. Disponible sur : <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM073143.pdf> (consulté le 13 mai 2014)
- [90] KEARNS G. L., ABDEL-RAHMAN S. M., ALANDER S. W., BLOWEY D. L., LEEDER J. S., KAUFFMAN R. E. « Developmental pharmacology--drug disposition, action, and therapy in infants and children ». *N. Engl. J. Med.* 18 septembre 2003. Vol. 349, n°12, p. 1157-1167.
- [91] MORSELLI P. L. « Clinical pharmacology of the perinatal period and early infancy ». *Clin. Pharmacokinet.* 1989. Vol. 17 Suppl 1, p. 13-28.
- [92] BARTELINK I. H., RADEMAKER C. M. A., SCHOBEN A. F. A. M., VAN DEN ANKER J. N. « Guidelines on paediatric dosing on the basis of developmental physiology and pharmacokinetic considerations ». *Clin. Pharmacokinet.* 2006. Vol. 45, n°11, p. 1077-1097.
- [93] FRIIS-HANSEN B. « Water distribution in the foetus and newborn infant ». *Acta Paediatr. Scand. Suppl.* 1983. Vol. 305, p. 7-11.
- [94] Micromedex Solutions Web application access. Disponible sur : <http://www.micromedexsolutions.com/home/dispatch> (consulté le 21 avril 2014)
- [95] AUJARD Y, AUTRET E, LENOIR G. *Pharmacologie et thérapeutique pédiatriques*. 1993. (Paris: Médecine- Sciences Flammarion).
- [96] DIEZI M. « Causes développementales dans la variabilité de l'efficacité et de la toxicité des antalgiques en pédiatrie ». *Rev. Médicale Suisse.* 18 février 2009. Vol. 191, n°7, p. 390-394.
- [97] KRAUS D. M., FISCHER J. H., REITZ S. J., KECSKES S. A., YEH T. F., MCCULLOCH K. M., TUNG E. C., CWIK M. J. « Alterations in theophylline metabolism during the first year of life ». *Clin. Pharmacol. Ther.* octobre 1993. Vol. 54, n°4, p. 351-359.
- [98] ARANDA J. V., COLLINGE J. M., ZINMAN R., WATTERS G. « Maturation of caffeine elimination in infancy ». *Arch. Dis. Child.* décembre 1979. Vol. 54, n°12, p. 946-949.
- [99] SCHWARTZ G. J., WORK D. F. « Measurement and estimation of GFR in children and adolescents ». *Clin. J. Am. Soc. Nephrol. CJASN.* novembre 2009. Vol. 4, n°11, p. 1832-1843.
- [100] RAKHMANINA N. Y., VAN DEN ANKER J. N. « Pharmacological research in pediatrics: From neonates to adolescents ». *Adv. Drug Deliv. Rev.* 20 avril 2006. Vol. 58, n°1, p. 4-14.
- [101] C. LOICHOT, M. GRIMA. « Chapitre 12 : Médicaments chez l'enfant ». 2004. Disponible sur : http://udsmed.ustrasbg.fr/pharmacology/pdf/DCEM1_Pharmacologie_chapitre_12_Medicaments_chez_l_enfant_septembre_2005.pdf (consulté le 25 mars 2014)
- [102] E.AUTRET-LECA. « Le bon usage des médicaments en pédiatrie ». octobre 2010. p. 374-379.
- [103] AUTRET-LECA E., MARCHAND M.-S., CISSOKO H., BEAU-SALINAS F., JONVILLE-BÉRA A.-P. « Pharmacovigilance en pédiatrie ». *Arch. Pédiatrie.* août 2012. Vol. 19, n°8, p. 848-855.

- [104] HAS. « Enjeux et spécificités de la prise en charge des enfants et des adolescents en établissement de santé Certification V2010 ». 2011. Disponible sur : http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-02/20120213_guide_pec_enfant_ado.pdf (consulté le 12 août 2014)
- [105] ISMP. « Key Definitions ». 2011. Disponible sur : <http://www.ismp.org/selfassessments/hospital/2011/definitions.pdf> (consulté le 5 février 2014)
- [106] INSTITUTE FOR HEALTHCARE IMPROVEMENT. « High-Alert Medications Require Heightened Vigilance ». Disponible sur : <http://www.ihl.org/IHI/Topics/PatientSafety/MedicationSystems/ImprovementStories/FSHighAlertMedsHeightenedfety/MedicationSystems/ImprovementStories/FSHighAlertMedsHeightened> (consulté le 4 septembre 2014)
- [107] Décret n° 2013-870 du 27 septembre 2013 relatif au contrat de bon usage des médicaments et des produits et prestations mentionné à l'article L. 162-22-7 du code de la sécurité sociale. 2013.
- [108] AGENCE NATIONALE DE SÉCURITÉ DU MÉDICAMENT ET DES PRODUITS DE SANTÉ. « Interactions médicamenteuses ». 2014. Disponible sur : [http://ansm.sante.fr/Dossiers/Interactions-medicamenteuses/Interactions_medicamenteuses/\(offset\)/0](http://ansm.sante.fr/Dossiers/Interactions-medicamenteuses/Interactions_medicamenteuses/(offset)/0) (consulté le 17 juillet 2014)
- [109] KAESTLI LZ, VOGT-FERRIER N. « Administration de médicaments par voie parentérale et incompatibilités physicochimiques ». CAPP-INFO N°40. 2006. Disponible sur : www.hcuge.ch/Pharmacie/infomedic/cappinfo.htm (consulté le 19 juillet 2014)
- [110] BRADLEY J. S., WASSEL R. T., LEE L., NAMBIAR S. « Intravenous ceftriaxone and calcium in the neonate: assessing the risk for cardiopulmonary adverse events ». Pediatrics. avril 2009. Vol. 123, n°4, p. e609-613.
- [111] AGENCE NATIONALE DE SÉCURITÉ DU MÉDICAMENT ET DES PRODUITS DE SANTÉ. Lettre aux professionnels de santé : Ceftriaxone et incompatibilités physico-chimiques, particulièrement avec les solutions contenant des sels de calcium – Modifications des Résumés des Caractéristiques du Produit. 2006. Disponible sur : <file:///C:/Users/Utilisateur/Downloads/lp061202.pdf> (consulté le 13 juillet 2014)
- [112] GIKIC M., DI PAOLO E. R., PANNATIER A., COTTING J. « Evaluation of physicochemical incompatibilities during parenteral drug administration in a paediatric intensive care unit ». Pharm. World Sci. PWS. juin 2000. Vol. 22, n°3, p. 88-91.
- [113] TRISEL L. A., AMERICAN SOCIETY OF HEALTH-SYSTEM PHARMACISTS. Handbook on injectable drugs. Bethesda, American Society of Health-System Pharmacists, 2013.
- [114] PHARM.D S. J. P., FCCP T. M. H. P., PHARMD D. K. R. L., BCPS D. A. J. T. P. Pediatric Injectable Drugs. Tenth Edition, New edition edition. Bethesda, MD : American Society of Health-System Pharmacists, 2013. p. 820.
- [115] « King guide to parenteral admixtures ». Disponible sur : <http://www.kingguide.com/> (consulté le 19 mars 2014)
- [116] « Stabilis, Stabilité et compatibilité des médicaments injectables ». Disponible sur : www.stabilis.org (consulté le 19 mars 2014)
- [117] B.BRAUN MEDICAL AG. KIK 3.0 Kompatibilität im Katheter. 2002.

- [118] HASLINGER-MATZENAUER M., KARGER H., KIRCHDORFER K., PETCOLD L., ROSMANN VAN GOETHEM J., KERBL H., ZADRAVEC S. « [Infusion mixtures--study of clinical practice in Austria] ». *Infusionstherapie Basel Switz.* juin 1991. Vol. 18, n°3, p. 114-120.
- [119] AGENCE NATIONALE DE SÉCURITÉ DU MÉDICAMENT ET DES PRODUITS DE SANTÉ. « Thésaurus des interactions médicamenteuses ». 2014. Disponible sur : http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/2a67d62293cf0d02cf55a51330ce74b9.pdf (consulté le 7 avril 2014)
- [120] CALOP J., ASSOCIATION NATIONALE DES ENSEIGNANTS DE PHARMACIE CLINIQUE. *Pharmacie clinique et thérapeutique.* Issy-les-Moulineaux : Elsevier Masson, 2012.
- [121] MENNELLA J. A., BEAUCHAMP G. K. « Optimizing oral medications for children ». *Clin. Ther.* novembre 2008. Vol. 30, n°11, p. 2120-2132.
- [122] WHITTAKER A., CURRIE A. E., TURNER M. A., FIELD D. J., MULLA H., PANDYA H. C. « Toxic additives in medication for preterm infants ». *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed.* juillet 2009. Vol. 94, n°4, p. F236-240.
- [123] NAHATA M. C. « Safety of "inert" additives or excipients in paediatric medicines ». *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed.* novembre 2009. Vol. 94, n°6, p. F392-393.
- [124] SHEHAB N., LEWIS C. L., STREETMAN D. D., DONN S. M. « Exposure to the pharmaceutical excipients benzyl alcohol and propylene glycol among critically ill neonates ». *Pediatr. Crit. Care Med. J. Soc. Crit. Care Med. World Fed. Pediatr. Intensive Crit. Care Soc.* mars 2009. Vol. 10, n°2, p. 256-259.
- [125] PANDOLFINI C., BONATI M. « A literature review on off-label drug use in children ». *Eur. J. Pediatr.* septembre 2005. Vol. 164, n°9, p. 552-558.
- [126] AUTRET-LECA E., BENSOUA-GRIMALDI L., LE GUELLEC C., JONVILLE-BÉRA A. P. « Prescriptions and children ». *Arch. Pédiatrie Organe Off. Société Fr. Pédiatrie.* février 2006. Vol. 13, n°2, p. 181-185.
- [127] COMBEAU D, FONTAN JE, BRION F. « Analyse du livret thérapeutique d'un hôpital pédiatrique ». *J Pharm Clin.* 1999. p. 18 : 5-10.
- [128] TURNER S., LONGWORTH A., NUNN A. J., CHOONARA I. « Unlicensed and off label drug use in paediatric wards: prospective study ». *BMJ.* 31 janvier 1998. Vol. 316, n°7128, p. 343-345.
- [129] CONROY S., CHOONARA I., IMPICCIATORE P., MOHN A., ARNELL H., RANE A., KNOEPEL C., SEYBERTH H., PANDOLFINI C., RAFFAELLI M. P., ROCCHI F., BONATI M., JONG G., DE HOOG M., VAN DEN ANKER J. « Survey of unlicensed and off label drug use in paediatric wards in European countries. European Network for Drug Investigation in Children ». *BMJ.* 8 janvier 2000. Vol. 320, n°7227, p. 79-82.
- [130] CHALUMEAU M., TRÉLUYER J. M., SALANAVE B., ASSATHIANY R., CHÉRON G., CROCHETON N., ROUGERON C., MARES M., BRÉART G., PONS G. « Off label and unlicensed drug use among French office based paediatricians ». *Arch. Dis. Child.* décembre 2000. Vol. 83, n°6, p. 502-505.
- [131] SHAH S. S., HALL M., GOODMAN D. M., FEUER P., SHARMA V., FARGASON C. Jr, HYMAN D., JENKINS K., WHITE M. L., LEVY F. H., LEVIN J. E., BERTOCH D., SLONIM A. D. « Off-label drug use in hospitalized children ». *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.* mars 2007. Vol. 161, n°3, p. 282-290.

- [132] « Académie Nationale de Pharmacie. Séance thématique: pédiatrie - Recommandations_mEdicaments_pEdiatriques_VF_2012.06.14.pdf ». Disponible sur : http://www.acadpharm.org/dos_public/Recommandations_mEdicaments_pEdiatriques_VF_2012.06.14.pdf (consulté le 3 janvier 2014)
- [133] PONS G., LASSALE C., ESCHWEGE E. « [How to improve drug development and utilization in pediatrics] ». *Thérapie*. août 1999. Vol. 54, n°4, p. 423-432.
- [134] HOREN B., MONTASTRUC J.-L., LAPEYRE-MESTRE M. « Adverse drug reactions and off-label drug use in paediatric outpatients ». *Br. J. Clin. Pharmacol.* décembre 2002. Vol. 54, n°6, p. 665-670.
- [135] UFER M., KIMLAND E., BERGMAN U. « Adverse drug reactions and off-label prescribing for paediatric outpatients: a one-year survey of spontaneous reports in Sweden ». *Pharmacoepidemiol. Drug Saf.* mars 2004. Vol. 13, n°3, p. 147-152.
- [136] Loi n°88-1138 du 20 décembre 1988 dite Huriet relative à la protection des personnes qui se prêtent à des recherches biomédicales. 1988.
- [137] SAINT-RAYMOND A., BRASSEUR D., SEIGNEURET N. « Médicaments de l'enfant : il est temps d'agir ». *Arch. Pédiatrie*. août 2005. Vol. 12, n°8, p. 1195-1198.
- [138] « RÈGLEMENT (CE) No 1901/2006 DU PARLEMENT EUROPÉEN ET DU CONSEIL du 12 décembre 2006 relatif aux médicaments à usage pédiatrique, modifiant le règlement (CEE) no 1768/92, les directives 2001/20/CE et 2001/83/CE ainsi que le règlement (CE) no 726/2004 (Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE) ». 2006. Disponible sur : http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-1/reg_2006_1901/reg_2006_1901_fr.pdf (consulté le 2 décembre 2013)
- [139] « LEEM Les Essentiels-7.pdf ». Disponible sur : <http://www.leem.org/sites/default/files/Essentiels-7.pdf> (consulté le 25 mars 2014)
- [140] TAKETOMO C. K., HODDING J. H., KRAUS D. M. *Pediatric dosage handbook: including neonatal dosing, drug administration & extemporaneous preparations*. Hudson, Ohio; [Washington, D.C.] : Lexi-Comp ; American Pharmacists Association, 2010.
- [141] GAUTHIER M. *Dictionnaire de thérapeutique pédiatrique Weber*. Édition : 2e édition. Bruxelles; Paris : De Boeck, 2007. p. 1490.
- [142] « British National Formulary for children ». 2014. Disponible sur : http://www.bnf.org/bnf/org_450055.htm (consulté le 15 août 2014)
- [143] « Société Française de Pédiatrie ». 2014. Disponible sur : <http://www.sf-pediatrie.com/> (consulté le 29 mars 2014)
- [144] « Société Française de Néonatalogie ». 2014. Disponible sur : <http://www.perinat-france.org/> (consulté le 28 avril 2014)
- [145] « American Academy of Pediatrics ». 2014. Disponible sur : <http://www.aap.org/en-us/Pages/Default.aspx> (consulté le 18 avril 2014)
- [146] HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ. « Administration en pédiatrie ». Disponible sur : <http://www.has-sante.fr/guide/SITE/documents/Guide/METTRE/EN/OEUVRE/FICHE/2.pdf>. (consulté le 19 avril 2014)

- [147] EUROPEAN MEDICINES AGENCY. « Reflection paper: formulations of choice for the paediatric population. » 2006. Disponible sur : http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document_listing/document_listing_000087.jsp&murl=menus/regulations/regulations.jsp&mid=WC0b01ac0580025b90&js-enabled=true (consulté le 25 mars 2014)
- [148] FONTAN J. E., MILLE F., BRION F., AUBIN F., BALLEREAU F., BENOÎT G., BRUNET M. L., BRAGUIER D., COMBEAU D., DUGAST P., GÉROUT A. C., MAY I., MEUNIER P., NAVEAU-POUX C., PROUST V., SAMDJEE F., SCHLATTER J., THÉBAULT A., VIÉ M., GROUPE PÉDIATRIE DE LA SOCIÉTÉ FRANÇAISE DE PHARMACIE CLINIQUE. « Drug administration to paediatric inpatient ». Arch. Pédiatrie Organe Off. Société Fr. Pédiatrie. octobre 2004. Vol. 11, n°10, p. 1173-1184.
- [149] HORN LW, KUHN RJ, KANGA JF. « Evaluation of the reproducibility of tablet splitting to provide accurate doses for the pediatric population. » J Pediatr Pharm Pract. 1999. n°4, p. 38-42.
- [150] SEDRATI M., ARNAUD P., FONTAN J. E., BRION F. « Splitting tablets in half ». Am. J. Hosp. Pharm. 15 février 1994. Vol. 51, n°4, p. 548, 550.
- [151] CASELLA S. J., MONGILIO M. K., PLOTNICK L. P., HESTERBERG M. P., LONG C. A. « Accuracy and precision of low-dose insulin administration ». Pediatrics. juin 1993. Vol. 91, n°6, p. 1155-1157.
- [152] CHAPPELL K., NEWMAN C. « Potential tenfold drug overdoses on a neonatal unit ». Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed. novembre 2004. Vol. 89, n°6, p. F483-484.
- [153] Fagron - Fiche produit Ora-sweet SF®. Disponible sur : <http://www.fagron.fr/fr/47114> (consulté le 7 avril 2014)
- [154] « InOrpha.indd - InOrpha.pdf ». Disponible sur : <http://www.inresa-pharma.fr/InOrpha.pdf> (consulté le 4 avril 2014)
- [155] FONTAN J. E., COMBEAU D., BRION F. « [Pediatric drug preparations in French hospitals. Pediatric Group of the French Clinical Pharmacy Society] ». Arch. Pédiatrie Organe Off. Société Fr. Pédiatrie. août 2000. Vol. 7, n°8, p. 825-832.
- [156] YIN H. S., DREYER B. P., UGBOAJA D. C., SANCHEZ D. C., PAUL I. M., MOREIRA H. A., RODRIGUEZ L., MENDELSON A. L. « Unit of Measurement Used and Parent Medication Dosing Errors ». Pediatrics. 14 juillet 2014. p. peds.2014-0395.
- [157] AGENCE NATIONALE DE SÉCURITÉ DU MÉDICAMENT ET DES PRODUITS DE SANTÉ. « Pipettes et autres dispositifs d'administration des solutions buvables : attention aux erreurs - Point d'Information ». 2013. Disponible sur : <http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Pipettes-et-autres-dispositifs-d-administration-des-solutions-buvables-attention-aux-erreurs-Point-d-Information> (consulté le 18 juillet 2014)
- [158] AGENCE FRANÇAISE DE SÉCURITÉ SANITAIRE DES PRODUITS DE. « Information importante sur la sécurité d'emploi de Dépakine 200 mg/ml, solution buvable (valproate de sodium) Nouvelle seringue pour administration orale graduée uniquement en milligrammes à compter du lot 90101 ». 2009. Disponible sur : <file:///C:/Users/Utilisateur/Downloads/Depakine.pdf> (consulté le 2 avril 2014)
- [159] GEATER R. E., LEFF R. D., ROBERTS R. J. « Factors affecting drug delivery from a syringe-pump infusion set ». Am. J. Hosp. Pharm. novembre 1985. Vol. 42, n°11, p. 2510-2513.

- [160] BERMAN W. Jr, WHITMAN V., MARKS K. H., FRIEDMAN Z., MAISELS M. J., MUSSELMAN J. « Inadvertent overadministration of digoxin to low-birth-weight infants ». J. Pediatr. juin 1978. Vol. 92, n°6, p. 1024-1025.
- [161] DOHERTY C., MC DONNELL C. « Tenfold medication errors: 5 years' experience at a university-affiliated pediatric hospital ». Pediatrics. mai 2012. Vol. 129, n°5, p. 916-924.
- [162] AFSSAPS. Cas graves de surdosage rapportés avec Perfalgan Nourrisson et enfants 10 mg/ml, solution pour perfusion. 2010. Disponible sur : http://www.afssaps.fr/var/afssaps_site/storage/original/application/ebcpdf (consulté le 12 mars 2014)
- [163] DART R. C., RUMACK B. H. « Intravenous acetaminophen in the United States: iatrogenic dosing errors ». Pediatrics. février 2012. Vol. 129, n°2, p. 349-353.
- [164] LESAR T. S. « Errors in the use of medication dosage equations ». Arch. Pediatr. Adolesc. Med. avril 1998. Vol. 152, n°4, p. 340-344.
- [165] J.C MERCIER, L.MORIN, L. PULL, X.BELLETTRE, B. MILLET, F. ANGOULVANT, S. PROT-LABARTHE. « Les erreurs de prescription et leurs conséquences ». 2010. Disponible sur : http://www.chu-rouen.fr/page/DOC_202820 (consulté le 14 janvier 2014)
- [166] JOINT COMMISSION. « Look-alike, sound-alike drug names. Sentinel Event Alert 19 ». 2001. Disponible sur : http://www.jointcommission.org/assets/1/18/SEA_19.pdf (consulté le 25 février 2014)
- [167] SCHULMEISTER L. « Look-alike, sound-alike oncology medications ». Clin. J. Oncol. Nurs. février 2006. Vol. 10, n°1, p. 35-41.
- [168] BASCO JR. W. T., EBELING M., HULSEY T. C., SIMPSON K. « Using Pharmacy Data to Screen for Look-Alike, Sound-Alike Substitution Errors in Pediatric Prescriptions ». Acad. Pediatr. juillet 2010. Vol. 10, n°4, p. 233-237.
- [169] SAUBERAN J. B., DEAN L. M., FIEDELAK J., ABRAHAM J. A. « Origins of and solutions for neonatal medication-dispensing errors ». Am. J. Health-Syst. Pharm. AJHP Off. J. Am. Soc. Health-Syst. Pharm. 1 janvier 2010. Vol. 67, n°1, p. 49-57.
- [170] CIOCIANO N., BAGNASCO L. « Look alike/sound alike drugs: a literature review on causes and solutions ». Int. J. Clin. Pharm. avril 2014. Vol. 36, n°2, p. 233-242.
- [171] PRESCRIRE. « "Keppra® injectable surdoses". » Prescrire Réd. 2008. Vol. 28, n°293, p. 182.
- [172] ISMP. « Your high-alert medication list – relatively useless without associated risk-reduction strategies. ». ISMP Medicat. Saf. Alert. 2013.
- [173] NATIONAL PATIENT SAFETY AGENCY. « NPSA High Risk Medication Risk Assessment Tool. » 2007. Disponible sur : <http://www.nrls.npsa.nhs.uk/EasySiteWeb/getresource.axd?AssetID=60097&type=full&service type=Attachment> (consulté le 25 février 2014)
- [174] CLINICAL EXCELLENCE COMMISSION. « High risk medicines. ». 2013. Disponible sur : <http://www.cec.health.nsw.gov.au/programs/high-risk-medicines> (consulté le 5 août 2013)

- [175] AGENCE NATIONALE DE SÉCURITÉ DU MÉDICAMENT ET DES PRODUITS DE SANTÉ. « Never Events ». Disponible sur : [http://ansm.sante.fr/Dossiers/Securite-du-medicament-a-l-hopital/Securite-du-medicament-a-l-hopital/\(offset\)/0](http://ansm.sante.fr/Dossiers/Securite-du-medicament-a-l-hopital/Securite-du-medicament-a-l-hopital/(offset)/0) (consulté le 26 décembre 2013)
- [176] JOINT COMMISSION FOR ACCREDITATION OF HEALTHCARE ORGANIZATIONS. « Patient safety alert – “High-alert” Medications and patient safety. » *Int J Qual Health Care*. 2001. p. 339-34.
- [177] NOSEK R. A., MCMEEKIN J., RAKE G. W. « Standardizing Medication Error Event Reporting in the U.S. Department of Defense ». *Adv. Patient Saf. Res. Implement. Vol. 4 Programs Tools Prod. Rockville (MD) : Agency for Healthcare Research and Quality (US)*, 2005.
- [178] ISMP CANADA. « Top 10 Drugs Reported as Causing Harm through Medication Error. » *ISMP Can. Saf. Bull.* février 2006. p. 1.
- [179] GRAHAM S., CLOPP M. P., KOSTEK N. E., CRAWFORD B. « Implementation of a high-alert medication program ». *Perm. J.* 2008. Vol. 12, n°2, p. 15-22.
- [180] ISMP CANADA. « National Collaborative: Top 5 Drugs Reported as Causing Harm through Medication Error in Paediatrics. » *ISMP Can. Saf. Bull.* août 2009. p. 6.
- [181] NPSA. « NPSA High-Risk Drugs List. ». 2011. Disponible sur : <https://www.southstaffsandshropshealthcareft.nhs.uk/Services/Medicines-Management-and-Pharmacy/Default/High-Risk-Drugs-List/docs/High-Risk-Drugs-List.aspx> (consulté le 5 février 2014)
- [182] INSTITUTE FOR SAFE MEDICATION PRACTICES. *ISMP's List of High-Alert Medications*. 2012. Disponible sur : <http://www.ismp.org/tools/highalertmedications.pdf> (consulté le 19 décembre 2013)
- [183] NHS. « Never Events. ». 2014. Disponible sur : <http://www.england.nhs.uk/ourwork/patientsafety/never-events/> > (consulté le 25 février 2014)
- [184] KHOO A. L., TENG M., LIM B. P., TAI H. Y., LAU T. C. « A multicenter, multidisciplinary, high-alert medication collaborative to improve patient safety: the Singapore experience ». *Jt. Comm. J. Qual. Patient Saf. Jt. Comm. Resour.* mai 2013. Vol. 39, n°5, p. 205-212.
- [185] G. LORIA. « Reduction of harm from high risk medications. » *Apollo Med.* 2012. Vol. 9, n°2, p. 160-165.
- [186] MAASKANT J. M., ESKEA A., VAN RIJN-BIKKER P., BOSMAN D., VAN AALDEREN W., VERMEULEN H. « High-alert medications for pediatric patients: an international modified Delphi study ». *Expert Opin. Drug Saf.* novembre 2013. Vol. 12, n°6, p. 805-814.
- [187] COTRINA LUQUE J., GUERRERO AZNAR M. D., ALVAREZ DEL VAYO BENITO C., JIMENEZ MESA E., GUZMAN LAURA K. P., FERNÁNDEZ FERNÁNDEZ L. « A model list of high risk drugs ». *An. Pediatria Barc. Spain* 2003. décembre 2013. Vol. 79, n°6, p. 360-366.
- [188] J. BATAILLE, P. JORET, S. PROT-LABARTHE, O. BOURDON, F. BRION, J-F. HARTMANN. ILE-DE-FRANCE, HÔPITAL ROBERT-DEBRÉ, ASSISTANCE PUBLIQUE DES HÔPITAUX DE PARIS (AP-HP) FRANCE, ESCP Symposium on clinical pharmacy. 2013. High-alert medications in pediatrics hospital.
- [189] RELIQUET C, GAUTIER M, DARMÉ X. « Mise en place d'une liste des médicaments à risque et déploiement de mesures de sécurisation du circuit de ces médicaments. ». *Congrès HOIPHARM 2014. La Rochelle - France*. 2014.

- [190] DELL'OVA M, SERON A, LE QUELLEC A, DOUET MC. « Médicaments à risque : comment établir une liste? ». Congrès SFPC 2014. Grenoble - France. 2014.
- [191] SHEU S.-J., WEI I.-L., CHEN C.-H., YU S., TANG F.-I. « Using snowball sampling method with nurses to understand medication administration errors ». J. Clin. Nurs. février 2009. Vol. 18, n°4, p. 559-569.
- [192] LARS G, MOALIC Y, MINSON B, ELOUARD B, INIZAN P, BOURHIS F.. « Prévention des erreurs liées aux médicaments à risque majoré: mise en place d'une évaluation des pratiques professionnelles. ». Congrès Hopipharm 2014. La Rochelle - France. 2014.
- [193] FRANKE H. A., WOODS D. M., HOLL J. L. « High-alert medications in the pediatric intensive care unit ». Pediatr. Crit. Care Med. J. Soc. Crit. Care Med. World Fed. Pediatr. Intensive Crit. Care Soc. janvier 2009. Vol. 10, n°1, p. 85-90.
- [194] STAVROUDIS T. A., SHORE A. D., MORLOCK L., HICKS R. W., BUNDY D., MILLER M. R. « NICU medication errors: identifying a risk profile for medication errors in the neonatal intensive care unit ». J. Perinatol. juillet 2010. Vol. 30, n°7, p. 459-468.
- [195] SANTELL J. P., HICKS R. « Medication errors involving pediatric patients ». Jt. Comm. J. Qual. Patient Saf. Jt. Comm. Resour. juin 2005. Vol. 31, n°6, p. 348-353.
- [196] « WHO | The Anatomical Therapeutic Chemical Classification System with Defined Daily Doses (ATC/DDD) ». Disponible sur : <http://www.who.int/classifications/atcddd/en/> (consulté le 15 août 2014)
- [197] « VIDAL ». Disponible sur : <http://www.vidal.fr/> (consulté le 5 mars 2014)
- [198] INSTITUTE FOR SAFE MEDICATION PRACTICES. « The five rights : A destination without a map 2010. ». Disponible sur : <http://www.ismp.org/newsletters/acutecare/articles/20070125.asp> (consulté le 12 décembre 2013)
- [199] HEALTH RESEARCH AND EDUCATIONAL TRUST. « Implementation Guide to Reducing Harm from High-Alert Medications ». 2013. Disponible sur : http://www.ihconline.org/UserDocs/Pages/HRET_HEN_Change_Packages_AllMay2012.pdf (consulté le 14 janvier 2014)
- [200] AMERICAN HOSPITAL ASSOCIATION, HEALTH RESEARCH AND EDUCATIONAL TRUST AND THE INSTITUTE FOR SAFE MEDICATION PRACTICES. Checklist/Action Plan for the Management of High-Alert Medications. 2002. Disponible sur : <http://www.psnnet.ahrq.gov/resource.aspx?resourceID=1239> (consulté le 3 janvier 2014)
- [201] STUCKY E. R., 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. août 2003. Vol. 112, n°2, p. 431-436.
- [202] AGRÉMENT CANADA. « Pratiques organisationnelles requises. Ottawa: Agrément Canada ». 2011. Disponible sur : <http://www.accreditation.ca/uploadedFiles/ROP%20Handbook%20FR.pdf> (consulté le 7 janvier 2014)
- [203] COHEN H. « Protecting patients from harm: reduce the risks of high-alert drugs ». Nursing (Lond.). septembre 2007. Vol. 37, n°9, p. 49-55; quiz 1 p following 55.
- [204] ORGANISATION INTERNATIONALE DE NORMALISATION. ISO 26825:2008. Matériel d'anesthésie et de réanimation respiratoire. Étiquettes apposées par l'utilisateur sur les seringues contenant des médicaments utilisés pendant l'anesthésie, couleurs, aspect et propriétés. 2008.

- [205] LARSEN G. Y., PARKER H. B., CASH J., O'CONNELL M., GRANT M. C. « Standard drug concentrations and smart-pump technology reduce continuous-medication-infusion errors in pediatric patients ». *Pediatrics*. juillet 2005. Vol. 116, n°1, p. e21-25.
- [206] HUSCH M., SULLIVAN C., ROONEY D., BARNARD C., FOTIS M., CLARKE J., NOSKIN G. « Insights from the sharp end of intravenous medication errors: implications for infusion pump technology ». *Qual. Saf. Health Care*. avril 2005. Vol. 14, n°2, p. 80-86.
- [207] ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTÉ. « Solutions pour la sécurité des patients - préambule mai 2007 ». 2007. Disponible sur : http://www.who.int/patientsafety/events/07/patientsafety_solutions_french.pdf (consulté le 19 janvier 2014)
- [208] FILIK R., PURDY K., GALE A., GERRETT D. « Labeling of medicines and patient safety: evaluating methods of reducing drug name confusion ». *Hum. Factors*. 2006. Vol. 48, n°1, p. 39-47.
- [209] PHARMACIE DES HUG. « Site web de la Pharmacie des Hôpitaux Universitaires de Genève : médicaments à consonance proche (sound-alike) ». 2014. Disponible sur : http://pharmacie.hug-ge.ch/infos_prat/fichiers/sound_alike.pdf (consulté le 7 juillet 2014)
- [210] DARKER I. T., GERRET D., FILIK R., PURDY K. J., GALE A. G. « The influence of "Tall Man" lettering on errors of visual perception in the recognition of written drug names ». *Ergonomics*. janvier 2011. Vol. 54, n°1, p. 21-33.
- [211] FEDERICO F. « Preventing harm from high-alert medications ». *Jt. Comm. J. Qual. Patient Saf. Jt. Comm. Resour.* septembre 2007. Vol. 33, n°9, p. 537-542.
- [212] SAN DIEGO PATIENT SAFETY COUNCIL. « Safe Administration of High-Risk IV Medications Intra- and Inter-Hospital Standardization: Drug Concentrations and Dosage Units. ». 2009. Disponible sur : http://www.carefusion.com/pdf/The_Center/Toolkit_Safe_Admin_of_High_Risk_IV_Meds%20revised%20Feb2011.pdf (consulté le 2 février 2014)
- [213] PEDIATRIC AFFINITY GROUP. « How-to-guide Pediatric supplement High Alert Medications ». 2010. Disponible sur : <http://www.nichq.org/pdf/PediatricSupplementHighAlertMedications.pdf> (consulté le 5 juin 2014)
- [214] FABER R. « Pediatric High-Alert Medications: Evidenced-Based Safe Practices for Nursing Professionals ». *Crit. Care Nurse*. 1 février 2009. Vol. 29, n°1, p. 88-88.
- [215] NHS INSTITUTE FOR INNOVATION AND IMPROVEMENT. « The "How to Guide" for Reducing Harm from High Risk Medicines. ». 2008. Disponible sur : http://www.patientsafetyfirst.nhs.uk/ashx/Asset.ashx?path=/How-to-guides-2008-09-19/Medicines%201.1_17Sept08.pdf (consulté le 16 janvier 2014)
- [216] AUSTRALIAN COMMISSION ON SAFETY AND QUALITY IN HEALTH CARE. « Medication Alert! Intravenous Potassium Chloride can be fatal if given inappropriately. ». 2003. Disponible sur : <http://www.safetyandquality.gov.au/wp-content/uploads/2012/01/kcalertfinal1.pdf> (consulté le 12 février 2014)
- [217] OMÉDIT CENTRE. « E-learning Prévenir les erreurs médicamenteuses liées aux injections de potassium. ». 2013. Disponible sur : http://www.omedit-centre.fr/potassium/co/module_Potassium.html (consulté le 24 février 2014)

- [218] NSW HEALTH. « Safety Alert 04/06 : Safe Use of Vincristine. » 2006. Disponible sur : <http://www.health.nsw.gov.au/sabs/Documents/2006-sa-004.pdf> (consulté le 11 mars 2014)
- [219] JOCELYNE PEPIN. « Les médicaments à haut risque ». *Pharmactuel*. mars 2009. Vol. 42, n°2, p. 142-146.
- [220] E. JEAN-BART, L. VADOT, M. BOURDELIN, R. PUECH, J. LIEHN, B. LEROY, S. COURSIER, E. PONT, J. COUTET, H. BONTEMPS. « Evaluation of pharmaceutical analysis based on criteria targeting high-risk prescriptions : a multicenter approach in french hospitals. ». *ESCP Symposium on clinical pharmacy*. Prague. 2013.
- [221] RUMBALL-SMITH J., HIDER P. « The validity of readmission rate as a marker of the quality of hospital care, and a recommendation for its definition ». *N. Z. Med. J.* 13 février 2009. Vol. 122, n°1289, p. 63-70.
- [222] MAUDE BLANCHET. « Évaluation de l'impact clinique de la réalisation d'un bilan comparatif des médicaments au Centre hospitalier affilié universitaire de Québec ». *Pharmactuel*. 2010. Vol. 43 N° 3 Juillet - Août - Septembre 2010, n°3, p. 188.
- [223] POLISCHUK E., VETTERLY C. G., CROWLEY K. L., THOMPSON A., GOFF J., NGUYEN-HA P.-T., MODERY C. « Implementation of a standardized process for ordering and dispensing of high-alert emergency medication infusions ». *J. Pediatr. Pharmacol. Ther. JPPT Off. J. PPAG*. avril 2012. Vol. 17, n°2, p. 166-172.
- [224] SENHAJI S, LUHMANN-LUNT C, CORBELLI R, RIMENSBERGER P, FONZO-CHRISTE C, BONNABRY P. « European survey on the implementation of standardized concentrations for drug infusion in pediatric and neonatal intensive care ». *EAHP*. Barcelone, Espagne. 2014.
- [225] BALDWIN K., WALSH V. « Independent double-checks for high-alert medications: essential practice ». *Nursing (Lond.)*. avril 2014. Vol. 44, n°4, p. 65-67.
- [226] DUECK C. « Independent double-check, one simple step to decrease the risks of high alert medications. » *Hospital News*. 2006. Vol. 193, n°25, p. 6.
- [227] PORAT N., BITAN Y., SHEFI D., DONCHIN Y., ROZENBAUM H. « Use of colour-coded labels for intravenous high-risk medications and lines to improve patient safety ». *Qual. Saf. Health Care* décembre 2009. Vol. 18, n°6, p. 505-509.
- [228] HSAIO G.-Y., CHEN I.-J., YU S., WEI I.-L., FANG Y.-Y., TANG F.-I. « Nurses' knowledge of high-alert medications: instrument development and validation ». *J. Adv. Nurs*. janvier 2010. Vol. 66, n°1, p. 177-190.
- [229] MARTIN M., HURST S. « Innovative solutions: pharmacy and nursing collaboration on a high-risk medication project ». *Dimens. Crit. Care Nurs. DCCN*. février 2006. Vol. 25, n°1, p. 29-32.
- [230] THOMAS M. « Evaluation of the personalized bar-code identification card to verify high-risk, high-alert medications ». *Comput. Inform. Nurs. CIN*. septembre 2013. Vol. 31, n°9, p. 412-421.
- [231] MELO V. V. DE, COSTA M. S. N., SOARES A. Q. « Quality of prescription of high-alert medication and patient safety in pediatric emergency ». *Farm. Hosp. Órgano Of. Expr. Científica Soc. Esp. Farm. Hosp.* février 2014. Vol. 38, n°1, p. 9-17.
- [232] MINIER D., BARONNET A., PIOCHE H., MERLE M.-C. « Evaluation des pratiques professionnelles relatives à l'utilisation du chlorure de potassium injectable. ». *HOPIPHARM* 2014. La Rochelle - France. 2014.

- [233] ROZICH J. D., HARADEN C. R., RESAR R. K. « Adverse drug event trigger tool: a practical methodology for measuring medication related harm ». *Qual. Saf. Health Care*. juin 2003. Vol. 12, n°3, p. 194-200.
- [234] TAKATA G. S., MASON W., TAKETOMO C., LOGSDON T., SHAREK P. J. « Development, testing, and findings of a pediatric-focused trigger tool to identify medication-related harm in US children's hospitals ». *Pediatrics*. avril 2008. Vol. 121, n°4, p. e927-935.
- [235] JOUGLEN J. *Circuit du médicament au CHU de Toulouse: état des lieux dans les services cliniques et perspectives de sécurisation. Thèse d'exercice*. France : Université de Bordeaux II, 2006. 109 p.
- [236] BRIGHT J. M., TENNI P. C. « The Clinical Services Documentation (CSD) system for documenting clinical pharmacists' services ». 2000. Disponible sur : <http://search.informit.com.au/documentSummary;dn=496761681547767;res=IELHEA> (consulté le 11 janvier 2014)
- [237] SFPC. « Act-IP : Standardisation et Valorisation des Activités de Pharmacie Clinique ». 2014. Disponible sur : <http://www.actip.sfpc.eu/actip> (consulté le 15 août 2014)
- [238] OVERHAGE J. M., LUKES A. « Practical, reliable, comprehensive method for characterizing pharmacists' clinical activities ». *Am. J. Health-Syst. Pharm. AJHP Off. J. Am. Soc. Health-Syst. Pharm.* 1 décembre 1999. Vol. 56, n°23, p. 2444-2450.
- [239] FERNÁNDEZ-LLAMAZARES C. M., POZAS M., FEAL B., CABAÑAS M. J., VILLARONGA M., HERNÁNDEZ-GAGO Y., RUIZ DE VILLEGAS M., ÁLVAREZ-DEL-VAYO C. « Profile of prescribing errors detected by clinical pharmacists in paediatric hospitals in Spain ». *Int. J. Clin. Pharm.* août 2013. Vol. 35, n°4, p. 638-646.
- [240] INSTITUTE FOR SAFE MEDICATION PRACTICES. « ISMP's list confused drug name. ». 2014. Disponible sur : <http://www.ismp.org/tools/confuseddrugnames.pdf> (consulté le 19 juillet 2014)
- [241] AGENCE NATIONALE DE SÉCURITÉ DU MÉDICAMENT ET DES PRODUITS DE SANTÉ. « Confusions de noms recensées au Guichet Erreurs Médicamenteuses – Mise à jour ». 2011. Disponible sur : http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/e818b9bb14c7d7715d3c609523d53fc6.pdf (consulté le 18 juillet 2014)

ANNEXES

Annexe 1 : Liste de noms de médicaments à risque de confusion publiée par l'« *Institute for Safe Medication Practices* » [240]

ISMP's List of *Confused Drug Names*

This list of confused drug names, which includes look-alike and sound-alike name pairs, consists of those name pairs that have been published in the *ISMP Medication Safety Alert*[®] and the *ISMP Medication Safety Alert*[®] Community/Ambulatory Care Edition. Events involving these medications were reported to ISMP through either the ISMP National Medication Errors Reporting Program (ISMP MERP) or ISMP National Vaccine Errors Reporting Program (ISMP VERP). We hope you will use this list to determine which medications

require special safeguards to reduce the risk of errors. This may include strategies such as: using both the brand and generic names on prescriptions and labels; including the purpose of the medication on prescriptions; configuring computer selection screens to prevent look-alike names from appearing consecutively; and changing the appearance of look-alike product names to draw attention to their dissimilarities. Both the FDA-approved and the ISMP-recommended tall man (mixed case) letters have been included in the list below.

Updated April 2014

Drug Name	Confused Drug Name
Abelcet	amphotericin B
Accupril	Aciphex
acetaZOLAMIDE	acetoHEXAMIDE
acetic acid for irrigation	glacial acetic acid
acetoHEXAMIDE	acetaZOLAMIDE
Aciphex	Accupril
Aciphex	Aricept
Activase	Cathflo Activase
Activase	TNKase
Actonel	Actos
Actos	Actonel
Adacel (Tdap)	Daptacel (DTaP)
Adderall	Inderal
Adderall	Adderall XR
Adderall XR	Adderall
ado-trastuzumab emtansine	trastuzumab
Advair	Advicor
Advicor	Advair
Advicor	Altacor
Afrin (oxymetazoline)	Afrin (saline)
Afrin (saline)	Afrin (oxymetazoline)
Aggrastat	argatroban
Aldara	Alora
Alkeran	Leukeran
Alkeran	Myleran
Allegra (fexofenadine)	Allegra Anti-Itch Cream (diphenhydAMINE/salicylic acid)
Allegra	Viagra
Allegra Anti-Itch Cream (diphenhydAMINE/salicylic acid)	Allegra (fexofenadine)
Alora	Aldara
ALPRAZolam	LORazepam
Altacor	Advicor
amantadine	amiedarone
Amaryl	Reminyl
Ambisome	amphotericin B
Amicar	Omacor

Drug Name	Confused Drug Name
Amikin	Kineret
aMILoride	amLODIPine
amiodarone	amantadine
amLODIPine	aMILoride
amphotericin B	Abelcet
amphotericin B	Ambisome
Anacin	Anacin-3
Anacin-3	Anacin
antacid	Atacand
Antivert	Axert
Anzemet	Avandamet
Apidra	Spiriva
Apresoline	Priscoline
argatroban	Aggrastat
argatroban	Orgaran
Aricept	Aciphex
Aricept	Azilect
ARI Piprazole	proton pump inhibitors
ARI Piprazole	RABEprazole
Arista AH (absorbable hemostatic agent)	Arixtra
Arixtra	Arista AH (absorbable hemostatic agent)
Asacol	Os-Cal
Atacand	antacid
atomoxetine	atorvastatin
atorvastatin	atomoxetine
Atrovent	Natu-Vent
Avandamet	Anzemet
Avandia	Prandin
Avandia	Coumadin
AVINza	INVanz
AVINza	Evista
Axert	Antivert
azaCITIDine	azaTHIOprine
azaTHIOprine	azaCITIDine
Azilect	Aricept

* Brand names always start with an uppercase letter. Some brand names incorporate tall man letters in initial characters and may not be readily recognized as brand names. Brand name products appear in black; generic/other products appear in red.

Annexe 2 : Liste de noms de médicaments à risqué de confusion publiée par l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé [241]

Confusions de noms recensées au Guichet Erreurs Médicamenteuses – Mise à jour

Le Guichet Erreurs Médicamenteuses de l'Assaps recueille et analyse les signalements d'erreurs et de risques d'erreurs médicamenteuses liés au médicament et notamment à sa présentation (ex: étiquetage, conditionnement) ou sa dénomination.

Chaque année, les confusions de noms de médicaments (confusions entre noms de marque ou dénominations communes) font l'objet de plusieurs signalements. Certaines de ces confusions entraînent des effets indésirables, pouvant être graves.

La liste ci-dessous reprend l'ensemble des confusions notifiées au Guichet depuis sa mise en place en mars 2005; les nouvelles confusions rapportées en 2011 sont sur fond orange :

ADVLTAB [®]	et	ADVLCAPS [®]	FLIXOTIDE [®]	et	SERETIDE [®]	MIOREL [®]	et	MOVICOL [®]
AIROMIR [®]	et	INNOVAIR [®]	FORTZAAR [®] , COZAAR [®]	et	HYZAAR [®]	MONO TILDIEM [®]	et	MONOCRIXO [®]
AMYCOR [®]	et	CLAMYCOR [®]	FUMAFER [®]	et	FEMARA [®]	NOVATREX [®]	et	NOLVADEX [®]
ANGELIQ [®]	et	ARKOGELULES ANGELIQUE [®]	GENESERINE [®]	et	GENESERVICE [®] grossesse	OCTALBINE [®]	et	OCTAGAM [®]
ATARAX [®]	et	AZANTAC [®]	GEVATRAN [®]	et	VERATRAN [®]	OFLOCET [®]	et	ORELOX [®]
AVANDAMET [®]	et	AVODART [®]	GYDRELLE [®]	et	GYDRELLE PHYTO [®]	OLMETEC [®]	et	OMEXEL [®]
BRISTOPEN [®]	et	BRISTAMOX [®]	HALDOL DECANOAS [®]	et	HALDOL [®]	OXYCONTIN [®]	et	MOSCONTIN [®]
CALTRATE	et	CALCIPRAT [®]	HYPERIUM [®]	et	HEPT A MYL [®]	OXYCONTIN [®]	et	OXYNORM [®]
CIFLOX [®]	et	CIBLOR [®]	HYPERIUM [®]	et	HYPERICUM [®]	PREVISCAN [®]	et	PERMIXON ^{®(1)}
CITALOPRAM [®]	et	CIPRALAN [®]	KIVEXA [®]	et	KALETRA [®]	PREVISCAN [®]	et	PRESERVISION [®]
CONTRAMAL [®]	et	COLTRAMYL [®]	LAMICTAL [®]	et	LAMISIL [®]	PROSTINE [®]	et	PROSTIGMINE [®]
COVERSYL [®]	et	CORVASAL [®]	LAMICTAL [®]	et	LARGACTIL [®]	PARALYOC [®]	et	PROXALYOC [®]
COZAAR [®]	et	HYZAAR [®]	LAROXYL [®]	et	LORAMYC [®]	PRITOR [®]	et	PRITORPLUS [®]
DAFLON [®]	et	DAFALGAN [®]	LEXOMIL [®]	et	LAMISIL [®]	REFRESH [®]	et	RepFresh ^{®(2)}
DEPAKINE CHRONO [®]	et	DEPAKOTE [®]	LEXOMIL [®]	et	TEXODIL [®]	REMINYL [®]	et	AMAREL [®]
DUPHASTON [®]	et	DUSPATALIN [®]	METHOTREXATE	et	METEOXANE [®]	RHINOFLUIMUCIL [®]	et	RHINOTROPHYL [®]
EPITOMAX [®]	et	ZITHROMAX [®]	MOCLAMINE [®]	et	MODAMIDE [®]	ROTARIX [®]	et	REVAXIS [®]
ESPERAL [®]	et	HEPSERA [®]	MODANE [®]	et	MODAMIDE [®]	RECTOGESIC [®]	et	DUROGESIC [®]

¹ Confusion issue de la littérature

² RepFresh[®] est un gel vaginal ayant le statut de dispositif médical.

SALBUMOL [®]	et	SALBUTAMOL	TERALITHE [®]	et	TEGRETOL [®]	VIDEX [®]	et	VI-DE [®]
SEDACOLLYRE	et	SEDACOLLYRE	TOBREX [®]	et	TOBRADEX [®]	VOGALENE [®]	et	VOLTARENE [®]
CETHEXONIUM [®]	et	CETYLPYRIDINIUM [®]	TIORFAN [®]	et	TRIFLUCAN [®]	WYTENS [®]	et	WYSTAMM [®]
SERETIDE [®]	et	SEREVENT [®]	TRAMADOL [®]	et	TRANXENE [®]	XELODA [®]	et	XELEVIA [®]
SEROPLEX [®]	et	SEROPRAM [®]	TRIVASTAL [®]	et	TRIA TEC [®]	ZOVIRAX [®]	et	ZITHROMAX [®]
SIBELIUM [®]	et	SILETTUM [®]	TUSSIDANE [®]	et	TUSSISEDAL [®]	ZYLORIC [®]	et	ZYVOXID [®]
SPASFON [®]	et	STABLON [®]	VALIUM [®]	et	VALINOR [®]			

Enfin, des confusions entre les dénominations communes sont signalées de manière occasionnelle; il s'agit par exemple de confusion entre ADRENALINE et NORADRENALINE, METHOTREXATE et METHYLPREDNISOLONE, ou entre les dénominations des médicaments appartenant à la classe des céphalosporines (ex: CEFOTAXIME et CEFOXITINE).

L'Assaps souhaite par ailleurs insister sur la survenue en 2011, de plusieurs confusions déjà connues et qui se répètent malgré plusieurs mises en garde. Il s'agit notamment des confusions entre DUPHASTON[®] et DUSPATALIN[®], OXYCONTIN[®] et OXYNORM[®] mais également entre METHOTREXATE et METEOXANE[®]. Dans ce dernier cas, un patient a reçu du méthotrexate, médicament indiqué notamment dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde, le psoriasis de l'adulte et le traitement d'entretien de certaines formes de leucémies, à la place de METEOXANE[®], prescrit pour des troubles intestinaux. Cette confusion a entraîné des effets indésirables graves avec des troubles hémorragiques qui se sont compliqués d'un choc septique.

Pour rappel, une attention particulière est nécessaire:

- ▶ lors de la prescription: une écriture claire et lisible permet au patient et au pharmacien d'éviter les erreurs de lecture;
- ▶ lors de la dispensation: une vigilance accrue lors de l'analyse de l'ordonnance et la sélection des médicaments permet d'éviter les erreurs.

Annexe 3 : Synthèse des médicaments à risque identifiés dans les 1ers niveaux A et B de la classification Anatomique Thérapeutique et Chimique

1 ^{er} niveau = Groupe anatomique ATC	2 ^e niveau = groupe thérapeutique principal	3 ^e niveau : sous-groupe thérapeutique/pharmacologique	4 ^e niveau : sous-groupe chimique/thérap/pharmaco	JCAHO PG	U.S. DEPARTMENT OF DEFENSE PG	ISMP CANADA PG	KPNC PG et PP	ISMP CANADA PP	NPSA PG	ISMP E UNIS PG	NEVER EVENTS ANSM PG et PP	NHS PG	CEC PG	
A : VOIES DIGESTIVES ET METABOLISME	A10 : Médicaments du diabète	A10A : Insulines et analogues	A10AB/C/D/E	X	X	X	X (perfusion continue)	X	X	X	X	X	X	
		A10B : Antidiabétiques sauf insuline	A10BA/B/C/D/F/G/H/X							X				
B : SANG ET ORGANES HEMATOPOIETIQUES	B01 : Antithrombotiques	B01A : Antithrombotiques / Anticoagulants	B01AA : Antivitaminiques K			X (warfarine)			X (anticoagulants, héparines)	X	X		X	
			B01AB : Groupe de l'héparine	X	X (héparines, warfarine)	X (héparines)	X (perfusion continue)							
			B01AD : Enzymes				X (altéplase, ténecteplase)							
			B01AE : Inhibiteurs directs de la thrombine							X	X	X (anticoagulants oraux)		
			B01AF : Inhibiteurs directs du facteur Xa											
		B05D : Solutions pour dialyse péritonéale	B05DB : Solutions hypertoniques	X (NaCl > 0,9%)			X (NaCl > 0,9%)			X (KCl, potassium phosphate, solution cardiopulmonaire, NaCl et Glucose hypertoniques, solutions de dialyse)				
		B05X : Additifs pour solutions intraveineuses	B05XA : Solutions d'électrolytes	X (KCl IV)	X (KCl)	X (KCl)	X (KCl)	X (KCl, sulfate de magnésium > 100ml)	X (KCl)			X (KCl)	X (KCl)	

1 ^{er} niveau = Groupe anatomique ATC	2 ^e niveau = groupe thérapeutique principal	3 ^e niveau : sous-groupe thérapeutique/pharmacologique	4 ^e niveau : sous-groupe chimique/thérap/pharmaco	Loria et al PG	Sheu et al PG	Maaskant et al PP	Cotrina Luque et al PP	Bataille et al PP	Stavroudis et al NN	Franke et al NN	Santell et al PP	Golembiewski et al PG	
A : VOIES DIGESTIVES ET METABOLISME	A10 : Médicaments du diabète	A10A : Insulines et analogues		X	X	X	X	X	X	X	X	X	
		A10AB : Antidiabétiques sauf insuline					X						
B : SANG ET ORGANES HEMATOPOIETIQUES	B01 : Antithrombotiques	B01A : Antithrombotiques / Anticoagulants	B01AA : Antivitaminiques K					X (anticoagulants et héparines, altéplase et urokinase)				X (anticoagulants)	
			B01AB : Groupe de l'héparine	X		X							
			B01AC : Inhibiteurs de l'agrégation plaquettaire, héparine exclue										
			B01AD : Enzymes										
			B01AE : Inhibiteurs directs de la thrombine										
			B01AF : Inhibiteurs directs du facteur Xa										
		B01AX : Autres antithrombotiques											
B05 : Substituts du sang et solutions de perfusion	B05 : Substituts du sang et solutions de perfusion	B05B : Solutions intraveineuses	B05BA : Solutions pour nutrition parentérale			X	X		X	X			
		B05D : Solutions pour dialyse	B05DB : Solutions hypertoniques					X (NaCl, Glucose)					
		B05X : Additifs pour solutions intraveineuses	B05XA : Solutions d'électrolytes	X (électrolytes concentrés)	X (KCl)	X (KCl)	X (KCl)	X (sulfate de magnésium, KCl, phosphate potassique 1)	X (KCl concentré IV)	X (KCl)	X (NaCl 3%, KCl, Magnésium, Calcium)	X (KCl)	

NN : Néonatalogie ; PG : Population générale ; PP : Population pédiatrique.

Annexe 4 : Synthèse des médicaments à risque identifiés dans le 1er niveau C de la classification Anatomique Thérapeutique et Chimique

1 ^{er} niveau = Groupe anatomique ATC	2 ^e niveau = groupe thérapeutique principal	3 ^e niveau : sous-groupe thérapeutique/pharmacologique	4 ^e niveau : sous-groupe chimique/thérap/pharmacologique	JCAHO PG	U.S. DEPARTMENT OF DEFENSE PG	ISMPC CANADA PG	KPNC PG et PP	ISMPC CANADA PP	NPSA PG	ISMPC E UNIS PG	NEVER EVENTS ANSM PG et PP	NHS PG	CEC PG	
C : SYSTÈME CARDIOVASCULAIRE	C01 : Médicaments en cardiologie	C01A : Glucosides cardiotoniques	C01AA : Glucosides de la digitale											
		C01B : Antiarythmiques classe I et III	C01BD : Antiarythmiques classe III											
		C01C : Stimulants cardiaques, Glucosides cardiotoniques exclus	C01CA : Adrenergiques et Dopaminergiques				X (A4, NA4)				X			
		C01CE : Inhibiteurs de la phosphodiésterase												
	C07 : Beta-Bloquants	C07A : Beta-Bloquants	C07AA : Beta-Bloquants non sélectifs INJECTABLES				X (Bêta-Bloquants, metoprolol)				X			
			C07AG : Alpha et Beta-Bloquants INJECTABLES								X			
			C07AB : Beta-Bloquants sélectifs INJECTABLES									X		
	C02 : Antihypertenseurs	C02D : Médicaments agissant sur le muscle lisse artériolaire	C02DD : dérivés du nitrofericyanure							X				
	C03 : Diurétiques	C03C : Diurétiques de l'anse	C03CA : Sulfamides seuls											
	C09 : Médicaments agissant sur le système rénine-angiotensine	C09A : Inhibiteurs de l'enzyme de conversion non associés	C09AA : Inhibiteurs de l'enzyme de conversion seuls											

1 ^{er} niveau = Groupe anatomique ATC	2 ^e niveau = groupe thérapeutique principal	3 ^e niveau : sous-groupe thérapeutique/pharmacologique	4 ^e niveau : sous-groupe chimique/thérap/pharmacologique	Loxia <i>et al</i> PG	Sheu <i>et al</i> PG	Maaskant <i>et al</i> PP	Cotrina Luque <i>et al</i> PP	Bataille <i>et al</i> PP	Stavroudis <i>et al</i> NN	Franke <i>et al</i> NN	Santelli <i>et al</i> PP	Golombowski <i>et al</i> PG	
C : SYSTÈME CARDIOVASCULAIRE	C01 : Médicaments en cardiologie	C01A : Glucosides cardiotoniques	C01AA : Glucosides de la digitale			X (digoxine)	X (digoxine)	X (digoxine)	X (digoxine)	X (digoxine)			
		C01B : Antiarythmiques classe I et III	C01BD : Antiarythmiques classe III			X (amiodarone)	X (antiarythmiques IV)	X (amiodarone)		X (amiodarone)			
		C01C : Stimulants cardiaques, Glucosides cardiotoniques exclus	C01CA : Adrenergiques et Dopaminergiques			X (NAd, Ad, dopamine)	X (agonistes adrenergiques)			X (agonistes adrenergiques)	X (dobutamine, dopamine, Nad, Ad)	X (dopamine)	X (agonistes adrenergiques)
	C07 : Beta-Bloquants	C07A : Beta-Bloquants	C07AA : Beta-Bloquants non sélectifs INJECTABLES					X (antagonistes adrenergiques)	X (bêta-bloquants)		X (propranolol)		
			C07AG : Alpha et Beta-Bloquants INJECTABLES										
	C02 : Antihypertenseurs	C02D : Médicaments agissant sur le muscle lisse artériolaire	C02DD : dérivés du nitrofericyanure					X (antihypertenseurs et nitroprussiate de sodium)					
C03 : Diurétiques	C03C : Diurétiques de l'anse	C03CA : Sulfamides seuls					X (diurétiques)			X (bumétanide, furosemide)			
C08 : Inhibiteurs calciques	C08C : Inhibiteurs calciques sélectifs	C08CA : Dérivés de la dihydropyridine						X (nicardipine)		X (nicardipine)			

Ad : Adrénaline ; IV : Intraveineux ; NAd : Noradrénaline ; NN : Néonatalogie ; PG : Population générale ; PP : Population pédiatrique.

Annexe 5 : Synthèse des médicaments à risque identifiés dans les 1^{ers} niveaux H, J, L et M de la classification Anatomique Thérapeutique et Chimique

1 ^{er} niveau = Groupe anatomique ATC	2 ^e niveau = groupe thérapeutique principal	3 ^e niveau : sous-groupe thérapeutique/pharmacologique	4 ^e niveau : sous-groupe chimique/thérap/pharmaco	JCAHO PG	U.S. DEPARTMENT OF DEFENSE PG	ISMP CANADA PG	KPNC PG et PP	ISMP CANADA PP	NPSA PG	ISMP E UNIS PG	NEVER EVENTS ANSM PG et PP	NHS PG	CEC PG
H: HORMONES SYSTEMIQUES, HORMONES SEXUELLES EXCLUES	H01: hormones hypophysaires, hypothalamiques et analogues	H01B: Hormones de la post-hypophyse	H01BB: oxytocine et analogues							X			
J: ANTINFECTIEUX GENERAUX A USAGE SYSTEMIQUE	J01: Antibactériens à usage systémique	J01G: Aminosides antibactériens	J01GB: Autres aminosides						X (allergie antibiotiques)				X
		J01X: Autres antibactériens	J01XA: Glycopeptides antibactériens		X (vancomycine)								
L: ANTINEOPLASIQ UES ET IMMUNOMODULA TEURS	L01: Antinéoplasique	L01B: Antimétabolites	L01BA: Analogues de l'acide folique						X (cytotoxiques, méthotrexate per os)	X (amphotéricine B)	X (méthotrexate per os hors cancéro et surdosage en anticancéreux notamment en pédiatrie)	X (méthotrexate)	X (cytoïques, vincristine, méthotrexate)
		L01C: Alcaloïdes végétaux et autres médicaments d'origine naturelle	L01CA: Vincaalcoïdes et analogues				X (cytotoxiques IV, vinca-alcoïdes)						
M: MUSCLE ET SQUELETTE	M03: Myorelaxants	M03A: Myorelaxants à action périphérique	M03AC: Autres ammoniums quaternaires							X (curares)			

1 ^{er} niveau = Groupe anatomique ATC	2 ^e niveau = groupe thérapeutique principal	3 ^e niveau : sous-groupe thérapeutique/pharmacologique	4 ^e niveau : sous-groupe chimique/thérap/pharmaco	Loria et al PG	Shen et al PG	Maaskant et al PP	Cotrina Luque et al PP	Bataille et al PP	Stavroudis et al NN	Franko et al NN	Santelli et al PP	Golembiewski et al PG
H: HORMONES SYSTEMIQUES, HORMONES	H01: hormones hypophysaires,	H01B: Hormones de la post-hypophyse	H01BB: oxytocine et analogues		X (oxytocine)							
J: ANTINFECTIEUX GENERAUX A USAGE SYSTEMIQUE	J01: Antibactériens à usage systémique	J01D: Autres bêta-lactamines	J01DD: Céphalosporines de troisième génération							X (ceftriaxone et plus généralement bêta-lactamines)	X (ceftriaxone)	
		J01E: Sulfamides et triméthoprime	J01EE: Associations de sulfamides et de triméthoprime, dérivés inclus							X (sulfaméthoxazole, triméthoprime)		
		J01G: Aminosides antibactériens	J01GB: Autres aminosides				X (gentamicine)			X (aminoside)	X (gentamicine)	
		J01X: Autres antibactériens	J01XA: Glycopeptides antibactériens							X (vancomycine)	X (vancomycine)	X (vancomycine)
L: ANTINEOPLASIQ UES ET IMMUNOMODULATEU RS	L01: Antinéoplasique	J02A: Antimycosiques à usage systémique	J02AA: Antibiotiques					X (amphotéricine B)		X (amphotéricine B)		
		J05: Antiviraux à usage systémique	J05A: Antiviraux à action directe	J05AB: Nucléosides et nucléotides, inhibiteurs de la transcriptase reverse exclus	L01BA: Analogues de l'acide folique	X (Cytosiniques)	X (cytotoxiques)	X (cytotoxiques)	X (Cytosiniques IV et IV, oral: méthotrexate)	X (cytotoxiques)	X (cytotoxiques)	
M: MUSCLE ET SQUELETTE	M03: Myorelaxants	L04: Immunosuppresseurs	L04A: Immunosuppresseurs			X (immunosuppresseurs dont tacrolimus)	X			X (ciclosporine, tacrolimus)		
		M03A: Myorelaxants à action périphérique	M03AC: Autres ammoniums quaternaires					X (curares)	X (curares)	X (curares)		X (curares)

IT : Intrathécal ; IV : intraveineux ; NN : néonatalogie ; PG : Population générale ; PP : Population pédiatrique.

Annexe 6 : Synthèse des médicaments à risque identifiés dans le 1^{er} niveau N de la classification Anatomique Thérapeutique et Chimique

1 ^{niveau} = Groupe anatomique ATC	2 ^{niveau} = groupe thérapeutique principal	3 ^{niveau} : sous-groupe thérapeutique/pharmacologique	4 ^{niveau} : sous-groupe chimique/thérap/pharmaco	JCAHO PG	U.S. DEPARTMENT OF DEFENSE PG	ISMP CANADA PG	KPNC PG et PP	ISMP CANADA PP	NPSA PG	ISMP E UNIS PG	NEVER EVENTS ANSM PG et PP	NHS PG	CEC PG	
N: SYSTÈME NERVEUX	N01: Anesthésiques	N01A: Anesthésiques généraux	N01AX: Autres anesthésiques généraux						X	X (propofol, ketamine)				
	N02 : Analgésiques	N02A : Opioides	N02AA : Alcaloïdes naturels de l'opium	X	X (fentanyl, morphine, hydromorphone, péthidine)	X (morphine, hydromorphone, fentanyl)	X (perfusion d'opioïdes, y compris PCA)	X (morphine, fentanyl)	X	X			X	X
			N02AB : Dérivés de la phénylpipéridine											
			N02AE : Dérivés de l'oripavine											
			N02AF : Dérivés du morphinane											
			N02AX : Autres opioïdes											
	N05 : Psycholeptiques	N05A : Antipsychotiques	N05AH : Diazépines, Oxazépines, Thiazépines et oxépines							X (antipsychot, lithium)				
			N05AN : Lithium											
		N05C: Hypnotiques et sédatifs	N05CD : Dérivés de la benzodiazépine				X (midazolam)			X (sédatifs injectables)	X		X (midazolam)	X (midazolam)

1 ^{niveau} = Groupe anatomique ATC	2 ^{niveau} = groupe thérapeutique principal	3 ^{niveau} : sous-groupe thérapeutique/pharmacologique	4 ^{niveau} : sous-groupe chimique/thérap/pharmaco	Loria et al PG	Sheu et al PG	Maaskant et al PP	Cotrina Luque et al PP	Bataille et al PP	Stavroudis et al NN	Franke et al NN	Santell et al PP	Golembiewski et al PG	
N: SYSTÈME NERVEUX	N01: Anesthésiques	N01A: Anesthésiques généraux	N01AX: Autres anesthésiques généraux			X (propofol)	X (anesthésiques généraux ketamine, propofol)			X (propofol)		X (agents anesthésiques: ketamine, propofol, inhalés)	
	N02 : Analgésiques	N02A : Opioides	N02AA : Alcaloïdes naturels de l'opium	X (morphine, fentanyl, péthidine)	X (opioïdes and morphine, fentanyl)	X (opiacés)	X (Opioïdes injectables)	X (fentanyl et opiacés)	X (fentanyl et morphine)	X (morphine et fentanyl)	X		
			N02AB : Dérivés de la phénylpipéridine										
			N02AE : Dérivés de l'oripavine										
			N02AF : Dérivés du morphinane										
			N02AX : Autres opioïdes										
		N02B: Autres analgésiques et antipyrétiques	N02BE: Anilides				X (paracétamol)	X (paracétamol injectable)		X (paracétamol)			
	N03: Antiépileptiques	N03A: Antiépileptiques	N03AB: Dérivés de l'hydantoïne			X (phénoïne)	X (antiépileptiques)	X (Phénoïne IV)		X (fosphénoïne, phénoïne, phénobarbital)			
	N05 : Psycholeptiques	N05C: Hypnotiques et sédatifs	N05CD : Dérivés de la benzodiazépine				X (agents sédatifs midazolam)			X (midazolam, clonazépam)		X (sédatifs : midazolam...)	
	N06 : Psychoanaleptiques	N06B : Psychostimulants, agents utilisés dans l'hyperactivité et nootropiques	N06BC : Dérivés de la xanthine						X (citrate de caféine)				

IV : Intraveineux ; NN : Néonatalogie ; PCA : Analgésie contrôlée par le patient ; PG : Population générale ; PP : Population pédiatrique.

Annexe 7 : Synthèse des médicaments à risque identifiés dans les 1^{ers} niveaux P, R et V de la classification Anatomique Thérapeutique et Chimique et autres médicaments identifiés

1 ^{er} niveau = Groupe anatomique ATC	2 ^e niveau = groupe thérapeutique principal	3 ^e niveau : sous-groupe thérapeutique/pharmacologique	4 ^e niveau : sous-groupe chimique/thérap/pharmaco	JCAHO PG	U.S. DEPARTMENT OF DEFENSE PG	ISMP CANADA PG	KPNC PG et PP	ISMP CANADA PP	NPSA PG	ISMP E UNIS PG	NEVER EVENTS ANSM PG et PP	NHS PG	CEC PG
R : SYSTÈME RESPIRATOIRE	R03: Médicaments pour les syndromes obstructifs des voies aériennes	R03C: Adrénergiques à usage systémique	R03CC: Agonistes sélectifs bêta2-adrénergiques					X (salbutamol)					
	R06: Antihistaminiques à usage systémique	R06A: Antihistaminiques à usage systémique	R06AD: Dérivés de la phénothiazine							X (prométhazine IV)			
V: DIVERS	V08: Produits de contraste	V08A: Produits de contraste iodés								X			
Erreur d'administration par injection parentérale au lieu de la voie orale ou entérale													
Médicaments adm par voie IT ou epidurale													
Médicaments injectables													
Médicaments non administrés													
Gaz médicaux, conditionnements unidoses en matière plastique, petits conditionnement de solution injectable utilisées utilisés en anesthésie-rea-bloc													
Unités de soins intensifs de néonatalogie : toute dose de médicament adm par voie IV ou PO (excepté vitamines PO et fer)													
Pédiatrie: 0-13ans : tous les médicaments de la liste des MAR et tous les médicaments administrés en IV dans les secteurs d'urgence, y compris la digoxine													

1 ^{er} niveau = Groupe anatomique ATC	2 ^e niveau = groupe thérapeutique principal	3 ^e niveau : sous-groupe thérapeutique/pharmacologique	4 ^e niveau : sous-groupe chimique/thérap/pharmaco	Loria et al PG	Sheu et al PG	Maaskant et al PP	Cotrina Luque et al PP	Bataille et al PP	Stavroudis et al NN	Franke et al NN	Santell et al PP	Golembiewski et al PG
P: ANTIPARASITAIRES, INSECTICIDES	P01: Antiprotozoaires	P01B: Antipaludéens	P01BC: Méthanolquinoléines					X (Antimalariques : quinine et dérivés)				
R : SYSTÈME RESPIRATOIRE	R03: Médicaments pour les syndromes obstructifs des voies aériennes	R03C: Adrénergiques à usage systémique	R03CC: Agonistes sélectifs bêta2-adrénergiques								X (salbutamol)	
		R03D: Autres médicaments systémiques	R03DA: Xanthines						X (aminophylline, théophylline)			
V: DIVERS	V08: Produits de contraste	V08A: Produits de contraste iodés					X (produits de contraste)					
Médicaments adm par voie IT ou epidurale												
Médicaments injectables												
Médicaments non administrés												
Gaz médicaux, conditionnements unidoses en matière plastique, petits conditionnement de solution injectable utilisées utilisés en anesthésie-rea-bloc												
Unités de soins intensifs de néonatalogie												
Look-alike et sound-alike												

IT : Intrathécal ; IV : Intraveineux ; NN : Néonatalogie ; PCA : Analgésie contrôlée par le patient ; PG : Population générale ; PP : Population pédiatrique ; PPI : Pour préparation injectable


Annexe 8 : Extrait du guide sur l'administration des médicaments *per os* en pédiatrie

 Hôpitaux de Toulouse <hr/> POLE PHARMACIE <hr/> GA DELIVRANCE MEDICAMENTS <hr/> POLE ENFANTS	<h3 style="margin: 0;">Administration per os des formes injectables et alternatives en pédiatrie</h3>	Code doc : PHMED0156 Version : 1 Rédigé par : S.Gaubert Validé par : M.Vié, S.Pomès Date d'application : 16/07/07 Usage : externe Destinataires : Cadres des services cliniques pôle Enfants, PH et assistants du pôle pharmacie, cadres et préparateurs du GAMED
--	---	---





Les formes orales, lorsqu'elles existent, doivent être privilégiées en raison de paramètres pharmacocinétiques connus.


Les alternatives proposées sont des formes orales disponibles au CHU.

soit il s'agit du même principe actif que la forme injectable

soit il s'agit d'un principe actif différent () nécessitant une nouvelle prescription dans le dossier de soins

le symbole !!! signale la présence d'excipients à effets notoires

Spécialités DCI	Voie AMM	Administration per os ? / Commentaires	Alternatives formes orales
ADRENALINE INJ	IV	impossible Catécholamines détruites par les sucs gastriques	
AMINOPHYLLINE 250MG/10ML INJ	IV	pas de données	 Dilatrane sirop 50mg/5ml (théophylline) (Contre-indication < 30 mois)
ATROPINE	IV	possible Biodisponibilité 50% ; adapter la posologie	
AVLOCARDYL 5MG/5ML INJ Propranolol	IV	possible Pas d'étude pharmacocinétique	Propranolol gélules 0,5 / 1 / 2 / 5 / 10mg (préparatoire). Syprol solution buvable 5mg/5ml (ATU)
BICARBONATE DE SODIUM 1.4%	IV	possible	Bicarbonate de sodium gélules 500mg (préparatoire)
BLEU DE METHYLENE 1% INJ	IV	possible Biodisponibilité variable	
CALCIUM GLUCONATE 10% INJ AMP	IV	possible	
CATAPRESSAN 0,15MG/1ML INJ Clonidine	IM-IV	possible Pas d'étude pharmacocinétique	Clonidine gélules 0,005 / 0,01 / 0,015 / 0,025mg (préparatoire) Catapressan comprimés 0,15mg : peuvent être broyés et administrés par sonde
CELESTENE 4MG/ML INJ Bétaméthasone	IV	pas de données	Célestène gouttes 0,5mg/ml
CERNEVIT INJ Association vitaminique	IV	pas de données	 Hydrosol Polyvitamine gouttes (> 1 an)
CHLORURE DE POTASSIUM 10%	IV	à éviter En raison de son hyperosmolarité (2401 mOsm/kg)	 Gluconate de Potassium sirop
CHLORURE DE SODIUM 10% et 20%	IV	possible	Chlorure de sodium sachets 1g. Adaptation de dose en tenant compte de la tolérance digestive.
COLIMYCINE 1 MUI INJ Colistine	IM-IV	possible Très amer, mélanger à du sirop et utiliser dans la journée	Colimycine comprimés 1,5 MUI solubles dans l'eau
CORDARONE 150MG/3ML INJ Amiodarone	IV	déconseillée Présence de polysorbate et d'alcool benzylique, et pH acide Pas d'étude pharmacocinétique.	Amiodarone gélules (préparatoire) Cordarone comprimés 200mg : peuvent être broyés et administrés par sonde
DEPAKINE 400MG INJ Acide valproïque	IV	pas de données	Dépakine solution buvable 200mg/ml
DOPRAM 400MG INJ 20ML Doxapram	IV	possible Biodisponibilité 50%; doubler la posologie et fractionner en 4 prises/jour	
DROLEPTAN 2,5MG/ML INJ Dropréridol	IM-IV	pas de données	 Antiémétique : Motilium suspension buvable 1mg/ml (dompéridone)
FLUIMUCIL 5G/25ML INJ Acétylcystéine	IV	possible Goût peu agréable	

	<p>Traitement per os en pédiatrie : Fiche technique d'aide à l'administration</p>	<p>Code doc : Version : 1 Rédigé par : Mouls M Modifié par : Viard C Validé par : Vié M Date d'application :</p>
		<p>Usage : Interne Destinataire : Cadre, IDE, Neurochirurgie</p>



Formes solides , gélules et comprimés contre indiqués chez l'enfant de moins de 6 ans



1 Privilégier les formes buvables avec un dispositif d'administration unique



On standardise les pratiques avec :

- un bouchon à visser sur le flacon
- des seringues pour administration entérale

1 seringue =
1 administration

Il faut calculer le volume en ml correspondant à la dose à administrer en mg

Pour éviter les erreurs de calcul, se référer au tableau « Solutions et suspensions buvables : équivalences dose-poids, mg, gouttes et ml » disponible sur intranet : « aide à la prise en charge thérapeutique des patients »

Code Magh2 : Bouchon : 546854,
1 cc: 88471, 10 cc: 88472, 20cc: 88647

Cas particulier des médicaments avec pipette Dose/Poids :

- Utiliser exclusivement la pipette Dose/Poids du médicament concerné
- Réserver le flacon et la pipette Dose/Poids à un seul enfant



Pipette Dose/Poids

Il est fortement déconseillé d'utiliser les gobelets doseurs et les cuillères.



Cuillères mesures



Gobelet Doseur



2 Si absence de forme buvable → Ouverture des gélules /Fractionnement et écrasement des comprimés ?



Coupe-comprimé avec broyeur

Code magh2 : 34045

Liste des gélules à ne pas ouvrir / Liste des comprimés à ne pas croquer ni écraser


Disponibles sur intranet : « aide à la prise en charge thérapeutique des patients »

En l'absence de données contacter vos pharmaciens référents




3 Sinon, possibilité de réaliser des préparations au CHU aux dosages adaptés → Contacter vos pharmaciens référents

Annexe 10 : Tableau des équivalences des principaux électrolytes utilisés par voie intraveineuse à l'Hôpital des Enfants

 Hôpitaux de Toulouse PÔLE Pharmacie Pôle Enfants	TABLEAU DES EQUIVALENCES DES PRINCIPAUX ELECTROLYTES UTILISES PAR VOIE INTRAVEINEUSE	Code doc : PHEPXXXX Version : 2 Rédigé par : C. Viard Validé par : A.Garnier, CoMÉDiMS Date d'application : 03/10/2013 Page 1 sur 1 Usage : Interne Destinataires : Médecins, Cadres, Hôpital des Enfants
--	---	---

Présentations disponibles	g de subst/amp	mmol d'ions/amp	mmol/ml	mEq/ml	voie d'injection	conc max	Modalités d'adm
Bicarbonate sodium 1,4% / 14g/L (10mL) Isotonique	0,14 g	1,67 mmol HCO ₃ ⁻	0,167 mmol HCO ₃ ⁻	0,167 mEq	périph/centrale	0,5 mEq/ml	à diluer dans G5%, NaCl 0,9% débit max : 1mg/kg/h
Bicarbonate sodium 4,2% / 42g/L (10mL) Hypertonique	0,42 g	5 mmol HCO ₃ ⁻	0,5 mmol HCO ₃ ⁻	0,5 mEq			
Bicarbonate de sodium 8,4% 84g/L (10mL) Hypertonique	0,84 g	10 mmol HCO ₃ ⁻	1 mmol	1 mEq	centrale		
Calcium chlorure 10% / (1g/10ml)	1g CaCl ₂	4,57 mmol Ca ²⁺	0,457 mmol Ca ²⁺	0,914 mEq	periph/centrale	pur 20 mg/ml	IVDL 3-5min : max 100mg CaCl2/min Perf : débit : 0,6 à 1,2mEq/kg sur 1h Pas en IM ou SC (nécrose) incompatibilité avec phosphate
Calcium gluconate 10% (10ml)	94 mg Ca gluc	2,23 mmol Ca ²⁺	0,223 mmol Ca ²⁺	0,446 mEq	periph/centrale	Pur 50 mg/ml	IVDL 3-5min : max 100mg CaGluc/min Perf : débit : 0,6 à 1,2mEq/kg sur 1h Pas en IM ou SC (nécrose) incompatibilité avec phosphate
Magnésium sulfate 10% (10ml)	1g Mg sulfate	4 mmol Mg ²⁺	0,4 mmol Mg ²⁺	0,8 mEq	periph/centrale	200 mg/ml Mg sulfate	IVL 2-4h, débit max : 125 mg/kg/h Mg sulfate IM possible : 200mg/ml Mg sulfate incompatibilité avec phosphate
Magnésium sulfate 15% (10ml)	1,5 g Mg sulfate	6,08 mmol Mg ²⁺	0,608 mmol Mg ²⁺	1,216 mEq			
Mannitol 10% (500ml) Hypertonique	50 g/poche	0,277 mol/poche	0,555 mmol		periph/centrale	200mg/ml (20%)	IVDL 3-5 min ou IVL 20-30 min Filtre 5µm si concentration 20%
Mannitol 20% (500ml) Hypertonique	100g/poche	0,554 mol/poche	1,11 mmol				
Phosphate monopotassique 136,10mg/ml (10ml)	1,361 g	10 mmol PO ₄ ³⁻ 1 mmol K ⁺	1 mmol PO ₄ ³⁻ 1 mmol K ⁺	3 mEq 1 mEq	periph/ centrale	0,05 mmol P/ml 0,12 mmol P/ml	débit : 0,06 mmol/kg/h incompatibilité avec sels de calcium,magnésium
Phosphate dipotassique 174,20mg/ml (10ml)	1,742 g	10 mmol PO ₄ ³⁻ 2 mmol K ⁺	1 mmol PO ₄ ³⁻ 2 mmol K ⁺	3 mEq 2 mEq			
Potassium chlorure 10% (10ml)	1 g	13,4 mmol K ⁺	1,34 mmol K ⁺	1,34 mEq	périph	0.08 mmol/ml	
Potassium chlorure 20% (10ml)	2 g	26,8 mmol K ⁺	2,68 mmol K ⁺	2,68 mEq	centrale	0.2 mmol/ml	débit max : 1 meq/kg/h (max : 20 mEq/h)
Sodium chlorure 0,9% (10ml) Isotonique	90 mg	1,54 mmol Na ⁺	0,154 mmol Na ⁺	0,154 mEq	périph		
Sodium chlorure 10% (10ml) Hypertonique	1 g	17,11 mmol Na ⁺	1,711 mmol Na ⁺	1,711 mEq	centrale		1meq/kg/h
Sodium chlorure 20% (10ml) Hypertonique	2 g	34,22 mmol Na ⁺	3,422 mmol Na ⁺	3,422 mEq			

Annexe 11 : Protocole d'utilisation de la kétamine en pédiatrie

 Hôpitaux de Toulouse Comité de lutte contre la douleur	Protocole d'utilisation de kétamine en pédiatrie	Référence : CLUD 46 Version : 1 Date de diffusion Intranet : 18-05-12
--	---	--

Objet		
Ce protocole a pour objet une démarche qualité pour assurer une prise en charge de la douleur dans un contexte d'analgésie multimodale toujours insuffisante.		
Domaine d'application		
Ce protocole s'applique aux enfants présentant une douleur induite par les soins malgré la mise en place d'une analgésie multimodale.		
Personnes autorisées (à compléter par le responsable médical signant le protocole) en fonction des références réglementaires		
A prescrire : <input type="checkbox"/> Médecins seniors à entreprendre : <input type="checkbox"/> IADE A administrer : <input type="checkbox"/> Médecins, <input type="checkbox"/> IADE, <input type="checkbox"/> IDE		
Documents associés		
Protocole MEOPA (CLUD 03)		
Références réglementaires		
Article L.1110-5 du code de la santé publique (loi n° 2002-303 du 4 mars 2002 relative aux droits des malades et à la qualité du système de santé) Décret n° 2004- 802 du 29 juillet 2004 relatif aux parties IV et V (dispositions réglementaires du CSP et modifiant certaines dispositions de ce code) Article R4311-5 du Code de la Santé Publique (rôle propre infirmier) Article R4311-7 du Code de la Santé Publique (rôle infirmier sur prescription médicale) Article R4311- 8 du Code de la Santé Publique (prise en charge de la douleur) Article R. 4311-12 du Code de la Santé Publique (IADE) Article R. 4311-14 du Code de la Santé Publique (protocoles de soins d'urgence) Circulaire n° 98/94 du 11 février 1999 relative à la mise en place de protocoles de prise en charge de la douleur aiguë par les équipes pluridisciplinaires médicales et soignantes dans les établissements de santé et institutions médico-sociales Plan de lutte contre la douleur en vigueur Prise en charge médicamenteuse de la douleur aigue et chronique chez l'enfant. AfsAPPS Juin 2009		
Rédaction, vérification et approbation		
	Fonction	Nom
Rédigé par	Enfant-do	Dr Suc, Dr Coustets, Dr Pasquet, M Mariotti, S Lapeyre, P Serrano
Vérifié 02-04-12	CLUD groupe protocoles Direction des Soins	Thiercelin-Légrand MF, Vié M Zimmermann JF
Diffusé par le CLUD le : 18-05-12		Olivier M, Bergia JM
Autorisation pour application et diffusion aux soignants médicaux et paramédicaux de la structure de soins		
Date :	Responsable médical de la structure de soins :	Nom et signature :

Définition:

La kétamine (KETAMINE PANPHARMA ®) est un produit classiquement utilisé comme agent anesthésique mais qui possède également à de faibles doses, un intérêt certain, démontré ces dernières années, dans le cadre de la prise en charge de la douleur. Les effets analgésiques et anti hyperalgésiques de la kétamine sont principalement liés à ses effets antagonistes sur les récepteurs NMDA (Nméthyl-D-Aspartate) au glutamate au niveau médullaire.

De faibles doses de kétamine permettent :

- un effet antalgique propre au produit ;
- une prévention de l'hyperalgésie induite par l'administration de morphine ou morphinomimétiques (tolérance aiguë aux morphiniques du fait de la réduction d'efficacité des récepteurs morphiniques) ;
- une épargne morphinique ;
- une diminution des risques de mémorisation par sensibilisation centrale secondaires à la sommation des stimuli nociceptifs (wind-up) et donc une diminution des risques de chronicisation de la douleur [1-7].

La kétamine se présente sous forme d'ampoules de :

- 5ml contenant 50mg soit 10mg/ml (forme à utiliser pour ce protocole)
- 5 ml contenant 250 mg soit 50 mg/ml

Posologie pédiatrique :

L'injection initiale est de 0,5 mg/kg en IVD lente. Le délai d'action est de 2 à 3 minutes.

Des réinjections de bolus supplémentaires de 0,5 mg/kg sont possibles sans dépasser 2mg/kg (dose correspondant à une sédation vigile).

La kétamine subit un métabolisme hépatique et a une élimination rénale. Sa demi-vie d'élimination est de 2 à 3h.

Indications :

- Actes douloureux de courte durée :
 - myélogramme
 - ponction lombaire
 - pansements
 - ponction pleurale (pas d'administration de MEOPA)
 - etc

Contre-indications :

- Absolues :
 - enfant âgé de moins de 3 mois
 - enfant psychotique (suspicion ou diagnostic)
 - Hypersensibilité à la Kétamine
- Relatives :
 - Enfant de 3 à 12 mois
 - Acte impliquant une stimulation du pharynx postérieur (risque de laryngospasme)
 - Voies aériennes instables ou potentiellement obstruées (macroglossie, chirurgie trachéale, sténose trachéale)
 - Infection des voies aériennes
 - Maladie cardiovasculaire (HTA, Insuffisance cardiaque, Cardiopathie cyanogène, et autre augmentation de la consommation en O₂ du myocarde)
 - Traumatisme crânien avec perte de connaissance
 - Hypertension intracrânienne
 - Glaucome, traumatisme du globe
 - Porphyrisme, maladie thyroïdienne

Effets indésirables :

- Manifestations neuropsychiques : patient déconnecté de la réalité avec rêves agréables ou désagréables, hallucinations colorées, délire, état de désorientation temporo-spatiale ou d'excitation
- Manifestations musculaires : mouvements toniques ou cloniques
- Manifestations oculaires : diplopie, nystagmus
- Autres manifestations : érythème ou douleur au point d'injection, éruption morbilliforme (exceptionnel)

Plus rarement aux doses analgésiques :

- Manifestations cardiovasculaires : tachycardie, hypertension artérielle, hypotension artérielle, arythmie
- Manifestations respiratoires : dépression respiratoire modérée ou apnée seulement en cas d'administration rapide avec cependant conservation des réflexes des voies aériennes supérieures.

Préalables à l'utilisation de kétamine :

Evaluation médicale par le médecin prescripteur :

- médicaments associés (Prémédication ; MEOPA : protocole CLUD 03)
- antécédents médicaux
- vérification de la perméabilité des voies aériennes supérieures

Matériel :

- Système d'aspiration prêt à l'emploi (risque d'hypersalivation)
- Système d'oxygène prêt à l'emploi
- Oxymètre de pouls pour mesure de fréquence cardiaque et saturation en oxygène
- Tensiomètre
- Chariot d'urgence disponible et vérifié

Jeûne 4h avant pour les solides et 2h avant pour les liquides

Instauration d'une ambiance calme dans la salle de soins ou la chambre afin de prévenir le risque de dysphorie

Réalisation du soin :

1/ La personne qui administre la kétamine ne doit pas être celle qui réalise le soin potentiellement douloureux (IADE, médecin anesthésiste ou médecin sénior formé)

2/ Mise en place du MEOPA (CLUD 03)

3/ Mise en place d'une voie veineuse indispensable et injection lente

4/ Choisir la présentation kétamine en ampoule de 50 mg pour 5 ml

5/ Ramener 1ml=10mg de kétamine à 10 ml avec NaCl 0,9% (1ml=1mg)

6/ Posologie : 0,5mg/kg en IVD lent (délai d'action 2 à 3 minutes)

Des réinjections de bolus supplémentaires de 0,5 mg/kg sont possibles sans dépasser 2mg/kg (dose correspondant à une sédation vigile).

7/ Noter dans le dossier patient : le nom, la forme galénique, la voie d'administration et la posologie de kétamine administrée

Surveillance pendant et après l'injection :

Surveillance continue du patient pendant le soin et jusqu'à 2h après la dernière dose injectée :

fréquence cardiaque avec oxymètre de pouls (risque de tachycardie)

tension artérielle toutes les 10 minutes pendant le soin (risque d'hypertension artérielle) et toutes les 30 minutes

fréquence respiratoire visuelle et saturation en oxygène en continue

score de sédation :

0 : patient bien réveillé

1 : patient somnolent mais facilement éveillable par stimulation verbale

2 : patient somnolent mais éveillable par stimulation physique

Protocole d'utilisation de kétamine en pédiatrie - CLUD 46 - version 1 -
date de diffusion Intranet 18-05-12

3/5

3 : patient difficilement éveillable

Surveillance de la survenue d'effets secondaires

Les manifestations indésirables les plus fréquentes aux faibles doses (cadre de l'analgésie) sont les manifestations neuropsychiques : elles sont aggravées par des stimulations auditives, visuelles et tactiles et cessent généralement dans l'heure qui suit l'injection. En cas de questionnement sur l'état clinique du patient, prévenir le médecin qui pourra être amené à prescrire une titration de benzodiazépines.

Surveillance de l'efficacité antalgique : EVA, EN, échelle des visages, hétéro évaluation

- Aptitude à la rue envisageable après avis médical à la 4^{ème} heure

Critères de sortie :

- reprise des activités habituelles
- pression artérielle normale
- reprise des boissons 1h après
- reprise de l'alimentation sans nausées ni vomissements 2h après

Sortie possible 4h après sur avis médical.

Conduite à tenir en cas de surdosage :

- pas d'antidote
- maintien d'une ventilation spontanée
- photo-phonophobie : laisser le patient dans le noir et au calme
- risque de réveil agité : surveillance.

Badge patient	 Hôpitaux de Toulouse Comité de lutte contre la douleur	Badge UA
---------------	--	----------

Résumé du protocole d'injection de kétamine en pédiatrie

→ **Indications :**

Chez l'enfant pour la réalisation d'actes douloureux de courte durée.

→ **Rechercher des contre-indications absolues :**

- enfant âgé de moins de 3 mois
- enfant psychotique (suspicion ou diagnostic)
- hypersensibilité au produit

→ **Recherche des contre-indications relatives :** enfant de 3 à 12 mois, acte impliquant une stimulation du pharynx postérieur (risque de laryngospasme), voies aériennes instables ou potentiellement obstruées (macroglossie, chirurgie trachéale, sténose trachéale), infection des voies aériennes, maladie cardio-vasculaire, traumatisme crânien avec perte de connaissance, hypertension intracrânienne, glaucome, traumatisme du globe, porphyrie, maladie thyroïdienne

→ **En l'absence de contre-indications :**

Prémédication (produit) réalisée à (heure) par

Réalisation du soin :

- 1/ La personne qui administre la kétamine ne doit pas être celle qui réalise le soin potentiellement douloureux (IADE, médecin anesthésiste ou médecin sénior formé)
- 2/ Mise en place du MEOPA (CLUD 03)
- 3/ Mise en place d'une voie veineuse indispensable et injection lente
- 4/ Choisir la présentation kétamine en ampoule de 50 mg pour 5 ml
- 5/ Ramener 1ml=10mg de kétamine à 10 ml avec NaCl 0,9% (1ml=1mg)
- 6/ Posologie : 0,5mg/kg en IVD lent (délai d'action 2 à 3 minutes)

Injection de kétamine réalisée à (heure) par

Dose :

→ **Protocoles associés :**

Protocole MEOPA CLUD 03

→ **Surveillance :** surveillance fréquence cardiaque, pression artérielle, fréquence respiratoire, score de sédation, effets indésirables, efficacité antalgique.

Sortie possible 4h après sur avis médical.

Annexe 12 : Extrait du protocole d'utilisation des médicaments antalgiques en pédiatrie

Spécialités / Présentations	T max	AMM	Posologie - Mode d'administration - Remarques
PALIER 3			
Morphine à libération immédiate			
ACTISKENAN gél. 5, 10, 20mg ORAMORPH 20mg/ml sol buvable en gouttes fl 20 ml		> 6 mois	Pas de dose maximale tant que les effets indésirables sont contrôlés Posologie per os/ IV : multiplier par 3 <u>Voir protocole titration chez le patient naïf de morphiniques CLUD 16 :</u> dose initiale de charge 0,1 à 0,2 mg/kg, à réévaluer à 1h < 6 ans : ouvrir la gélule ou utiliser le sirop <u>Antidote : voir protocole naloxone CLUD 07</u>
MORPHINE sol. inj. 1mg/1ml (néonate) 10mg/10ml ampoule 50mg/50ml flacon			Pas de dose maximale tant que les effets indésirables sont contrôlés Relais IV/per os : pour avoir la posologie per os, multiplier la posologie IV par 3 <u>Utilisation de la morphine en PCA (protocole CLUD 35) :</u> - bolus seul : 0,01 à 0,03 mg/kg, période réfractaire : 7 à 15 mn - bolus + perfusion continue : 0,01 à 0,03 mg/kg, période réfractaire : 7 à 15 mn + débit de base 0,5 à 1 mg/h, dose maximale totale de 1 à 2 mg/kg/j <u>Titration initiale possible chez le patient naïf de morphine (protocole CLUD 16) :</u> dose de charge initiale : 0,05 à 0,1 mg/kg, évaluation à 15 mn, puis réinjections de 0,1 mg/kg toutes les 5 mn si EVA>3 Adaptation des doses en fonction de l'évaluation toutes les 6 à 8 heures : - augmentation du débit de perfusion continue si fond douloureux permanent : par palier de 30% - augmentation de la dose du bolus (par palier de 50%) s'il est insuffisant à soulager une douleur incidente <u>Antidote : voir protocole naloxone CLUD 07</u>
Morphine à libération prolongée (assurer une couverture antalgique pendant le délai d'action)			
SKENAN LP gélule 10, 30, 60, 100, 200 mg	2-4h	> 6 mois	Posologie initiale : 1 mg/kg/j en 2 prises (intervalle 12h), à adapter en fonction de l'efficacité et de la tolérance Pas de dose maximale tant que les effets indésirables sont contrôlés La gélule peut être ouverte et son contenu mélangé aux aliments ou passé par sonde gastrique <u>Antidote : voir protocole naloxone CLUD 07</u>

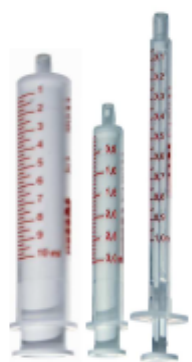
Annexe 13 : Document d'information sur la sécurité d'emploi du KEPPRA® 100 mg/mL en solution buvable chez l'enfant



Information sur la sécurité d'emploi du KEPPRA® 100 mg/ml en solution buvable chez l'enfant

Code doc : Version : 1
 Rédigé par : Mouls M
 Modifié par : Viard C
 Validé par : Vié M
 Date d'application :
 Usage : Interne
 Destinataire : Cadre, IDE, Neuro-chirurgie

KEPPRA® (lévétiracétam) : Solution buvable à 100 mg/ml
 1 seule concentration mais plusieurs conditionnements :
 - 2 flacons (300 et 150 ml)
 - 3 seringues doseuses (10, 3 et 1 ml)



Risque de confusion de dose

Flacon de 300ml+seringue de 10ml : enfant >4ans, adolescent et adulte
 Flacon de 150ml+seringue de 3ml: 6 mois à 4 ans
 Flacon de 150ml+seringue de 1ml : 1 à 6 mois



1 seule référence à utiliser chez l'enfant : le flacon à 150ml



1 dispositif d'administration standardisé pour toutes les formes buvables en pédiatrie : le bouchon adaptateur et les seringues pour administration entérale

1 seringue par administration



Code Magh2 : Bouchon : 546854,
 1 cc: 88471, 10 cc 88472, 20cc: 88647

Posologies : Enfant > 50 kg : 250 à 1500 mg x 2/j
 soit 2,5 à 15ml x 2/j
 Enfant <50 kg : 10 à 30 mg/kg x 2/j
 soit 0,1 à 0,3 ml/kg x 2/j
 Nourrisson : 1 à 6 mois : 7 à 21 mg/kg x 2/j
 soit 0.07 à 0.21 ml/kg x 2/j
 Exemple : pour un enfant de 6kg :
 Dose initiale à 10mg/kg
 soit 60 mg = 0,6 ml x 2/j

1ml de solution = 100mg de KEPPRA®

SERMENT DE GALIEN

Je jure, en présence des maîtres de la Faculté, des conseillers de l'ordre des Pharmaciens et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque.

