

UNIVERSITÉ DE GENÈVE
Section des Sciences Pharmaceutiques

FACULTÉ DES SCIENCES
Professeur Farshid Sadeghipour

UNIVERSITÉ DE LAUSANNE
Service de Néonatalogie

FACULTÉ DE BIOLOGIE ET DE MÉDECINE
Professeur Jean-François Tolsa

Évaluation du processus médicamenteux et mise en place de mesures pour améliorer et sécuriser l'emploi des médicaments chez les nouveau-nés hospitalisés

THÈSE

Présentée à la Faculté des Sciences de l'Université de Genève pour obtenir le grade
de Docteur ès sciences, mention sciences pharmaceutiques

Par

David Palmero

d' Espagne

Lausanne

Atelier de reprographie du Centre Hospitalier Universitaire Vaudois

2017

« La pire erreur n'est pas dans l'échec mais dans l'incapacité de dominer l'échec »

(François Mitterrand)

Remerciements

Ce travail de thèse n'aurait pas été possible sans le soutien et la collaboration de nombreuses personnes.

J'aimerais tout d'abord remercier mes directeurs de thèse, les Professeurs Farshid Sadeghipour, Pharmacien chef du Service de Pharmacie du CHUV, et Jean-François Tolsa, Médecin chef du Service de Néonatalogie du CHUV et Chef du Département Femme-Mère-Enfant, pour leur confiance, leur collaboration et surtout leur soutien tout au long de ce travail de thèse. Avoir pu mener ce projet dans un service si spécial comme le Service de Néonatalogie est une chance et une expérience unique.

Je tiens aussi à remercier chaleureusement le Professeur André Pannatier, ancien Pharmacien Chef du Service de Pharmacie du CHUV, qui a été initialement mon Directeur de thèse et qui, malgré son départ à la retraite et son activité de vigneron émérite, a toujours été présent et m'a toujours soutenu et suivi jusqu'à l'aboutissement de ce travail.

Un grand merci au Dr Ermindo Di Paolo pour sa « plus que » supervision de cette thèse et ses précieux conseils qui ont beaucoup contribué à la qualité de ce travail.

Je tiens à remercier la Dre Lina Berger pour son soutien et ses conseils pour la partie analytique de ce travail. Ses connaissances et son expérience m'ont été très précieux. Des portes ont été ouvertes durant ce travail et je me réjouis de pouvoir poursuivre ces recherches et cette collaboration. Merci à Brigitte Reuge pour son soutien technique et sa disponibilité à tout moment pour les analyses au laboratoire.

Un grand merci aussi au Dr Hugues Henri pour sa disponibilité, son temps et la mise à disposition de ses équipements analytiques ainsi qu'Émilienne Chavan et Alexandre Beguin pour leur contribution dans la réalisation de l'étude de stabilité sur l'alprostadil.

Ce travail de thèse n'aurait pas pu se faire sans le soutien de ma référente infirmière, Corinne Stadelmann, que je remercie chaleureusement pour son aide pour les relevés statistiques d'hospitalisation et les analyses des événements critiques indésirables médicamenteux. Merci également à la Dre Lydie Beauport et Anne Pittet pour leur collaboration dans la création de la nouvelle feuille de prescription pour les unités des soins intensifs et des soins intermédiaires du Service de Néonatalogie.

Merci aussi à Pierluigi Ballabeni et Jérôme Pasquier pour leur soutien statistique lors des différentes études réalisées.

Je remercie chaleureusement tous les collaborateurs du Service de Néonatalogie pour leur accueil toujours très amical et souriant ainsi que pour leur participation toujours volontaire et sans faille aux différentes études qui ont été menées durant ce travail de thèse.

Mes remerciements vont aussi aux Professeurs Sonia Prot-Labarthe, Pascal Bonnabry et Riccardo Pfister pour avoir accepté de faire partie du jury de cette thèse.

Je tiens à remercier naturellement tous mes collègues du Service de Pharmacie du CHUV pour leur collaboration et tout particulièrement mes collègues de l'unité d'assistance pharmaceutique, Pierre, Nancy, Christel, Isabella, Mapi et Stéphanie que j'ai le plaisir de côtoyer tous les jours. J'aimerais aussi adresser un grand merci à mes collègues « voisins » Carole et Anne avec qui j'ai eu la chance de partager mon bureau et avec qui j'ai partagé beaucoup de rires et de bons moments.

Enfin, je n'aurais pas pu faire tout ce parcours sans le soutien et l'amour inconditionnel de ma famille. Je remercie du fond du cœur mes parents, Rosi et Fernando pour tout ce qu'ils ont fait pour moi. Merci aussi à mon frère Ivàn pour sa compagnie et sa bonne humeur toujours contagieuse.

Merci à toi Marie-Jo pour ta présence tous les jours à mes côtés depuis 16 ans déjà ! Merci pour tes conseils, tes encouragements et ta patience.

Gracias a mí solete Victoria que quiero tanto. Tu illumines notre vie !

Sommaire

Avant-propos.....	11
Abréviations.....	15
Chapitre I : Introduction générale.....	17
1.1 Introduction.....	19
1.2 Le nouveau-né.....	20
1.2.1 La néonatalogie	20
1.2.2 La pharmacocinétique chez le nouveau-né	22
1.2.3 La pharmacodynamie chez le nouveau-né.....	25
1.2.4 Le médicament et l'enfant	25
1.2.5 Les unités de soins intensifs néonataux en Suisse.....	28
1.2.6 Le Service de Néonatalogie du CHUV	29
1.3 Les erreurs médicamenteuses.....	30
1.3.1 Définitions	30
1.3.2 Historique des erreurs médicamenteuses dans la recherche	33
1.3.3 Processus du circuit médicamenteux	35
1.3.4 Etiologie des erreurs médicamenteuses.....	37
1.3.5 Fréquence des erreurs médicamenteuses	40
1.3.5.1 Généralités	40
1.3.5.2 Les erreurs médicamenteuses en pédiatrie	42
1.3.5.3 Les erreurs médicamenteuses en néonatalogie	42
1.3.5.4 Erreurs de prescription	44
1.3.5.5 Erreurs de préparation.....	45
1.3.5.6 Erreurs d'administration.....	45
1.3.6 Détection des erreurs médicamenteuses	46
1.3.7 Classification des erreurs médicamenteuses	48
1.3.8 Recueil des erreurs médicamenteuses	49
1.3.9 Aspects juridiques.....	51
1.4 Prévention des erreurs médicamenteuses et mesures d'amélioration.....	53
1.4.1 Généralités	53
1.4.2 Pharmaciens cliniciens.....	55
1.4.3 Système de prescription informatisée (CPOE)	56
1.4.4 Système de soutien clinique d'aide à la prescription	57

1.4.5 Enseignement cadré aux médecins et infirmiers	57
1.4.6 Système d'armoires automatiques de dispensation des médicaments.....	58
1.4.7 Code-barres pour l'administration des médicaments.....	58
1.4.8 Smart-pump	59
1.5 Conclusion.....	60
1.6 Références	61
Chapitre II: Résumé de thèse.....	73
2.1 Objectifs généraux.....	75
2.2 État des lieux des erreurs médicamenteuses dans le Service de Néonatalogie.....	77
2.3 Comparaison entre déclaration spontanée anonyme et observation directe pour l'identification des erreurs médicamenteuses et des facteurs de risque chez le nouveau-né.....	83
2.4 Introduction d'une feuille de prescription préformatée accompagnée d'un cours éducatif pour diminuer les erreurs de prescription chez le nouveau-né.....	89
2.5 Stabilité des solutions de prostaglandine E1 conditionnées dans des seringues en polypropylène pour une administration intraveineuse en continue chez les nouveau-nés.....	97
2.6 Étude de la variation du pH des solutions de morphine et de glucose 10% conditionnées dans différents modèles de seringues.....	103
Chapitre III: Études et articles de thèse.....	109
3.1 États des lieux des erreurs médicamenteuses dans le Service de Néonatalogie	111
3.2 Incident reports versus direct observation to identify medication errors and risk factors in newborns	125
3.3 Introduction d'une feuille de prescription préformatée accompagnée d'un cours éducatif pour diminuer les erreurs de prescription chez le nouveau-né	141
3.4 Stability of prostaglandin E ₁ solutions stored in polypropylene syringes for continuous intravenous administration to newborns.....	151
3.5 Étude de la variation du pH des solutions de morphine et de glucose 10% conditionnées dans différents modèles de seringues.....	177
Chapitre IV : Conclusion et perspectives	189
4.1 Conclusion.....	190
4.2 Perspectives	193
4.2.1 Prescription informatisée.....	193
4.2.2 Évaluation de la fréquence des erreurs de préparation et d'administration avant et après la mise en place des perfusions continues sur 48 heures.	193
4.2.3 Évaluation pharmacoéconomique des perfusions de médicaments sur 48 heures.	194
4.2.4 Compléter les données de stabilité des perfusions des médicaments administrés en continu sur 48 heures	194

4.2.5 Standardisation des concentrations de médicaments, CIVAS et implémentation de code-barres pour diminuer les erreurs de préparation et d'administration.....	195
4.2.6 Evaluation de la continuité des soins des nouveau-nés	195
4.2.7 Identification des produits relargués par les dispositifs médicaux.....	196
4.3 Références	197
Annexes.....	199

Avant-propos

Cette thèse de doctorat portant sur l'évaluation du processus médicamenteux et la mise en place de mesures pour améliorer et sécuriser l'emploi des médicaments chez le nouveau-né hospitalisé a été réalisée au sein des services de pharmacie et de néonatalogie du Centre Hospitalier Universitaire Vaudois (CHUV).

Le **chapitre 1** du présent manuscrit introduit la problématique de la iatrogénie médicamenteuse dans l'environnement hospitalier dans une perspective centrée sur le nouveau-né.

Le **chapitre 2** expose de manière résumée les objectifs ainsi que les différentes études qui ont été réalisées dans le cadre de ce travail de thèse.

Le **chapitre 3**, quant à lui expose de manière détaillée les travaux réalisés qui font l'objet de publications dans divers journaux scientifiques.

Le **chapitre 4** conclut ce travail de thèse et présente les perspectives d'études visant à poursuivre l'amélioration et la sécurisation de l'emploi des médicaments chez le nouveau-né hospitalisé.

Les études réalisées dans le cadre de ce travail de thèse et qui sont présentées dans le chapitre 3 du présent manuscrit ont été publiées dans des journaux internationaux ou sont en voie de l'être.

Publications :

Palmero D., Di Paolo E.R., Beauport L., Pannatier A., Tolsa J.-F. *A bundle with a preformatted medical order sheet and an introductory course to reduce prescription errors in neonates.* Eur J Pediatr. 2016 Jan ;175(1) :113-9.

Palmero D., Chavan E., Berger-Gryllaki M., Tolsa J.-F., Di Paolo E.R., Pannatier A., Henry H., Sadeghipour F. *Stability of prostaglandin E1 solutions stored in polypropylene syringes for continuous intravenous administration to newborns.* (sous presse dans *European Journal of Hospital Pharmacy*).

Palmero D., Di Paolo E.R., Stadelmann C., Pannatier A., Tolsa J.-F., Sadeghipour F. *Incident reports versus direct observation to identify medication errors and risk factors in newborns. (soumis à International Journal of Clinical Pharmacy).*

Publications dans le domaine de la iatrogénie médicamenteuse néonatale en complément de ce travail de thèse :

Fischer C.J., Stadelmann C., **Palmero D.**, M'Madi F., Tolsa J.-F. *Sources d'exposition aux phtalates dans une unité de soins néonatales.* Arch Ped 22(2) Déc 2015, 203-210.

Fischer C.J., Bickle Graz M., Muehlethaler V., **Palmero D.**, Stadelmann C., M'Madi F., Tolsa J.-F. *Exposition aux phtalates dans les services de néonatalogie.* Paediatrica 25(1) 2014, 23-25.

Fischer C.J., Bickle Graz M., Muehlethaler V., **Palmero D.**, Stadelmann C., Tolsa J.-F. *Phtalates chez les nouveau-nés hospitalisés : quels dangers ?* Cahiers de la puéricultrice n°270 Oct 2013 30-32.

Fischer C.J., Bickle Graz M., Muehlethaler V., **Palmero D.**, Tolsa J.-F. *Phthalates in the NICU : Is it safe ?* J Paediatr Child Health. 2013 Sep ;49(9) :E413-9

Abstracts - Posters :

Palmero D., Berger-Gryllaki M., Sadeghipour F. *Impact of syringes type on pH variation of drug solutions stored for intravenous continuous infusion.* 22nd Congress of the EAHP, March 22-24 2017, Cannes.

Chavan E., **Palmero D.**, Berger-Gryllaki M., Henry H., Sadeghipour F. *Développement et validation d'une méthode LC-MS indicatrice de stabilité de solutions de prostaglandine E1.* 2^{ème} Congrès suisse des pharmaciens. 3-5 novembre 2014, Interlaken.

Palmero D., Chavan E., Berger-Gryllaki M., Henry H., Sadeghipour F. *Étude de la stabilité physico-chimique de solutions de prostaglandine E1 à 48 et 72 h.* 2^{ème} Congrès suisse des pharmaciens. 3-5 novembre 2014, Interlaken.

Palmero D., Di Paolo E.R., Tolsa J.-F., Pannatier A. *Introducing a preformatted medical order sheet and a course to decrease prescription errors in newborns.* 19th Congress of the EAHP, March 26-28 2014, Barcelone.

Palmero D., Di Paolo E.R., Tolsa J.-F., Pannatier A. *Drug utilisation in a neonatal intensive care unit of a swiss university hospital*. 40th ESCP Symposium on Clinical Pharmacy, October 19-21 2011, Dublin.

Abstracts - Posters dans le domaine de la iatrogénie médicamenteuse néonatale en complément de ce travail de thèse :

Angelstorf I., Berger-Gryllaki M., **Palmero D.**, Fischer-Fumeaux C., Sadeghipour F. *Evaluation of the quality of the parenteral nutrition prepared at the neonatal unit*. 21st Congress of the EAHP, March 16-18 2016, Vienne.

Angelstorf I., Berger-Gryllaki M., **Palmero D.**, Fischer-Fumeaux C., Sadeghipour F. *Évaluation de la qualité des fabrications de nutriments parentéraux préparés dans un service de néonatalogie*. Journées francophones de nutrition, 9-11 décembre 2015, Marseille.

Angelstorf I., Berger-Gryllaki M., **Palmero D.**, Fischer-Fumeaux C., Sadeghipour F. *Comparaison de la qualité des fabrications de nutriments parentéraux préparés dans le service de néonatalogie ou à la pharmacie*. Congrès de la GSASA, 26-27 novembre 2015, Zurich.

Abréviations

AEM : Agence Européenne du Médicament

AMDEC : Analyse des modes de défaillance, de leurs effets et de leurs criticités

CHUV : Centre hospitalier universitaire vaudois

CPOE : Computerized physician order entry

CYP : Cytochromes P450

DMCP : Département médico-chirurgical de pédiatrie

EPPI : Eau pour préparation injectable

FDA : Food and Drug Administration

FDAAA : Food and Drug Administration Amendments Act

i.v. : Intraveineux

LC-HRMS : Chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse à haute résolution

LPT_h : Loi fédérale sur les produits thérapeutiques

NCC MERP : National Coordinating Council for Medication Error Reporting and Prevention

OMéd : Ordonnance sur les médicaments

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PGE₁ : Prostaglandine E₁

PGA₁ : Prostaglandine A₁

ProGREI : Programme de gestion des risques et des événements indésirables

Rs : Résolution

STR : Seringue transparente

STE : Seringue teintée

STE1 : Seringue teintée fabricant 1

STE2 : Seringue teintée fabricant 2

USI : Unité de soins intensifs

USIN : Unité de soins intensifs néonataux

UV-VIS : Ultraviolet-visible

Chapitre I

Introduction générale

1.1 Introduction

Du fait de ses conséquences pouvant s'avérer dramatiques, la iatrogénie, décrite comme tout événement délétère qui est créé ou provoqué par un acte de soin (1), constitue un sujet de préoccupation permanent chez le nouveau-né, et par conséquent en médecine néonatale. Au cours de ces deux derniers siècles, celle-ci a connu de nombreux événements iatrogènes notables ayant conduit à des lésions graves, voire au décès de nouveau-nés. Ainsi, en 1930, de nombreux nouveau-nés décédèrent à cause d'un réglage trop bas de la température des incubateurs. Dix ans plus tard, de nombreux nouveau-nés souffrirent de rétinopathies suite à une exposition excessive à l'oxygène durant la ventilation. Dans les années cinquante, des surdosages en vitamine K et de sulfisoxazole chez les nouveau-nés ont provoqué des ictères nucléaires, tandis que ceux qui avaient été surexposés au chloramphénicol développèrent le syndrome du bébé gris. Les années soixante, furent marquées par le fléau du thalidomide, médicaments prescrits à la femme enceinte pour soulager les nausées de la grossesse, qui provoqua des malformations des jambes et des bras de milliers de fœtus exposés *in-utéro*. Plus récemment, dans les années nonante, l'administration systémique postnatale de corticoïdes pour prévenir ou traiter la dysplasie bronchopulmonaire chez le nouveau-né prématuré ou de très petit poids de naissance fut associée à un risque accru de paralysie cérébrale (2, 3).

L'objectif d'une thérapie médicamenteuse est d'atteindre les résultats thérapeutiques définis permettant d'améliorer la qualité de vie du patient tout en minimisant les risques (4). Le processus médicamenteux est cependant un processus complexe composé d'une succession d'étapes sensibles où interviennent différents professionnels de soins et où le risque d'erreurs est présent tout au long de la chaîne.

La iatrogénie médicamenteuse représente un fardeau et une préoccupation importante pour le système de soins car les conséquences peuvent être multidimensionnelles. Selon la *Harvard Medical Practice Study* et la *Health Cost and Utilization Project Study*, 3.7% de la totalité des patients hospitalisés seraient concernés par les erreurs médicales. D'après ces mêmes études, entre 1.4% et 1.9% des nouveau-nés admis à l'hôpital seraient victimes d'une erreur médicale (5, 6) parmi lesquelles celles liées à l'usage des médicaments représenteraient la principale source d'erreurs observée dans la population néonatale (7-10).

En fonction de leur gravité, les erreurs médicamenteuses peuvent impacter de manière plus ou moins importante la santé physique et/ou psychique des personnes affectées mais aussi des soignants, altérer la confiance des patients et de leurs familles vis-à-vis du système de

soins, prolonger les séjours d'hospitalisation (11, 12) et engendrer des coûts supplémentaires (13-17). Johnson et al. (18) ont estimé que le coût annuel des événements indésirables médicamenteux aux Etats-Unis était compris entre 30.1 et 136.8 milliards de dollars.

Les conséquences des erreurs médicamenteuses peuvent être très graves chez l'adulte mais elles peuvent être encore plus désastreuses chez le nouveau-né. Les unités de soins intensifs néonataux (USIN) sont des environnements où sont pratiqués des actes médicaux complexes au sein d'une population très vulnérable et où le risque d'erreurs médicamenteuses est bien réel (19).

Cette étude portant sur l'évaluation de la iatrogénie médicamenteuse chez le nouveau-né hospitalisé dans le Service de Néonatalogie du CHUV s'intègre dans le cadre d'un travail de thèse en sciences pharmaceutiques mais il a surtout été motivé par un sentiment du devoir éthique d'améliorer la sécurité d'emploi des médicaments au sein de cette population particulièrement fragile.

1.2 Le nouveau-né

1.2.1 La néonatalogie

La néonatalogie est la discipline de la médecine qui traite les pathologies des nouveau-nés depuis leur naissance jusqu'à 28 jours de vie ou leur 44^{ème} semaine d'âge gestationnel. Cette spécialité inclut également la prise en charge des enfants de petit poids de naissance et des prématurés.

Au cours des 150 dernières années, des changements spectaculaires ont été enregistrés dans la mortalité et la morbidité néonatales et infantiles. La seconde moitié du 20^{ème} siècle a notamment connu une explosion de nouveaux concepts et technologies en périnatologie et en néonatalogie. La pratique actuelle de la médecine du nouveau-né est le résultat d'importantes réalisations récentes ainsi que de maladroites médicales (20). Avant la fin du 19^{ème} siècle, il n'y avait pas d'institutions dédiées aux soins des nourrissons et les taux de mortalité atteignaient 85% à 95% (21). Au 19^{ème} siècle, l'industrialisation et l'emploi des femmes dans les usines ont contribué à l'augmentation de l'usage de l'alimentation artificielle

et à l'abandon des enfants. Cette évolution a conduit au développement des orphelinats et a engendré la plus forte mortalité infantile jamais enregistrée. En 1878, l'obstétricien parisien Stéphane Tarnier a développé l'un des premiers incubateurs chauffés : la couveuse Tarnier-Martin (cf. figure 1). Ce dispositif a permis de diminuer la mortalité des nouveau-nés de moins de 2'000 g de 66% à 38%. Dans les années 1930 l'amélioration des protocoles de soins infirmiers, notamment l'hygiène et l'utilisation du lait maternel a permis de diminuer l'incidence des infections et des diarrhées. En 1934, Julius Hess développa un caisson à oxygène qui permit de traiter les détresses respiratoires. Ce fut le début de l'utilisation de l'oxygène en tant qu'agent pharmacologique. Celui-ci était par ailleurs souvent associé à un autre stimulant alcoolique, le brandy. La période entre les années 1930 et 1950 fut marquée par la croissance des naissances en milieu hospitalier, l'évolution des diagnostics de maladies infectieuses congénitales et des traitements anti-infectieux. Cependant, avant les années 1950, peu d'efforts scientifiques ont été entrepris dans la compréhension des pathologies du prématuré et du nouveau-né sévèrement malade.

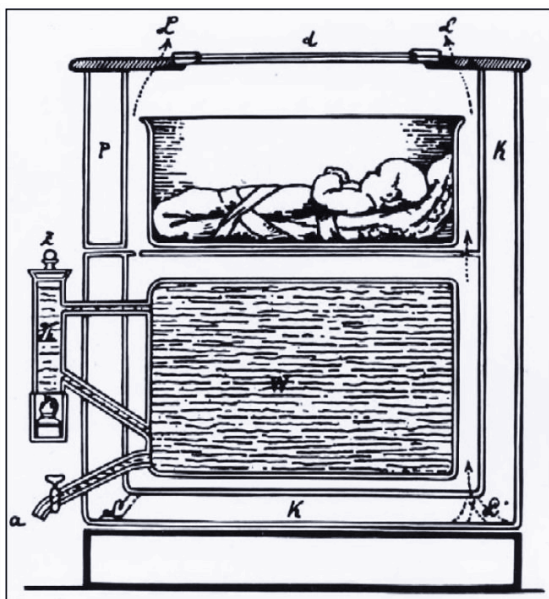


Figure 1 : Couveuse Tarnier-Martin (repris de Lussy et al. (20))

La néonatalogie et plus particulièrement les soins intensifs dédiés aux nouveau-nés est une spécialité relativement récente puisqu'apparue au début des années soixante, d'abord en

Afrique du Sud puis aux Etats-Unis d'Amérique. Le Dr Alexander Schaeffer fut le premier à introduire les termes *néonatalogie* et *néonatalogue* dans son manuel de référence « *Diseases of the Newborn* » (22) en 1960 (20).

A la naissance, le nouveau-né est catégorisé en fonction de son âge gestationnel et de son poids de naissance. Ainsi, un nouveau-né est considéré « à terme » s'il naît à partir de la 37^{ème} semaine de gestation révolue et prématuré s'il naît avant la 37^{ème} semaine de gestation révolue. Le nouveau-né prématuré est catégorisé comme (23) :

- Prématuré extrême, s'il naît avant la 28^{ème} semaine de gestation ;
- Grand prématuré, s'il naît entre la 28^{ème} et la 32^{ème} semaine de gestation ;
- Prématuré tardif, s'il naît entre la 32^{ème} et la 37^{ème} semaine de gestation.

Les catégories de poids de naissance reconnues par les principaux centres de néonatalogie suisses sont les suivantes:

- Poids normal de naissance, de 2'500 à 3'999 g ;
- Petit poids de naissance, de 1'500 à 2'499 g ;
- Très petit poids de naissance, de 1'000 à 1'499 g ;
- Poids de naissance extrême <1'000 g

1.2.2 La pharmacocinétique chez le nouveau-né

Avant d'initier une pharmacothérapie chez l'enfant, il est capital de bien comprendre qu'un enfant ne peut pas être assimilé à un adulte en miniature et qu'un nouveau-né, et encore moins un prématuré, ne peut pas être considéré comme un enfant en miniature. La pharmacocinétique à la naissance diffère considérablement de celle de l'enfant plus âgé et de l'adulte de par l'immaturité physiologique liée à l'absorption, la distribution, la métabolisation et à l'élimination des médicaments.

L'**absorption** orale des médicaments chez le nouveau-né varie de celle des enfants plus âgés et de celle des adultes par des différences dans la physiologie gastro-intestinale. Pendant la période néonatale, le pH gastrique est >4 car la production d'acide et le volume total des sécrétions gastriques sont limités. Par conséquent, chez le nouveau-né, la biodisponibilité des principes actifs sensibles à l'acidité est augmentée (24). La vidange gastrique est également ralentie chez le nouveau-né (25). Elle rejoint la fréquence adulte vers l'âge de 6 à 8 mois (26). Dès lors, après l'administration orale d'un médicament, le pic

de concentration plasmatique sera atteint plus tardivement chez le nouveau-né en comparaison avec un enfant plus âgé ou un adulte. L'absorption de médicaments à travers la peau du nouveau-né peut engendrer des effets indésirables sévères car la peau du nouveau-né, et plus encore celle du prématuré, est très perméable en raison du manque de kératinisation de sa couche cornée de l'épiderme externe. Cette couche est la principale barrière dans l'absorption cutanée de substances au même titre qu'elle prévient la perte d'eau à travers l'épiderme. En plus de cette immaturité de la peau, le nouveau-né a un ratio entre la surface corporelle totale et le poids corporel total plus élevé que chez l'adulte. Ceci peut se traduire par des toxicités systémiques des médicaments administrés par voie topique avec le risque de survenue d'événements médicamenteux potentiellement mortels (27).

La **distribution** des médicaments dans l'organisme dépend, d'une part, des propriétés physico-chimiques du principe actif et de sa formulation (masse moléculaire, type de sel, pH, lipophilie), et, d'autre part, de l'état physiologique du patient. La distribution des médicaments peut être modifiée selon les âges en raison des différences de composition corporelle. À la naissance, le volume d'eau corporelle total représente 75% du poids corporel du nouveau-né, pour diminuer à 60% chez l'enfant âgé d'un an et chez l'adulte. Le volume de liquide extracellulaire compte pour 44% du poids corporel du nouveau-né, alors qu'il ne représente plus que 26% chez le nourrisson d'un an et 20% chez l'adulte. Ces différences de composition impactent le volume de distribution des médicaments hydrophiles en fonction des âges. Les médicaments hydrophiles, comme par exemple les antibiotiques aminoglycosides, ont un volume de distribution beaucoup plus grand chez le nouveau-né que chez l'adulte (27, 28). La proportion de tissu gras représente 12% du poids corporel à la naissance. Elle augmente à 24% à six mois de vie puis à 30% à un an (29). La liaison non spécifique des médicaments aux protéines plasmatiques, notamment l'albumine, est également un facteur important intervenant dans la distribution des médicaments. L'albuminémie étant plus basse chez l'enfant, sa capacité de liaison aux protéines plasmatiques est donc réduite par rapport à celle de l'adulte. Les médicaments avec une forte affinité de liaison pour l'albumine ou pour d'autres protéines plasmatiques auront une concentration libre plus importante dans le sang, un volume de distribution plus important ainsi qu'une demi-vie prolongée chez le nouveau-né ou le nourrisson en comparaison à l'adulte. Cette particularité peut avoir pour conséquence une augmentation de l'exposition du médicament avec un risque d'effets toxiques plus marqués. Certains médicaments fortement liés aux protéines plasmatiques, tel que la ceftriaxone, peuvent déplacer d'autres substances comme la bilirubine de son site de liaison aux protéines plasmatiques. Dans la pratique, ces

médicaments sont contre-indiqués chez le nouveau-né à cause du risque d'hyperbilirubinémie et d'ictère nucléaire (27).

La **métabolisation** des médicaments chez le nouveau-né et le petit enfant, comme chez l'adulte, est effectuée par des réactions d'oxydo-réduction de phase I faisant intervenir les cytochromes P450 (CYP) et les réactions de phase II, dites de conjugaison. La capacité de métabolisation des médicaments chez le nouveau-né et le petit enfant est diminuée en comparaison à celle de l'enfant plus âgé, l'adolescent et l'adulte car l'expression de certains CYP ou leur zénith d'activité enzymatique surviennent seulement après quelques mois de vie (CYP2C9), voire quelques années (CYP2C19). Ainsi, le CYP3A7, l'isoforme CYP prédominante dans le foie fœtal, protège le fœtus en détoxifiant la déhydroépiandrostérone sulfate (30) et d'autres dérivés de l'acide rétinoïque potentiellement tératogènes (31). Son pic d'expression survient peu de temps après la naissance et diminue rapidement jusqu'à ce qu'il soit indétectable chez la plupart des adultes (32). L'expression des différentes isoformes de CYP est très variable après la naissance. Ainsi, l'activité du CYP2E1 augmente déjà quelques heures après la naissance (33), et celle du CYP2D6 devient détectable peu de temps après (34) mais son activité reste faible durant la petite enfance (27). Les CYP3A4, CYP2C9 et CYP2C19 apparaissent au cours de la première semaine de vie (32, 35), alors que le CYP1A2 est le dernier CYP hépatique à apparaître dès un à trois mois de vie (36). Le CYP1A2 inexistant à la naissance est fortement exprimé durant la petite enfance pour ensuite diminuer aux valeurs adultes à l'adolescence. Les enfants âgés de deux à dix ans auront ainsi besoin d'une dose 50% plus haute que celle de l'adulte pour les médicaments fortement métabolisés par le CYP1A2. L'ontogénie des réactions de phase II est quant à elle moins bien établie (37). En revanche, il est connu que les réactions de phase II sont moins développées à la naissance et durant le premier mois de vie. Ce n'est pas avant l'âge de deux à quatre ans que les niveaux d'activité de la glucuronosyl-transférase atteignent ceux de l'adulte (27).

La capacité d'**élimination** rénale des médicaments dépend de la maturation ainsi que de l'état fonctionnel des reins. La maturation de la fonction rénale est un processus dynamique qui commence à l'état fœtal et se termine dans la petite enfance. Le taux de filtration glomérulaire augmente rapidement pendant les deux premières semaines de vie, puis de façon régulière jusqu'à ce que les valeurs adultes soient atteintes entre huit et douze mois. De même, la sécrétion tubulaire est immature à la naissance et atteint la capacité adulte pendant la première année de vie (27, 37-39). Chez le nouveau-né, et davantage chez le prématuré, cette capacité d'élimination rénale réduite peut être aggravée lors de l'administration de médicaments néphrotoxiques, tels que l'ibuprofène ou la gentamicine.

1.2.3 La pharmacodynamie chez le nouveau-né

La connaissance des paramètres pharmacodynamiques chez le nouveau-né (40) et l'enfant en bas âge, notamment dans l'identification, le savoir et la compréhension des différences – s'il y en a – avec l'adulte reste à ce jour peu documentée.

Chez l'enfant, les différences dans le développement physiopathologique et pharmacodynamique peuvent influencer l'efficacité et la toxicité des médicaments. Pendant le développement, les neurotransmetteurs, les hormones et les récepteurs peuvent avoir des effets différents par rapport à ceux constatés chez l'adulte, se traduisant par une différence dans la réponse thérapeutique au cours de la vie. Le niveau de maturation des organes aurait également un effet sur la réponse aux médicaments (27).

1.2.4 Le médicament et l'enfant

A fin 2015, la Suisse comptait 1.674 millions de personnes âgées entre 0-18 ans, représentant 20.1% de la population totale (41). Le pourcentage helvétique est similaire à l'europpéen puisque les enfants représentent 20% de la population européenne, comptant près de 100 millions de personnes âgées de moins de 18 ans. Malgré l'importance de ces chiffres, les enfants, et plus particulièrement les nouveau-nés, sont peu représentés dans la recherche pharmaceutique. Il est estimé que 50 à 75% des médicaments administrés aux enfants n'ont pas suffisamment, voire pas du tout, été étudiés dans cette population (42-46). Selon plusieurs études, jusqu'à 90% des prescriptions faites chez les nouveau-nés concernent des médicaments non-enregistrés (*unlicensed*, en anglais) ou n'ayant pas d'indication (*off-label*, en anglais) pour cette population (24, 47-49). En Suisse, selon les données de Di Paolo et al. (49), 15% des médicaments administrés dans une unité de soins néonataux d'un hôpital universitaire seraient utilisés dans une indication différente de celle pour laquelle ils sont officiellement commercialisés et 21% ne seraient même pas enregistrés pour la population néonatale.

Le retrait des médicaments anciens peu rentables ainsi que le manque de médicaments disponibles, étudiés et appropriés pour cette population est un problème réel bien connu (49) obligeant les médecins et les infirmiers à prescrire et administrer des médicaments qui n'ont pas l'indication officielle ou qui n'ont pas été testés chez l'enfant. Ce constat est le fruit d'un ensemble complexe de barrières bloquant le développement et la commercialisation de

médicaments pédiatriques. Ces barrières comprennent notamment l'intérêt commercial limité des entreprises pharmaceutiques - considérant que la population pédiatrique est plus petite et en meilleure santé que la population adulte et par conséquent les maladies sont rares et souvent de courte durée chez l'enfant avec très peu de maladies chroniques - le manque d'infrastructures appropriées et compétentes pour mener des essais cliniques pédiatriques sûrs et de qualité, des difficultés dans la conception des essais cliniques ainsi que des considérations éthiques souvent délicates (50). Le développement des médicaments est un processus complexe car il doit satisfaire aux exigences des nombreuses parties prenantes que sont les industries pharmaceutiques, les autorités de régulation, les commissions d'éthique, les politiciens et les patients. L'objectif final étant de garantir la qualité du médicament avec une balance bénéfice-risque favorable aux patients (50).

En 1997, les USA ont introduit la législation pédiatrique, en vue d'encourager la réalisation d'études cliniques chez les enfants et les nouveau-nés dans le but de diminuer l'utilisation *off-label* des médicaments dans cette population. Cette législation a été approuvée dans le *Best Pharmaceuticals for Children Act* (BPCA) en 2002, qui sera suivie en 2003 par une deuxième législation, the *Paediatric Research Equity Act* (PREA). Finalement, ces deux législations avec d'autres mesures seront validées par la *Food and Drug Administration Amendments Act* (FDAAA) en 2007 (50). En Europe, il faudra attendre 2007, année lors de laquelle *The Paediatric Regulation* (Regulation [EC] 1901/2006) est publiée (51) (cf. figure 2). Cette réglementation, qui s'applique à tous les Etats membres de l'Union Européenne, souligne la nécessité d'inclure les enfants à un stade précoce du processus de développement des médicaments et établit des obligations claires ainsi qu'un système d'avantages attribué aux entreprises pharmaceutiques pour s'assurer que les médicaments sont également étudiés chez les enfants. Cet avantage consiste en une prolongation du brevet du médicament de 6 mois. En 2007, la 60^{ème} Assemblée Mondiale de la Santé a adopté la résolution WHA60.20 demandant que l'OMS et les Etats membres prennent des mesures spécifiques pour répondre aux besoins mondiaux en médicaments pour enfants. Cette recommandation a été suivie par la publication en décembre 2007 par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) de la toute première liste de médicaments essentiels pour les enfants (*WHO Model List of Essential Medicine for Children* (EMLc)) ainsi que de recommandations relatives aux formes galéniques, aux lacunes en matière de connaissances et de recherche chez l'enfant, et de suggestions pour améliorer la situation (52). Cette liste est mise à jour tous les deux ans par le Comité d'Experts sur la Sélection et l'Utilisation des médicaments de l'OMS (*WHO Expert Committee on Selection and Use of Medicines*) (53).

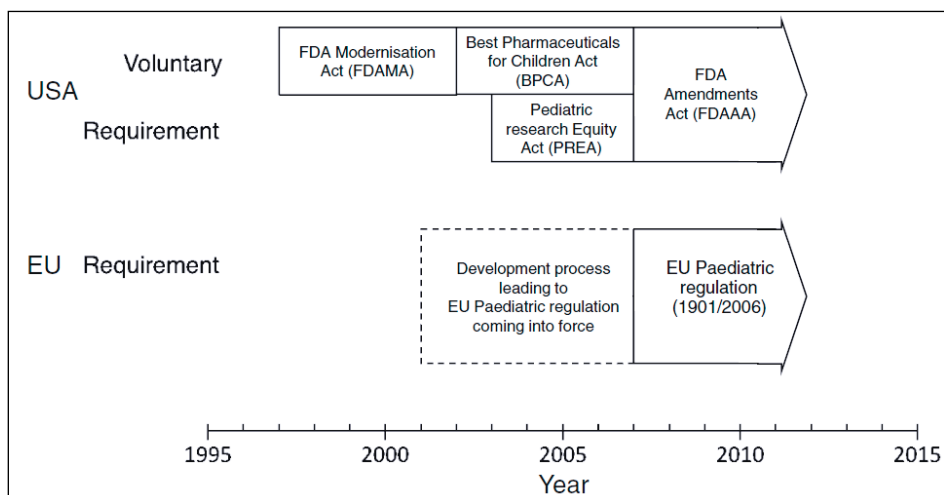


Figure 2 : Calendrier des lois américaines et européennes relatives à la recherche sur les médicaments en pédiatrie (repris de Hoppu et al. (54))

Cette dernière décennie, grâce à l'introduction des réglementations américaines et européennes, le développement et les études de médicaments dédiés à la population pédiatrique ont augmenté de manière significative. Entre septembre 2007 et novembre 2013, 469 études incluant plus de 178'000 patients pédiatriques ont été clos par la FDAAA (55). En février 2010, les études pédiatriques réalisées ont permis la modification de plus de 350 étiquetages et une prolongation du brevet a été accordée pour plus de 170 médicaments (54). En pratique, à ce jour, le développement pédiatrique des médicaments en Europe est obligatoire à moins qu'une dérogation ne soit accordée par l'Agence Européenne du Médicament (AEM ou EMA en anglais) (50). En 2009, sur la base du *7th call of the Seventh Framework Programme (FP7)*, le comité pédiatrique de l'AEM a établi une liste prioritaire de médicaments hors brevet pour lesquels des études sont nécessaires. Cette liste a été mise à jour pour la dernière fois en août 2013 (56).

Le manque de disponibilité des médicaments pédiatriques est un problème reconnu des instances fédérales suisses. *Swissmedic* s'engage pour que les entreprises pharmaceutiques fournissent également les documents relatifs aux données dans la population pédiatrique. Diverses mesures législatives en faveur des médicaments pédiatriques sont prévues dans le cadre de la révision de la loi fédérale sur les produits thérapeutiques (LPT_h). Désormais, avant le lancement de tout essai clinique visant l'octroi d'une autorisation de mise sur le marché d'un médicament, il est obligatoire d'élaborer un plan d'investigation pédiatrique fixant les exigences à satisfaire pour développer le

médicament à des fins pédiatriques (57). En Suisse, l'infrastructure de recherche *SwissPedNet* a été créée dans le but de promouvoir, faciliter, coordonner et effectuer des essais cliniques dans la population pédiatrique. *SwissPedNet* est constituée de neuf centres cliniques situés dans les hôpitaux de Bâle, Berne, Genève, Lausanne et de Zurich ainsi que des hôpitaux de Aarau, Bellinzone, Lucerne et Saint-Gall. La coordination des études cliniques pédiatriques entre les différents centres est assurée par la *Swiss clinical trial organisation* (58).

1.2.5 Les unités de soins intensifs néonataux en Suisse

La Suisse compte huit centres hospitaliers tertiaires disposant d'une USIN répartis sur l'ensemble du pays (Aarau, Bâle, Berne, Genève, Lausanne, Lucerne, St-Gall et Zürich), à l'exception des Grisons et du Tessin, sept centres de soins néonataux intermédiaires (Bienne, Fribourg, Münsterlingen, Neuchâtel, Sion, Winterthur et Zollikerberg) et 10 centres de soins avec des lits pour nouveau-nés (Aigle, Baden, Delémont, Meyrin, Morges, Nyon, Payerne, Vevey, Yverdon-les-Bains et Zurich) (59).

La Société Suisse de Néonatalogie a défini les critères d'hospitalisation des nouveau-nés dans un centre tertiaire de soins néonataux (60). Ils comprennent :

- Une prématurité inférieure à 34 semaines d'âge gestationnel
- Un poids de naissance inférieur à 2'000 g
- Une mère porteuse de streptocoques du groupe B sans traitement antibiotique adéquat (4 heures avant la naissance)
- Risque infectieux (fièvre maternelle « *sub partu* », rupture des membranes plus de 18 heures avant la naissance) et signes cliniques après la naissance
- Une détresse respiratoire avec besoin d'oxygène
- Un syndrome de détresse respiratoire (SDR) progressif ou sans signes d'amélioration nette 4 heures après la naissance
- Une hypoglycémie persistante (glycémie < 2.5 mmol/L après prise de dextrine-maltose)
- Une hypothermie inférieure à 35.5°C
- Un ictère précoce et/ou augmentation de la bilirubine de > 10 µmol/L par heure
- Une anémie (hématocrite < 40%) ou polyglobulie (hématocrite > 65%)

- Des apnées (ou épisode de cyanose indépendant de la prise alimentaire)
- Une perte pondérale excessive (supérieure à 10%)
- Un syndrome malformatif (pour surveillance ou investigation)

En 2015, 86'559 enfants nés vivants ont été recensés en Suisse. Parmi ces nouveau-nés, 1.0% étaient de grands prématurés avec un âge gestationnel inférieur à 32 semaines d'aménorrhée, 6.1% des prématurés de 32 à 36^{6/7} semaines d'aménorrhée et 92.9% des nouveau-nés à terme. De ces enfants nés vivants, 1.5% présentaient un poids de naissance inférieur à 1'500 g et 98.5% un poids de naissance supérieur à 1'500 g (61). Cette même année, 3'454 nouveau-nés ont été hospitalisés entre les cinq centres universitaires de Suisse comprenant les hôpitaux universitaires de Bâle, Berne, Genève, Lausanne et Zürich, représentant un total de près de 51'800 journées d'hospitalisation. Parmi ces nouveau-nés hospitalisés, 617 étaient de grands prématurés, 1'225 des prématurés de 32 à 36^{6/7} semaines d'aménorrhée et 1'612 des nouveau-nés à terme, parmi lesquels 614 avaient un poids de naissance inférieur à 1500 g et 2'840 un poids de naissance supérieur à 1500 g (62).

1.2.6 Le Service de Néonatalogie du CHUV

En Suisse, la première unité de soins intensifs de néonatalogie a vu le jour en 1967 à Lausanne sur l'initiative du Professeur Louis-Samuel Prod'Hom. Depuis sa création, l'unité de néonatalogie du CHUV s'est progressivement agrandie (63). Ainsi, le 1^{er} septembre 2010, devant le volume et l'importance de l'activité au sein de cette unité ainsi que face à la reconnaissance de la néonatalogie comme une spécialité à part entière par la FMH, l'unité de néonatalogie du CHUV est devenue le Service de Néonatalogie.

Le Service de Néonatalogie est rattaché au Département Femme-Mère-Enfant. Il emploie plus de 240 personnes dédiées à la prise en charge intégrée et interprofessionnelle des nouveau-nés et de leurs familles (63). Sa mission est d'offrir une prise en charge spécialisée à tous les nouveau-nés à haut risque, caractérisés par une grande fragilité tout en ayant des compétences physiques, relationnelles, cognitives et développementales. Le Service de Néonatalogie du CHUV représente, avec celui d'Obstétrique de la Maternité, le Centre Périnatal tertiaire de référence pour le Réseau Périnatal de la Suisse Romande (excepté Genève), drainant un bassin d'environ 17'000 naissances par année. Avec ses 40 lits d'hospitalisation, comprenant 12 lits de soins intensifs, 16 lits de soins intermédiaires et 12

lits de soins spécialisés, le Service de Néonatalogie du CHUV est le plus grand Service de Néonatalogie de Suisse.

En 2016, 811 nouveau-nés ont été admis dans le Service de Néonatalogie totalisant 13'328 journées d'hospitalisation. Parmi ces nouveau-nés hospitalisés, 107 (13.2%) étaient de grands prématurés avec un âge gestationnel inférieur à 32 semaines d'aménorrhée, 255 (31.4%) des prématurés de 32 à 36^{6/7} semaines d'aménorrhée et 449 (55.4%) des nouveau-nés à terme, parmi lesquels 117 (14.4%) présentaient un poids de naissance inférieur à 1'500 g. Le taux d'occupation était de 90%, avec une durée moyenne de séjour de 16.6 jours. Les journées d'hospitalisation pour les cas les plus à risque étaient importantes avec 4'549 journées aux soins intensifs et soins intermédiaires.

Les techniques d'assistance respiratoire représentent l'essentiel des mesures de soins intensifs et intermédiaires avec 10'180 journées de ventilation mécanique et 5'792 journées de ventilation non-invasive, qui reste l'approche privilégiée de soutien respiratoire chez les nouveau-nés.

1.3 Les erreurs médicamenteuses

1.3.1 Définitions

La **iatrogénie**, du grec *iatrós* « médecin » et *genês* « engendrer », décrit tout événement délétère qui est créé ou provoqué par un acte de soin, qu'il soit diagnostique ou thérapeutique (1). Comme toute doctrine, la iatrogénie se fonde sur un ensemble de principes souvent confondus qu'il est important de définir clairement et qui sont représentés à la figure 3. La **iatrogénèse médicamenteuse** se définit comme tout événement ou circonstance impliquant un traitement médicamenteux qui interfère réellement ou potentiellement avec les objectifs de santé souhaités (64).

Dans la thérapie médicamenteuse, des effets, des réactions, des événements ou des accidents inattendus sont susceptibles de se produire autant en raison des effets propres des médicaments concernés qu'à cause des circonstances entourant leur utilisation (65, 66). Les premiers relèvent plutôt de la pharmacovigilance, tandis que les secondes sont principalement liées à l'organisation de la qualité des soins médicamenteux. Il n'est donc pas

surprenant que, suivant le point de vue adopté, les risques liés au médicament fassent l'objet de définitions variées et non standardisées (1).

Le premier terme qu'il convient de définir est l'**erreur**. Elle se définit comme un acte involontaire, soit par omission, soit par commission, qui n'atteint pas le résultat escompté (67).

L'**erreur médicale** (*Medical error* en anglais) est un terme générique attribué à toute erreur s'étant produite au sein du système de soins, incluant les erreurs opératoires, les erreurs de diagnostic, les défaillances d'équipement et les erreurs médicamenteuses (68). Elle se caractérise par l'échec d'accomplir une action planifiée telle qu'elle était prévue ou par l'application d'un plan erroné pour atteindre un objectif médical (13).

La définition de l'**erreur médicamenteuse** (*Medication error* en anglais) ne faisant pas l'unanimité dans la doctrine, il existe un nombre important d'acceptions différentes mais néanmoins proches (69). Le processus médicamenteux est un processus complexe, composé d'une série d'étapes sensibles, comprenant la prescription, la retranscription, la dispensation, la préparation, l'administration et la surveillance du médicament. Bates et al. (70) décrivent l'erreur médicamenteuse comme une erreur survenant lors du processus médicamenteux. Le *National Coordinating Council for Medication Error Reporting and Prevention* (NCC MERP) la définit comme « *tout événement évitable pouvant causer ou entraîner une utilisation inappropriée du médicament ou un préjudice pour le patient, lorsque le médicament est sous le contrôle du professionnel de santé, du patient ou du consommateur* ». Ces événements peuvent être liés à la pratique professionnelle, aux produits de soins, aux procédures et aux systèmes, incluant la prescription ou la communication des ordres, l'étiquetage, l'emballage, la nomenclature, la préparation, la dispensation, l'administration, l'éducation, la surveillance et l'utilisation du médicament » (71).

L'**événement indésirable médicamenteux** (*Adverse drug event* en anglais) se définit comme une manifestation évitable ou non résultant d'une intervention médicale en lien avec l'utilisation des médicaments (13, 72). Un **événement indésirable médicamenteux évitable** est le fruit d'une erreur médicamenteuse (19, 73), comprenant, sans exhaustivité, les réactions allergiques ou idiosyncratiques chez un patient lorsque celles-ci étaient préalablement connues ou documentées, les événements indésirables médicamenteux secondaires à des interactions médicamenteuses ainsi que ceux associés à une prescription, retranscription, préparation, administration, surveillance ou compliance inappropriée du médicament (74). Toutes les erreurs médicamenteuses ne vont pas

obligatoirement générer une lésion chez le patient et par conséquent un événement indésirable médicamenteux. Pour déterminer la nature évitable d'un événement indésirable médicamenteux, Schumock et al. (74) ont développé une liste de sept questions dont la réponse positive à l'une d'elle conduirait à considérer ledit événement comme évitable. Un **événement indésirable médicamenteux inévitable** est quant à lui généralement la conséquence ou une réponse nocive et non intentionnelle à un médicament survenant à des doses normalement utilisées chez l'être humain (75). On parle alors également d'**effet indésirable médicamenteux**. De manière générale, les erreurs médicamenteuses surviennent plus fréquemment que les événements indésirables médicamenteux. Un événement indésirable médicamenteux avec un potentiel de préjudice mais qui n'a pas entraîné de lésion chez le patient est appelé **événement indésirable médicamenteux potentiel** (*near-miss* en anglais). Ces événements indésirables médicamenteux potentiels sont soit interceptés avant qu'ils n'atteignent le patient, soit non-interceptés et atteignent le patient mais ne provoquent pas de dommages (73).

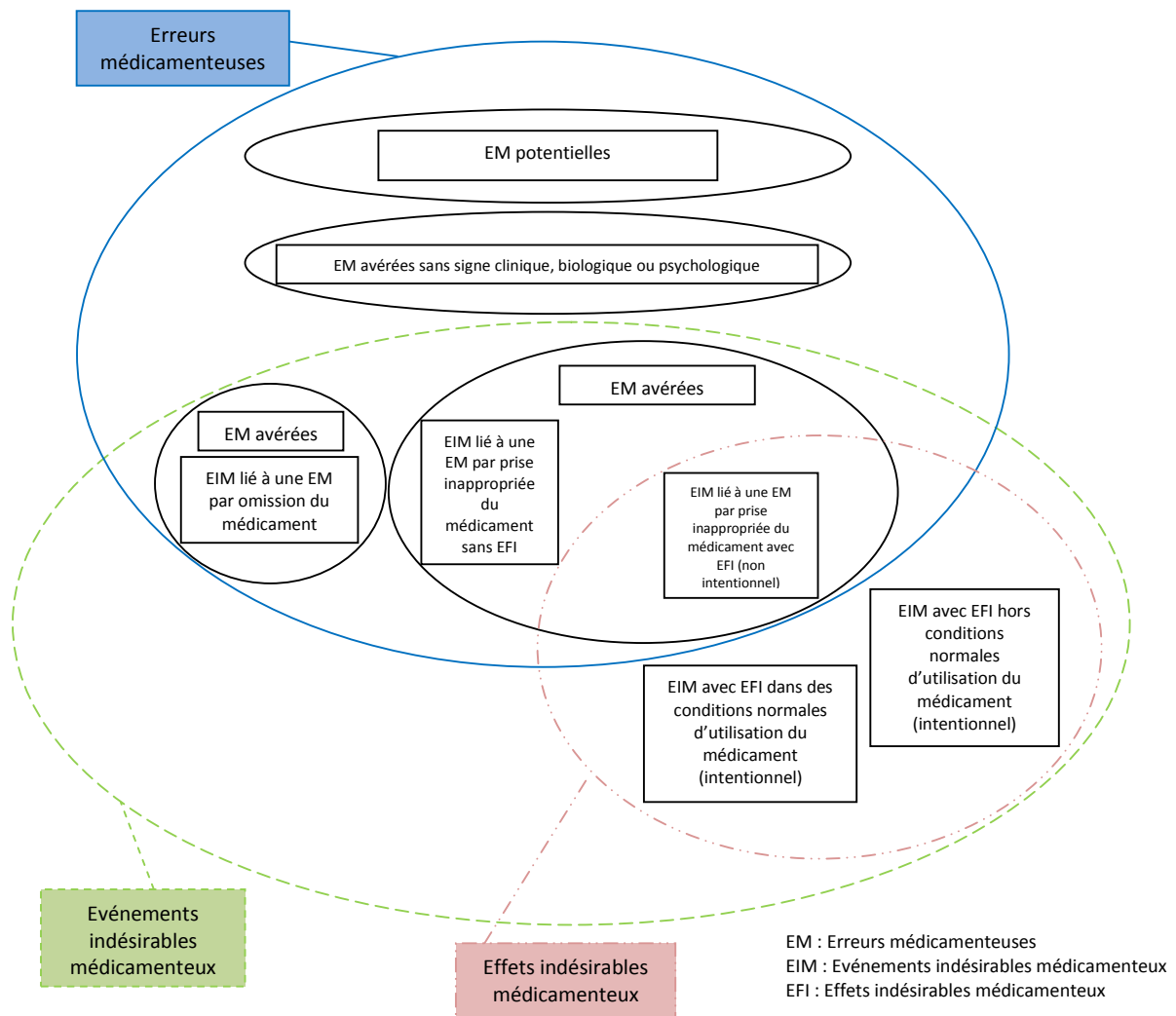


Figure 3 : schéma des relations entre erreurs médicamenteuses, événements indésirables médicamenteux et effets indésirables médicamenteux¹ (76)

1.3.2 Historique des erreurs médicamenteuses dans la recherche

La problématique des erreurs médicamenteuses comprenant l'analyse de leurs incidences, leurs sources, leurs conséquences ainsi que leur prévention, est un thème d'actualité dont la première publication ne remonte qu'à 1962 (77).

Les premières études publiées s'intéressaient principalement aux erreurs de dispensation et d'administration des médicaments (77-81). A l'époque, l'idée était probablement que le fait

¹ Dans ce schéma, les surfaces n'ont aucune relation avec l'importance des phénomènes mentionnés.

d'agir prioritairement sur les étapes « physiques »² du circuit du médicament permettrait de diminuer davantage la survenue des erreurs, ou peut-être croyait-on naïvement que la prescription médicale était une étape maîtrisée par les médecins et qu'elle n'était pas source d'erreurs. Les objectifs de ces premières études, réalisées de 1962 jusqu'à la fin des années septante, étaient de mesurer la fréquence des erreurs médicamenteuses au sein d'un hôpital (77-81) et de comparer l'adéquation de l'administration des médicaments entre différents modes de dispensation de ces derniers : centralisé ou individuel-nominal (78, 79). Ce n'est qu'à partir des années quatre-vingts, que certains chercheurs ont commencé à s'intéresser à la cause des erreurs médicamenteuses. En 1983, Rosati et Nahata (82) ont évalué la fréquence des erreurs de technique d'administration chez des patients pédiatriques. Malgré le fait que cette étude incluait un nombre limité de catégories d'erreurs, ce fut non seulement l'une des premières à s'être penchée sur la typologie de l'erreur, mais également la première à avoir été réalisée auprès d'enfants. C'est également à partir de ces années qu'ont eu lieu les premiers travaux visant à démontrer l'intérêt du pharmacien en tant que partenaire de soins utile pour diminuer la fréquence des erreurs médicamenteuses en milieu hospitalier. En 1986, Tisdale (83) a réalisé une étude dans un service de soins intensifs de pédiatrie ayant pour objet d'établir l'importance d'une assistance pharmaceutique dans ce type particulier de service. Cette étude présentait malheureusement certaines carences, notamment dans les méthodes utilisées pour mesurer la fréquence des erreurs médicamenteuses et dans la classification des erreurs qui n'étaient pas optimales. En 1991, *The Harvard Medical Practice Study* (5, 6) a publié une étude dont le but était d'évaluer les dommages iatrogènes des patients hospitalisés en 1984 dans l'Etat de New York aux Etats-Unis. Cette étude reste à ce jour l'une des références dans la thématique des lésions iatrogènes médicamenteuses. Elle a montré qu'environ 4% des patients souffraient d'une lésion ayant eu pour conséquence de prolonger leur hospitalisation ou ayant entraîné une incapacité, et qu'approximativement 1% de ces lésions avaient été fatales. En extrapolant ces chiffres à l'ensemble des Etats-Unis, 1.3 millions d'Américains seraient victimes d'une lésion induite par le traitement censé les soigner et 180'000 personnes seraient susceptibles de mourir chaque année aux Etats-Unis suite aux conséquences d'un incident médical. La publication de ces chiffres a mis en évidence l'omniprésence des erreurs médicamenteuses dans le système de soins américain et a fait naître une certaine inquiétude et méfiance dans la population envers le système sanitaire. Ces sentiments d'inquiétude et de méfiance se sont accentués quelques années plus tard, lorsque la *National Academy of Science* publia en 1999 le célèbre rapport de l'*Institute of*

² En considérant que la prescription et la retranscription sont des actes mentaux car le médicament est matériellement absent à ces étapes du processus.

Medicine (IOM), *To err is human : building a safer health system* (13). Historiquement, ce rapport constituera le deuxième élément le plus marquant dans le domaine de la recherche des erreurs médicamenteuses (84). La publication de ce rapport a constitué un « *avant* » et un « *après* » dans la recherche des erreurs médicamenteuses et a été, vraisemblablement, l'un des éléments déclencheurs de l'émergence des études menées sur la thématique des erreurs médicamenteuses ailleurs dans le monde (85-90).

Bien que les premiers essais datent de plus d'un demi-siècle, les travaux et les études portant sur les erreurs médicamenteuses sont très prolifiques. En Suisse, les travaux et projets visant à améliorer la sécurité d'emploi des médicaments sont en plein essor. Le dernier en date qui a mobilisé les hôpitaux dans tout le pays est le programme pilote *progress ! La sécurité de la médication aux interfaces* (91). Lancé au niveau national en 2015 par la Sécurité des patients Suisse, l'objectif de ce programme consiste à vérifier systématiquement la médication à l'admission et à la sortie des patients dans les unités de médecine interne des hôpitaux de soins aigus pour éviter les erreurs de médication.

De nos jours, les erreurs médicamenteuses et les événements indésirables sont devenus des indicateurs de qualité et de performance de l'organisation du processus médicamenteux (92).

1.3.3 Processus du circuit médicamenteux

Le processus médicamenteux est un processus de soins transversal dans lequel interviennent plusieurs professionnels de la santé présentant des niveaux divers d'expérience professionnelle. Il se compose d'une succession d'étapes complexes et sensibles englobant notamment la prescription, la retranscription, la préparation, la dispensation et l'administration du médicament. Les risques d'erreurs médicamenteuses peuvent se présenter à n'importe quelle étape de cette chaîne et peuvent être l'action – ou l'omission - de tout intervenant dans le circuit, qu'il soit expérimenté ou inexpérimenté, médecin, infirmier, pharmacien, assistant en pharmacie, technicien ou aide. Le diagramme d'Ishikawa (figure 4), représentant quelques-unes des sources d'erreurs pouvant survenir aux différentes étapes du processus médicamenteux et illustre ce qui a été exposé précédemment.

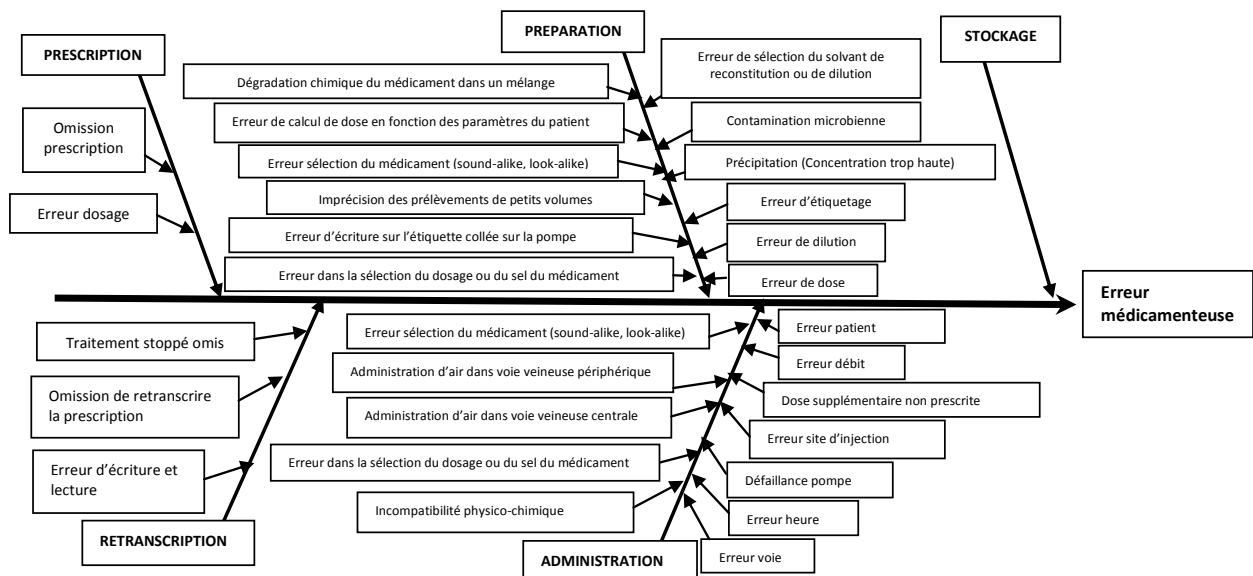


Figure 4 : Diagramme d'Ishikawa illustrant les différentes étapes du processus médicamenteux avec quelques exemples d'erreurs pouvant survenir (repris de De Giorgi et al. (93)).

Le processus médicamenteux peut s'articuler autour de deux approches différentes de distribution du médicament : la distribution globale traditionnelle et la distribution nominale.

La distribution **globale traditionnelle** est le mode de distribution le plus couramment pratiqué dans les hôpitaux suisses. La pharmacie centrale de l'hôpital distribue de façon globale "en vrac" les médicaments aux différentes unités de soins de l'hôpital qui s'occupent ensuite de les distribuer individuellement aux patients.

La distribution **nominale** est le procédé organisationnel appliqué dans la plupart des pays anglo-saxons ainsi que dans certains pays européens. Ce mode de distribution consiste en une dispensation individualisée des médicaments depuis la pharmacie de l'hôpital directement vers le patient hospitalisé dans les unités de soins.

La figure 5 représente schématiquement le processus médicamenteux avec les deux différentes modalités de distribution.

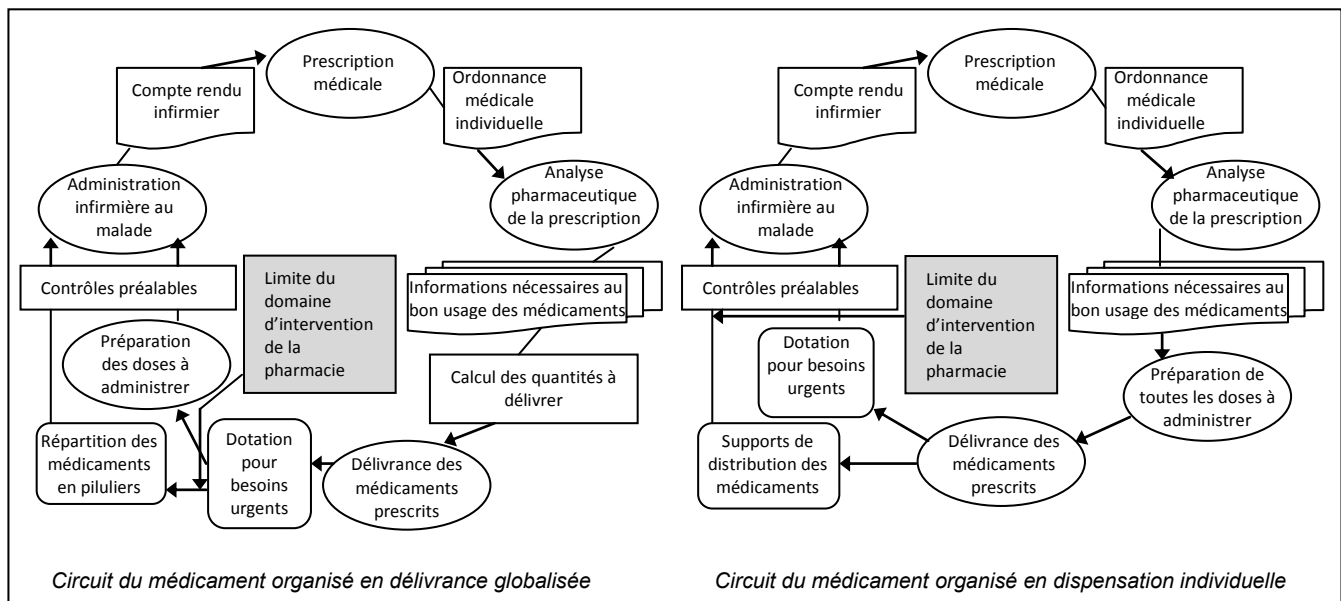


Figure 5 : Schéma des modalités de distribution globale et nominale des médicaments à l'hôpital (repris de Schmitt et al. (1)).

1.3.4 Etiologie des erreurs médicamenteuses

L'étiologie des erreurs médicamenteuses est multifactorielle, multidisciplinaire et peut concerner l'entier du processus médicamenteux. Elle est rarement intentionnelle ou la conséquence d'une erreur humaine seule et doit plutôt être considérée comme le résultat d'une défaillance systémique (94). Un système et des processus mal conçus qui ne tiennent pas compte des facteurs humains et des risques sur le lieu de travail sont à risque d'échec dès lors qu'ils contribuent à ce que les soignants commettent des erreurs. Plusieurs facteurs contributifs à la survenue des erreurs dans le processus médicamenteux ont été identifiés, comprenant les tâches, l'organisation, les facteurs humains, le contexte institutionnel, l'environnement et le médicament. En raison des relations entre tous ces facteurs, l'échec à un niveau du système peut affecter la fiabilité et la performance des autres niveaux (95). La survenue de l'erreur peut s'expliquer principalement pour deux raisons : la faillibilité de l'être humain et la faillibilité du système (67). Leape et al. (96) ont constaté que 78% des erreurs aboutissant à la survenue d'événements indésirables médicamenteux étaient consécutives à une défaillance du système. Dès lors, la survenue de l'erreur peut être analysée selon deux perspectives : l'**approche individuelle**, de nature punitive, qui stigmatise les erreurs de l'individu en les blâmant pour oubli, inattention ou faiblesse morale, et l'**approche systémique**, de nature constructive, qui se focalise sur les conditions de travail des individus

et la façon dont ils construisent des défenses, avertissent des erreurs et neutralisent leurs effets (97-99).

Dans l'approche systémique, Reason (97) a déterminé deux catégories principales d'erreurs en cas de failles du système : les **erreurs latentes** et les **erreurs actives**. Les erreurs latentes sont des défaillances présentes dans le système avant que l'erreur se produise. Elles sont générées au moment du déploiement du système et peuvent être inactives pendant une longue période jusqu'à ce qu'une série d'événements et de conditions déclenchent des erreurs. Les erreurs latentes créent les possibilités pour les erreurs actives. Celles-ci sont limitées dans le temps et dans l'espace. Elles sont les conséquences directes et immédiates de la faillibilité de l'être humain (97, 98, 100).

Les USIN sont des environnements où sont pratiqués des actes médicaux complexes au sein d'une population particulièrement vulnérable et dont le risque d'erreurs médicamenteuses est important. Les événements indésirables médicamenteux dans la population néonatale peuvent survenir pour différentes raisons, à savoir (19, 49, 98, 101-105):

- L'immaturation des organes responsables de la métabolisation et de l'élimination des médicaments se traduit par des paramètres pharmacocinétiques et pharmacodynamiques modifiés et, par conséquent, une élimination retardée des médicaments à la naissance et au cours du développement ;
- Une capacité tampon aux erreurs réduite ;
- Une incapacité du nouveau-né à communiquer avec le soignant pour l'avertir en cas d'erreur ou d'événement indésirable médicamenteux ;
- Une obligation d'individualiser chaque dose de médicament impliquant de nombreux calculs de doses en fonction du poids de naissance, du poids du jour, de l'âge gestationnel ou de la surface corporelle ;
- Une obligation d'effectuer de multiples calculs et dilutions de médicaments à partir des formes et des dosages conçus et destinés à la population adulte avant qu'ils puissent être administrés aux nouveau-nés ;
- Un manque d'études cliniques et de données relatives à l'utilisation de médicaments au sein de la population néonatale obligeant les médecins et infirmiers à employer les médicaments hors indication et/ou hors enregistrement à partir de données provenant d'un nombre restreint d'études menées souvent avec des petits collectifs de patients et quelques fois extrapolées d'une population pédiatrique plus âgée.

Parmi les facteurs humains responsables de la survenue des erreurs, les plus couramment cités sont : l'inattention, la distraction, les interruptions, l'inexpérience, un niveau de formation insuffisant, la fatigue et/ou le stress. D'autres facteurs tels que le manque de communication entre les professionnels de soins, le manque d'effectif, des équipements défectueux ou un environnement inadéquat (manque d'espace, ambiance sonore trop grande, manque de luminosité) contribuent également à la survenue d'erreurs dans les environnements hospitaliers (8, 94, 99, 106-108).

Le modèle de James Reason, connu sous le nom de *Swiss Cheese Model* (97) (cf. figure 6), est le modèle le plus couramment utilisé pour expliquer les failles du système et pour analyser les erreurs médicales et les erreurs médicamenteuses. Le principe de ce modèle est que chaque système contient un certain nombre de risques inhérents à sa structure. De même, chaque système comporte un certain nombre de barrières ou de défenses permettant de prévenir qu'un danger ou une erreur atteigne le patient. Ces défenses, comme les « tranches de fromage » du modèle de Reason, ont des trous ou des failles et, en raison d'un événement aléatoire, ces trous peuvent s'aligner et alors former un passage favorisant la survenue de dommages. Les erreurs médicamenteuses peuvent être considérées comme les trous dans les défenses du système. Comme les humains sont faillibles, les erreurs médicamenteuses sont inévitables (106).

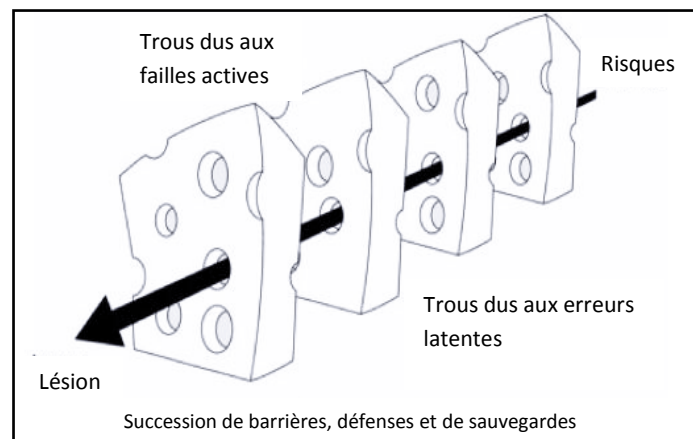


Figure 6 : « Swiss Cheese Model » selon Reason J. (97)

1.3.5 Fréquence des erreurs médicamenteuses

1.3.5.1 Généralités

Dans toute étude ou projet qualité touchant la iatrogénie médicamenteuse, il est important de savoir et de reconnaître qu'une connaissance exacte de l'incidence des événements indésirables médicamenteux et des erreurs médicamenteuses qui surviennent dans un environnement étudié est complexe et difficile, et ceci quelle que soit la méthodologie choisie et appliquée. Nous devons donc nous contenter d'une estimation qui, nous espérons, s'approchera le plus possible de la réalité. Deux raisons principales expliquent cette situation : l'absence de système adéquat de détection et l'association encore trop fréquente de l'erreur à la faute qui contribue à sa dissimulation (109). Ainsi, les chiffres avancés dans les différentes études traitant des erreurs et des événements indésirables médicamenteux sont vraisemblablement inférieurs à la fréquence réelle à laquelle ils surviennent. Cette dichotomie est relativement bien expliquée par la théorie de l'iceberg (110), illustrée à la figure 7. Certaines erreurs, malgré le fait qu'elles aient été identifiées par les intervenants du circuit médicamenteux, ne sont pas toujours rapportées, ceci parce qu'elles sont soit interceptées avant qu'elles n'atteignent le patient, soit parce que leurs conséquences pour le patient sont jugées insignifiantes par les soignants qui estiment ainsi que l'annonce serait superflue. En revanche, les erreurs occasionnant des lésions sévères sont généralement rapportées du fait qu'elles sont facilement identifiables et surtout difficiles à dissimuler (111). En plus de cette sous-estimation, la fréquence des erreurs médicamenteuses, des événements indésirables médicamenteux et des effets indésirables médicamenteux est très variable d'une étude à l'autre. Cette variabilité s'explique principalement par la grande diversité des définitions (68) utilisées dans les différentes études ainsi que par la méthode de détection employée ce qui rend difficile la comparaison entre les études.

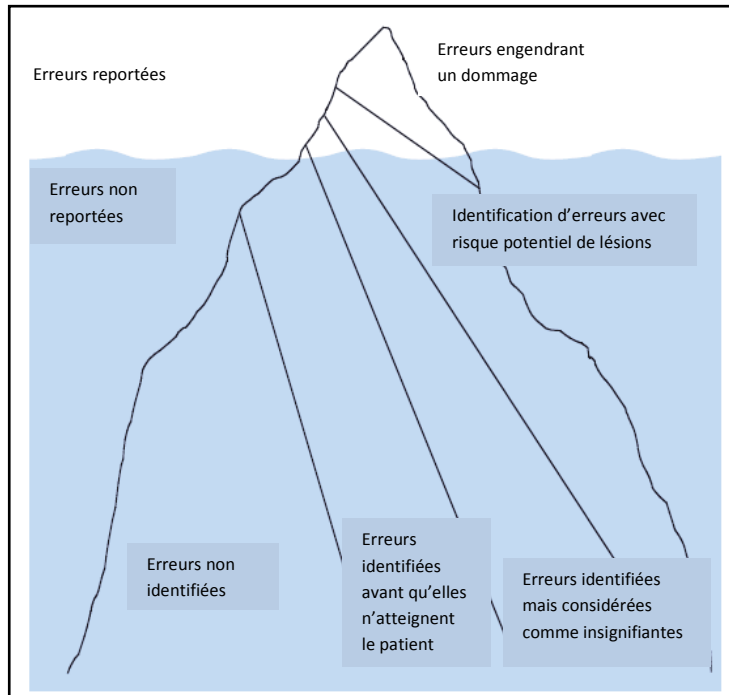


Figure 7 : Théorie de l'iceberg, illustrant les différentes raisons de sous-évaluations des erreurs médicamenteuses (110)

D'après une étude réalisée dans deux hôpitaux suisses, 7.5% des patients hospitalisés dans le département de médecine étaient victimes d'un événement indésirable médicamenteux (112). Le rapport de l'*Institute of Medicine* (13) publié en 1999 a révélé que 44'000 à 98'000 personnes décèderaient chaque année aux Etats-Unis d'Amérique à cause des erreurs médicales, ce qui situerait cette cause de mortalité comme la quatrième devant les décès liés aux accidents de la route et les cancers du sein (13). Parmi ces erreurs médicales, 10 à 20% seraient dues à une mauvaise utilisation des médicaments (6, 70), celles-ci étant à elles seules responsables d'environ 7'000 morts par année aux Etats-Unis d'Amérique (13). D'après des chiffres plus récents, les patients hospitalisés recevraient quotidiennement environ 20 administrations de médicaments et seraient victimes d'une erreur médicamenteuse par jour (113). Selon la *U.S. Food and Drug Administration*, au moins une personne décèderait chaque jour et plus de 1.3 millions de personnes seraient lésées chaque année des suites d'une erreur médicamenteuse aux Etats-Unis d'Amérique (114). L'analyse des 458 notifications spontanées d'erreurs médicamenteuses du Réseau épidémiologique de l'erreur médicamenteuse en France, a montré que la prescription était l'étape qui comptait le plus grand nombre d'erreurs médicamenteuses déclarées (37%), suivie de la dispensation (21.2%), la transcription (18%), l'administration (17%) et, finalement, la préparation (5.7%) (99).

1.3.5.2 Les erreurs médicamenteuses en pédiatrie

Il est estimé qu'une consultation sur 100 chez le pédiatre et 2 à 15% des admissions pédiatriques à l'hôpital seraient la conséquence d'un événement indésirable médicamenteux (27, 28, 115-121).

Selon une revue systématique, l'incidence des erreurs médicamenteuses chez les patients pédiatriques hospitalisés varierait entre 5 et 27%. Parmi ces erreurs médicamenteuses, 3 à 37% surviendraient à l'étape de prescription, 5 à 58% durant l'étape de dispensation et de préparation et 72 à 75% à l'étape d'administration (122). Le taux d'événements indésirables médicamenteux dans la population pédiatrique hospitalisée est compris entre 6.6 à 15.7 événements pour 1000 patient-jours et 1.2 pour 1000 doses de médicament (123-125). Sur la base de revue de dossiers et de déclarations volontaires, Kaushal et al. (123) ont identifié dans leur étude 5.7 erreurs médicamenteuses et 0.24 événements indésirables médicamenteux pour 100 prescriptions ainsi que 2.3 événements indésirables pour 100 admissions. La majorité des erreurs survenaient à l'étape de prescription (74%), suivie de l'administration (13%) et de la transcription (10%). D'après ces auteurs, 80% de ces événements indésirables médicamenteux seraient évitables. De leur côté Frey et al. (10) ont observé, sur la base d'un relevé des déclarations d'incidents de soignants dans une unité de soins intensifs pédiatriques et de néonatalogie d'un hôpital suisse, 13.3 erreurs médicamenteuses pour 100 admissions. Parmi ces erreurs, 48% concernaient l'étape de prescription, 19% la préparation et 16% l'administration. Dans une autre étude menée à Hong Kong (126), 21% des enfants hospitalisés étaient victimes d'un événement indésirable médicamenteux. Ces événements surviendraient de manière plus importante dans les unités de soins intensifs de néonatalogie (25.7%) et de pédiatrie (25.0%) (126).

1.3.5.3 Les erreurs médicamenteuses en néonatalogie

L'incidence des erreurs médicamenteuses dans la population néonatale et dans les USIN a été évaluée dans un certain nombre d'études (9, 73, 90, 103, 123, 125-165). Le détail de ces études est présenté dans l'annexe 1.

Les nouveau-nés constituent une population fragile à haut risque d'erreurs médicamenteuses (123, 166). Bien que les nouveau-nés hospitalisés ne soient apparemment pas plus touchés que les adultes par les erreurs médicamenteuses, le risque qu'ils développent un événement indésirable médicamenteux est toutefois beaucoup plus grand comparé au reste des patients pédiatriques et des adultes (123, 167). Ainsi, le risque d'événement indésirable médicamenteux potentiel est trois fois plus important dans la population néonatale hospitalisée que chez l'adulte (123). Aussi, la fréquence des erreurs

médicamenteuses et des événements indésirables médicamenteux seraient plus importantes avec l'augmentation de la complexité du niveau de soins chez le nouveau-né (131), le niveau d'immaturation (73, 106, 129, 155, 168, 169), la durée d'hospitalisation (119, 129), le très petit poids de naissance (<1500 g)(169), faisant des unités de soins intensifs néonataux un environnement terriblement sensible et critique pour la survenue des erreurs médicamenteuses (19, 73, 92, 123, 126, 133, 169). Après cinq ans d'évaluation des erreurs médicamenteuses au sein de l'un des plus grands hôpitaux pédiatriques du Royaume-Uni, Ross et al. (133) ont observé que les erreurs médicamenteuses qui survenaient dans les unités de soins intensifs néonataux comptaient pour 17% de la totalité des erreurs médicamenteuses pédiatriques de l'hôpital.

L'incidence des erreurs médicamenteuses dans les unités de soins intensifs néonatales serait comprise entre 5.5 à 21.1 erreurs pour 100 prescriptions, 4.9 à 91.0 erreurs pour 100 admissions et 13 à 14.7 erreurs pour 1'000 journées-patient aux USIN (7, 10, 94, 141, 170). Les erreurs surviendraient de manière plus fréquente aux étapes de prescription (2.9-91.0%) et d'administration (4.0-60.3%) et moins durant la préparation (8.3-56.1%) des médicaments (9, 73, 90, 123, 128, 130, 131, 146, 151, 154, 158, 160, 161, 164, 171).

Le recensement des 1'256 rapports anonymes volontaires d'événements indésirables provenant de 54 unités de soins intensifs néonataux d'hôpitaux aux Etats-Unis membres du *Vermont Oxford Network*³ a révélé que 47.2% des rapports d'incidents déclarés concernaient des erreurs en lien avec l'utilisation des médicaments. Parmi ces erreurs, 31.2% survenaient à l'étape d'administration, 25.0% lors de la dispensation, 16.0% durant la prescription et 12.0% lors de la retranscription (9). De leur côté, Stavroudis et al. (128), après avoir analysé 6'749 annonces d'erreurs médicamenteuses provenant de 163 hôpitaux des Etats-Unis, ont constaté que 48.2% des erreurs survenaient à l'étape d'administration, 18.4% durant la transcription, 13.9% lors de la prescription et 11.8% au moment de la dispensation.

La fréquence des événements indésirables médicamenteux dans les USIN varierait entre 0.24% et 37.8%, 6.8 et 11.1 pour 1'000 journées d'hospitalisation et 2.8 et 7.6 pour 100 admissions selon les études (73, 123, 126, 127, 158). De ces événements, un grand nombre serait évitable. Dans leur étude, Rashed et al. (126) ont observé que plus de 95% des

³ Le *Vermont Oxford Network (VON)*, fondé en 1988, est une association à but non lucratif de professionnels de la santé travaillant ensemble de manière interdisciplinaire. Il est composé de représentants des unités de soins intensifs néonataux et des centres de soins de niveau I et II à travers le monde pour appuyer la qualité et la sécurité des soins médicaux pour les nouveau-nés et leurs familles. Aujourd'hui, plus de 1'000 centres transmettent volontairement des données sur les soins et les résultats des nouveau-nés à haut risque. Les données sont utilisées pour fournir des rapports aux membres, en vue de développer des projets locaux pour améliorer la qualité des soins.

événements indésirables médicamenteux survenant dans les unités de soins intensifs néonatales de sept hôpitaux hongkongais étaient évitables.

Les principaux types d'erreurs médicamenteuses mis en évidence dans les études comprennent les erreurs de dose (16.4-50%), les omissions (12.4-20.0%), les erreurs de fréquence d'administration (2.5-25.3%), les erreurs d'heure d'administration (17.6-27.2%), les prescriptions incomplètes (18.6%), les erreurs de débit d'administration (12.8-13.7%), les erreurs de médicaments (6.1%), les erreurs de technique d'administration (2.5%) ainsi que les erreurs de voie d'administration (1.6-13.0%) (10, 90, 94, 104, 126, 128-131, 171, 172).

Les médicaments habituellement impliqués dans les erreurs médicamenteuses et qui ressortent le plus souvent dans les études sont ceux qui sont les plus couramment utilisés dans les unités de soins intensifs de néonatalogie. Il s'agit des anti-infectieux systémiques (26.7%) (gentamicine, amoxicilline, vancomycine, fluconazole), des opiacés (14.5%) (morphine, fentanyl), les électrolytes et fluides (28.1%), comprenant les nutriments parentéraux, les émulsions lipidiques ainsi que le glucose (94, 126, 128).

Parmi la totalité des erreurs médicamenteuses survenant dans les USIN, il est rassurant de constater que la grande majorité d'entre elles vont générer des dommages mineurs, voire pas de lésions du tout (8, 10, 90, 171). Stavroudis et al. (128) ont rapporté que 72% des erreurs médicamenteuses déclarées ne vont pas provoquer de lésions, 24% engendreraient une lésion légère et seulement 4% causeraient une lésion grave parmi lesquelles 0.4% conduiraient au décès du patient. De leur côté, Folli et al. (132) ont évalué que 0.55, 0.23 et 0.04 erreurs pour 100 patient-jours étaient respectivement significatives, sérieuses et potentiellement létales.

1.3.5.4 Erreurs de prescription

Dean et al. (173) définissent l'erreur de prescription comme une prescription aboutissant à une réduction significative et non intentionnelle de l'efficacité d'un traitement ou à une augmentation du risque d'effet indésirable comparativement au risque associé à la pratique habituelle. Les erreurs de prescription chez l'enfant sont fréquentes. Elles représentent, avec les erreurs d'administration, les deux sources d'erreurs les plus courantes survenant au sein du processus médicamenteux (10, 90, 123, 157). Les erreurs de prescription touchent aussi bien le domaine ambulatoire qu'hospitalier. Elles surviennent pour différentes raisons mais majoritairement à la suite d'une dose erronée (90, 157, 171, 174). Dans leur étude, Simpson et al. (90) ont observé que 75% des erreurs médicamenteuses survenant à l'étape de

prescription parmi lesquelles, 49% concernaient des problèmes de doses, 25% des erreurs de fréquence et 19% des prescriptions incomplètes. De leur côté Campino et al. (171) ont observé dans leur étude menée dans une USIN que 35.2% des prescriptions contenaient une erreur. Parmi ces erreurs, 16.4% concernaient des erreurs de dose, 13.0% des erreurs de voie d'administration, 3.3% des erreurs d'unité.

1.3.5.5 Erreurs de préparation

La fréquence des erreurs de préparation dans les USIN varie entre 8.3% à 56.1% en fonction des études (103, 130, 131, 146, 164, 165). Les erreurs de précision et de calcul constituent les raisons principales de survenue de ces erreurs. Celles-ci émanent du manque de médicaments commercialisés avec des formulations adaptées à la population pédiatrique et obligeant ainsi les soignants à réaliser de nombreuses étapes de calculs et de dilutions à partir de médicaments commercialisés avec des concentrations et des formulations adultes. Cette situation exige des infirmiers qu'ils disposent de bonnes connaissances en chimie, qu'ils maîtrisent les calculs mathématiques et qu'ils suivent une formation conformément aux bonnes pratiques de préparation (103). Le prélèvement de très petits volumes – cause d'imprécisions – est une source bien connue des erreurs de préparation (164, 165). Les erreurs de calculs, moins fréquentes que les erreurs de précision, seraient à priori plus à risques dans les unités de soins n'appliquant pas la règle des concentrations standardisées et/ou ne disposant pas de protocole de préparation. Dans ce cas, chaque préparation fait l'objet d'un calcul individuel en fonction du poids du patient augmentant ainsi le risque d'erreur (103).

1.3.5.6 Erreurs d'administration

Les erreurs d'administration sont fréquentes en néonatalogie. Plusieurs études ont identifié l'étape d'administration comme l'étape du processus médicamenteux la plus sensible aux erreurs médicamenteuses (129-131, 141). Leur fréquence de survenue est très variable allant de 4.0% à 60.3% des erreurs médicamenteuses totales (9, 73, 130, 141).

Les erreurs d'heure d'administration (4.5-21.6%), les erreurs de dose (13.7%), les erreurs de débit dues à une mauvaise programmation du pousse-seringue (12.8-13.7%), les omissions (12.4%), l'administration d'une dose non prescrite (13.3%) ainsi que l'administration du mauvais médicament constituent les principaux types d'erreurs médicamenteuses mis en évidence dans les études observationnelles (28, 129-131, 141, 175-178).

1.3.6 Détection des erreurs médicamenteuses

La survenue d'un événement indésirable ou d'une erreur médicamenteuse est généralement la conséquence d'un ensemble d'erreurs latentes et d'erreurs actives. Les erreurs latentes sont difficiles à mesurer car elles se produisent sur des plages de temps et d'espace relativement larges. Les erreurs actives sont quant à elles plus faciles à mesurer car elles sont limitées dans le temps et dans l'espace (100). Plusieurs méthodes ont été développées et utilisées pour la détection et le suivi des événements indésirables et des erreurs médicamenteuses dans les environnements hospitaliers (5, 123, 131, 154, 169, 179, 180). Etant donné qu'aucune de ces méthodes de détection n'est parfaite, le choix dépendra des objectifs, des ressources disponibles et de l'accessibilité aux sources de données (181). Le tableau 1 décrit les principales méthodes de détection des erreurs médicamenteuses avec leurs qualités et leurs défauts. Parmi ces méthodes de détection, certaines sont plus efficaces pour détecter et mesurer les erreurs latentes et d'autres pour détecter et mesurer les erreurs actives. L'observation directe sera plus sensible pour mesurer la fréquence des erreurs médicamenteuses aux différentes étapes du processus médicamenteux et l'analyse des dossiers médicaux, les notifications spontanées et les rapports d'incidents seront mieux adaptés pour la mesure des lésions causées par les erreurs médicamenteuses chez les patients (67). L'efficacité, la précision et le coût des différentes méthodes ont été comparées dans plusieurs études (111, 182-184).

Tableau 1 : Principales méthodes de détection et de suivi des événements indésirables et des erreurs médicamenteuses (Repris et adapté de Suresh et al. (181))

Méthode	Avantage	Défauts
Surveillance clinique	Peut donner des estimations précises des numérateurs et des dénominateurs des événements et de l'incidence réelle des événements	Coûteux, pas adapté à la détection des erreurs latentes
Analyse de dossiers médicaux	Source de données facilement accessible, permet de connaître le devenir du patient et d'identifier les effets indésirables médicamenteux, bonne sensibilité pour détecter les erreurs de prescription (92).	Manque de fiabilité des jugements relatifs aux événements indésirables, coûteux, nécessite des analystes expérimentés et entraînés, sujet aux biais de recul, impossibilité de détecter des événements non documentés dans le dossier, moins sensible que l'observation directe, mauvaise sensibilité pour détecter les erreurs de préparation et d'administration, ne permet pas de mesurer une prévalence des erreurs (185).
Observation directe	Précise et exacte, méthode qui détecte le plus d'erreurs actives, détection des erreurs en temps réel, elle n'est pas affectée par le manque de prise de conscience des erreurs, le manque de volonté de rapporter les erreurs, les défaillances mentales, les lacunes de communication, ni par les perceptions sélectives des sujets observés, bonne efficacité, exactitude et objectivité (67, 111).	Coûteux, exige des observateurs ou analystes qualifiés, effet Hawthorne possible, peut compromettre la confidentialité du personnel ou du patient, sujet aux biais de recul, non efficace pour la détection des erreurs latentes et des résultats provenant d'informations volumineuses qui peuvent être difficiles à analyser.
Rapport d'incident volontaire	Permet de détecter les erreurs latentes, offre de multiples perspectives au cours du temps, peut être intégré dans la routine de fonctionnement de l'unité de soins, demande peu de ressources.	Ne permet pas d'identifier les événements ou erreurs non reconnus par le personnel, la perception d'une mesure punitive et la crainte d'une éventuelle sanction disciplinaire retient les soignants de signaler les erreurs de leurs collègues ou leurs propres erreurs, sujet aux biais de recul et de déclaration, ne permet pas de mesurer une prévalence des erreurs, sous-estime le nombre réel d'erreurs et d'incidents.
Déclaration spontanée anonyme	Peu coûteuse, identifie les erreurs rares, garantie de l'anonymat du déclarant favorisant la déclaration des erreurs et événements, permet de détecter les erreurs latentes, offre de multiples perspectives au cours du temps, peut être intégrée dans la routine de fonctionnement de l'unité de soins, demande peu de ressources.	Ne permet pas d'identifier les événements ou erreurs non reconnus par le personnel, sujet aux biais de déclaration, sous-estime le nombre réel d'erreurs et d'incidents, difficile de savoir si une augmentation du volume des incidents signalés est due à une augmentation réelle des incidents ou plutôt à une augmentation des signalements, ne permet pas de mesurer une prévalence des erreurs (179, 180, 186).
Entretien ou sondage	Facile à faire, permet d'identifier les événements et les erreurs latents qui ne sont pas reportés ou documentés.	Ne permet pas d'identifier les événements ou erreurs non reconnus par le personnel, sujet aux biais de recul, la perception d'une mesure punitive et la crainte d'une éventuelle sanction disciplinaire retient les soignants de signaler les erreurs de leurs collègues ou leurs propres erreurs.
Outils déclencheurs (<i>Trigger tools</i>)	Permet de rechercher un grand volume d'enregistrements de patients avec un effort minimal, fournir des rapports périodiques automatiquement, générer des alertes en temps réel, plus sensible que l'analyse de dossiers médicaux (187).	Ne permet pas de détecter tous les événements, ne détecte pas les erreurs latentes, nécessite des ressources pour la configuration initiale, peut être coûteux, peut nécessiter l'analyse des dossiers pour confirmer les erreurs et les événements indésirables, nécessite des analystes expérimentés et entraînés.
Données administratives : indicateurs de sécurité des patients, codes de la Classification internationale des maladies (CIM-9)	Données facilement accessibles	Sujet aux variations de la codification, peut s'appuyer sur des données incomplètes et/ou inexactes, données séparées du contexte clinique.
Données de réclamations pour faute professionnelle	Offre de multiples perspectives (patient, infirmier, médecin, pharmacien, juriste), détecte les erreurs latentes.	Sujet aux biais de recul et de déclaration, source de données non standardisée.
Autopsie	Données facilement accessibles.	Peu fréquent et non aléatoire, axé sur les erreurs de diagnostic, sujet aux biais de recul et de déclaration.
Colloques de mortalité et de morbidité	Les cas sélectionnés sont plus susceptibles de présenter des erreurs et des événements indésirables.	Erreurs souvent mal reconnues ou discutées explicitement, sujet aux biais de recul et de déclaration.

Les méthodes de détection les plus couramment utilisées dans l'environnement hospitalier et qui ressortent le plus souvent dans les études sont l'analyse des dossiers médicaux, l'observation directe, la déclaration spontanée anonyme, le rapport d'incident volontaire et l'outil déclencheur. Le rapport d'incident volontaire est la méthode qui met en évidence le plus petit nombre d'erreurs médicamenteuses, mais sa spécificité et son efficacité pour identifier les événements graves est plus grande en comparaison avec l'observation directe. Cette dernière reste la méthode la plus efficace pour détecter le plus grand nombre d'erreurs médicamenteuses mais elle est également la plus coûteuse (111, 184).

1.3.7 Classification des erreurs médicamenteuses

Lorsque des erreurs sont détectées dans le processus médicamenteux, il est indispensable de disposer d'un outil de classification afin d'en évaluer leur cause et leur fréquence. Malgré un nombre considérable de systèmes de classification des erreurs médicamenteuses (188), il est curieux de constater que les auteurs des multiples études traitant de cette problématique préfèrent appliquer leur propre système de codification plutôt que d'utiliser un système "universel". Cette pratique rend la comparaison entre les différentes études très compliquée. Ce manque d'uniformité s'explique probablement par l'étendue du domaine d'activité concerné (hospitalier ou ambulatoire), le mode de fonctionnement des hôpitaux qui diffère entre les pays mais également entre les Etats d'un même pays où les étapes du processus médicamenteux sont différentes. Idéalement, un système de classification adéquat devrait pouvoir s'appliquer à toutes les études. Il devrait être simple et reproductible, permettre la catégorisation des erreurs observées de façon systématique et similaire et, finalement, être unique ce qui permettrait une comparaison entre les études. Après une vaste revue de la littérature, van Mil et al. (188) ont listé les différentes méthodes de classification des erreurs médicamenteuses. Celles-ci sont développées selon des approches distinctes. Certains modèles séparent la cause de l'erreur elle-même, tandis que dans d'autres, le problème décrit la cause. Les modèles se différencient également selon leur centre d'intérêt. Alors que certains se focalisent sur les perspectives du patient et les résultats du traitement médicamenteux (189), d'autres se concentrent plutôt sur les différentes étapes du processus médicamenteux (190). Les systèmes de classification qui ont été les plus utilisés dans les études traitant des erreurs médicamenteuses sont ceux de l'*American Society of Health-System Pharmacists* (191), du *Pharmaceutical Care Network Europe* (PCNE) (189), du NCC MERP (190) et plus récemment celui de l'OMS (192).

1.3.8 Recueil des erreurs médicamenteuses

Le développement des systèmes de déclaration des erreurs médicamenteuses a commencé aux Etats-Unis après la publication du rapport de l'*Institute of Medicine* (13). Ces systèmes reposent à la fois sur le volontariat et l'anonymat. Ces deux critères se sont montrés les plus efficaces pour le recueil des erreurs médicamenteuses (99). Aux Etats-Unis, *MedMARX*, *The USP MERP* et *The FDA MEDWATCH* sont les trois principaux systèmes conçus pour la déclaration et la collecte des événements indésirables médicamenteux. Ces systèmes ont été développés pour permettre aux établissements de santé, hôpitaux et secteurs ambulatoires, de documenter et d'apprendre de ces événements. Chacun des systèmes ayant un but bien précis, ils ne se remplacent pas mais se complètent. *MedMARx* a été développé pour permettre aux hôpitaux d'échanger entre eux leurs expériences relatives aux erreurs médicamenteuses et aux événements indésirables médicamenteux, de suivre en interne les progrès de leurs stratégies de prévention des erreurs et de les partager. L'*USP MERP* est un système qui permet à tous les médecins de signaler les erreurs médicamenteuses réelles et potentielles avec la garantie que l'identification des informations reste confidentielle. Le programme *FDA MEDWATCH* a été développé principalement pour la surveillance post-commercialisation des effets indésirables médicamenteux. Ainsi, par le biais de ce système de déclaration, les médecins sont invités à annoncer tous les cas d'effets indésirables médicamenteux dont ils sont témoins ou qui leur a été rapporté par leurs patients (193).

En Suisse, un outil similaire à *MedMARx*, nommé *CIRRNET (Critical Incident Reporting & Reacting NETWORK)* existe depuis 2006. Ce système a été développé par la fondation Sécurité des patients Suisse en collaboration avec la Société suisse d'anesthésiologie et de réanimation et grâce au soutien de la Confédération. Ce système centralisé au niveau fédéral permet à toutes les organisations de santé affiliées au CIRRNET de transmettre leurs déclarations d'erreurs de leurs systèmes locaux de façon anonyme à la banque de données CIRRNET. Les participants au CIRRNET peuvent accéder à toutes les déclarations et les utiliser à des fins de réalisation de projets sécuritaires, de prévention ou de formation interne. L'intérêt de CIRRNET se caractérise par sa capacité à identifier les problématiques significatives et d'intérêt général à partir des déclarations locales, d'élaborer avec des experts des recommandations concrètes d'amélioration dont la Sécurité des patients Suisse assure ensuite la diffusion sous la forme de flashes d'informations et d'alertes (194).

La gestion des risques médicamenteux à l'hôpital a toujours fait partie des missions principales des pharmacies hospitalières suisses. C'est dans cette perspective et au travers

de son association faïtière, GSASA, qu'elles ont manifesté leur volonté de jouer un rôle actif dans la gestion des risques médicamenteux. Elle a ainsi élaboré une série de stratégies et de recommandations visant à améliorer la sécurité d'emploi des médicaments tout au long du processus médicamenteux (195).

Au niveau local, en 1996, le Service de Néonatalogie du CHUV a développé son propre système de déclaration et de recensement des événements indésirables médicamenteux. Ce programme a été utilisé jusqu'en 2006, moment où la Direction médicale du Département médico-chirurgical de pédiatrie, dans un souci de sécurité et de qualité de la prise en charge des patients pédiatriques, a conçu un programme commun à l'ensemble du département pour la gestion des incidents, des plaintes et des réclamations, intitulé « **Programme de Gestion des Risques et des Événements Indésirables** » (ProGREI). L'annonce des erreurs ou des événements indésirables dans ProGREI se fait de façon anonyme au moyen d'un formulaire informatique standardisé disponible directement dans la base de données ProGREI auquel les soignants accèdent au moyen d'un code personnel. Chaque événement déclaré fait l'objet d'une analyse détaillée par une équipe multidisciplinaire ProGREI composée de cadres médico-infirmiers du service ou de l'unité concerné. L'événement est ainsi classé en fonction de sa nature parmi les catégories suivantes : prise en charge du patient, médicament, accès vasculaire, respiration-ventilation, appareils, sondes, drains, alimentation, cutané ou autres. Il est également classé selon son niveau de sévérité en évaluant les conséquences potentielles ou réelles qu'il a ou aurait pu occasionner d'après les trois niveaux de sévérité suivants :

- **Sévère** : Décès ou danger vital qui nécessite une réanimation, une prise en charge aux soins intensifs, etc.
- **Moyen** : Nécessité d'une thérapie spécifique (mais de routine) aux soins continus ou en unité d'hospitalisation
- **Léger** : Pas de thérapie ou action nécessaire.

L'équipe d'analyse ProGREI suit le développement des annonces dans les unités ou services et définit les mesures correctives ou préventives pertinentes à mettre en place pour diminuer la fréquence des erreurs (196).

En 2015, ProGREI a été substitué par RECI (Recueil des événements critiques et indésirables) qui est devenu l'outil informatique de déclaration, de recueil et de gestion centralisé pour l'ensemble de l'hôpital universitaire. En 2016, 247 déclarations d'incidents ont été documentées par les collaborateurs du Service de Néonatalogie dans RECI. Parmi ces

incidents, les problèmes en lien avec l'utilisation des médicaments représentaient la principale source d'erreur rapportée. Le détail des erreurs est présenté à la figure 8. Les 247 incidents déclarés ont été analysés et traités par une équipe multidisciplinaire composée d'un médecin cadre, deux infirmières et d'un pharmacien clinicien. De ces analyses, 23 mesures correctives ont été introduites dans le Service de Néonatalogie et quatre fiches d'information et de mise en garde « *NAT Alert* » ont été élaborées et diffusées à l'ensemble des collaborateurs du service.

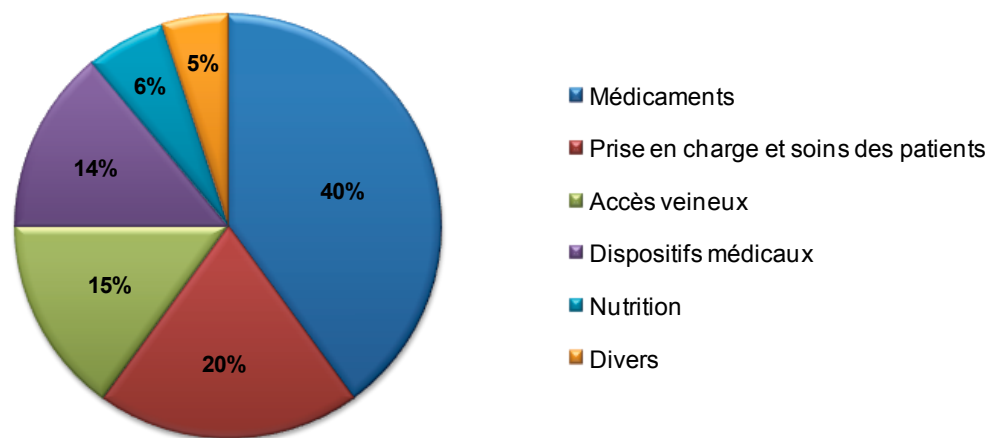


Figure 8 : Évènements indésirables déclarés par les collaborateurs du Service de Néonatalogie du CHUV en 2016 dans RECI.

1.3.9 Aspects juridiques

En Suisse, la LPTh (197), complétée par l'ordonnance sur les médicaments (OMéd), rend obligatoires les déclarations d'effets indésirables dans les domaines de l'hémovigilance, de la matériovigilance et de la pharmacovigilance (notamment art. 59 LPTh (197) et 37 et 39 OMéd (198)). Les hôpitaux ont l'obligation de mettre en œuvre ces systèmes de notification et de désigner un responsable dans ces différents secteurs. En dehors de ces trois domaines, il n'existe aucune obligation quant au développement de systèmes d'annonce d'incidents (199).

Au niveau des cantons, les lois sanitaires genevoise et valaisanne rendent obligatoires les systèmes d'annonce d'incidents. A Genève, la loi sur la santé (200) entrée en vigueur le 1^{er} septembre 2006 précise à son article 106 « *Contrôle de qualité* » que les « *institutions de santé prennent les mesures nécessaires pour répertorier les incidents survenus dans le cadre de leur mission de soins* ». L'accent est mis sur le dénombrement des incidents et non sur l'analyse. Les modalités de mise en œuvre et les objectifs du système d'annonce ne sont pas précisés. Il n'est pas non plus prévu de mettre en place un système d'annonce cantonal (199).

En Valais, la loi sur la santé (201) et son ordonnance d'application (202), entrées en vigueur respectivement le 1^{er} juillet 2009 et le 26 septembre 2014, décrivent de manière plus détaillée les objets visés, les modalités de mise en œuvre d'un système d'annonces des incidents ainsi que les objectifs de celui-ci. Dans ce cadre, une commission cantonale pour la sécurité des patients et la qualité des soins ainsi qu'une banque de données cantonale des incidents ont été créées (199).

Finalement, la loi vaudoise (203) sur la santé publique (LSP, article 149 al.2) et le règlement sur les établissements sanitaires et les établissements apparentés de droit privé dans le canton de Vaud (RES, articles 22 et 23 (204)) précisent que tout incident critique doit faire l'objet d'une déclaration formelle auprès de l'autorité de surveillance. Dans ce cadre, une directive sur la déclaration des incidents critiques (205) visant notamment à préciser les démarches devant être entreprises en cas de tels incidents et définissant ceux-ci à son Annexe 1, est entrée en vigueur le 1^{er} janvier 2017. L'Annexe 1 qualifie d'incidents critiques devant être annoncés notamment les événements relatifs à la gestion des soins parmi lesquels l'on peut retrouver les décès (ou incapacité permanente) d'un patient associé à une erreur de médicament (206).

1.4 Prévention des erreurs médicamenteuses et mesures d'amélioration

1.4.1 Généralités

Une démarche d'amélioration continue de la qualité et de la gestion des risques, comprenant une culture d'annonce des incidents, constitue un des éléments fondamentaux pour garantir la sécurité des soins et des traitements. La promotion d'un usage sûr du médicament requiert la participation de toutes les personnes gravitant de près ou de loin autour du médicament, comprenant les médecins, infirmiers, pharmaciens, assistants en pharmacie, aides-infirmiers, industries pharmaceutiques, autorités de régulation, politiciens, commissions d'éthiques ainsi que les patients. La réduction des erreurs médicamenteuses ne se traduit pas forcément par une diminution des événements indésirables médicamenteux car, comme décrit précédemment, la majorité des erreurs médicamenteuses ne génère pas de lésions (187).

L'évaluation des différents processus d'un système dans le but de déterminer la fréquence et la sévérité des erreurs et des défaillances potentielles constitue une approche importante dans la prévention de ces erreurs. L'analyse causes racine et l'analyse des modes de défaillance, de leurs effets et de leurs criticités (AMDEC) sont les deux techniques principales utilisées pour analyser et anticiper la survenue des erreurs médicamenteuses. L'analyse causes racine est une méthode qui est utilisée pour identifier à leurs origines les causes des problèmes ayant contribué à l'apparition d'un événement indésirable afin de comprendre pourquoi ils se sont déroulés et dans le but de mettre en place des mesures pour prévenir leur récurrence. Cette méthode d'analyse est recommandée par la *Joint Commission on Accreditation of Health care Organization* (JCAHO) dans le cadre de la norme LD.5.2 qui exige un programme continu et proactif d'identification des risques et la diminution des erreurs. En complément à cette analyse réactive, la technique proactive de l'AMDEC est utilisée pour identifier les processus et les pannes avant qu'ils ne se produisent dans le contexte de sous-processus et les étapes individuelles (98).

Les erreurs médicamenteuses sont la conséquence des erreurs latentes et des erreurs actives (67, 97). Les mesures de prévention doivent être multiples et globales. Elles doivent être focalisées sur le processus médicamenteux mais également sur l'entier du système. Dans cette approche du système comme concept dans la prévention des erreurs médicamenteuses, l'*Institute for Safe Medication Practice* (ISMP) a identifié dix éléments

essentiels (cf. tableau 2) ayant une influence sur la sécurité d'emploi des médicaments (19, 67, 207).

Tableau 2 : Les 10 éléments clés du système d'utilisation des médicaments de l'ISMP (207)

1. Informations sur le patient
2. Informations sur le médicament
3. Communication en lien avec le traitement médicamenteux
4. Libellé, emballage et nomenclature du médicament
5. Standardisation du médicament, le stockage et la distribution
6. Acquisition, utilisation et entretien des dispositifs médicaux d'administration des médicaments
7. Facteurs environnementaux
8. Compétence et formation de l'équipe soignante
9. Education du patient
10. Processus qualité et analyse des risques

De nombreuses mesures destinées à prévenir les incidents iatrogènes médicamenteux ont été développées et testées au cours de ces dernières décennies. Parmi ces mesures, les technologies de l'information sont probablement celles qui ont suscité le plus grand intérêt dans l'environnement hospitalier. Celles qui ont été le plus évaluées comprennent notamment les systèmes de prescription informatisée (*Computerized physician order entry* ou *CPOE* en anglais) (137, 139, 143, 144, 158, 208-213) qui sont souvent combinés à des systèmes de soutien clinique d'aide à la prescription (*Clinical decision support systems* ou *CDSSs* en anglais) (137, 139, 143, 144, 210-213), les systèmes d'armoires automatiques de dispensation des médicaments (214, 215), le code-barres (152, 159) et les dispositifs intraveineux « intelligents » (« *smart* » *intravenous devices* en anglais) (136, 216). Dans leur ensemble, ces technologies ont montré des effets positifs dans la diminution des erreurs médicamenteuses, toutefois à des niveaux variables, mais se sont aussi révélées génératrices de nouvelles erreurs. Par ailleurs, aucune de ces technologies ne permet de diminuer les erreurs médicamenteuses à toutes les étapes du processus médicamenteux. Pour cela, il est nécessaire de combiner plusieurs mesures entre elles pour sécuriser le processus dans sa globalité. Malgré l'efficacité prouvée de ces technologies, la plus grande barrière à leur intégration dans un hôpital est leur coût qui reste assez élevé (217). Par ailleurs, certains outils, tels que les systèmes de prescription informatisée et les systèmes de

soutien clinique d'aide à la prescription n'étant pas faciles à développer pour la population pédiatrique et néonatale, leur implémentation au sein de ces populations est davantage compliquée. À côté de ces systèmes technologiques, d'autres mesures, comme la présence d'un pharmacien clinicien dans l'unité de soins ou la communication entre professionnels de soins ont également démontré un effet dans la diminution des erreurs médicamenteuses. Ces deux mesures présentent l'avantage d'agir à différentes étapes du processus (154).

1.4.2 Pharmaciens cliniciens

En Suisse, la présence de pharmaciens cliniciens comme partenaires dans la prise en charge thérapeutique des patients dans les unités de soins reste à ce jour une pratique encore peu développée en comparaison avec les pays nord-américains et nord-européens. Pourtant, dans les services de néonatalogie qui hébergent une population si vulnérable et où le risque iatrogène est si grand, les tâches, les responsabilités et les enjeux du pharmacien clinicien sont multiples. De nombreuses études ont corroboré les résultats bénéfiques de la présence du pharmacien clinicien dans la diminution et la prévention des erreurs médicamenteuses et des événements indésirables médicamenteux dans la population adulte et pédiatrique (154, 218-221). Cependant, les études ayant évalué l'impact du pharmacien dans les USIN restent peu nombreuses (90, 133, 220, 222). Folli et al. (132), dans leur étude menée dans deux hôpitaux pédiatriques comptant 87 lits de soins intensifs néonataux aux USA, ont démontré que la revue des prescriptions médicamenteuses par un pharmacien permet d'intercepter 100% des erreurs de prescription. Les auteurs précisent cependant que la spécificité réelle de cette intervention n'a pas pu être calculée car le nombre de prescriptions potentiellement erronées identifiées par le pharmacien mais non modifiées par le médecin n'a pas été mesurée. De leur côté Wang et al. (158) ont conclu que 78% des erreurs médicamenteuses potentiellement à risque et 46% des erreurs médicamenteuses ne provoquant pas de lésions sont interceptées par le pharmacien clinicien. Finalement, Simpson et al. (90) ont constaté que l'introduction de différentes mesures comprenant un cours d'enseignement dispensé par un pharmacien aux médecins et infirmiers sur les calculs et la gestion des risques puis la mise en place d'un formulaire médicamenteux a permis de diminuer les erreurs médicamenteuses de 24.1 à 5.1 pour 1000 journées d'activité néonatale.

1.4.3 Système de prescription informatisée (CPOE)

Le CPOE est un système informatisé permettant d'introduire les prescriptions de médicaments, les examens de laboratoire et autres examens pour le patient et dont la finalité est de garantir des ordres standardisés, lisibles, complets et compréhensibles (94). Il permet également de supprimer l'étape de transcription et par conséquent les erreurs qui y sont associées.

L'évaluation de l'efficacité d'un CPOE dans la prévention des erreurs médicamenteuses dans des unités de soins adultes et pédiatriques est bien documentée dans la littérature (154, 208, 223-226). Cependant, des études évaluant l'impact de cet outil dans la population néonatale restent encore insuffisantes, probablement à cause de son implémentation qui paraît plus difficile au sein de cette population (104, 137, 139). Dans une étude menée dans une USIN comptant 211 nouveau-nés, Cordero et al. (139) ont constaté qu'après l'introduction d'un CPOE, les erreurs de dose de gentamicine prescrites ont disparu. Celles-ci étaient de 13% avant l'introduction du CPOE. Dans une autre étude menée par Myers et al. (137), les erreurs médicamenteuses ont diminué de 3.2 à 0.6 erreurs pour 1000 journées-patient après l'introduction de la prescription informatisée. Le CPOE permet de diminuer le nombre d'erreurs de prescription mais il ne permet pas d'éradiquer les erreurs de préparation et d'administration (144). Taylor et al. (144), dans leur étude menée dans une USIN, ont observé une diminution des erreurs d'administration de 19.8% à 11.6% après l'implémentation du CPOE. Globalement, bien que le CPOE diminue les erreurs de prescription, il peut cependant générer de nouvelles erreurs et des changements de pratiques, comme par exemple la sélection du mauvais médicament, du mauvais dosage, retarder l'administration de médicaments temps-dépendant ou augmenter le temps médical et infirmier dédié aux tâches informatiques au détriment du temps passé auprès du patient, ce qui pourrait avoir un impact négatif sur la morbidité et la mortalité des patients (104, 227, 228).

1.4.4 Système de soutien clinique d'aide à la prescription

Ce système d'aide se compose d'un guide de dosage de base paramétrable pour une liste de médicaments programmés, d'un formulaire de soutien de décision clinique et de données d'allergies médicamenteuses, d'un contrôle des doublons thérapeutiques et des interactions médicamenteuses.

A ce jour, un point faible des logiciels d'aide à la prescription est le nombre important d'alarmes et d'alertes faussement positives ou sans pertinence clinique qui interrompent le flux des prescriptions et finissent par fatiguer les prescripteurs les amenant à ignorer ces alarmes et alertes dans 49-96% des cas (229-232).

L'impact du système de soutien clinique d'aide à la prescription dans la diminution des erreurs médicamenteuses n'a jamais été évalué seul car il est toujours associé à un CPOE. Cependant, un effet additif préventif a toutefois pu être observé. Ainsi, Kazemi et al. (143) dans leur étude menée dans une USIN iranienne n'ont pas observé une diminution significative des erreurs de prescription de doses d'antibiotiques après l'implémentation d'un CPOE. Par contre, une diminution de 53% à 34% de ces erreurs a été obtenue après l'intégration au CPOE d'un système de soutien clinique d'aide à la prescription.

1.4.5 Enseignement cadré aux médecins et infirmiers

Une diminution des erreurs de prescription, de préparation et d'administration après l'introduction de cours d'enseignement destinés aux médecins et infirmiers a été observée dans différentes études menées dans les USIN (90, 145-149, 162). Après la mise en place d'un programme de 15 séances d'information dispensées par un pharmacien auprès de tous les collaborateurs d'une USIN sur le thème des erreurs médicamenteuses, la culture non-punitif et la sécurité des patients, Campino et al. (145) ont constaté une diminution des erreurs de prescription et du nombre d'incidents reportés, respectivement de 20.7% à 3.0% et de 19.2% à 2.9%. De leur côté, Chedoe et al. (146) ont observé une diminution de la fréquence des erreurs de préparation et d'administration de 49% à 31% après la mise en place d'un programme éducatif de cinq cours théoriques d'une durée d'une heure chacun et d'un cours pratique individuel de 30 minutes sur la préparation et l'administration des médicaments comprenant le calcul, la reconstitution, les compatibilités, les débits d'administration et les techniques aseptiques.

1.4.6 Système d'armoires automatiques de dispensation des médicaments

Bien implanté aux Etats-Unis et ailleurs en Europe depuis plusieurs années (233), le système d'armoires, qui consiste à stocker les médicaments « à clé » dans une unité de soins, commence à se développer dans les hôpitaux suisses. Le contrôle du processus de dispensation des médicaments passe par une identification du patient et de son traitement médicamenteux en relation avec les informations provenant de la prescription médicale tout en garantissant une traçabilité des entrées et sorties des doses de médicaments dans les armoires (98). Même si un certain nombre d'études a montré un effet positif de ces armoires automatiques dans la diminution des erreurs de dispensation, de préparation et d'administration des médicaments (215, 234), les études évaluant ce système dans les environnements de soins néonataux ne sont toutefois pas encore concluantes.

1.4.7 Code-barres pour l'administration des médicaments

Développée dans les années 1950, la technologie du code-barres, allant de la production industrielle aux commerces de toute taille, est aujourd'hui omniprésente dans nos vies. Cette technologie permet à travers le code-barres de regrouper une série d'informations propres à un objet physique (médicament, équipement,...) ou un patient dans un format qui peut être rapidement déchiffré au moyen d'un scanner et intégré dans un ordinateur. Dans le processus médicamenteux en milieu hospitalier, cette technologie est utilisée pour identifier et suivre les médicaments lorsqu'ils quittent la pharmacie jusqu'à leur destination dans l'unité de soins mais aussi pour identifier et documenter l'administration des médicaments aux patients par les infirmiers. En effet, ces derniers, avant chaque administration d'un médicament, scannent le code-barres du patient et du médicament, en vue de contrôler l'adéquation de l'administration du produit pharmaceutique en vérifiant les informations transmises par le scan en suivant la règle des « 5 B » (Bon médicament, Bonne dose, Bon patient, Bonne heure et par la Bonne voie d'administration) (98). L'utilisation de cette technologie du code-barres permettrait de diminuer les erreurs d'administration de 80% (217). Morriss et al. (152) ont réalisé une étude dans une USIN et ont observé une diminution de la fréquence des événements indésirables évitables de 47% après l'introduction de cette technologie.

1.4.8 Smart-pump

Les pompes intelligentes (*smart-pump* en anglais) sont des dispositifs technologiques qui ont la capacité de stocker des données de médicaments et qui permettent notamment de faire des paramétrages de dose et de débit. Elles offrent également l'avantage de pouvoir configurer des intervalles de doses pour chaque médicament avec des alarmes qui avertissent les soignants lorsqu'une dose est programmée en-dehors de ces intervalles. Larsen et al. (136), dans leur étude visant à évaluer la fréquence des erreurs d'administration des perfusions de médicaments dans un hôpital pédiatrique, ont observé une diminution du nombre d'erreurs de 3.1 à 0.8 pour 1000 doses après l'introduction de smart-pumps combinées avec une standardisation des concentrations des médicaments. Dans cette même étude, les auteurs ont aussi constaté une diminution du nombre des erreurs de préparation de 0.66 à 0.16 pour 1000 doses ainsi qu'une diminution des erreurs de dose de 0.41 à 0.08 pour 100 doses.

1.5 Conclusion

La iatrogénie médicamenteuse est un sujet d'actualité suscitant l'intérêt et la préoccupation non seulement des professionnels de soins évoluant dans les environnements hospitaliers et ambulatoires mais également de toute la population.

La probabilité d'un événement indésirable grave consécutif à une erreur médicamenteuse étant plus importante au sein de la population néonatale et les conséquences en résultant étant plus dramatiques, cela positionne le nouveau-né parmi les patients les plus fragiles que l'on traite dans un hôpital.

Face à ce constat largement documenté et reconnu, il est primordial de s'intéresser au problème des erreurs médicamenteuses au sein du Service de Néonatalogie du CHUV.

La concrétisation de ce travail de thèse a été possible grâce à une volonté partagée de collaboration entre le pharmacien chef du Service de Pharmacie et le médecin chef du Service de Néonatalogie. Plusieurs raisons ont contribué à cette collaboration et à la mise en place de ce projet.

Depuis quelques années, la Direction médicale du CHUV avait approuvé le principe de création de postes de pharmaciens cliniciens dans le but d'apporter un soutien pharmaceutique dans les unités de soins dans l'optique d'une amélioration de la sécurité et l'optimisation de la thérapie médicamenteuse.

A l'instar des autres unités et services du département femme-mère-enfant, afin d'annoncer tout incident survenant dans le service, les collaborateurs du Service de Néonatalogie utilisent un système de déclaration spontanée anonyme des événements indésirables. Les données annuelles ressortant de ces déclarations montrent que les événements indésirables liés à une mauvaise utilisation des médicaments représentent la cause majeure d'annonces d'incidents dans ce service.

Ce travail de thèse s'inscrit dans le contexte d'un projet de qualité des soins qui a pour but d'améliorer et sécuriser l'emploi des médicaments et dont la finalité vise une diminution des erreurs médicamenteuses et l'augmentation de la sécurité des patients.

1.6 Références

1. Schmitt E. *Le risque médicamenteux nosocomiale: circuit hospitalier du médicament et qualité des soins*. Masson éditions. Paris, 1999.
2. Sekar KC. *Iatrogenic complications in the neonatal intensive care unit*. J Perinatol. 2010;30 Suppl:S51-6.
3. Ramachandrappa A, Jain L. *Iatrogenic disorders in modern neonatology: a focus on safety and quality of care*. Clin Perinatol. 2008;35(1):1-34, vii.
4. Hepler CD, Strand LM. *Opportunities and responsibilities in pharmaceutical care*. Am J Hosp Pharm. 1990;47(3):533-43.
5. Brennan TA, Leape LL, Laird NM, Hebert L, Localio AR, Lawthers AG, et al. *Incidence of adverse events and negligence in hospitalized patients. Results of the Harvard Medical Practice Study I*. N Engl J Med. 1991;324(6):370-6.
6. Leape LL, Brennan TA, Laird N, Lawthers AG, Localio AR, Barnes BA, et al. *The nature of adverse events in hospitalized patients. Results of the Harvard Medical Practice Study II*. N Engl J Med. 1991;324(6):377-84.
7. Snijders C, van Lingen RA, Molendijk A, Fetter WP. *Incidents and errors in neonatal intensive care: a review of the literature*. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2007;92(5):F391-8.
8. Thomas AN, Panchagnula U, Taylor RJ. *Review of patient safety incidents submitted from Critical Care Units in England & Wales to the UK National Patient Safety Agency*. Anaesthesia. 2009;64(11):1178-85.
9. Suresh G, Horbar JD, Plsek P, Gray J, Edwards WH, Shiono PH, et al. *Voluntary anonymous reporting of medical errors for neonatal intensive care*. Pediatrics. 2004;113(6):1609-18.
10. Frey B, Kehrer B, Losa M, Braun H, Berweger L, Micallef J, et al. *Comprehensive critical incident monitoring in a neonatal-pediatric intensive care unit: experience with the system approach*. Intensive Care Med. 2000;26(1):69-74.
11. Morimoto T, Gandhi TK, Seger AC, Hsieh TC, Bates DW. *Adverse drug events and medication errors: detection and classification methods*. Qual Saf Health Care. 2004;13(4):306-14.
12. Suh DC, Woodall BS, Shin SK, Hermes-De Santis ER. *Clinical and economic impact of adverse drug reactions in hospitalized patients*. The Annals of pharmacotherapy. 2000;34(12):1373-9.
13. Kohn LT, Corrigan J, Donaldson MS. *To err is human: Building a safer health system*. Washington, D.C: National Academy Press; 2000.
14. Kunac DL, Kennedy J, Austin N, Reith D. *Incidence, preventability, and impact of Adverse Drug Events (ADEs) and potential ADEs in hospitalized children in New Zealand: a prospective observational cohort study*. Paediatr Drugs. 2009;11(2):153-60.
15. Evans RS, Classen DC, Stevens LE, Pestotnik SL, Gardner RM, Lloyd JF, et al. *Using a hospital information system to assess the effects of adverse drug events*. Proc Annu Symp Comput Appl Med Care. 1993:161-5.
16. Bates DW, Spell N, Cullen DJ, Burdick E, Laird N, Petersen LA, et al. *The costs of adverse drug events in hospitalized patients. Adverse Drug Events Prevention Study Group*. JAMA. 1997;277(4):307-11.
17. Moore TJ, Weiss SR, Kaplan S, Blaisdell CJ. *Reported adverse drug events in infants and children under 2 years of age*. Pediatrics. 2002;110(5):e53.
18. Johnson JA, Bootman JL. *Drug-related morbidity and mortality. A cost-of-illness model*. Arch Intern Med. 1995;155(18):1949-56.
19. Dabliz R, Levine S. *Medication safety in neonates*. Am J Perinatol. 2012;29(1):49-56.

20. Lussky RC, Cifuentes RF, Siddappa AM. *A history of neonatal medicine-past accomplishments, lessons learned, and future challenges. Part 1-the first century.* J Pediatr Pharmacol Ther. 2005;10(2):76-89.
21. Cone TE. *History of American pediatrics.* Boston: Little Brown 1979; 57-8.
22. Schaffer AJ. *Disease of the newborn.* Philadelphia: Saunders 1960.
23. Organisation Mondiale de la Santé (OMS). *Naissances prématurées.* 2016. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs363/fr/> (consulté le 27.05.2017).
24. Jacqz-Aigrain E. *Drug policy in Europe Research and funding in neonates: current challenges, future perspectives, new opportunities.* Early Hum Dev. 2011;87 Suppl 1:S27-30.
25. Gupta M, Brans YW. *Gastric retention in neonates.* Pediatrics. 1978;62(1):26-9.
26. Grand RJ, Watkins JB, Torti FM. *Development of the human gastrointestinal tract. A review.* Gastroenterology. 1976;70(5 PT.1):790-810.
27. Karpa KD, Felix TM, Lewis PR. *Adverse Effects of Common Drugs: Children and Adolescents.* FP Essent. 2015;436:17-22.
28. Anderson BJ, Ellis JF. *Common errors of drug administration in infants: causes and avoidance.* Paediatr Drugs. 1999;1(2):93-107.
29. Friis-Hansen B. *Body water compartments in children: changes during growth and related changes in body composition.* Pediatrics. 1961;28:169-81.
30. Kitada M, Kamataki T, Itahashi K, Rikihisa T, Kanakubo Y. *P-450 HFLa, a form of cytochrome P-450 purified from human fetal livers, is the 16 alpha-hydroxylase of dehydroepiandrosterone 3-sulfate.* J Biol Chem. 1987;262(28):13534-7.
31. Chen H, Fantel AG, Juchau MR. *Catalysis of the 4-hydroxylation of retinoic acids by cyp3a7 in human fetal hepatic tissues.* Drug Metab Dispos. 2000;28(9):1051-7.
32. Lacroix D, Sonnier M, Moncion A, Cheron G, Cresteil T. *Expression of CYP3A in the human liver--evidence that the shift between CYP3A7 and CYP3A4 occurs immediately after birth.* Eur J Biochem. 1997;247(2):625-34.
33. Vieira I, Sonnier M, Cresteil T. *Developmental expression of CYP2E1 in the human liver. Hypermethylation control of gene expression during the neonatal period.* Eur J Biochem. 1996;238(2):476-83.
34. Treluyer JM, Jacqz-Aigrain E, Alvarez F, Cresteil T. *Expression of CYP2D6 in developing human liver.* Eur J Biochem. 1991;202(2):583-8.
35. Treluyer JM, Gueret G, Cheron G, Sonnier M, Cresteil T. *Developmental expression of CYP2C and CYP2C-dependent activities in the human liver: in-vivo/in-vitro correlation and inducibility.* Pharmacogenetics. 1997;7(6):441-52.
36. Sonnier M, Cresteil T. *Delayed ontogenesis of CYP1A2 in the human liver.* Eur J Biochem. 1998;251(3):893-8.
37. Kearns GL, Abdel-Rahman SM, Alander SW, Blowey DL, Leeder JS, Kauffman RE. *Developmental pharmacology--drug disposition, action, and therapy in infants and children.* N Engl J Med. 2003;349(12):1157-67.
38. Arant BS, Jr. *Developmental patterns of renal functional maturation compared in the human neonate.* J Pediatr. 1978;92(5):705-12.
39. van den Anker JN, Schoemaker RC, Hop WC, van der Heijden BJ, Weber A, Sauer PJ, et al. *Ceftazidime pharmacokinetics in preterm infants: effects of renal function and gestational age.* Clin Pharmacol Ther. 1995;58(6):650-9.
40. Baarslag MA, Allegaert K, Van Den Anker JN, Knibbe CA, Van Dijk M, Simons SH, et al. *Paracetamol and morphine for infant and neonatal pain; still a long way to go?* Expert Rev Clin Pharmacol. 2017;10(1):111-26.
41. Office fédéral de la statistique. *La population de la Suisse en 2015.* <https://www.bfs.admin.ch/bfs/fr/home/statistiques/population.html> (consulté le 08.02.2017).
42. Hoppu K. *Paediatric clinical pharmacology: at the beginning of a new era.* Eur J Clin Pharmacol. 2008;64(2):201-5.

43. Conroy S, Choonara I, Impicciatore P, Mohn A, Arnell H, Rane A, et al. *Survey of unlicensed and off label drug use in paediatric wards in European countries*. *European Network for Drug Investigation in Children*. *BMJ*. 2000;320(7227):79-82.
44. Pandolfini C, Bonati M. *A literature review on off-label drug use in children*. *Eur J Pediatr*. 2005;164(9):552-8.
45. Roberts R, Rodriguez W, Murphy D, Crescenzi T. *Pediatric drug labeling: improving the safety and efficacy of pediatric therapies*. *JAMA*. 2003;290(7):905-11.
46. Campbell H, Surry SA, Royle EM. *A review of randomised controlled trials published in Archives of Disease in Childhood from 1982-96*. *Arch Dis Child*. 1998;79(2):192-7.
47. Turner S, Longworth A, Nunn AJ, Choonara I. *Unlicensed and off label drug use in paediatric wards: prospective study*. *BMJ*. 1998;316(7128):343-5.
48. McIntyre J, Conroy S, Avery A, Corns H, Choonara I. *Unlicensed and off label prescribing of drugs in general practice*. *Arch Dis Child*. 2000;83(6):498-501.
49. Di Paolo ER, Stoetter H, Cotting J, Frey P, Gehri M, Beck-Popovic M, et al. *Unlicensed and off-label drug use in a Swiss paediatric university hospital*. *Swiss Med Wkly*. 2006;136(13-14):218-22.
50. Rocchi F, Tomasi P. *The development of medicines for children. Part of a series on Pediatric Pharmacology, guest edited by Gianvincenzo Zuccotti, Emilio Clementi, and Massimo Molteni*. *Pharmacol Res*. 2011;64(3):169-75.
51. European Parliament. *Regulation (EC) N°1901/2006 of The European Parliament and of the Council of 12 December 2006 on medicinal products for paediatric use and amending Regulation (EEC) N° 1768/92, Directive 2001/20/EC, Directive 2001/83/EC and Regulation (EC) N° 726/2004*.
http://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-1/reg_2006_1901/reg_2006_1901_en.pdf (consulté le 27.03.2017).
52. Finney E. *Children's medicines: A situational analysis*.
http://www.who.int/childmedicines/progress/CM_analysis.pdf (consulté le 08.02.2017).
53. World Health Organization. *WHO Model List of Essential Medicines for Children*. 5th version. http://www.who.int/selection_medicines/list/en/ (consulté le 08.02.2017).
54. Hoppu K, Anabwani G, Garcia-Bournissen F, Gazarian M, Kearns GL, Nakamura H, et al. *The status of paediatric medicines initiatives around the world--What has happened and what has not?* *Eur J Clin Pharmacol*. 2012;68(1):1-10.
55. U.S. Food and Drug Administration. *Breakdown of FDAAA completed pediatric studies*.
<http://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/DevelopmentResources/ucm190622.htm> (consulté le 08.02.2017).
56. European Medicines Agency. *Revised priority list for studies on off-patent paediatric medicinal products*.
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2009/10/WC500004017.pdf (consulté le 08.02.2017).
57. Swissmedic. *Les enfants et les médicaments*.
<https://www.swissmedic.ch/zulassungen/00153/00204/index.html?lang=fr> (consulté le 02.07.2017).
58. Swiss clinical trial organisation. *SwissPedNet*.
<https://www.scto.ch/fr/network/swisspednet.html> (consulté le 02.07.2017).
59. Société suisse de néonatalogie. <http://www.neonet.ch/en/education/swiss-neonatal-intensive-care-units-accredited-train-neonatologists/> (consulté le 10.05.2017).
60. Baeckert P, BC, Bucher H.U., Büttiker V., Donati P., Malzacher H., Nelle M., Pfister R. *Prise en charge des enfants prématurés de 34 0/7 à 36 6/7 semaines d'âge de gestation*. *Paediatrica*. 2005;16(1):18-9.
61. Office fédéral de la statistique. *Naissances vivantes en Suisse*.
<https://www.bfs.admin.ch/bfs/fr/home/statistiques/population/naissances-deces/naissances-fecondite.html> (consulté le 09.04.2017).
62. Société suisse de néonatalogie. *Données d'hospitalisation des nouveau-nés en Suisse*. 2017.

63. Site internet du Service de Néonatalogie du CHUV.
http://www.chuv.ch/neonatalogie/nat_home.htm (consulté le 09.04.2017).
64. Pharmaceutical Care Network Europe (PCNE). *Classification for Drug related problems V7.0*. http://www.pcne.org/upload/files/152_PCNE_classification_V7-0.pdf (consulté le 23.03.2017).
65. Manasse HR, Jr. *Medication use in an imperfect world: drug misadventuring as an issue of public policy, Part 1*. Am J Hosp Pharm. 1989;46(5):929-44.
66. Manasse HR, Jr. *Medication use in an imperfect world: drug misadventuring as an issue of public policy, Part 2*. Am J Hosp Pharm. 1989;46(6):1141-52.
67. Cohen MR. *Medication Errors*. 2nd ed. 2007. Washington, DC: American Pharmacists Association.
68. Ghaleb MA, Barber N, Franklin BD, Yeung VW, Khaki ZF, Wong IC. *Systematic review of medication errors in pediatric patients*. The Annals of pharmacotherapy. 2006;40(10):1766-76.
69. World Health Organization. *More than words. Conceptual framework for the international classification for patient safety*. Version 1.1.
http://www.who.int/patientsafety/taxonomy/icps_full_report.pdf (consulté le 27.05.2017).
70. Bates DW, Boyle DL, Vander Vliet MB, Schneider J, Leape L. *Relationship between medication errors and adverse drug events*. J Gen Intern Med. 1995;10(4):199-205.
71. National Coordinating Council for Medication Error Reporting and Prevention. *What is a Medication Error?* <http://www.nccmerp.org/about-medication-errors> (consulté le 16.03.2017).
72. Bates DW, Cullen DJ, Laird N, Petersen LA, Small SD, Servi D, et al. *Incidence of adverse drug events and potential adverse drug events. Implications for prevention. ADE Prevention Study Group*. JAMA. 1995;274(1):29-34.
73. Sakuma M, Ida H, Nakamura T, Ohta Y, Yamamoto K, Seki S, et al. *Adverse drug events and medication errors in Japanese paediatric inpatients: a retrospective cohort study*. BMJ Qual Saf. 2014;23(10):830-7.
74. Schumock GT, Thornton JP. *Focusing on the preventability of adverse drug reactions*. Hosp Pharm. 1992;27(6):538.
75. World Health Organization. *Safety of Medicines - A Guide to Detecting and Reporting Adverse Drug Reactions - Why Health Professionals Need to Take Action*.
<http://apps.who.int/medicinedocs/en/d/Jh2992e/2.html> (consulté le 27.05.2017).
76. Société Française de Pharmacie Clinique. *Dictionnaire français de l'erreur médicamenteuse*. 1ère ed, 2006.
77. Barker KN, McConnell WE. *The problems of detecting medication errors in hospitals*. Am J Hosp Pharm. 1962;19:360-9.
78. Barker KN, Heller WM, Brennan JJ et al. *The development of a centralized unit dose dispensing system. Part six: the pilot study-medication errors and drug losses*. Am J Hosp Pharm. 1964;21:609-25.
79. Hynniman CE, Conrad WF, Urch WA, Rudnick BR, Parker PF. *A comparison of medication errors under the University of Kentucky unit dose system and traditional drug distribution systems in four hospitals*. Am J Hosp Pharm. 1970;27(10):802-14.
80. Schultz SM, White SJ, Latiolais CJ. *Medication errors reduced by unit-dose*. Hospitals. 1973;47:106-12.
81. Barker KN, Kimbrough WW, Heller WM. *A study of medication errors in a hospital*. Fayetteville: University of Arkansas 1966.
82. Rosati JR, Jr., Nahata MC. *Drug administration errors in pediatric patients*. QRB Qual Rev Bull. 1983;9(7):212-3.
83. Tisdale JE. *Justifying a pediatric critical-care satellite pharmacy by medication-error reporting*. Am J Hosp Pharm. 1986;43(2):368-71.

84. Santell JP, Hicks RW, McMeekin J, Cousins DD. *Medication errors: experience of the United States Pharmacopeia (USP) MEDMARX reporting system*. J Clin Pharmacol. 2003;43(7):760-7.
85. Lisby M, Nielsen LP, Mainz J. *Errors in the medication process: frequency, type, and potential clinical consequences*. Int J Qual Health Care. 2005;17(1):15-22.
86. Dean B, Schachter M, Vincent C, Barber N. *Prescribing errors in hospital inpatients: their incidence and clinical significance*. Qual Saf Health Care. 2002;11(4):340-4.
87. Tissot E, Cornette C, Demoly P, Jacquet M, Barale F, Capellier G. *Medication errors at the administration stage in an intensive care unit*. Intensive Care Med. 1999;25(4):353-9.
88. Fahimi F, Ariapanah P, Faizi M, Shafaghi B, Namdar R, Ardakani MT. *Errors in preparation and administration of intravenous medications in the intensive care unit of a teaching hospital: an observational study*. Aust Crit Care. 2008;21(2):110-6.
89. Cousins DH, Sabatier B, Begue D, Schmitt C, Hoppe-Tichy T. *Medication errors in intravenous drug preparation and administration: a multicentre audit in the UK, Germany and France*. Qual Saf Health Care. 2005;14(3):190-5.
90. Simpson JH, Lynch R, Grant J, Alroomi L. *Reducing medication errors in the neonatal intensive care unit*. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2004;89(6):F480-2.
91. Sécurité des patients Suisse. *Véification systématique de la médication dans les hôpitaux de soins aigus, Recommandations dans le cadre du programme pilote national progress! La sécurité de la médication aux interfaces*. Fondation Sécurité des patients Suisse; 2015 (7) 1-85.
92. Lenclen R. *[Medication errors in neonatology: a review]*. Arch Pediatr. 2007;14 Suppl 1:S71-7.
93. De Giorgi I, Fonzo-Christe C, Cingria L, Caredda B, Meyer V, Pfister RE, et al. *Risk and pharmaco-economic analyses of the injectable medication process in the paediatric and neonatal intensive care units*. Int J Qual Health Care. 2010;22(3):170-8.
94. Sorrentino E, Alegiani C. *Medication errors in the neonate*. J Matern Fetal Neonatal Med. 2012;25 Suppl 4:91-3.
95. Handyside J, Suresh G. *Human factors and quality improvement*. Clin Perinatol. 2010;37(1):123-40.
96. Leape LL, Bates DW, Cullen DJ, Cooper J, Demonaco HJ, Gallivan T, et al. *Systems analysis of adverse drug events. ADE Prevention Study Group*. JAMA. 1995;274(1):35-43.
97. Reason J. *Human error: models and management*. BMJ. 2000;320(7237):768-70.
98. Lehmann CU, Kim GR. *Prevention of medication errors*. Clin Perinatol. 2005;32(1):107-23, vii.
99. Bernheim C. SE, Dufay E. *Iatrogénie médicamenteuse nosocomiale et gestion des risques d'erreur médicamenteuse: à propos de l'analyse des notifications du réseau REEM*. Oncologie. 2005;7:104-19.
100. Thomas EJ, Petersen LA. *Measuring errors and adverse events in health care*. J Gen Intern Med. 2003;18(1):61-7.
101. Levine SR, Cohen MR, Blanchard NR, Frederico F, Magelli M, Lomax C, et al. *Guidelines for preventing medication errors in pediatrics*. J Pediatr Pharmacol Ther. 2001;6:426-42.
102. d'Aloja E, Paribello F, Demontis R, Muller M. *Off-label drugs prescription in neonatology: a physician's duty or a medical hazardous attitude?* J Matern Fetal Neonatal Med. 2011;24 Suppl 1:99-100.
103. Campino A, Arranz C, Unceta M, Rueda M, Sordo B, Pascual P, et al. *Medicine preparation errors in ten Spanish neonatal intensive care units*. Eur J Pediatr. 2016;175(2):203-10.
104. Chedoe I, Molendijk HA, Dittrich ST, Jansman FG, Harting JW, Brouwers JR, et al. *Incidence and nature of medication errors in neonatal intensive care with strategies to improve safety: a review of the current literature*. Drug Saf. 2007;30(6):503-13.

105. Conroy S. *Association between licence status and medication errors*. Arch Dis Child. 2011;96(3):305-6.
106. Samra HA, McGrath JM, Rollins W. *Patient safety in the NICU: a comprehensive review*. J Perinat Neonatal Nurs. 2011;25(2):123-32.
107. National Association of Neonatal Nurses. *Medication Safety in the Neonatal Intensive Care Unit*. Advance in Neonatal Care. 2011;12(2):133-41.
108. Pape TM, Guerra DM, Muzquiz M, Bryant JB, Ingram M, Schraner B, et al. *Innovative approaches to reducing nurses' distractions during medication administration*. J Contin Educ Nurs. 2005;36(3):108-16; quiz 41-2.
109. Edwards WH. *Patient safety in the neonatal intensive care unit*. Clin Perinatol. 2005;32(1):97-106, vi.
110. Chief Pharmaceutical Officer. *Building a safer NHS for patients: improving medication safety*. London: The stationery officer; 2004.
111. Flynn EA, Barker KN, Pepper GA, Bates DW, Mikeal RL. *Comparison of methods for detecting medication errors in 36 hospitals and skilled-nursing facilities*. Am J Health Syst Pharm. 2002;59(5):436-46.
112. Hardmeier B, Braunschweig S, Cavallaro M, Roos M, Pauli-Magnus C, Giger M, et al. *Adverse drug events caused by medication errors in medical inpatients*. Swiss Med Wkly. 2004;134(45-46):664-70.
113. Vaida AJ, Lamis RL, Smetzer JL, Kenward K, Cohen MR. *Assessing the state of safe medication practices using the ISMP Medication Safety Self Assessment for Hospitals: 2000 and 2011*. Jt Comm J Qual Patient Saf. 2014;40(2):51-67.
114. U.S. Food and Drug Administration. *Medication Error Reports*. <https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/MedicationErrors/ucm080629.htm> (consulté le 27.03.2017).
115. Clavenna A, Bonati M. *Adverse drug reactions in childhood: a review of prospective studies and safety alerts*. Arch Dis Child. 2009;94(9):724-8.
116. Jonville-Bera AP, Giraudeau B, Blanc P, Beau-Salinas F, Autret-Leca E. *Frequency of adverse drug reactions in children: a prospective study*. Br J Clin Pharmacol. 2002;53(2):207-10.
117. Turner S, Nunn AJ, Fielding K, Choonara I. *Adverse drug reactions to unlicensed and off-label drugs on paediatric wards: a prospective study*. Acta Paediatr. 1999;88(9):965-8.
118. Zed PJ, Black KJ, Fitzpatrick EA, Ackroyd-Stolarz S, Murphy NG, Curran JA, et al. *Medication-related emergency department visits in pediatrics: a prospective observational study*. Pediatrics. 2015;135(3):435-43.
119. Eshetie TC, Hailemeskel B, Mekonnen N, Paulos G, Mekonnen AB, Girma T. *Adverse drug events in hospitalized children at Ethiopian University Hospital: a prospective observational study*. BMC Pediatr. 2015;15:83.
120. Easton-Carter KL, Chapman CB, Brien JE. *Emergency department attendances associated with drug-related problems in paediatrics*. J Paediatr Child Health. 2003;39(2):124-9.
121. Easton KL, Chapman CB, Brien JA. *Frequency and characteristics of hospital admissions associated with drug-related problems in paediatrics*. Br J Clin Pharmacol. 2004;57(5):611-5.
122. Miller MR, Robinson KA, Lubomski LH, Rinke ML, Pronovost PJ. *Medication errors in paediatric care: a systematic review of epidemiology and an evaluation of evidence supporting reduction strategy recommendations*. Qual Saf Health Care. 2007;16(2):116-26.
123. Kaushal R, Bates DW, Landrigan C, McKenna KJ, Clapp MD, Federico F, et al. *Medication errors and adverse drug events in pediatric inpatients*. JAMA. 2001;285(16):2114-20.

124. Takata GS, Mason W, Taketomo C, Logsdon T, Sharek PJ. *Development, testing, and findings of a pediatric-focused trigger tool to identify medication-related harm in US children's hospitals.* Pediatrics. 2008;121(4):e927-35.
125. Manias E, Kinney S, Cranswick N, Williams A. *Medication errors in hospitalised children.* J Paediatr Child Health. 2014;50(1):71-7.
126. Rashed AN, Wilton L, Lo CC, Kwong BY, Leung S, Wong IC. *Epidemiology and potential risk factors of drug-related problems in Hong Kong paediatric wards.* Br J Clin Pharmacol. 2014;77(5):873-9.
127. Rashed AN, Neubert A, Tomlin S, Jackman J, Alhamdan H, AlShaikh A, et al. *Epidemiology and potential associated risk factors of drug-related problems in hospitalised children in the United Kingdom and Saudi Arabia.* Eur J Clin Pharmacol. 2012;68(12):1657-66.
128. Stavroudis TA, Shore AD, Morlock L, Hicks RW, Bundy D, Miller MR. *NICU medication errors: identifying a risk profile for medication errors in the neonatal intensive care unit.* J Perinatol. 2010;30(7):459-68.
129. Lerner RB, Carvalho M, Vieira AA, Lopes JM, Moreira ME. *Medication errors in a neonatal intensive care unit.* J Pediatr (Rio J). 2008;84(2):166-70.
130. Raju TN, Kecskes S, Thornton JP, Perry M, Feldman S. *Medication errors in neonatal and paediatric intensive-care units.* Lancet. 1989;2(8659):374-6.
131. Vincer MJ, Murray JM, Yuill A, Allen AC, Evans JR, Stinson DA. *Drug errors and incidents in a neonatal intensive care unit. A quality assurance activity.* Am J Dis Child. 1989;143(6):737-40.
132. Folli HL, Poole RL, Benitz WE, Russo JC. *Medication error prevention by clinical pharmacists in two children's hospitals.* Pediatrics. 1987;79(5):718-22.
133. Ross LM, Wallace J, Paton JY. *Medication errors in a paediatric teaching hospital in the UK: five years operational experience.* Arch Dis Child. 2000;83(6):492-7.
134. Lehmann CU, Conner KG, Cox JM. *Preventing provider errors: online total parenteral nutrition calculator.* Pediatrics. 2004;113(4):748-53.
135. Prot S, Fontan JE, Alberti C, Bourdon O, Farnoux C, Macher MA, et al. *Drug administration errors and their determinants in pediatric in-patients.* Int J Qual Health Care. 2005;17(5):381-9.
136. Larsen GY, Parker HB, Cash J, O'Connell M, Grant MC. *Standard drug concentrations and smart-pump technology reduce continuous-medication-infusion errors in pediatric patients.* Pediatrics. 2005;116(1):e21-5.
137. Myers TF, Venable HH, Hansen JA. *Computer-enhanced neonatology practice evolution in an academic medical center. NICU Clinical Effectiveness Task Force.* J Perinatol. 1998;18(6 Pt 2 Su):S38-44.
138. Chappell K, Newman C. *Potential tenfold drug overdoses on a neonatal unit.* Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2004;89(6):F483-4.
139. Cordero L, Kuehn L, Kumar RR, Mekhjian HS. *Impact of computerized physician order entry on clinical practice in a newborn intensive care unit.* J Perinatol. 2004;24(2):88-93.
140. Carroll AE, Tarczy-Hornoch P, O'Reilly E, Christakis DA. *Resident documentation discrepancies in a neonatal intensive care unit.* Pediatrics. 2003;111(5 Pt 1):976-80.
141. Ligi I, Arnaud F, Jouve E, Tardieu S, Sambuc R, Simeoni U. *Iatrogenic events in admitted neonates: a prospective cohort study.* Lancet. 2008;371(9610):404-10.
142. Frey B, Buettiker V, Hug MI, Waldvogel K, Gessler P, Ghelfi D, et al. *Does critical incident reporting contribute to medication error prevention?* Eur J Pediatr. 2002;161(11):594-9.
143. Kazemi A, Ellenius J, Pourasghar F, Tofighi S, Salehi A, Amanati A, et al. *The effect of Computerized Physician Order Entry and decision support system on medication errors in the neonatal ward: experiences from an Iranian teaching hospital.* J Med Syst. 2011;35(1):25-37.

144. Taylor JA, Loan LA, Kamara J, Blackburn S, Whitney D. *Medication administration variances before and after implementation of computerized physician order entry in a neonatal intensive care unit.* Pediatrics. 2008;121(1):123-8.
145. Campino A, Lopez-Herrera MC, Lopez-de-Heredia I, Valls-i-Soler A. *Educational strategy to reduce medication errors in a neonatal intensive care unit.* Acta Paediatr. 2009;98(5):782-5.
146. Chedoe I, Molendijk H, Hospes W, Van den Heuvel ER, Taxis K. *The effect of a multifaceted educational intervention on medication preparation and administration errors in neonatal intensive care.* Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2012;97(6):F449-55.
147. Otero P, Leyton A, Mariani G, Ceriani Cernadas JM, Patient Safety C. *Medication errors in pediatric inpatients: prevalence and results of a prevention program.* Pediatrics. 2008;122(3):e737-43.
148. Pallas CR, De-la-Cruz J, Del-Moral MT, Lora D, Malalana MA. *Improving the quality of medical prescriptions in neonatal units.* Neonatology. 2008;93(4):251-6.
149. Raja Lope RJ, Boo NY, Rohana J, Cheah FC. *A quality assurance study on the administration of medication by nurses in a neonatal intensive care unit.* Singapore Med J. 2009;50(1):68-72.
150. Sullivan KM, Suh S, Monk H, Chuo J. *Personalised performance feedback reduces narcotic prescription errors in a NICU.* BMJ Qual Saf. 2013;22(3):256-62.
151. Brown CL, Garrison NA, Hutchison AA. *Error reduction when prescribing neonatal parenteral nutrition.* Am J Perinatol. 2007;24(7):417-27.
152. Morriss FH, Jr., Abramowitz PW, Nelson SP, Milavetz G, Michael SL, Gordon SN, et al. *Effectiveness of a barcode medication administration system in reducing preventable adverse drug events in a neonatal intensive care unit: a prospective cohort study.* J Pediatr. 2009;154(3):363-8, 8 e1.
153. Ligi I, Millet V, Sartor C, Jouve E, Tardieu S, Sambuc R, et al. *Iatrogenic events in neonates: beneficial effects of prevention strategies and continuous monitoring.* Pediatrics. 2010;126(6):e1461-8.
154. Fortescue EB, Kaushal R, Landrigan CP, McKenna KJ, Clapp MD, Federico F, et al. *Prioritizing strategies for preventing medication errors and adverse drug events in pediatric inpatients.* Pediatrics. 2003;111(4 Pt 1):722-9.
155. Machado AP, Tomich CS, Osme SF, Ferreira DM, Mendonca MA, Pinto RM, et al. *Prescribing errors in a Brazilian neonatal intensive care unit.* Cad Saude Publica. 2015;31(12):2610-20.
156. Horri J, Cransac A, Quantin C, Abrahamowicz M, Ferdynus C, Sgro C, et al. *Frequency of dosage prescribing medication errors associated with manual prescriptions for very preterm infants.* J Clin Pharm Ther. 2014;39(6):637-41.
157. Sangtawesin V, Kanjanapattanakul W, Srisan P, Nawasiri W, Ingchareonsunthorn P. *Medication errors at Queen Sirikit National Institute of Child Health.* J Med Assoc Thai. 2003;86 Suppl 3:S570-5.
158. Wang JK, Herzog NS, Kaushal R, Park C, Mochizuki C, Weingarten SR. *Prevention of pediatric medication errors by hospital pharmacists and the potential benefit of computerized physician order entry.* Pediatrics. 2007;119(1):e77-85.
159. Morriss FH, Jr., Abramowitz PW, Nelson SP, Milavetz G, Michael SL, Gordon SN. *Risk of adverse drug events in neonates treated with opioids and the effect of a bar-code-assisted medication administration system.* Am J Health Syst Pharm. 2011;68(1):57-62.
160. Serra VV, Pena F, Ossorio MF, Pedicone C, Armadans M. *[Prescription errors in a neonatal intensive care unit from Buenos Aires].* Rev Fac Cien Med Univ Nac Cordoba. 2012;69(1):15-9.
161. Campino A, Lopez-Herrera MC, Lopez-de-Heredia I, Valls ISA. *Medication errors in a neonatal intensive care unit. Influence of observation on the error rate.* Acta Paediatr. 2008;97(11):1591-4.

162. Munoz Labian M, Pallas Alonso C, de La Cruz Bertolo J, Lopez Maestro M, Moral Pumarega M, Belaustegui Cueto A. *[Medication errors in a neonatal unit]*. An Esp Pediatr. 2001;55(6):535-40.
163. Balaguer Santamaria JA, Fernandez Ballart JD, Escribano Subias J. *[Usefulness of a software package to reduce medication errors in neonatal care]*. An Esp Pediatr. 2001;55(6):541-5.
164. Aguado-Lorenzo V, Weeks K, Tunstell P, Turnock K, Watts T, Arenas-Lopez S. *Accuracy of the concentration of morphine infusions prepared for patients in a neonatal intensive care unit*. Arch Dis Child. 2013;98(12):975-9.
165. Campino A, Santesteban E, Garcia M, Rueda M, Valls ISA. *[Intravenous drug preparation errors in a Neonatal Intensive Care Unit. A potential source of adverse events]*. An Pediatr (Barc). 2013;79(1):21-5.
166. Gouyon JB, Cransac A, Sgro C. *[Medication errors in neonatal medicine: from prescription to administration]*. Arch Pediatr. 2012;19(9):976-83.
167. Santell JP, Hicks R. *Medication errors involving pediatric patients*. Jt Comm J Qual Patient Saf. 2005;31(6):348-53.
168. Kugelman A, Inbar-Sanado E, Shinwell ES, Makhoul IR, Leshem M, Zangen S, et al. *Iatrogenesis in neonatal intensive care units: observational and interventional, prospective, multicenter study*. Pediatrics. 2008;122(3):550-5.
169. Sharek PJ, Horbar JD, Mason W, Bisarya H, Thurm CW, Suresh G, et al. *Adverse events in the neonatal intensive care unit: development, testing, and findings of an NICU-focused trigger tool to identify harm in North American NICUs*. Pediatrics. 2006;118(4):1332-40.
170. Palmero D, Di Paolo ER, Beauport L, Pannatier A, Tolsa JF. *A bundle with a preformatted medical order sheet and an introductory course to reduce prescription errors in neonates*. Eur J Pediatr. 2016;175(1):113-9.
171. Campino Villegas A, Lopez Herrera MC, Garcia Franco M, Lopez de Heredia Goya I, Valls i Soler A. *[Medication prescription and transcription errors in a neonatal unit]*. An Pediatr (Barc). 2006;64(4):330-5.
172. Hicks R. BS, Cousin D. *Medmarx data report: A chartbook of medication-error findings from the perioperative settings from 1998-2005*. Rockville, MD: United States Pharmacopeia for Advancement of Patient Safety: U.S. Pharmacopeia; 2006.
173. Dean B, Barber N, Schachter M. *What is a prescribing error?* Qual Health Care. 2000;9(4):232-7.
174. Basco WT, Jr., Ebeling M, Garner SS, Hulsey TC, Simpson K. *Opioid Prescribing and Potential Overdose Errors Among Children 0 to 36 Months Old*. Clinical pediatrics. 2015;54(8):738-44.
175. Manasse HR, Jr. *Toward defining and applying a higher standard of quality for medication use in the United States*. Am J Health Syst Pharm. 1995;52(4):374-9.
176. Pepper GA. *Errors in drug administration by nurses*. Am J Health Syst Pharm. 1995;52(4):390-5.
177. Steckmeyer C, Henn-Menetre S, Le Tacon S, May I. *[Medication administration errors in a pediatric intensive care unit]*. Arch Pediatr. 2007;14(8):971-7.
178. Nahata MC. *Paediatric drug therapy. II--Drug administration errors*. J Clin Pharm Ther. 1988;13(6):399-402.
179. Cullen DJ, Bates DW, Small SD, Cooper JB, Nemeskal AR, Leape LL. *The incident reporting system does not detect adverse drug events: a problem for quality improvement*. Jt Comm J Qual Improv. 1995;21(10):541-8.
180. Jha AK, Kuperman GJ, Teich JM, Leape L, Shea B, Rittenberg E, et al. *Identifying adverse drug events: development of a computer-based monitor and comparison with chart review and stimulated voluntary report*. J Am Med Inform Assoc. 1998;5(3):305-14.
181. Suresh GK. *Measuring patient safety in neonatology*. Am J Perinatol. 2012;29(1):19-26.

182. Shannon RC, De Mutj JE. *Comparison of medication-error detection methods in the long term care facility*. Consult Pharma. 1987;2:148-51.
183. Brown GC. *Medication errors: a case study*. Hospitals. 1979;53(20):61-2, 5.
184. Meyer-Masseti C, Cheng CM, Schwappach DL, Paulsen L, Ide B, Meier CR, et al. *Systematic review of medication safety assessment methods*. Am J Health Syst Pharm. 2011;68(3):227-40.
185. Stavroudis TA, Miller MR, Lehmann CU. *Medication errors in neonates*. Clin Perinatol. 2008;35(1):141-61, ix.
186. Staines A, De Béthune X. *L'outil déclencheur pour la mesure des événements indésirables médicamenteux de l'Institut for Healthcare Improvement: analyse exploratoire et adaptation au milieu francophone*. Risques et qualité. 2010;VII:145-54.
187. Sharek PJ, Classen D. *The incidence of adverse events and medical error in pediatrics*. Pediatr Clin North Am. 2006;53(6):1067-77.
188. van Mil JW, Westerlund LO, Hersberger KE, Schaefer MA. *Drug-related problem classification systems*. The Annals of pharmacotherapy. 2004;38(5):859-67.
189. Pharmaceutical Care Network Europe (PCNE). *Drug-related problem classification V 8.0*. <http://www.pcne.org/working-groups/2/drug-related-problem-classification> (consulté le 27.05.2017).
190. National Coordinating Council for Medication Error Reporting and Prevention. *NCC MERP Taxonomy of Medication Errors*. <http://www.nccmerp.org/sites/default/files/taxonomy2001-07-31.pdf> (consulté le 27.05.2017).
191. *ASHP guidelines on preventing medication errors in hospitals*. Am J Hosp Pharm. 1993;50(2):305-14.
192. Organisation Mondiale de la Santé. *More than words. Conceptual Framework for the International Classification for Patient Safety 2009*. http://www.who.int/patientsafety/taxonomy/icps_full_report.pdf (consulté le 27.05.2017).
193. Institute for Safe Medication Practices. *USP launches MedMARx® as the third major national reporting program for adverse drug events*. https://www.ismp.org/newsletters/acutecare/articles/19980617_2.asp (consulté le 23.04.2017).
194. Sécurité des patients Suisse. *CIRNET - Critical Incident Reporting & Reacting NETwork*. <https://www.cirnet.ch/index.asp?Lang=fr> (consulté le 30.03.2017).
195. GSASA. *Gestion des risques: Bases et stratégie de la GSASA, Document de base et stratégie pour la gestion des risques médicamenteux par les pharmacies hospitalières suisses*. <http://www.gsasa.ch/deliver.cfm?f=0CD89DA59212A7CBAEDB92D04842A8A88B366AB690BF139E8458A3BB8FF19A722AB99E4788BEB6EB7BA1CDBBBC5C8785E3A9DCC1A78F95A5918053B7A84E839E4C41E750B0A18C929039AD90A81D9E55FC60EB81DB940F0B0DCFC6C7C85D57A95ADB> (consulté le 27.05.2017).
196. Fanconi S, Terra R. *Implémentation du Programme de gestion des risques et des événements indésirables (ProGREI) dans les unités du DMCP*. Intranet du Centre Hospitalier Universitaire Vaudois 2005 (consulté le 27.03.2017).
197. Loi fédérale du 15 décembre 2000 sur les médicaments et les dispositifs médicaux (LPT_H); RS 812.21.
198. Ordonnance fédérale du 17 octobre 2001 sur les médicaments (Oméd); RS 812.212.21.
199. Bertrand D, Ummel M, Dumoulin JF. *Médecin et droit médical, présentation et résolution de situations médico-légales*. 3ème ed. Médecine et Hygiène 2009.
200. Loi cantonale genevoise sur la santé du 7 avril 2006 (LS); K 1 03.
201. Loi cantonale valaisanne sur la santé du 14 février 2008; RS 800.1.
202. Ordonnance sur la qualité des soins et la sécurité des patients du 3 septembre 2014, RS 800.300.

203. Loi vaudoise sur la santé publique (LSP) du 29 mai 1985 ; RS 800.01.
204. Règlement sur les établissements sanitaires et les établissements apparentés de droit privé dans le canton de Vaud, RS 810.03.1.
205. Département de la santé et de l'action sociale du canton de Vaud. Directive sur la déclaration des incidents critiques du 22 décembre 2016. 2016.
206. Département de la santé et de l'action sociale du canton de Vaud. Annexe 1 de la Directive sur la déclaration des incidents critiques du 22 décembre 2016. 2016.
207. Institute for Safe Medication Practices. *ISMP's ten key elements of the medication-use system*. https://www.ismp.org/faq.asp#Question_3 (consulté le 08.04.2017).
208. King WJ, Paice N, Rangrej J, Forestell GJ, Swartz R. *The effect of computerized physician order entry on medication errors and adverse drug events in pediatric inpatients*. *Pediatrics*. 2003;112(3 Pt 1):506-9.
209. Sethuraman U, Kannikeswaran N, Murray KP, Zidan MA, Chamberlain JM. *Prescription errors before and after introduction of electronic medication alert system in a pediatric emergency department*. *Acad Emerg Med*. 2015;22(6):714-9.
210. Kadmon G, Bron-Harlev E, Nahum E, Schiller O, Haski G, Shonfeld T. *Computerized order entry with limited decision support to prevent prescription errors in a PICU*. *Pediatrics*. 2009;124(3):935-40.
211. Vardi A, Efrati O, Levin I, Matok I, Rubinstein M, Paret G, et al. *Prevention of potential errors in resuscitation medications orders by means of a computerised physician order entry in paediatric critical care*. *Resuscitation*. 2007;73(3):400-6.
212. Warrick C, Naik H, Avis S, Fletcher P, Franklin BD, Inwald D. *A clinical information system reduces medication errors in paediatric intensive care*. *Intensive Care Med*. 2011;37(4):691-4.
213. Hilmas E, Sowan A, Gaffoor M, Vaidya V. *Implementation and evaluation of a comprehensive system to deliver pediatric continuous infusion medications with standardized concentrations*. *Am J Health Syst Pharm*. 2010;67(1):58-69.
214. Chapuis C, Roustit M, Bal G, Schwebel C, Pansu P, David-Tchouda S, et al. *Automated drug dispensing system reduces medication errors in an intensive care setting*. *Crit Care Med*. 2010;38(12):2275-81.
215. Cousein E, Mareville J, Lerooy A, Caillau A, Labreuche J, Dambre D, et al. *Effect of automated drug distribution systems on medication error rates in a short-stay geriatric unit*. *J Eval Clin Pract*. 2014;20(5):678-84.
216. Manrique-Rodriguez S, Sanchez-Galindo AC, Lopez-Herce J, Calleja-Hernandez MA, Martinez-Martinez F, Iglesias-Peinado I, et al. *Impact of implementing smart infusion pumps in a pediatric intensive care unit*. *Am J Health Syst Pharm*. 2013;70(21):1897-906.
217. Kaushal R, Bates DW. *Information technology and medication safety: what is the benefit?* *Qual Saf Health Care*. 2002;11(3):261-5.
218. Kaushal R, Bates DW, Abramson EL, Soukup JR, Goldmann DA. *Unit-based clinical pharmacists' prevention of serious medication errors in pediatric inpatients*. *Am J Health Syst Pharm*. 2008;65(13):1254-60.
219. Zhang C, Zhang L, Huang L, Luo R, Wen J. *Clinical pharmacists on medical care of pediatric inpatients: a single-center randomized controlled trial*. *PLoS One*. 2012;7(1):e30856.
220. Condren ME, Haase MR, Luedtke SA, Gaylor AS. *Clinical activities of an academic pediatric pharmacy team*. *The Annals of pharmacotherapy*. 2004;38(4):574-8.
221. Prot-Labarthe S, Di Paolo ER, Lavoie A, Quennery S, Bussières JF, Brion F, et al. *Pediatric drug-related problems: a multicenter study in four French-speaking countries*. *Int J Clin Pharm*. 2013;35(2):251-9.
222. Krupicka MI, Bratton SL, Sonnenthal K, Goldstein B. *Impact of a pediatric clinical pharmacist in the pediatric intensive care unit*. *Crit Care Med*. 2002;30(4):919-21.

223. Potts AL, Barr FE, Gregory DF, Wright L, Patel NR. *Computerized physician order entry and medication errors in a pediatric critical care unit*. Pediatrics. 2004;113(1 Pt 1):59-63.
224. Bates DW, Leape LL, Cullen DJ, Laird N, Petersen LA, Teich JM, et al. *Effect of computerized physician order entry and a team intervention on prevention of serious medication errors*. JAMA. 1998;280(15):1311-6.
225. Bates DW, Teich JM, Lee J, Seger D, Kuperman GJ, Ma'Luf N, et al. *The impact of computerized physician order entry on medication error prevention*. J Am Med Inform Assoc. 1999;6(4):313-21.
226. Fontan JE, Maneglier V, Nguyen VX, Loirat C, Brion F. *Medication errors in hospitals: computerized unit dose drug dispensing system versus ward stock distribution system*. Pharm World Sci. 2003;25(3):112-7.
227. Han YY, Carcillo JA, Venkataraman ST, Clark RS, Watson RS, Nguyen TC, et al. *Unexpected increased mortality after implementation of a commercially sold computerized physician order entry system*. Pediatrics. 2005;116(6):1506-12.
228. Walsh KE, Adams WG, Bauchner H, Vinci RJ, Chessare JB, Cooper MR, et al. *Medication errors related to computerized order entry for children*. Pediatrics. 2006;118(5):1872-9.
229. van der Sijs H, Aarts J, Vulto A, Berg M. *Overriding of drug safety alerts in computerized physician order entry*. J Am Med Inform Assoc. 2006;13(2):138-47.
230. Stultz JS, Nahata MC. *Appropriateness of commercially available and partially customized medication dosing alerts among pediatric patients*. J Am Med Inform Assoc. 2014;21(e1):e35-42.
231. Stultz JS, Porter K, Nahata MC. *Prescription order risk factors for pediatric dosing alerts*. Int J Med Inform. 2015;84(2):134-40.
232. Kirkendall ES, Spooner SA, Logan JR. *Evaluating the accuracy of electronic pediatric drug dosing rules*. J Am Med Inform Assoc. 2014;21(e1):e43-9.
233. Paparella S. *Automated medication dispensing systems: not error free*. J Emerg Nurs. 2006;32(1):71-4.
234. Fanning L, Jones N, Manias E. *Impact of automated dispensing cabinets on medication selection and preparation error rates in an emergency department: a prospective and direct observational before-and-after study*. J Eval Clin Pract. 2016;22(2):156-63.

Chapitre II

Résumé de thèse

2.1 Objectifs généraux

Ce travail de thèse s'articule en deux parties.

La première partie, composée de deux études, a pour objectifs de déterminer la fréquence et le type d'erreurs médicamenteuses, les étapes du processus médicamenteux les plus touchées, les médicaments les plus couramment impliqués et les facteurs de risque associés à la survenue des erreurs médicamenteuses.

- La première étude exploratoire de ce travail a consisté à faire un état des lieux des erreurs médicamenteuses dans le Service de Néonatalogie. Pour cela, une analyse rétrospective des erreurs médicamenteuses déclarées et documentées par le personnel soignant et les médecins dans le système de déclaration des événements indésirables du Service de Néonatalogie de 2006 à 2009 a été effectuée.
- La déclaration anonyme des erreurs médicamenteuses est une méthode utile pour l'identification des erreurs médicamenteuses mais elle présente le défaut majeur de sous-estimer l'incidence réelle de ces erreurs. Nous avons donc effectué une étude observationnelle prospective composée de deux phases d'observation de quatre mois où un pharmacien clinicien était présent dans l'USIN pour assister aux étapes de prescription, de préparation et d'administration des médicaments. Les buts de cette étude étaient d'évaluer, premièrement, la performance des deux méthodes de détection des erreurs médicamenteuses, l'observation directe et la déclaration spontanée anonyme, et, deuxièmement, d'identifier des facteurs de risque potentiels qui seraient associés à la survenue des erreurs médicamenteuses chez les nouveau-nés hospitalisés dans l'USIN.

Les résultats obtenus dans cette première partie du travail ont permis d'identifier les causes et les étapes sensibles du processus médicamenteux, de développer de nouvelles mesures dans le but d'améliorer l'emploi des médicaments et de diminuer la survenue des erreurs.

- Le nombre important d'erreurs de prescription constatées durant l'étude observationnelle imposait d'apporter une amélioration à cette étape du processus. Dans le Service de Néonatalogie du CHUV, la prescription des médicaments se faisait de manière manuscrite sur une feuille d'ordre papier rudimentaire qui s'est montrée peu sécuritaire. Devant ce constat, un groupe de travail multidisciplinaire composé d'un médecin, d'un infirmier et d'un pharmacien clinicien a été formé, en vue de créer une nouvelle feuille d'ordre papier pour l'USIN. Celle-ci a été améliorée en intégrant les principaux

médicaments prescrits, leurs doses ainsi que d'autres informations pré-notées utiles aux médecins et infirmiers.

- Une fois la nouvelle feuille d'ordre créée, une étude observationnelle prospective a été réalisée dont le but était de mesurer la fréquence des erreurs de prescription dans l'USIN avant et après l'introduction de la nouvelle feuille d'ordre accompagnée d'un cours éducatif aux médecins.
- La préparation et l'administration des médicaments sont les étapes du processus médicamenteux qui ont fait l'objet du plus grand nombre d'annonces d'erreurs dans le système de déclaration des événements indésirables de ce Service de Néonatalogie. Ces étapes sont chronophages pour les infirmiers et constituent une part très importante de l'activité journalière infirmière. Nous avons effectué une revue de la littérature sur la stabilité physico-chimique des principaux médicaments injectables administrés en intraveineux continu dans ce service. Devant l'absence de données et d'études de stabilité publiées s'agissant des concentrations néonatales pour la morphine et l'alprostadil, nous avons effectué des études de stabilité physico-chimique pour ces deux molécules. Dans le présent manuscrit, seuls les résultats de l'étude de stabilité physico-chimique pour l'alprostadil sont présentés. A partir des données de la littérature et après avoir conduit les deux études de stabilité, nous avons élaboré un tableau avec les stabilités physico-chimiques sur 48 heures des principaux médicaments administrés en intraveineux continu dans le Service de Néonatalogie du CHUV. Celui-ci est présenté à l'annexe 2.
- Durant les études de stabilité des solutions de morphine et d'alprostadil, des variations du pH de ces solutions ont été constatées en fonction du modèle de seringue utilisé. Devant ces observations inattendues, une étude visant à évaluer la variation du pH de solutions conditionnées dans différents modèles de seringues injectables a été réalisée.

2.2 État des lieux des erreurs médicamenteuses dans le Service de Néonatalogie

Introduction

La fréquence des erreurs médicamenteuses dans les USIN n'est pas connue avec exactitude. Cette lacune s'explique par l'absence de système adéquat de détection et l'association encore trop fréquente d'une erreur à une faute, ce qui contribue à sa dissimulation. L'identification des erreurs médicamenteuses et leur analyse sont indispensables pour prévenir leur survenue. Le Service de Néonatalogie du CHUV est divisé en trois unités de soins, comprenant les soins intensifs, les soins intermédiaires et les soins spécialisés. Chaque unité compte une capacité respectivement de 12, 16 et 12 lits. En 2006, un système de déclaration spontanée anonyme des événements indésirables, nommé ProGREI, dont le but est d'améliorer et de sécuriser la prise en charge médicale des patients dans le département médico-chirurgical de pédiatrie (DMCP), a été mis en place. Ce programme consiste en un système de déclaration des incidents qui recense toutes les annonces d'erreurs et d'événements indésirables s'étant produits dans les services et unités de soins du DMCP, incluant ainsi les erreurs et les événements indésirables médicamenteux survenus dans le Service de Néonatalogie. La déclaration de ces incidents se fait anonymement par le collaborateur responsable, participant ou témoin de l'événement, ceci au moyen d'un code d'accès informatique personnel. L'analyse des incidents médicamenteux documentés dans ProGREI permet de mettre en place une formation au personnel et des mesures d'amélioration visant à diminuer le risque de survenue de ces erreurs.

Objectifs

Cette étude exploratoire avait pour objectifs d'analyser rétrospectivement les annonces des erreurs médicamenteuses survenues dans le Service de Néonatalogie et recensées dans la base de données ProGREI entre 2006 et 2009. L'objectif premier de cette analyse consistait à déterminer la fréquence des erreurs médicamenteuses dans le Service de Néonatalogie puis, dans un deuxième temps, d'identifier les étapes du processus médicamenteux, la nature des erreurs et les médicaments concernés. Finalement, cette étude a considéré la catégorisation des patients affectés en fonction de leur poids de naissance et de leur âge

gestationnel, afin d'avoir une représentation plus précise de la population néonatale affectée par ces erreurs.

Méthode

La totalité des annonces des erreurs médicamenteuses survenues dans le Service de Néonatalogie du 1^{er} janvier 2006 au 31 décembre 2009 et recensées dans la base de données ProGREI sous la rubrique « médicament » a été analysée.

Les erreurs médicamenteuses ont été distinguées en fonction des unités d'hospitalisation du service, des jours de la semaine, de l'étape du processus médicamenteux, puis, de façon plus détaillée, au moyen de la taxonomie du *National Coordinating Council for Medication Error Reporting and Prevention* (NCC MERP).

Les médicaments impliqués dans les erreurs médicamenteuses ont été catégorisés selon la classification anatomique, thérapeutique et chimique (ATC).

Les patients affectés ont été classés en fonction de leur poids de naissance selon les catégories utilisées dans le Service de Néonatalogie, comprenant les nouveau-nés de poids <1'000 g, de 1'000 à 1'499 g, de 1'500 à 2'499 g et $\geq 2'500$ g, ainsi qu'en fonction de leur âge gestationnel, comprenant les grands prématurés (<32 semaines), les prématurés (32 à 36^{6/7} semaines) et les nouveau-nés à terme (≥ 37 semaines).

Le niveau de gravité de chaque erreur médicamenteuse a été défini selon les catégories de sévérité propres à ProGREI.

Résultats

De 2006 à 2009, 2'245 patients ont été admis dans le Service de Néonatalogie. Au total, 241 annonces d'erreurs médicamenteuses ont été répertoriées dans ProGREI par les collaborateurs du Service de Néonatalogie. Parmi ces erreurs, 176 (73.0%) provenaient de l'unité des soins intensifs, 40 (16.6%) des soins intermédiaires et 25 (10.4%) des soins spécialisés. Vingt-cinq erreurs (10.4%) concernaient des problèmes à l'étape de prescription, 1 (0.4%) à la retranscription, 41 (17.0%) à la préparation et 173 (71.8%) lors de l'administration. Les erreurs de dose (68.0%) et de calcul de dose (65.9%) constituaient respectivement les principales sources d'erreurs aux étapes de prescription et de préparation. Les erreurs de débit (37.0%), technique d'administration (15.6%) et les erreurs de dose (13.9%) étaient les plus fréquentes à l'étape d'administration.

Les médicaments les plus couramment impliqués dans les erreurs médicamenteuses déclarées dans ProGREI sont les solutions de perfusion et substituts sanguins (37.3%) ainsi que les anti-infectieux systémiques (17.4%).

36.1% de la totalité des erreurs médicamenteuses déclarées concernent les nouveau-nés avec un poids de naissance <1'000 g, 22.8% pour les 1'500-2'499 g, 22% pour les \geq 2'500 g et, finalement, 19.1% pour les 1'000-1'499 g.

Parmi les 241 annonces d'erreurs médicamenteuses, 56.0% concernaient les grands prématurés de <32 semaines, 27.0% les prématurés de 32-36^{6/7} semaines et 17.0% les nouveau-nés à terme.

74.7% des erreurs ont été catégorisées comme légères, 24.5% comme moyennes et seulement 0.8% en tant que sévères.

Discussion

Cette étude rétrospective exploratoire des annonces d'erreurs médicamenteuses documentées dans ProGREI nous a permis d'avoir un premier aperçu des problèmes médicamenteux rencontrés dans le Service de Néonatalogie.

Nous avons tout d'abord pu constater que la répartition des erreurs médicamenteuses est aléatoire et se répartit de manière homogène sur les différents jours de la semaine. Les soins intensifs est l'unité comptant le plus grand nombre d'annonces d'erreurs. Cette unité héberge les patients les plus critiques recevant le plus grand nombre de médicaments. Dès lors, il n'est pas surprenant que le risque d'erreur soit plus important dans cette unité. Ce même constat a été mis en évidence dans une précédente étude où un taux d'erreurs médicamenteuses deux fois plus important dans l'unité des soins intensifs que dans le reste des unités de néonatalogie avait été observé.

Les erreurs médicamenteuses sont omniprésentes. Elles surviennent à chaque étape du processus médicamenteux mais avec des incidences variables. Parmi les 241 annonces d'erreurs médicamenteuses déclarées dans ProGREI, l'administration (173 ; 71.8%) est l'étape du processus médicamenteux qui a fait l'objet du plus grand nombre d'annonces d'erreurs, suivie de la préparation (41 ; 17%) et de la prescription (25 ; 10.4%). Ces résultats rejoignent ceux du *Vermont Oxford Network* aux Etats-Unis, avec un taux d'erreurs médicamenteuses de 31.0% à l'étape d'administration, de 16.0 % lors de la prescription et de 12.0% au moment de la retranscription. Cette tendance s'explique par le fait que les

infirmiers sont les principaux utilisateurs de ProGREI. Ceux-ci vont avoir tendance à documenter davantage leurs erreurs que les médecins. Ceci explique le nombre plus important d'annonces recensées aux étapes d'administration et de préparation et le nombre plus faible pour la prescription.

Les erreurs de dose constituent la principale source d'erreur aux étapes de prescription, préparation et d'administration. Ce constat bien connu, n'est pas surprenant chez le nouveau-né. En effet, chaque dose prescrite est individualisée car elle est calculée en fonction du poids de l'enfant, de son âge gestationnel ou de sa surface corporelle. Par ailleurs, l'absence de dosages et de formulations adaptés à la population pédiatrique oblige les infirmiers à réaliser des calculs et de multiples dilutions à partir de formulations concentrées destinées aux adultes, ceci afin de pouvoir administrer une dose adéquate. Cette particularité, propre à la pédiatrie, contraint les prescripteurs et infirmiers à de multiples calculs ce qui contribue à la survenue des erreurs.

Les erreurs de débit, principale source d'erreur observée à l'étape d'administration, sont le plus souvent la conséquence d'erreurs de calcul ou de programmation sur les pousse-seringues.

L'analyse des erreurs médicamenteuses déclarées par les soignants a permis de révéler que les nouveau-nés les plus immatures sont ceux qui font l'objet du plus grand nombre de déclarations. Ceci pourrait s'expliquer, d'une part, par le fait que ces patients sont généralement hospitalisés dans l'unité des soins intensifs, celle-ci étant l'unité qui génère le plus grand nombre d'annonces d'erreurs médicamenteuses, et, d'autre part, par la durée d'hospitalisation de ces patients qui est généralement plus longue que celle d'un nouveau-né à terme, d'où une exposition plus importante aux erreurs.

Les substituts sanguins et des solutions de perfusion (B05) ainsi que les anti-infectieux à usage systémique (J01) sont responsables de plus de la moitié des erreurs médicamenteuses documentées dans ProGREI. Cette haute incidence s'explique par le fait que ces médicaments sont les plus utilisés dans le Service, ce qui résulte en une probabilité d'erreur plus importante.

La grande majorité des erreurs médicamenteuses documentées dans ProGREI sont de gravité légère. Les erreurs médicamenteuses occasionnant des lésions sévères chez les patients sont rares. Seulement deux erreurs médicamenteuses sévères (0.8%) ont été répertoriées dans ProGREI. Ce taux est proche de celui décrit dans la littérature.

Conclusion

Cette analyse rétrospective exploratoire des annonces d'erreurs médicamenteuses documentées dans la base de données ProGREI nous a permis d'avoir un premier aperçu des problèmes médicamenteux rencontrés dans le Service de Néonatalogie.

Cette étude a permis dans un premier temps de confirmer que les soins intensifs étaient l'unité du Service de Néonatalogie où étaient déclarés le plus grand nombre d'incidents. Elle a également permis d'identifier les étapes les plus critiques du processus médicamenteux, de détecter les sources d'erreurs les plus importantes pour chaque étape, d'identifier les catégories de nouveau-nés les plus touchés et, finalement, de mettre en évidence les principaux médicaments impliqués dans ces erreurs.

La méthode de détection des erreurs médicamenteuses utilisée dans cette analyse, à savoir, l'annonce spontanée anonyme, présente le défaut majeur de sous-évaluer le nombre réel d'erreurs. Pour cette raison, les résultats de cette étude doivent être confirmés par une étude observationnelle prospective, méthode plus sensible pour l'identification et l'évaluation de l'incidence réelle des erreurs médicamenteuses.

2.3 Comparaison entre déclaration spontanée anonyme et observation directe pour l'identification des erreurs médicamenteuses et des facteurs de risque chez le nouveau-né

Introduction

La déclaration des erreurs médicamenteuses par les soignants et médecins est un acte non seulement utile mais également indispensable pour l'amélioration de la qualité des soins et la sécurité des patients. Bien que cette déclaration soit bénéfique, cette méthode souffre du défaut de sous-estimer l'incidence réelle des erreurs médicamenteuses. L'observation directe, bien que chronophage et coûteuse en termes de ressources, est une méthode plus efficace que la déclaration spontanée anonyme pour l'identification des erreurs médicamenteuses. L'identification des facteurs de risque dans la survenue des erreurs médicamenteuses est également un élément important dans la prévention de ces erreurs car elle permet de prioriser et de focaliser les mesures à mettre en place.

Objectifs

Les objectifs de cette étude sont doubles. Premièrement, il s'agit de comparer la fréquence des erreurs médicamenteuses déclarées par les infirmiers et médecins dans ProGREI avec celles identifiées par l'observation directe aux étapes de prescription, de préparation et d'administration par un pharmacien clinicien. Deuxièmement, il convient d'analyser les erreurs médicamenteuses révélées lors de l'observation directe afin d'identifier des facteurs de risque liés à la survenue de ces erreurs.

Méthode

Les erreurs médicamenteuses aux étapes de prescription, de préparation et d'administration survenant dans l'USIN déclarées par les collaborateurs du Service de Néonatalogie et documentées dans ProGREI du 1^{er} juin au 30 septembre 2010 et du 1^{er} août au 30 novembre 2012 ont été analysées et comparées aux erreurs médicamenteuses observées prospectivement par un pharmacien clinicien durant ces mêmes périodes. Le pharmacien clinicien était présent dans l'USIN pour observer les prescriptions, préparations et

administrations des médicaments de 08:00 à 17:00 du lundi au vendredi. La totalité de ces observations ont été enregistrées dans une base de données développée spécialement pour cette étude (voir annexe 3). Tous les nouveau-nés hospitalisés dans l'USIN du Service de Néonatalogie depuis 24 heures et pour lesquels une prescription et une administration de ≥ 3 médicaments était faite ont été inclus dans l'étude.

Les erreurs médicamenteuses répertoriées dans ProGREI ainsi que celles observées par le pharmacien clinicien dans l'USIN ont été analysées par le même pharmacien clinicien et catégorisées selon l'étape du processus médicamenteux. Les erreurs ont aussi été classées en fonction de leur type selon la taxonomie du NCC MERP et de leur niveau de sévérité (mineur, moyen, sévère) par l'équipe d'analyse ProGREI du Service de Néonatalogie composée d'un médecin, d'un infirmier et d'un pharmacien clinicien.

Plusieurs analyses statistiques multivariées ont été réalisées en vue d'identifier des facteurs de risque liés à la survenue des erreurs médicamenteuses. Les résultats considérés ont été : le nombre d'erreurs de prescription, le nombre d'erreurs de préparation, le nombre d'erreurs d'administration et le nombre d'erreurs médicamenteuses totales. Pour chacun de ces résultats, les variables explicatives suivantes ont été incluses dans les analyses : poids de naissance ($\geq 2'500$ g, 1'500-2'499 g, 1'000-1'499 g, $< 1'000$ g), âge gestationnel (> 37 , 32-36^{6/7}, < 32), niveau de sévérité clinique dépendant de la charge de travail infirmier défini selon les critères de la Société suisse de néonatalogie (1A, 1B, 2), mode de ventilation (air ambiant, ventilation non-invasive, ventilation invasive) et nombre de médicaments prescrits.

Résultats

Au total, 164 patients ont été inclus dans l'étude, comptant 1'062 prescriptions, 882 préparations et 886 administrations. Parmi ces patients, 383 erreurs médicamenteuses ont été détectées par le pharmacien clinicien parmi lesquelles 147 (38.4%) sont survenues à l'étape de prescription, 62 (16.2%) à la préparation et 174 (45.4%) à l'administration des médicaments.

Les erreurs d'omission (40 ; 27.2%), de dose (31 ; 21.1%) et de nom (28 ; 19.0%) représentaient les principaux types d'erreurs observés à l'étape de prescription. Les erreurs de volume de diluant (22 ; 35.5%), le non-respect des mesures aseptiques (18 ; 29.0%) et les erreurs de technique de préparation (17 ; 27.4%) étaient les erreurs plus fréquentes à l'étape de préparation, et les erreurs de débit (84 ; 48.3%) et d'heure (70 ; 40.2%) les plus

fréquentes à l'étape d'administration. Parmi les 383 erreurs médicamenteuses, 324 (84.6%) étaient de gravité mineure et 59 (15.4%) de gravité moyenne.

Pour la même période d'observation et les mêmes patients, seulement deux erreurs médicamenteuses ont été déclarées par les soignants dans ProGREI. Elles concernaient des problèmes d'administration et leur sévérité a été catégorisée comme mineure.

D'après les analyses statistiques multivariées, deux facteurs ont pu être identifiés comme ayant contribué à la survenue des erreurs médicamenteuses : le nombre de médicaments par patient (risk ratio, 1.18 ; $p < 0.001$) et l'âge gestationnel < 32 semaines (risk ratio, 1.61 ; $p < 0.04$). Les nouveau-nés avec un poids de naissance compris entre 1'500 g et 2'499 g sont associés à un risque augmenté d'erreurs de préparation en comparaison avec les nouveau-nés de poids de naissance $\geq 2'500$ g (risk ratio, 2.91 ; $p = 0.02$). Cette tendance n'a pas été observée pour les erreurs de prescription et d'administration. La sévérité des erreurs dépend aussi de l'étape lors de laquelle l'erreur survient. Ainsi, 24.4% des erreurs à l'étape d'administration étaient de gravité moyenne, 10.9% à l'étape de prescription et 1.6% lors de l'étape de préparation ($p < 0.001$)

Discussion

Les erreurs médicamenteuses sont fréquentes dans notre USIN et affectent une grande proportion des nouveau-nés hospitalisés (84.8%). Les étapes de prescription et d'administration sont les deux étapes les plus critiques en termes de nombre d'erreurs, ce qui confirme les observations précédemment publiées.

Les erreurs de débit et d'heure d'administration, les omissions et les erreurs de dose sont les types d'erreurs les plus fréquemment observées. Celles-ci sont principalement le résultat de distractions et d'inattentions.

La simplification et la standardisation du processus médicamenteux passant par une réduction des tâches chronophages et répétitives et l'implémentation des technologies de l'information, telles que les pousse-seringues intelligents « *smart-pump* » ou la prescription informatisée, qui aideraient les médecins et les infirmiers à garder leur concentration aux étapes de prescription, de préparation et d'administration permettraient de diminuer la survenue d'un nombre important d'erreurs. L'extension des durées de perfusion des médicaments administrés en i.v. continu permettrait aussi de diminuer le nombre de

préparations et d'administrations journalières pour les infirmiers et, par conséquent, de diminuer théoriquement le nombre d'erreurs à ces étapes du processus.

Sans surprise, le nombre d'erreurs médicamenteuses déclarées par les soignants reste très faible en comparaison avec celui observé par le pharmacien clinicien et rejoint ainsi les constatations préalablement décrites dans d'autres études. Une fois de plus, cette étude a permis de démontrer que bien que la déclaration des erreurs médicamenteuses par les soignants soit très importante pour l'amélioration de la qualité des soins et la sécurité des patients, elle sous-estime de manière importante la fréquence réelle des erreurs.

Dans cette étude, deux facteurs de risque dans la survenue des erreurs médicamenteuses ont pu être identifiés. Ainsi, le risque de survenue d'une erreur à l'étape de prescription, préparation ou d'administration augmente si le nombre de médicaments par patient augmente. Ce risque est également plus grand chez les grands prématurés (<32 semaines).

Les autres variables analysées dans notre étude, poids de naissance, niveau de sévérité clinique ou mode de ventilation n'ont pas montré d'effet positif ou négatif dans la survenue des erreurs totales.

Cette étude présente plusieurs limitations. Premièrement, de par la conception observationnelle de l'étude, une évaluation uniquement sur 24 heures des patients a été effectuée. Deuxièmement, le niveau d'expérience des médecins dans l'USIN de ces deux équipes n'a pas été mesuré. Il n'a donc pas été pris en compte dans l'analyse des résultats. Troisièmement, une nouvelle feuille de prescription a été créée et introduite entre les deux phases d'observation. Celle-ci a contribué à diminuer les erreurs de prescription dans la deuxième phase.

Conclusion

L'incidence des erreurs médicamenteuses est réellement plus importante que celle qui peut être déterminée par les déclarations des soignants. La majorité des erreurs médicamenteuses observée résulte principalement d'inattentions et pourrait être évitée en simplifiant et en standardisant le processus médicamenteux ainsi qu'en intégrant de nouvelles technologies qui aident les médecins et infirmiers à maintenir leur concentration.

Le risque d'erreurs médicamenteuses est plus important chez les grands prématurés et lorsque le nombre de médicaments par patient augmente.

2.4 Introduction d'une feuille de prescription préformatée accompagnée d'un cours éducatif pour diminuer les erreurs de prescription chez le nouveau-né

Introduction

A ce jour, le Service de Néonatalogie du CHUV, comme les autres services et unités d'hospitalisation du département médico-chirurgical de pédiatrie, ne dispose pas d'un système de prescription informatisée. Par conséquent, les prescriptions de médicaments dans ce service sont effectuées de manière manuscrite au moyen d'une feuille d'ordre papier. Or cette feuille d'ordre est rudimentaire dans le sens où l'espace dédié aux prescriptions des médicaments injectables se compose d'une simple page blanche.

Une étude observationnelle prospective conduite dans le Service de Néonatalogie du CHUV a permis de déterminer la fréquence des erreurs médicamenteuses dans l'USIN. Cette étude a révélé que l'étape de prescription était l'une des étapes du processus médicamenteux où le nombre d'erreurs médicamenteuses était le plus important. Parmi ces erreurs, les problèmes de lisibilité, d'incomplétude ainsi que les erreurs de nom de médicament, de dose et les omissions étaient les principaux types d'erreurs observés.

L'implémentation de la prescription informatisée dans le Service de Néonatalogie du CHUV n'étant pas prévue avant plusieurs années, il était nécessaire de modifier la feuille de prescription papier de l'USIN, en vue d'améliorer la qualité des prescriptions, de diminuer le nombre d'erreurs et ainsi d'augmenter la sécurité des patients.

Objectifs

Le but de cette étude était d'évaluer la fréquence ainsi que les types d'erreurs de prescription dans l'USIN avant et après l'introduction de la nouvelle feuille d'ordre en association avec un cours éducatif aux médecins sur les bonnes pratiques de prescription et les erreurs médicamenteuses.

Méthode

Cette étude observationnelle prospective a été conduite dans l'USIN du Service de Néonatalogie du CHUV. Elle se compose de deux phases, la phase pré-interventionnelle (Phase 0) et la phase post-interventionnelle (Phase I). Chacune de ces deux phases a été conduite sur une période de quatre mois, du 1^{er} juin au 30 septembre 2010 (Phase 0) et du 1^{er} août au 30 novembre 2012 (Phase I).

Une nouvelle feuille de prescription papier pour l'USIN a été créée par une équipe multidisciplinaire composée d'un médecin, d'un infirmier et d'un pharmacien. Cette nouvelle feuille d'ordre papier, composée de quatre pages (chaque page correspondant à une voie d'administration), est structurée sous forme de tableaux selon les classes thérapeutiques (nutrition, anti-infectieux, antalgiques,...) avec des colonnes permettant d'indiquer notamment l'heure du traitement, la voie d'administration du médicament et la signature du prescripteur. De nombreuses informations sont également préinscrites sur cette nouvelle feuille de prescription, comme le nom des principaux médicaments utilisés dans l'USIN, les doses et leurs unités. Les pages de prescription des médicaments intraveineux de l'ancienne et de la nouvelle feuille d'ordre de prescription papier de l'USIN sont présentées à l'annexe 4. L'introduction de cette nouvelle feuille d'ordre dans l'USIN a été accompagnée d'un cours éducatif d'une heure aux médecins sur les bonnes pratiques de prescription et une sensibilisation aux erreurs médicamenteuses. Le schéma de l'étude est illustré à la figure 1.

Durant la Phase 0 et la Phase I, un pharmacien clinicien était présent dans l'USIN pour observer les prescriptions des médicaments effectuées entre 08:00 et 17:00 du lundi au vendredi. La totalité de ces observations ont été enregistrées dans une base de données développée spécialement pour cette étude (voir annexe 3). Les critères d'inclusion pour cette étude étaient : tous les nouveau-nés hospitalisés dans l'USIN du Service de Néonatalogie depuis 24 heures et pour lesquels une prescription et une administration de ≥ 3 médicaments était faite. Les prescriptions ont été évaluées selon les critères qualitatifs (complétude et ambiguïté) et l'adéquation clinique. L'adéquation clinique a porté sur la justesse des éléments suivants : indication de la prescription, nom commercial ou dénomination commune internationale, dose, dosage, fréquence, unité de dose, voie et débit d'administration. Ceux-ci ont été vérifiés sur la base des livres de référence utilisés dans l'USIN et des fiches médicaments propres au Service de Néonatalogie. Une erreur de prescription était comptabilisée si l'un des éléments évalués était manquant ou déviait des données décrites dans les sources de référence. Les erreurs de prescription observées ont été catégorisées d'après la taxonomie du NCC MERP.

La fréquence des erreurs médicamenteuses dans chacune des deux phases a été calculée en pourcentage du nombre total des prescriptions ainsi que selon le nombre total d'opportunité d'erreurs dans chacune des phases respectives. La fréquence des erreurs de prescription entre les deux phases a été comparée avec un test de Fisher.

Cette étude a fait l'objet d'un protocole de recherche (voir annexe 5) validé par la Commission d'éthique de la recherche sur l'être humain du canton de Vaud.

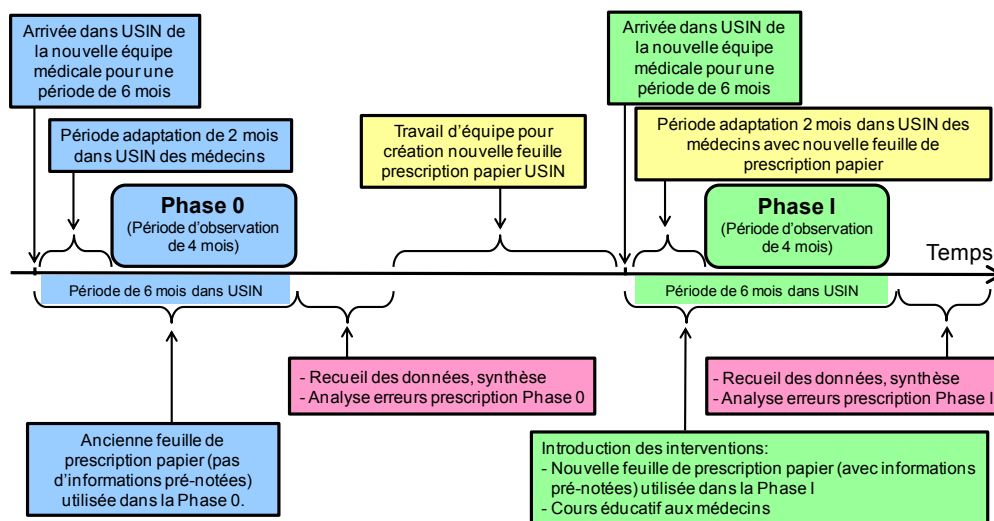


Figure 1 : Schéma de l'étude

Résultats

Dans cette étude, 83 et 81 patients ont été inclus respectivement dans la Phase 0 et la Phase I. Au total, 505 prescriptions ont été analysées dans la Phase 0 et 525 dans la phase I correspondant à 6'960, respectivement, 7'268 opportunités d'erreurs. Le nombre moyen de prescriptions par patient était de 6.0 pour la Phase 0, respectivement de 6.5 pour la Phase I.

Parmi les 505 prescriptions de la Phase 0, 44.2% étaient incomplètes et 8.5% étaient ambiguës. Dans la Phase I, 25.7% ($p < 0.05$) des prescriptions étaient incomplètes et 3.2% ($p < 0.05$) ambiguës. Le nombre de prescriptions ambiguës ainsi que le détail des critères incomplets des prescriptions dans les deux phases sont décrits dans le tableau 1.

Dans la Phase 0, 146 (28.9%) erreurs de prescription (2.1 erreurs/100 opportunités) ont été identifiées. Parmi les 83 patients inclus dans la Phase 0, 72.3% ont été affectés par au moins une erreur de prescription. Dans la phase I, 71 (13.5%) ($p < 0.05$) erreurs de

prescription (1.0 erreur/100 opportunités) ont été identifiées, affectant 46.9% des 81 patients inclus dans cette phase. Le détail des types d'erreurs de prescription dans les deux phases est décrit dans le tableau 2.

Tableau 1 : Critères non spécifiés dans les prescriptions observées à la Phase 0 et Phase I.

Critère non spécifié	Phase 0 (N= 505)	Phase I (N= 525)	Valeur-P	Odds-Ratio
	n (%)	n (%)		
Dose	9 (1.8)	5 (1.0)	0.29	1.9 (0.6– 7.2)
Fréquence	8 (1.6)	7 (1.3)	0.80	1.2 (0.4–3.9)
Unité de dose	5 (1.0)	0 (0.0)	< 0.05	-
Voie d'administration	200 (39.6)	116 (22.1)	< 0.05	2.3 (1.7–3.1)
Débit d'administration	197 (43.8)	24 (5.0)	< 0.05	13.4 (8.4-21.8)
Prescriptions incomplètes totales	223 (44.2)	135 (25.7)	< 0.05	2.3 (1.7–3.0)
Prescriptions avec signature médecin omise totales	278 (55.0)	32 (6.1)	< 0.05	18.9 (12.5–29.0)
Prescriptions ambiguës totales	43 (8.5)	17 (3.2)	< 0.05	2.8 (1.5-5.3)

Tableau 2 : Types d'erreurs prescription observés à la Phase 0 et Phase I classés selon la taxonomie du *National Coordinating Council for Medication Error Reporting and Prevention*.

Type of erreur	Phase 0 (N = 505) n (%)	Phase I (N = 525) n (%)	Valeur-P	Odds-Ratio	ARR [%]
Erreur dose (sous-dosage/surdosage)	23 (4.6)	12 (2.3)	< 0.05	2.0 (1.0–4.1)	- 2.7
Erreur calcul dose débit perfusion	4 (0.8)	2 (0.4)			
Erreur voie d'administration	4 (0.8)	11 (2.1)	0.12	0.4 (0.1–1.3)	1.3
Dose omission	20 (4.0)	25 (4.8)	0.56	0.8 (0.4–1.6)	0.8
Erreur médicament	6 (1.2)	1 (0.2)	0.06	6.3 (0.8-288.4)	- 1.0
Erreur nom	30 (5.9)	1 (0.2)	< 0.05	31.5 (5.2-1283.4)	- 5.8
Extra dose	5 (1.0)	6 (1.1)	1.00	0.9 (0.2-3.4)	0.2
Erreur heure/fréquence	18 (3.6)	1 (0.2)	< 0.05	18.8 (3.0-785.0)	- 3.4
Erreur patient	0 (0.0)	0 (0.0)	-	-	0.0
Erreur dosage/concentration	7 (1.4)	2 (0.4)	0.10	3.7 (0.7-36.1)	- 1.0
Erreur diluent	1 (0.2)	0 (0.0)	0.5	-	- 0.2
Erreur débit (trop rapide/trop lent)	21 (4.7)	10 (2.1)	< 0.05	2.2 (1.0-5.2)	- 2.6
Erreur durée traitement	0 (0.0)	0 (0.0)	-	-	0.0
Otres	7 (1.4)	0 (0.0)	< 0.05	-	- 1.4
Total	146 (28.9)	71 (13.5)	< 0.05	2.2 (1.6-2.9)	- 15.4

Discussion

Cette étude pré- et post-interventionnelle a montré que l'introduction d'une feuille d'ordre pré-formatée associée à un cours éducatif aux médecins permet de diminuer significativement la fréquence des erreurs de prescription tout en améliorant la complétude et l'intelligibilité des traitements médicamenteux pour les infirmiers. Ce constat positif de l'amélioration des prescriptions médicamenteuses est un premier pas dans la sécurisation globale du processus médicamenteux dans le sens où la prescription est l'étape initiale capitale sur laquelle les infirmiers se basent au moment de préparer et d'administrer les médicaments.

Le taux de diminution des erreurs de prescription observé dans notre étude est comparable à ceux observés dans d'autres études qui ont évalué l'effet de la prescription informatisée.

Cependant, dans ces études, une diminution significative des erreurs de prescription a pu être observée seulement lorsque la prescription informatisée était associée à un système de soutien clinique d'aide à la prescription.

Une diminution de tous les types d'erreurs a pu être constatée après l'introduction de la nouvelle feuille de prescription, à l'exception des erreurs d'omission et des erreurs de voie d'administration qui étaient plus nombreuses dans la Phase I. Cette augmentation des erreurs d'omission est inattendue car la majorité de ces omissions concernaient des médicaments qui étaient pré-notés sur la nouvelle feuille de prescription. Le fait qu'ils soient pré-notés devrait exercer un effet de rappel pour le prescripteur et favoriser ainsi sa prescription. L'augmentation des erreurs de voie d'administration révèle un manque de connaissances ou d'informations des médecins s'agissant des modalités d'administration des médicaments. En effet, les médecins consultent souvent les infirmiers pour prescrire la voie d'administration. La majorité des erreurs de voie d'administration observées concernait des patients équipés de multiples voies centrales.

Peu d'études ont évalué l'effet d'une feuille de prescription pré-formatée sur les erreurs de prescription. A notre connaissance, cette étude est la première qui a été conduite dans une USIN. Une étude conduite dans une unité de soins intensifs adulte a montré une diminution de l'ambiguïté et des erreurs de prescription d'antibiotiques respectivement de 23.7 à 5.4% et de 5.9% à 1.9%. Une diminution des erreurs médicamenteuses après l'introduction d'un cours éducatif aux médecins avait été observée dans d'autres études préalablement publiées.

Cette étude présente plusieurs limitations. Premièrement, la Phase 0 et la Phase I de l'étude ont été effectuées par des équipes médicales différentes. Le niveau d'expérience médical dans l'USIN de ces deux équipes n'a pas été mesuré. Il n'a donc pas été pris en compte dans l'analyse des résultats. Or cette expérience et ce niveau de connaissance dans la prescription des médicaments chez le nouveau-né peuvent être importants et pourraient influencer positivement ou négativement les résultats entre les deux phases. Deuxièmement, deux mesures ont été introduites en même temps dans cette étude. Une évaluation de l'impact séparé de chaque mesure n'est donc pas possible. Bien que la nouvelle feuille de prescription papier soit l'intervention principale de cette étude, elle est associée au cours éducatif. La diminution des erreurs de prescription observée dans cette étude est le résultat commun de ces deux mesures.

Conclusion

La prescription informatisée est un outil qui, à ce jour, n'est pas implémentée dans tous les hôpitaux du monde car, d'une part, elle est coûteuse et, d'autre part, son intégration dans les unités de soins pédiatriques et néonatales est plus complexe que dans la population adulte. L'introduction d'une feuille d'ordre pré-formatée selon les spécificités de l'USIN et son association à un cours éducatif permet d'améliorer la complétude et la compréhension des prescriptions et de diminuer les erreurs de prescription. Ces mesures simples et peu coûteuses peuvent être appliquées facilement à d'autres unités de soins et s'avèrent être une alternative intéressante à des outils plus onéreux, comme la prescription informatisée.

2.5 Stabilité des solutions de prostaglandine E₁ conditionnées dans des seringues en polypropylène pour une administration intraveineuse en continue chez les nouveau-nés

Introduction

A l'hôpital, les unités de soins intensifs hébergent les patients les plus critiques. Ces patients, pour la plupart dans un état clinique très fragile, peuvent avoir une dizaine ou plus de médicaments différents prescrits. Dans les unités d'hospitalisation hors soins intensifs, les infirmiers passent quotidiennement environ 20% de leur temps de travail à des activités en lien avec les médicaments comprenant les étapes de préparation, d'administration et de documentation. Ces activités pourraient s'élever jusqu'à 40% du temps de travail infirmier quotidien et possiblement plus encore dans les USIN.

En Europe et aux Etats-Unis, certaines pharmacies d'hôpital proposent un service centralisé de préparations injectables. Cela n'est pas le cas de notre hôpital. Dans le Service de Néonatalogie du CHUV, à l'exception de certaines nutritons parentérales qui sont préparées par la pharmacie de l'hôpital, la quasi-totalité des préparations de médicaments injectables est réalisée par les infirmiers. Ces derniers préparent ainsi chaque jour toutes les perfusions de médicaments injectables administrés en continu sur 24 heures. Ces perfusions sont toutes préparées dans des seringues de 50 ml. Dans la plupart des cas, moins de la moitié du volume de la seringue est administré au patient après 24 heures. La seringue avec le volume restant de médicament est jetée et une nouvelle seringue de 50 ml est préparée et administrée pour les prochaines 24 heures. Cette pratique présente plusieurs inconvénients. Elle est chronophage, requière des ressources, entraîne des implications financières importantes pour le Service de Néonatalogie et est propice aux infections.

La prostaglandine E₁ (PGE₁) est un médicament coûteux administré en intraveineux continu pour maintenir la perméabilité du canal artériel chez le nouveau-né. En fonction de la situation clinique du patient, le traitement de PGE₁ peut être maintenu pendant plusieurs jours ou plusieurs semaines ce qui peut s'avérer coûteux pour le service.

Objectifs

Cette étude avait plusieurs objectifs. Premièrement, de développer et de valider une méthode analytique de chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse à haute résolution (LC-HRMS) permettant de doser la PGE₁ dans une solution de glucose 10% et de détecter ses produits de dégradation. Deuxièmement, de déterminer la stabilité physico-chimique à 24, 48, 72 et 168 heures des solutions de PGE₁ à 1.5 et 15 µg/ml dans du glucose 10% conditionnées dans des seringues en polypropylène transparentes ou teintées à 30°C.

Méthode

Méthodes de séparation et de détection

La séparation chromatographique a été effectuée au moyen d'un système LC. Le volume d'injection était de 10 µl, le gradient d'élution a été effectué sur 23 minutes allant de 76% de phase mobile A (eau ultra pure et acide formique ; 99.9 :0.1, v/v) à 100% de phase mobile B (acétonitrile et acide formique ; 99.9 :0.1, v/v) à un débit de 300 µl/minute.

La détection des produits a été faite au moyen d'un spectromètre de masse opérant avec une source d'ionisation par électrospray configurée en mode négatif. L'acquisition des données et l'intégration des pics ont été effectués à l'aide du logiciel Xcalibur™ 2.2.

La sélectivité de la méthode a été vérifiée au moyen d'un mélange de PGE₁ et de ses produits de dégradation documentés dans la Pharmacopée Européenne et dans des études préalablement publiées. Des tests de dégradations forcées ont également été effectués en complément, en vue de déterminer les produits de dégradations susceptibles de se former prioritairement.

La méthode LC-HRMS a été validée selon la méthode du profil d'exactitude proposée par la Société Française des Sciences et Techniques Pharmaceutiques avec des limites d'acceptation fixées à $\pm 10\%$. La justesse est exprimée en pourcentage de recouvrement pour chaque standard de validation. La répétabilité et la fidélité intermédiaire sont exprimées en pourcentage relatif de la déviation standard de la concentration théorique.

Étude de stabilité

Les solutions de PGE₁ à 1.5 et 15 µg ont été préparées à partir du médicament Prostin® VR dilué dans du glucose 10%. Les solutions ont été conditionnées dans des seringues en polypropylène transparentes (STR) ou teintées (STE) provenant de deux fabricants, fabricant 1 (STE1) et fabricant 2 (STE2). Les STE2 ont été nécessaires du fait d'un problème de variation de pH observé durant l'étude de stabilité avec les STE1.

Les seringues ont été stockées dans une enceinte climatique qui simule les conditions de l'USIN (lumière jour, 30 ± 2°C, humidité relative 65 ± 5%) durant toute la durée de l'étude. Le dosage des solutions de PGE₁ a été fait immédiatement après la préparation (T0) puis après 24, 48, 72 et 168 heures. Les solutions de PGE₁ ont été considérées stables si leur concentration était supérieure ou égale à 90.0% de la concentration initiale (T0). Les quantités indicatives des produits de dégradation de la PGE₁ à chaque temps d'analyse ont été exprimées en pourcentage de la concentration de PGE₁.

Le pH et les particules non visibles (≥10 et ≥25 µm) dans les solutions de PGE₁ dans les STR et STE ont été mesurés à chaque temps d'analyse.

Résultats

Profil d'exactitude

Le recouvrement, la répétabilité et la fidélité intermédiaire de la méthode sont compris respectivement dans les intervalles de 98.2-100.3%, 1.9-2.2% et 2.7-4.7%. Le profil d'exactitude montre une validation de la méthode pour les intervalles de concentration de 0.086 à 0.200 µg/ml. La courbe de calibration était linéaire pour les concentrations de 0.025, à 0.4 µg/ml avec un coefficient de détermination (r^2) égal à 0.9966 et un profil de risque garantissant que 95.0% des mesures réalisées dans cet intervalle se trouvent dans les limites d'acceptation de ± 10%. Les limites de quantification et de détection de la méthode étaient respectivement de 0.086 et 0.026 µg/ml.

Sélectivité

La PGE₁ et ses produits de dégradation sont séparés chromatographiquement de manière satisfaisante avec des pics de résolution (R_s) >1.5, à l'exception du 15-*epi*-PGE₁ qui n'a pas pu être séparé complètement de la PGE₁ ($R_s = 1.35$) malgré une optimisation de la méthode.

Étude de stabilité

Les solutions de PGE₁ conditionnées dans STR et STE1 sont restées transparentes, sans précipité ou modification de couleur durant toute la durée de l'étude. Aucune modification de pH n'a été observée dans les solutions de PGE₁ conditionnées dans les STR. En revanche, les solutions de PGE₁ stockées dans les STE1 ont montré une augmentation du pH (4.26 ± 0.04 à T0 à 6.25 ± 0.15 à 168 heures). Une analyse spectrophotométrique ultra violet-visible (UV-VIS) complémentaire des solutions de glucose 10% conditionnées dans les STR et STE1 à T0, 24, 48, 72 et 168 heures a révélé une modification des spectres UV-VIS du glucose 10% dans les STE1. Un pic à 245 nm [244-247.1 nm] apparaît après 24 heures et augmente au cours du temps. Aucune modification dans les spectres UV-VIS n'a été observé avec le glucose conditionné dans les STR. Suite à ces résultats troublants, les STE1 ont été écartées du test de stabilité et un autre modèle de seringue teintée provenant d'un autre fabricant (STE2) a été utilisé. Aucune modification du pH des solutions de PGE₁ n'a été observée avec les STE2. Les solutions sont restées totalement limpides, sans précipité, ni changement de coloration. Les quantités de particules non visibles (≥ 10 et ≥ 25 μm) des solutions de PGE₁ conditionnées dans les STR et STE2 sont restées conformes tout au long de l'étude de stabilité.

Les résultats des données de stabilité des solutions de PGE₁ 1.5 et 15 $\mu\text{g/ml}$ dans du glucose 10% conditionnées dans les STR et STE2 sont décrits dans le tableau 1.

La prostaglandine A₁ (PGA₁) était le seul produit de dégradation observé durant toute l'étude de stabilité. Elle était présente dans les solutions à T0 et sa concentration a augmenté au cours du temps.

Tableau 1 : Stabilité des solutions de PGE₁ 1.5 et 15 µg/ml dans glucose 10% conditionnées dans les seringues transparentes (STR) et seringues teintées (STE2) à 30°C

Concentration PGE ₁	Temps	Pourcentage de PGE ₁ restant				
		Type de seringue				Valeur-P
		STR		STE2		
Moyenne	CI _{95%}	Moyenne	CI _{95%}			
1.5 µg/ml	T0	100.0		100.0		
	24 h	95.7	[90.5-100.9]	95.9	[89.5-102.3]	0.92
	48 h	96.1	[92.4-99.8]	91.4	[87.7-95.1]	0.07
	72 h	90.9	[88.9-92.9]	90.0	[85.8-94.2]	0.46
	168 h	85.8	[83.0-88.6]	84.1	[78.7-89.5]	0.25
15 µg/ml	T0	100.0		100.0		
	24 h	95.5	[91.3-99.7]	99.0	[93.9-104.1]	0.25
	48 h	94.9	[90.8-99.0]	96.7	[92.2-101.2]	0.60
	72 h	92.8	[87.7-97.9]	91.9	[85.4-98.4]	0.75
	168 h	87.6	[83.5-91.7]	86.1	[80.7-91.5]	0.35

Discussion

Une modification du pH des solutions de PGE₁ conditionnées dans les STE1 ainsi que l'apparition d'un pic à 24 heures et au-delà dans les spectres UV-VIS de solutions de glucose 10% conditionnées dans les STE1 ont été observées au cours du temps. Dans l'attente d'une identification de ce pic, ces observations laissent penser à un éventuel phénomène de relargage d'impuretés de la seringue dans la solution, phénomène déjà décrit antérieurement.

Les solutions de PGE₁ 1.5 et 15 µg/ml diluées dans du glucose 10% sont stables 48 heures dans les STR. Ceci n'a pas pu être démontré pour les STE2 du fait que l'intervalle de confiance pour la concentration faible de PGE₁ à 1.5 µg/ml descend en-dessous de la limite acceptable de 90.0%. Cette même observation a été faite à 72 heures pour les solutions de PGE₁ 1.5 et 15 µg/ml dans les deux modèles de seringues (STR et STE2).

La PGA_1 est le seul produit de dégradation observé durant l'étude de stabilité. Bien que l'exposition du PGA_1 chez le nouveau-né n'ait pas été évaluée, les données de toxicité à propos de ce produit sont rassurantes.

Les autres études qui ont évalué la stabilité de la PGE_1 ont déterminé des durées de stabilité plus longues que celles observées dans notre étude. Or toutes ces études ont évalué la stabilité de la PGE_1 dans du NaCl 0.9% à des concentrations bien plus élevées et à des températures plus basses que celles étudiées dans notre étude. Dans notre étude, la PGE_1 est diluée dans du glucose 10% car il s'agit du diluant de choix pour la préparation des perfusions en néonatalogie. L'avantage de ce diluant est de fournir une source d'énergie calorique bénéfique au développement du cerveau du nouveau-né sans apport nécessaire de sodium.

Les résultats de cette étude tendent à démontrer que la stabilité des solutions de PGE_1 dépend plus du pH et de la température plutôt que de l'exposition à la lumière.

Conclusion

Une méthode LC-HRMS qui permet de doser des solutions de PGE_1 diluées dans du glucose 10% aux concentrations néonatales a été développée et validée. Cette méthode permet également de détecter la majorité des produits de dégradation de la PGE_1 . Les solutions de PGE_1 à 1.5 et 15 $\mu\text{g/ml}$ diluées dans du glucose 10% et conditionnées dans des seringues transparentes en polypropylène sont stables pendant 48 heures à température ambiante.

2.6 Étude de la variation du pH des solutions de morphine et de glucose 10% conditionnées dans différents modèles de seringues

Introduction

L'administration de perfusion continue de médicaments à des patients sur 24 heures est une pratique courante à l'hôpital. Dans certaines unités de soins comme les soins intensifs, ces perfusions de médicaments peuvent être maintenues même au-delà de 24 heures.

La stabilité physique ou chimique des médicaments peut être compromise par différents facteurs comme la température, l'oxygène, la lumière, les rayons ultra-violet et le pH. Le pH d'une solution est un paramètre chimique très important pour garantir l'efficacité pharmacologique d'un médicament. Une variation importante du pH dans une formulation pharmaceutique ou une perfusion de médicament peut impacter sur l'état d'ionisation d'un principe actif qui peut se manifester par une modification de son état physique (précipitation), un risque pour le patient et/ou une diminution de l'effet thérapeutique.

La stabilité physico-chimique de certains médicaments peut être compromise en cas d'exposition à la lumière du jour et par conséquent aux lampes de photothérapie. Pour prévenir ce risque, les médicaments photosensibles doivent être conditionnés dans des seringues teintées afin de protéger les solutions des rayons ultraviolets et des rayons de longueurs d'ondes entre 400 et 700 nm.

Objectifs

Le but de ce travail était d'évaluer la variation de pH des solutions de morphine 10 et 100 µg/ml et de glucose 10% conditionnées dans trois modèles de seringues en polypropylène pendant 72 heures.

Méthode

Des solutions de morphine 10 et 100 µg/ml diluées dans de l'eau pour préparation injectable (EPPI) ainsi que du glucose 10% ont été préparés et conditionnés en triplicat dans deux types de seringues en polypropylène, seringues transparentes (STR) et seringues teintées (STE). Les STE provenaient de deux fabricants différents, fabricant 1 (STE1) et fabricant 2 (STE2). Les seringues ont été stockées dans une enceinte climatique qui simule les conditions de l'USIN (lumière jour, $30 \pm 2^\circ\text{C}$, humidité relative $65 \pm 5\%$) durant toute la durée de l'étude. Le pH des solutions conditionnées dans STR, STE1 et STE2 a été mesuré immédiatement après la préparation (T0) puis après 24 heures et après 72 heures.

Résultats

Analyse pH

Les courbes de pH des solutions de morphine 10 et 100 µg/ml diluées dans de l'EPPI ainsi que du glucose 10% dans STR, STE1 et STE2 sont décrites aux figures 1, 2 et 3 respectivement.

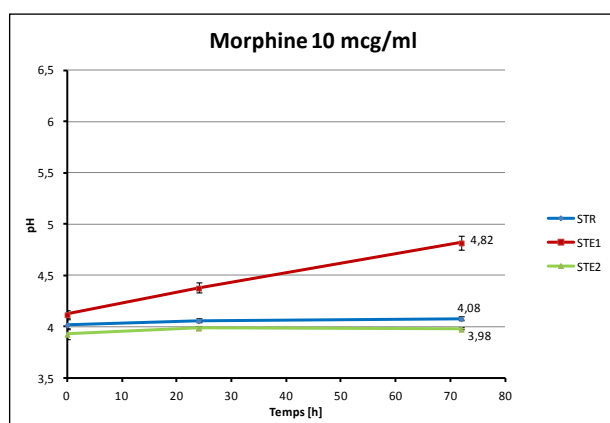


Figure 1 : Variation du pH des solutions de morphine 10 µg/ml diluées dans EPPI et conditionnées dans STR, STE1 et STE2.

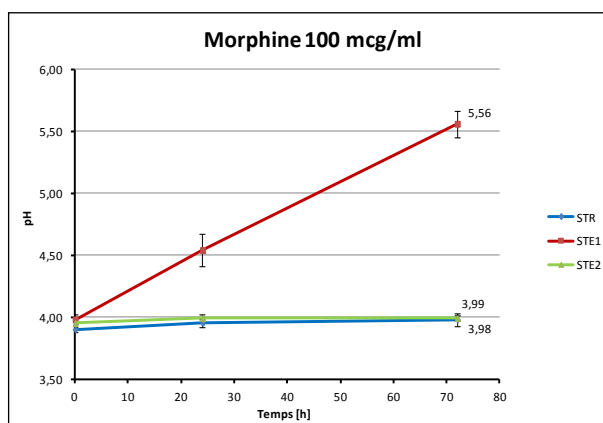


Figure 2 : Variation du pH des solutions de morphine 100 µg/ml diluées dans EPPI et conditionnées dans STR, STE1 et STE2.

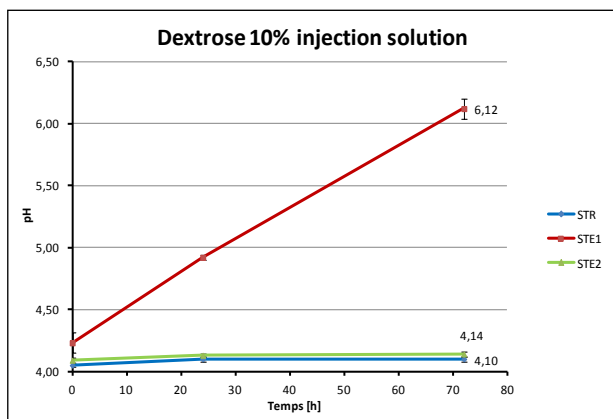


Figure 3 : Variation du pH des solutions de glucose 10% conditionnées dans STR, STE1 et STE2.

Analyse spectrophotométrique UV-VIS

Devant ces importantes modifications de pH des solutions conditionnées dans STE1, nous avons effectué des analyses qualitatives spectrophotométriques UV-VIS des solutions de glucose 10% et d'EPPI (diluant utilisé pour la préparation des solutions de morphine à 10 et 100 µg/ml) après conditionnement dans STR, STE1 et STE2. Aucune modification des spectres de glucose 10% et d'EPPI n'a été observée dans STR et STE2. Une modification des spectres des solutions de glucose 10% conditionnées dans STE1 a été observée après 24 heures et au-delà (cf. figure 4 et 5) où deux pics apparaissaient à 245-246 nm et 272 nm.

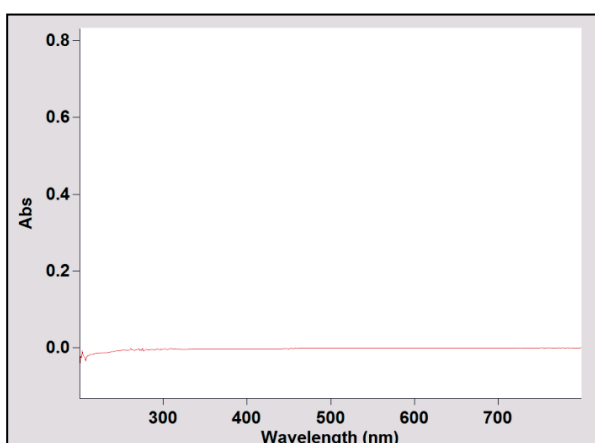


Figure 4 : Spectre UV-VIS glucose 10% conditionné dans STE1 à T0

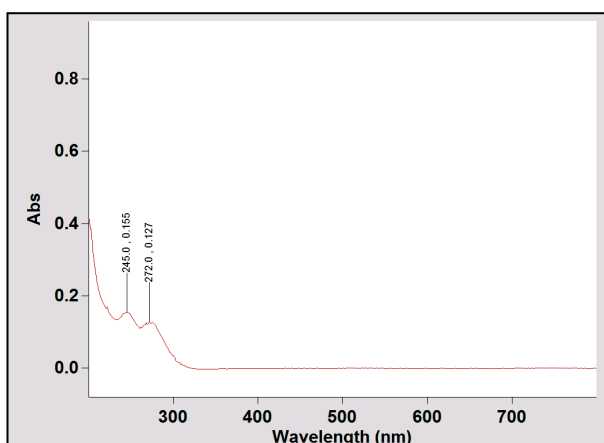


Figure 5 : Spectre UV-VIS glucose 10% conditionné dans STE1 à 72 h

Une modification des spectres des solutions d'EPPI conditionnées dans STE1 a été observée après 24 heures et au-delà où un pic apparaissait à 246 nm.

Un dosage complémentaire des solutions de glucose 10% conditionnées dans STE1 a été effectué à T0 et 72 heures par le laboratoire de chimie clinique de l'hôpital, en vue de mesurer une possible perte de glucose au cours du temps. Les concentrations de glucose mesurées dans les seringues STE1 à 72 heures étaient les mêmes que celles mesurées à T0.

Discussion

Le pH des solutions de morphine 10 et 100 µg/ml diluées dans de l'EPPI et du glucose 10% varient de manière très importante dans STE1 et très peu, voire pas du tout dans STR et STE2.

Sachant qu'aucune perte significative de morphine, ni de glucose 10% n'a été observée après 72 h et que la présence de 5-hydroxyméthylfurfural n'a pas été constatée, des analyses qualitatives complémentaires spectrophométriques ont été réalisées, en vue d'identifier la présence possible d'autres substances dans la solution. Ces analyses ont mis en évidence l'apparition de deux pics à 245-246 nm et 272 nm dans les spectres UV-VIS à 24 heures et 72 heures des solutions de glucose 10% conditionnées dans STE1. L'absence de pic à T0 suggère la présence possible de composés extractibles ou pouvant diffuser de la seringue dans la solution, tels que les plastifiants ou des colorants, comme documenté préalablement ou l'huile de silicone nécessaire pour la lubrification du piston. Ces observations nous poussent à croire à une relation possible entre la variation importante du pH des solutions conditionnées dans STE1 et l'apparition de substances au cours du temps dans STE1.

Dans l'attente d'analyses plus sensibles permettant d'identifier ces substances éventuelles et par conséquent de déterminer l'innocuité ou non des solutions, les STE2 devraient être utilisées à la place des STE1.

Conclusion

Le pH de solutions identiques varie différemment en fonction du modèle de seringue utilisé pour leur conditionnement. Le pH des solutions conditionnées dans STE1 augmente de

manière importante. Cette augmentation du pH reste difficile à expliquer sur la base des analyses préliminaires réalisées dans le cadre de cette étude. Néanmoins ce phénomène peut s'avérer un problème pour les solutions de médicaments photosensibles stables uniquement à des pH inférieurs à 5. L'utilisation des STE1 pour ces médicaments devrait être contre-indiquée. Par ailleurs, la présence de deux pics dans les spectres UV-VIS laisse entrevoir l'apparition de substances qui, pour l'heure actuelle, n'ont pas été identifiées et dont les conséquences d'une exposition chez le nouveau-né ne peuvent pas être déterminées.

Chapitre III

Études et articles de thèse

3.1 Etats des lieux des erreurs médicamenteuses dans le Service de Néonatalogie

Résumé

Introduction : La fréquence des erreurs médicamenteuses dans les unités de soins néonatales n'est pas connue avec exactitude. Cette lacune s'explique par l'absence de système adéquat de détection et l'association encore trop fréquente de l'erreur à la faute qui contribue à sa dissimulation. L'identification des erreurs médicamenteuses et leur analyse sont indispensables pour prévenir leur survenue.

Objectifs : Cette étude exploratoire rétrospective avait pour objectif de déterminer la fréquence et la nature des erreurs médicamenteuses dans le service de néonatalogie, d'identifier les médicaments concernés et de catégoriser les patients affectés en fonction de leur poids de naissance et de leur âge gestationnel.

Méthode : Les erreurs médicamenteuses survenues dans le service de néonatalogie et recensées dans ProGREI de 2006 à 2009 ont été analysées et catégorisées selon les unités d'hospitalisation du service, les jours de la semaine, l'étape du processus médicamenteux ainsi que d'après le type d'erreurs selon la taxonomie du *National Coordinating Council for Medication Error Reporting and Prevention*. Les médicaments impliqués dans les erreurs médicamenteuses ont été catégorisés d'après la classification ATC. Les patients affectés ont été classés en fonction de leur poids de naissance et de leur âge gestationnel. Le niveau de gravité de chaque erreur a été défini selon les catégories de sévérité propres à ProGREI.

Résultats : 241 erreurs médicamenteuses ont été déclarées dans ProGREI de 2006 à 2009, correspondant à une fréquence de 10.7 erreurs médicamenteuses pour 100 admissions. Les erreurs sont réparties uniformément sur les jours de la semaine. Les soins intensifs comptent 73.0% des déclarations, 16.6% les soins intermédiaires et 10.4% les soins spécialisés. 10.4% des erreurs touchent l'étape de prescription, 0.4% la retranscription, 17.0% la préparation et 71.8% l'administration. Les erreurs de dose, calcul de dose, les incompatibilités physico-chimiques, les erreurs de débit et technique d'administration sont les principaux types d'erreurs. Les principaux médicaments impliqués sont les solutions de perfusion et les anti-infectieux systémiques. Les nouveau-nés <1000 g et <32 semaines sont les plus touchés par les erreurs. 74.7% des erreurs ont été catégorisées légère, 24.5% moyenne et 0.8% sévère.

Conclusion : Cette étude exploratoire nous a permis d'avoir une première cartographie des problèmes médicamenteux dans le service de néonatalogie. Dans le but d'avoir une perspective plus précise de la iatrogénie médicamenteuse dans ce service, cette étude doit être appuyée par une étude observationnelle prospective, méthode plus sensible pour l'identification et l'évaluation de l'incidence réelle des erreurs médicamenteuses.

Etat des lieux des erreurs médicamenteuses dans le Service de Néonatalogie

Introduction

La fréquence des erreurs médicamenteuses dans les unités de soins néonatales n'est pas connue avec exactitude. Cette lacune s'explique par l'absence de système adéquat de détection et l'association encore trop fréquente de l'erreur à la faute qui contribue à sa dissimulation (1). L'identification des erreurs médicamenteuses et leur analyse sont indispensables pour prévenir leur survenue.

Le service de néonatalogie du CHUV héberge essentiellement des patients âgés de 1 à 28 jours mais également quelques patients chroniques pouvant séjourner jusqu'à plusieurs mois. Le service est divisé en trois unités de soins, comprenant les soins intensifs, les soins intermédiaires et les soins spécialisés. Chaque unité compte une capacité respectivement de 12, 16 et 12 lits.

En 2006, un système de déclaration spontanée anonyme des événements indésirables, nommé ProGREI, a été mis en place. Son but est d'améliorer et de sécuriser la prise en charge médicale des patients dans le département médico-chirurgical de pédiatrie (DMCP). ProGREI est une base de données qui recense toutes les annonces d'erreurs et d'événements indésirables qui se sont produits dans les unités du DMCP, incluant ainsi les erreurs et les événements indésirables médicamenteux survenus dans le service de néonatalogie. L'annonce de ces incidents s'effectue de façon anonyme par le collaborateur responsable, le participant ou le témoin de l'événement, ceci au moyen d'un code d'accès informatique personnel.

Cette étude exploratoire avait pour objet d'analyser rétrospectivement les annonces des erreurs médicamenteuses survenues dans le Service de Néonatalogie et recensées dans la base de données ProGREI du 1^{er} janvier 2006 au 31 décembre 2009 par les collaborateurs de ce service. L'objectif premier de cette analyse consistait à définir la fréquence des erreurs médicamenteuses dans le service de néonatalogie puis, dans un deuxième temps, d'identifier les étapes du processus médicamenteux les plus touchées par les erreurs, la nature des erreurs et les médicaments concernés. Finalement, cette étude devait permettre de catégoriser les patients affectés en fonction de leur poids de naissance et de leur âge gestationnel, afin d'avoir une représentation plus précise de la population néonatale affectée par ces erreurs.

Méthode

La totalité des annonces des erreurs médicamenteuses survenues dans le service de néonatalogie du 1^{er} janvier 2006 au 31 décembre 2009 et recensées dans la base de données ProGREI sous la rubrique "médicament" ont été extraites, anonymisées, collectées et analysées à l'aide d'un tableur *Excel*[®] 2007 (*Microsoft*[®]).

Les erreurs médicamenteuses ont été catégorisées tout d'abord en fonction des unités d'hospitalisation du service et des jours de la semaine. Elles ont ensuite été classées en fonction de l'étape du processus médicamenteux, puis de façon plus détaillées au moyen de la taxonomie du *National Coordinating Council for Medication Error Reporting and Prevention* adaptée à notre étude. Elle comprend les catégories suivantes :

- illisibilité de l'ordre/incomplet ;
- erreur de dosage/concentration ;
- erreur de médicament ;
- erreur voie d'administration ;
- erreur de fréquence/posologie ;
- erreur de dose (sous-dosage, surdosage) ;
- erreur de patient ;
- erreur de diluant ;
- dose omission ;
- erreur calcul de dose ;
- erreur d'incompatibilité physico-chimique ;
- erreur de principe actif ajouté dans la préparation ;
- erreur de quantité de principe actif ajouté dans le produit final ;
- erreur de débit (débit trop lent, débit trop rapide) ;
- dose supplémentaire ;
- médicament échu ;
- erreur forme galénique ;
- erreur heure d'administration ;
- erreur durée d'administration ;
- erreur de technique d'administration.

Les médicaments impliqués dans les erreurs médicamenteuses ont été catégorisés selon la classification anatomique, thérapeutique et chimique (ATC).

Les patients affectés ont été classés en fonction de leur poids de naissance selon les catégories utilisées dans le Service de Néonatalogie, comprenant les nouveau-nés de poids <1000 g, de 1000 à 1499 g, de 1500 à 2499 g et ≥ 2500 g, ainsi qu'en fonction de leur âge gestationnel, comprenant les grands prématurés (<32 semaines), les prématurés (32 à 36^{6/7} semaines) et les nouveau-nés à terme (≥ 37 semaines).

Le niveau de gravité de chaque erreur médicamenteuse a été défini selon les catégories de sévérité propres à ProGREI :

- **Sévère** : Décès ou danger vital qui nécessite une réanimation, une prise en charge aux soins intensifs .
- **Moyen** : Nécessité d'une thérapie spécifique (mais de routine) aux soins continus ou en unité d'hospitalisation ;
- **Léger** : Pas de thérapie ou action nécessaire.

Résultats

Au total, 2'245 patients ont été admis dans le Service de Néonatalogie entre le 1^{er} janvier 2006 et le 31 décembre 2009. Parmi ces patients, 389 (17.3%) étaient des grands prématurés (<32 semaines), 860 (38.3%) des prématurés de 32 à 36^{6/7} semaines et 996 (44.4%) des nouveau-nés à terme. Au total, 138 (6.1%) nouveau-nés avaient un poids de naissance <1000 g, 233 (10.4%) entre 1000 et 1499 g, 788 (35.1%) entre 1500 et 2499 g et 1086 (48.4%) ≥ 2500 g.

De 2006 à 2009, 241 déclarations d'erreurs médicamenteuses ont été enregistrées dans ProGREI, ce qui correspond à une fréquence de 10.7 erreurs médicamenteuses pour 100 admissions.

Au total, 42 (17.4%) erreurs sont survenues les lundis, 21 (8.7%) les mardis, 46 (19.1%) les mercredis, 39 (16.2%) les jeudis, 35 (14.5%) les vendredis, 35 (14.5%) les samedis et 23 (9.5%) les dimanches.

L'unité des soins intensifs (USI) a enregistré 176 (73.0%) déclarations, 40 (16.6%) les soins intermédiaires et 25 (10.4%) les soins spécialisés.

Parmi les 241 annonces d'erreurs médicamenteuses, 25 (10.4%) concernaient des problèmes survenus à l'étape de prescription, 1 (0.4%) à l'étape de retranscription, 41 (17.0%) à l'étape de préparation et 173 (71.8%) à l'étape d'administration.

Les erreurs de dose représentent le 68.0% de l'ensemble des erreurs recensées à l'étape de prescription (cf. figure 1). Parmi ces erreurs, les surdosages (48.0%) sont les plus fréquentes. Une seule annonce d'erreur médicamenteuse a été répertoriée dans ProGREI pour l'étape de retranscription. Celle-ci concerne une erreur de retranscription de dose. Les erreurs de calcul de dose (27 ; 65.9%) et les erreurs d'incompatibilités physico-chimiques (7 ; 17.1%) sont les deux types d'erreurs documentés dans ProGREI pour l'étape de préparation. Parmi les erreurs de dose, les surdosages sont observés plus fréquemment (20 ; 74.1%) que les sous-dosages (7 ; 25.9%). Les erreurs de quantité de principe actif ajouté dans la préparation finale ont été recensées trois fois dans la base de données ProGREI. Les erreurs d'omission du principe actif dans la préparation finale, les erreurs de préparation induites par une mauvaise lisibilité du poids du patient, les erreurs dans le choix du diluant et du principe actif ajouté dans la préparation finale ont fait l'objet d'une seule annonce chacune. Pour l'étape d'administration, les erreurs de débit (64 ; 37%) constituent le motif le plus fréquent d'annonce, suivies des erreurs de technique d'administration (27 ; 15.6%), des erreurs de dose (24 ; 13.9%), des erreurs de choix de médicament (16 ; 9.2%), des erreurs d'heure d'administration et de doses supplémentaires administrées (10 ; 5.8%) et des erreurs de voie d'administration (8 ; 4.6%) (cf. figure 2).

Les erreurs de technique d'administration comprennent un oubli ou une mauvaise programmation des alarmes du volume d'administration sur les pousse-seringues (9 ; 33.3%), une mauvaise connexion des tubulures aux robinets des rampes d'administration ou une mauvaise orientation des robinets par rapport au trajet du médicament (9 ; 33.3%), l'oubli de valider l'administration du médicament sur le pousse-seringue ou l'arrêt involontaire de la perfusion (4 ; 14.8%), voire le non-respect des recommandations d'administration du service (5 ; 18.5%).

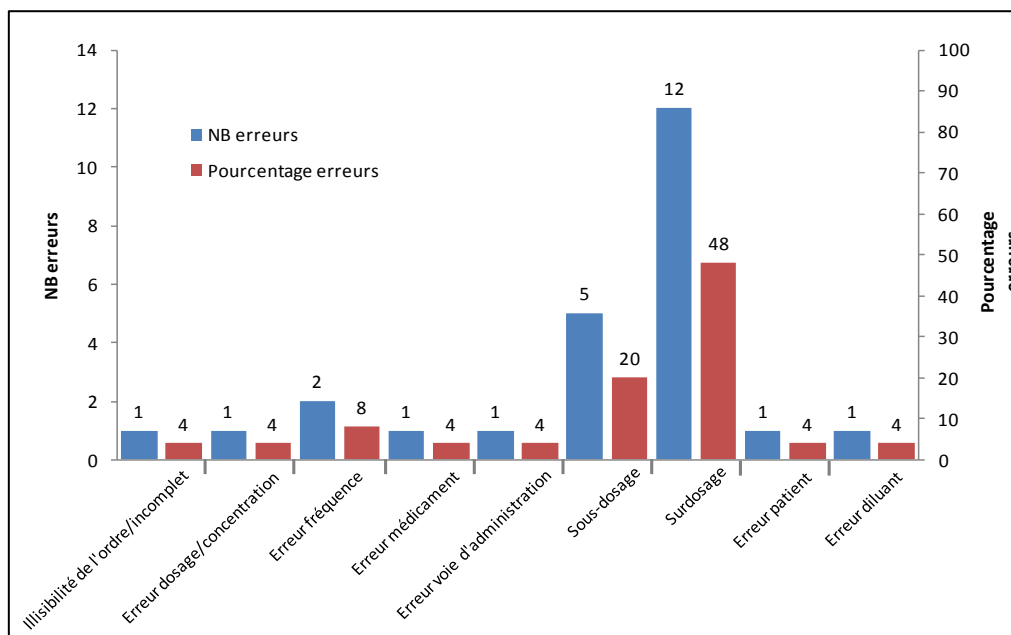


Figure 1 : Répartition des erreurs médicamenteuses documentées dans ProGREI de 2006 à 2009 survenues à l'étape de prescription en fonction de leur nature.

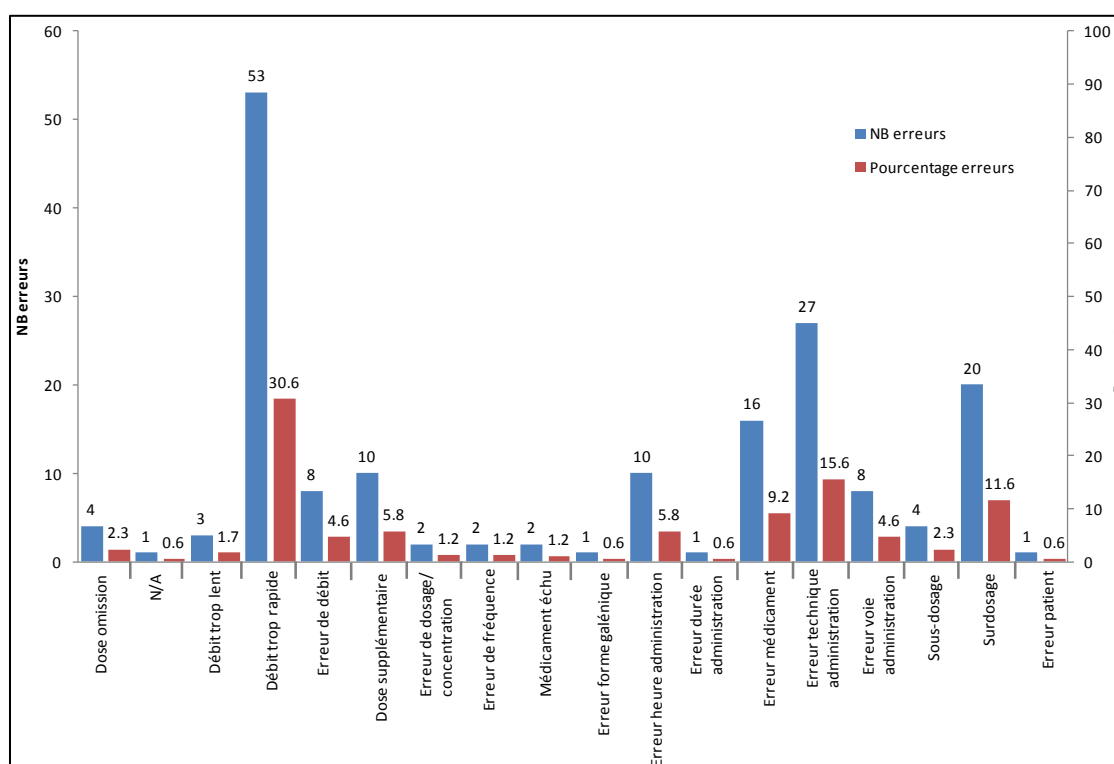


Figure 2 : Répartition des erreurs médicamenteuses documentées dans ProGREI de 2006 à 2009 survenues à l'étape d'administration en fonction de leur nature.

Deux catégories de médicaments sont majoritairement représentées dans les erreurs. Il s'agit des substituts sanguins et solutions de perfusion (B05) et des anti-infectieux systémiques (J01). Ces deux classes médicamenteuses représentent le 54.7% de la totalité

des médicaments incriminés dans les erreurs médicamenteuses de ce service. Elles sont suivies par les antithrombotiques (B01), les analgésiques (N02), les médicaments cardiologiques (C01), les vitamines (A11), puis finalement les anti-épileptiques (N03) (cf tableau 1).

Tableau 1 : Médicaments impliqués dans les erreurs médicamenteuses documentées dans ProGREI de 2006 à 2009 par le Service de Néonatalogie et répartis selon la classification ATC.

Code ATC	Description	Nb	%
A02	Médicaments pour les troubles de l'acidité	3	1.2
A03	Préparations lors de troubles fonctionnels du tractus gastro-intestinal	2	0.8
A05	Médicaments hépato-biliaires	1	0.4
A10	Médicaments du diabète	3	1.2
A11	Vitamines	9	3.7
A12	Suppléments minéraux	5	2.1
B01	Antithrombotiques	19	7.9
B02	Antihémorragiques	4	1.7
B03	Anti-anémiques	2	0.8
B05	Substituts sanguins et solutions de perfusion	90	37.3
C01	Médicaments cardiologiques	11	4.6
C03	Diurétiques	3	1.2
H02	Corticostéroïdes systémiques	2	0.8
J01	Antibactériens à usage systémique	42	17.4
J06	Sérums et immunoglobulines	1	0.4
N01	Anesthésiques	3	1.2
N02	Analgésiques	15	6.2
N03	Anti-épileptiques	7	2.9
N05	Psycholéptiques	5	2.1
R07	Médicaments de l'appareil respiratoire	6	2.5
S01	Ophthalmologie	1	0.4
V06	Nutriments	1	0.4
Autre	Autres	3	1.2
N/A	N/A	3	1.2
Total		241	100.0

Les nouveau-nés avec un poids de naissance <1000 g constituent la population de patients qui fait l'objet du plus grand nombre d'annonces d'erreurs médicamenteuses recensées dans ProGREI. Les autres catégories de poids sont assez similaires en termes de nombre d'erreurs déclarées (cf. figure 3).

Les grands prématurés (<32 semaines) sont les patients qui font l'objet du plus grand nombre d'annonces d'erreurs médicamenteuses documentées dans ProGREI. Cette catégorie de patients comptabilise plus de 50% de la totalité des annonces d'erreurs médicamenteuses enregistrées dans ProGREI, suivie par les prématurés d'âge gestationnel compris entre 32 et 37 semaines et les nouveau-nés à terme (cf. figure 4).

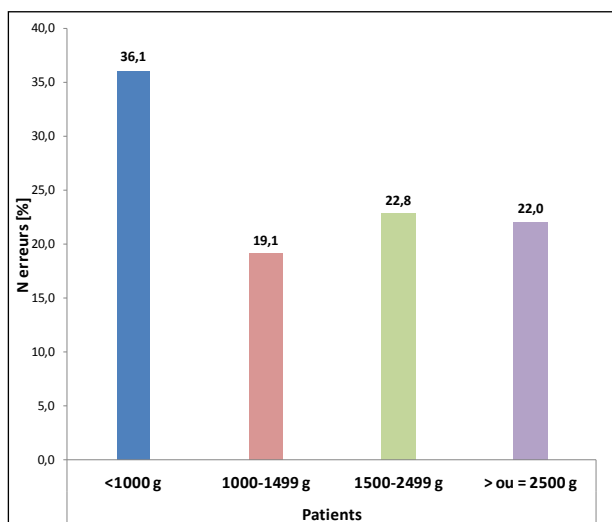


Figure 3 : Répartition des patients victimes d'erreurs médicamenteuses dans le Service de Néonatalogie en fonction des catégories de poids

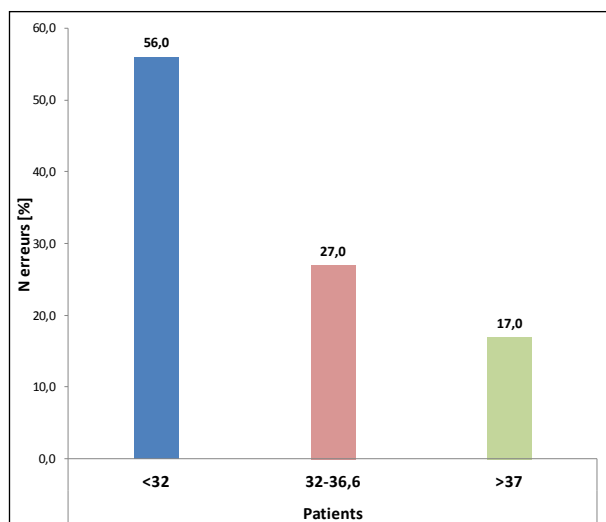


Figure 4 : Répartition des patients victimes d'erreurs médicamenteuses dans le Service de Néonatalogie en fonction des catégories d'âge gestationnel

Parmi les 241 erreurs documentées, 180 (74.7%) ont été catégorisées comme légère, 59 (24.5%) comme moyenne et seulement 2 (0.8%) comme sévère.

Discussion

Les erreurs médicamenteuses surviennent de façon aléatoire et sont réparties tout au long de la semaine. Étonnamment, le week-end, caractérisé par un effectif infirmier et médical réduit, compte un nombre d'annonces similaire au reste des jours de la semaine. Une des raisons pouvant expliquer cette tendance, est que la diminution du nombre de collaborateurs le week-end implique *de facto* une augmentation de la charge de travail individuelle des soignants se traduisant par une diminution du temps disponible pour la rédaction des annonces dans ProGREI.

D'un autre côté, cette dispersion reste, dans une certaine mesure, logique et attendue car elle reflète la constante activité régnant au sein de ce service où les erreurs médicamenteuses peuvent survenir à tout moment.

L'USI héberge les patients les plus fragiles mais également les plus graves et les plus instables cliniquement, incluant les grands prématurés, les nouveau-nés présentant un poids très faible ainsi que ceux nécessitant un support respiratoire. Ces patients font logiquement l'objet d'une prise en charge médicale et infirmière soutenue et sont également ceux qui

reçoivent le plus grand nombre de médicaments. Dès lors, il n'est pas surprenant de constater que 73.0% des annonces d'erreurs médicamenteuses documentées dans PRoGREI proviennent des soins intensifs. Ces observations confirment celles du *Vermont Oxford Network* (2), étude qui avait pour but de recueillir les déclarations spontanées anonymes des erreurs médicamenteuses survenant dans la population néonatale de 54 hôpitaux. Dans cette étude 95.5% des annonces recensées provenaient de l'USI. De son côté, Kaushal et al. (3) ont recensé un taux d'erreurs médicamenteuses presque deux fois plus important dans l'USI que dans le reste des unités de néonatalogie.

L'analyse des déclarations d'erreurs médicamenteuses dans ProGREI par les collaborateurs du service de néonatalogie a permis de confirmer l'omniprésence de ces erreurs à chaque étape du processus médicamenteux. Toutefois, leur incidence est très variable d'une étape à l'autre.

L'administration (173 ; 71.8%) est l'étape du processus médicamenteux qui fait l'objet du plus grand nombre d'annonces d'erreurs médicamenteuses, suivie de la préparation (41 ; 17%) et de la prescription (25 ; 10.4%). Ces résultats rejoignent ceux du *Vermont Oxford Network*(2), avec un taux d'erreurs médicamenteuses de 31.0% à l'étape d'administration, de 16.0 % à l'étape de prescription et de 12.0% à l'étape de retranscription.

Les erreurs de dose constituent la principale source d'erreur mise en évidence à l'étape de prescription. Elles représentent 68.0% de la totalité des erreurs répertoriées pour cette étape du processus médicamenteux dont 70.6% résultent de surdosages et 29.4% de sous-dosages. D'autres études avaient également identifiées les erreurs de dose comme la principale cause d'erreur à l'étape de prescription (4-7).

Ce constat n'est pas surprenant car chez le nouveau-né les doses prescrites sont calculées le plus souvent en fonction du poids de l'enfant, mais elles peuvent également dépendre de l'âge gestationnel ainsi que de la surface corporelle de l'enfant. Cette particularité, propre à la pédiatrie, amène à une individualisation de la prescription où chaque dose de médicament doit être calculée séparément, ce qui peut favoriser la survenue des erreurs (8).

La préparation des médicaments représente une part importante de l'activité infirmière du Service de Néonatalogie. A l'exception des alimentations parentérales totales individualisées et autres préparations magistrales qui sont fabriquées par la pharmacie de l'hôpital, tous les médicaments sont préparés par les infirmiers directement dans le service.

Les erreurs de calcul de dose et les erreurs d'incompatibilités physico-chimiques sont les deux principaux types d'erreurs déclarées par les soignants. Les erreurs de calcul de dose constituent plus de la moitié des annonces recensées dans ProGREI pour l'étape de

préparation. Elles révèlent une certaine déficience des collaborateurs du service pour le calcul des doses, des dilutions et des volumes à prélever.

Les erreurs de dose sont fréquentes en milieu pédiatrique (9). Elles s'expliquent essentiellement par l'absence de dosages et de formulations adaptés à la population pédiatrique, obligeant ainsi le personnel soignant à réaliser des calculs et de multiples dilutions à partir de formulations concentrées destinées aux adultes, ceci afin de pouvoir administrer la dose adéquate.

Le fait que l'étape d'administration soit l'étape du processus qui compte le plus grand nombre d'erreurs notifiées dans ProGREI s'explique pour différentes raisons.

L'administration des médicaments est un acte critique, réalisé essentiellement par les infirmiers. En fonction des patients hospitalisés, de leurs pathologies et de leur état clinique, un infirmier peut effectuer 10 à 20 administrations par jour. Les médicaments peuvent être administrés principalement par voie orale, par voie intraveineuse centrale ou périphérique, par voie intra-artérielle, par voie ombilicale ou encore par voie rectale. Bien des administrations sont réalisées à l'aide de sondes entérales, de pousse-seringue sur plusieurs minutes, voire plusieurs heures, en intraveineux direct ou en push sur quelques minutes. Toutes ces modalités d'administration compliquent la tâche des infirmiers et contribuent à la survenue des erreurs. De plus, les infirmiers sont les principaux utilisateurs de ProGREI. Ceux-ci vont donc avoir tendance à documenter davantage leurs erreurs au contraire des médecins. Ceci explique le nombre plus important d'annonces recensées aux étapes d'administration et de préparation et le nombre plus faible pour la prescription.

Les erreurs de débit représentent le type d'erreurs le plus fréquemment observé à cette étape du processus médicamenteux. Elles sont le plus souvent la conséquence d'erreurs de calcul ou de programmation sur les pousse-seringues. Ces erreurs résultent quelquefois d'une confusion lorsque plusieurs médicaments sont administrés en même temps. Elles peuvent cependant également se produire lorsqu'un seul médicament est administré.

Parmi les erreurs de dose, les surdosages ressortent le plus souvent à l'étape d'administration. Les erreurs de médicament représentent 9.2% des annonces d'erreurs d'administration. Parmi les 16 annonces d'erreurs de médicament recensées dans ProGREI entre 2006 et 2009, cinq (31.3 %) résultent d'une confusion entre le phénobarbital et la phénytoïne. Ces erreurs pourraient être induites par l'effet "*sound-alike*" dû à la proximité orthographique entre ces deux principes actifs.

Dans certaines études (10, 11), les erreurs d'heure d'administration constituent la principale source d'erreurs à l'étape d'administration. Or, une telle constatation ne se retrouve pas dans notre évaluation. Les erreurs d'heure d'administration sont peu répertoriées dans ProGREI, leurs conséquences cliniques étant probablement sous-évaluées par les

soignants. Elles peuvent être perçues comme un événement anodin et non comme une erreur d'où l'absence de son signalement.

Il est intéressant de relever que les patients les plus fragiles sont ceux qui font l'objet du plus grand nombre d'erreurs. Plusieurs raisons pourraient expliquer cette tendance. Premièrement, de par leur prématurité et leur petit poids de naissance, ces patients sont généralement hospitalisés dans l'USI qui, comme démontré précédemment, est l'unité qui génère le plus grand nombre d'annonces d'erreurs médicamenteuses. Deuxièmement, la durée d'hospitalisation de ces patients est généralement plus longue que celle d'un nouveau-né à terme, d'où une exposition aux erreurs plus importante. Ce constat avait aussi été observé dans d'autres études (12-14).

Les médicaments impliqués dans les erreurs médicamenteuses du service de néonatalogie proviennent de diverses classes thérapeutiques. Toutefois, les substituts sanguins et les solutions de perfusion (B05) ainsi que les anti-infectieux à usage systémique (J01) sont responsables de plus de la moitié des erreurs médicamenteuses déclarées. Cette haute incidence s'explique par le fait que ces médicaments sont les plus utilisés dans le service et par conséquent la probabilité d'erreur est plus grande avec ces médicaments.

La grande majorité des erreurs médicamenteuses documentées dans ProGREI sont de gravité légère. Les erreurs médicamenteuses occasionnant des lésions sévères chez les patients sont rares. Seulement deux erreurs médicamenteuses sévères (0.8 %) ont été répertoriées dans ProGREI. Ce taux est proche de celui décrit dans la littérature (5, 15-17). La première lésion sévère a concerné une désaturation respiratoire importante qui a nécessité une reprise au ballon, suite à une erreur de préparation d'une dose de vancomycine où le patient a reçu dix fois la dose prescrite. Le deuxième cas a concerné une hypoglycémie sévère due à un problème de technique d'administration où la perfusion de glucose n'a pas coulé pendant un certain temps chez le patient. Aucun décès des suites d'une erreur médicamenteuse n'a été recensé dans ProGREI. Les événements les plus graves ont eu pour conséquences une prolongation de la durée d'hospitalisation ou la mise en place d'exams et de suivis pour s'assurer de l'absence de lésions chez les patients concernés.

Les limites de cette étude sont essentiellement dictées par celles inhérentes à la méthode de détection utilisée. Cette méthode dépend exclusivement du bon vouloir des soignants à déclarer une erreur ou un incident. Ceci implique qu'ils doivent être conscients qu'une erreur a été commise puis être suffisamment motivés pour l'annoncer. Pour ces raisons, le recueil spontané anonyme d'erreurs médicamenteuses sous-estime le nombre réel des erreurs médicamenteuses.

Conclusion

Cette analyse rétrospective exploratoire des annonces d'erreurs médicamenteuses documentées dans la base de données ProGREI nous a permis d'avoir un premier aperçu des problèmes médicamenteux rencontrés dans le service de néonatalogie.

Cette étude a permis dans un premier temps de confirmer que les soins intensifs étaient l'unité du service de néonatalogie où étaient déclarés le plus grand nombre d'incidents. Elle a également permis d'identifier les étapes les plus critiques du processus médicamenteux, de détecter les sources d'erreurs les plus importantes pour chaque étape, d'identifier les catégories de nouveau-nés les plus touchés et finalement de mettre en évidence les principaux médicaments incriminés dans ces erreurs.

La méthode de détection des erreurs médicamenteuses utilisée dans cette analyse, l'annonce spontanée anonyme, est caractérisée par un défaut majeur, celui de sous-évaluer le nombre réel d'erreurs. Pour cette raison, les résultats de cette étude doivent être appuyés par une étude observationnelle prospective, méthode plus sensible pour l'identification et l'évaluation de l'incidence réelle des erreurs médicamenteuses.

Références

1. Edwards WH. *Patient safety in the neonatal intensive care unit*. Clin Perinatol. 2005;32(1):97-106, vi.
2. Suresh G, Horbar JD, Plsek P, Gray J, Edwards WH, Shiono PH, et al. *Voluntary anonymous reporting of medical errors for neonatal intensive care*. Pediatrics. 2004;113(6):1609-18.
3. Kaushal R, Bates DW, Landrigan C, McKenna KJ, Clapp MD, Federico F, et al. *Medication errors and adverse drug events in pediatric inpatients*. JAMA. 2001;285(16):2114-20.
4. Stavroudis TA, Shore AD, Morlock L, Hicks RW, Bundy D, Miller MR. *NICU medication errors: identifying a risk profile for medication errors in the neonatal intensive care unit*. J Perinatol. 2010;30(7):459-68.
5. Campino Villegas A, Lopez Herrera MC, Garcia Franco M, Lopez de Heredia Goya I, Valls i Soler A. *[Medication prescription and transcription errors in a neonatal unit]*. An Pediatr (Barc). 2006;64(4):330-5.
6. Sangtawesin V, Kanjanapattanakul W, Srisan P, Nawasiri W, Ingchareonsunthorn P. *Medication errors at Queen Sirikit National Institute of Child Health*. J Med Assoc Thai. 2003;86 Suppl 3:S570-5.
7. Basco WT, Jr., Ebeling M, Garner SS, Hulsey TC, Simpson K. *Opioid Prescribing and Potential Overdose Errors Among Children 0 to 36 Months Old*. Clinical pediatrics. 2015;54(8):738-44.
8. Chedoe I, Molendijk HA, Dittrich ST, Jansman FG, Harting JW, Brouwers JR, et al. *Incidence and nature of medication errors in neonatal intensive care with strategies to improve safety: a review of the current literature*. Drug Saf. 2007;30(6):503-13.
9. Stavroudis TA, Miller MR, Lehmann CU. *Medication errors in neonates*. Clin Perinatol. 2008;35(1):141-61, ix.
10. Schneider MP, Cotting J, Pannatier A. *Evaluation of nurses' errors associated in the preparation and administration of medication in a pediatric intensive care unit*. Pharm World Sci. 1998;20(4):178-82.
11. Raju TN, Kecskes S, Thornton JP, Perry M, Feldman S. *Medication errors in neonatal and paediatric intensive-care units*. Lancet. 1989;2(8659):374-6.
12. Sharek PJ, Horbar JD, Mason W, Bisarya H, Thurm CW, Suresh G, et al. *Adverse events in the neonatal intensive care unit: development, testing, and findings of an NICU-focused trigger tool to identify harm in North American NICUs*. Pediatrics. 2006;118(4):1332-40.
13. Lerner RB, Carvalho M, Vieira AA, Lopes JM, Moreira ME. *Medication errors in a neonatal intensive care unit*. J Pediatr (Rio J). 2008;84(2):166-70.
14. Eshetie TC, Hailemeskel B, Mekonnen N, Paulos G, Mekonnen AB, Girma T. *Adverse drug events in hospitalized children at Ethiopian University Hospital: a prospective observational study*. BMC Pediatr. 2015;15:83.
15. Thomas AN, Panchagnula U, Taylor RJ. *Review of patient safety incidents submitted from Critical Care Units in England & Wales to the UK National Patient Safety Agency*. Anaesthesia. 2009;64(11):1178-85.
16. Frey B, Kehrer B, Losa M, Braun H, Berweger L, Micallef J, et al. *Comprehensive critical incident monitoring in a neonatal-pediatric intensive care unit: experience with the system approach*. Intensive Care Med. 2000;26(1):69-74.
17. Simpson JH, Lynch R, Grant J, Alroomi L. *Reducing medication errors in the neonatal intensive care unit*. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2004;89(6):F480-2.

3.2 Incident reports versus direct observation to identify medication errors and risk factors in newborns

D.Palmero, E.R. Di Paolo, C. Stadelmann, A. Pannatier, J.F. Tolsa, F. Sadeghipour

Résumé

Article soumis dans *International Journal of Clinical Pharmacy*

Introduction: Les erreurs médicamenteuses sont fréquentes dans les hôpitaux et les nouveau-nés y sont particulièrement exposés. L'identification et la compréhension des causes et des facteurs de risque des erreurs médicamenteuses permettent d'améliorer le processus médicamenteux.

Objectif: Nous avons comparé deux méthodes, la déclaration spontanée anonyme et l'observation directe, dans l'identification des erreurs médicamenteuses. Nous avons également cherché à identifier des facteurs de risque potentiels contributifs à la survenue des erreurs médicamenteuses, en vue de mettre en place des mesures de prévention pour réduire la survenue de ces erreurs.

Cadre: Cette étude a été conduite dans l'unité des soins intensifs du service de néonatalogie d'un hôpital universitaire en Suisse qui compte 12 lits d'hospitalisation.

Méthode: Une étude observationnelle comprenant deux périodes d'observation de quatre mois a été réalisée. Un pharmacien clinicien était présent pour assister aux étapes de prescription, préparation et d'administration. Les erreurs médicamenteuses identifiées par le pharmacien clinicien et celles enregistrées dans le système de déclaration des événements iatrogènes du service de néonatalogie ont été analysées et comparées.

Résultats principaux: (1) Fréquence, type et sévérité des erreurs médicamenteuses. (2) Variables liées à la survenue des erreurs médicamenteuses.

Résultats: 164 patients ont été inclus dans l'étude. 383 erreurs médicamenteuses ont été identifiées par le pharmacien clinicien et 2 erreurs ont été déclarées par les soignants. Les erreurs de prescription comptaient pour 38.4% des erreurs totales, les erreurs de préparation pour 16.2% et les erreurs d'administration pour 45.4%. L'âge gestationnel <32.0 semaines ($p=0.04$) et le nombre de médicament prescrit ($p<0.001$) étaient les deux variables significativement liées à la survenue des erreurs médicamenteuses.

Conclusion: La fréquence réelle des erreurs médicamenteuses est sous-estimée par les soignants. La plupart des erreurs médicamenteuses étaient dues à des inattentions et pourraient être diminuées en simplifiant et standardisant le processus médicamenteux et par l'implémentation de nouvelles technologies qui aident les soignants à garder leur

concentration. Le risque d'erreurs médicamenteuses est plus grand chez le prématuré <32 semaines et il augmente si le nombre de médicaments prescrit augmente.

Incident reports versus direct observation to identify medication errors and risk factors in hospitalised newborns

D. Palmero^{1,2}, E.R. Di Paolo¹, C. Stadelmann³, A. Pannatier^{1,2}, J.F. Tolsa³, F. Sadeghipour^{1,2}

¹Department of Pharmacy, Lausanne University Hospital, Lausanne, Switzerland

²School of Pharmaceutical Sciences, Geneva and Lausanne Universities, Geneva, Switzerland

³Clinic of Neonatology, Lausanne University Hospital, Lausanne, Switzerland

Correspondence to:

David Palmero

Service de Pharmacie

Centre Hospitalier Universitaire Vaudois (CHUV)

Rue du Bugnon 46

CH-1011 Lausanne

Suisse

Tel.: +41 21 314 07 40; e-mail: David.Palmero@chuv.ch

Financial support

No specific funding was received for this work. The authors have no involvement or interest in any organisation or entity with a direct or indirect financial interest in the subject discussed in the present article.

Word count: 2932

Abstract

Background: Medication errors are frequent in hospitals, and newborns are particularly exposed. Identification and understanding the causes and risk factors associated with medication errors will help to improve the effectiveness of medication.

Objective: We compared voluntary incident reports and direct observation in the identification of medication errors. We sought to identify risk factors in establish prevention measures to reduce the occurrence of these errors.

Setting: The study was conducted in a 12-bed neonatal intensive care unit in a Swiss university hospital.

Methods: An observational study comprising two 4-month phases was conducted. One clinical pharmacist witnessed drug prescriptions, preparations and administration. Medication errors identified by the clinical pharmacist and those recorded by caregivers in our incident reporting system were analysed and compared.

Main outcome measures: (1) Rates, types and severity of medication errors. (2) Variables related to medication errors.

Results: A total of 164 patients were included in the study. Ultimately, 383 medication errors were identified by the clinical pharmacist, and 2 errors were declared by caregivers. Prescription errors accounted for 38.4%; preparation errors accounted for 16.2%; administration errors accounted for 45.4%. Gestational age <32.0 wk ($p=0.04$) and number of drugs prescribed ($p<0.001$) were the two variables significantly related to the occurrence of medication errors.

Conclusion: Caregivers underestimated the true rate of medication errors. Most medication errors were caused by inattention and could therefore be limited by simplifying the medication process and implementing interventions that help caregivers to maintain their concentration. Errors were more frequent in extremely preterm newborns and if the number of drug prescribed increase.

Keywords: newborn, medication errors, neonatal intensive care unit, NICU, risk factors, detection

Introduction

Since the publication in 1999 of the report *To Err Is Human*¹, medical errors and their management have become a worldwide priority for public health and patient safety. Drug use is the leading cause of iatrogenic incidents in medical practice²⁻⁶. In hospitals, drug process, which includes prescription, retranscription, preparation, and administration, involves different caregivers throughout the chain. Medication errors can happen anywhere in this chain; sometimes, such errors have serious effects on patient health. Newborns, in particular, are at high risk for medication errors. Although the rate of medication errors is not higher in the neonatal population compared to adults, the rate of adverse drug events is 3 times higher⁷.

Many methods for the identification of medication errors have been recommended; these include direct observation, incident reports (including voluntary reports), “trigger tools”- clues in the patient’s medical chart that proves the occurrence of a medication errors, and chart reviews⁸. These methods tend to underestimate the real rate of medication error^{8,9}. The method used to estimate the rate of medication error in hospitals or health-care facilities typically depends on available resources. Previous studies comparing such methods have assessed efficacy, accuracy and cost^{8, 10-12}. These studies suggest that incident reports identify the fewest medication errors but are effective in capturing the incidence of severe drug-related problems. Direct observation is most effective for detecting medication errors but is also more costly than the voluntary submission of incident reports^{8, 12}.

In many care facilities, incident report systems are used for risk management and improving the quality of healthcare. Incident reports allow for analysis of medication use in order to prevent the occurrence of similar errors in the future. Since 2006, medication errors occurring in the Clinic of Neonatology at our hospital have been voluntarily and anonymously reported by nurses and physicians in a specific incident reporting system, *ProGREI*. In this study, we sought to determine the accuracy of these incident reports.

Study aim

The objectives of this study were twofold. First, we aimed to compare two methods for the detection of medication errors, voluntary incident reports and direct observation, in order to determine the rate of detection of medication errors and the types of errors made most frequently. Secondly, we sought to analyse medication errors highlighted by direct observation in order to identify risk factors that contribute to the occurrence of these errors. This information should facilitate the implementation of interventions to reduce the occurrence of medication errors in the neonatal intensive care unit (NICU).

Ethics approval

The study protocol was approved by the Ethics Committee for Human Research of Canton Vaud (local protocol number: 201/12).

Patients and methods

Patients and setting

The study was carried out in the 12-bed tertiary level neonatology NICU of the Clinic of Neonatology, Lausanne University Hospital, Switzerland, which handles 700–800 admissions accounting for more than 10,000 days of hospitalisation per year. The staff of clinicians includes 13 senior and 12 junior physicians. Every 6 months, about half of these 25 physicians complete their clinical rotations and move to other paediatric clinics. Two teams comprising one senior and one junior physician conduct medical rounds each day in the NICU from 9:00 to 12:00. In our Clinic of Neonatology, physicians' orders are currently handwritten on a medical order sheet. The teams re-evaluate patients' conditions and decide on therapeutic strategies. Drug therapies and written prescriptions entered in the medical order sheet are reviewed daily.

In Europe and the USA, many hospital pharmacies provide centralized intravenous additive services, but our hospital does not. Except for total parenteral nutrition (perfusion bags or syringes), which are prepared by the hospital pharmacy, drugs are prepared and administered by nurses. All medication errors occurring in the Clinic of Neonatology are voluntarily and anonymously reported by nurses and physicians and recorded in a non-punitive incident reporting system, *ProGREI*. Each medication error recorded is reviewed by a multidisciplinary team, the *NICU ProGREI Team*, which comprises a senior physician, a senior nurse, and a clinical pharmacist. This team analyses the medication errors reported in order to identify the nature and severity of each incident and to determine which course of action should be taken to improve safety. The severity of each medication error was determined consensually according to our Clinic of Neonatology's classification (Table 1).

Table 1: Classification and definitions of medication error severity.

Level	Definitions
Minor	No lesion. No requirement for therapy or special monitoring
Moderate	Requirement for routine specific therapy or monitoring
Serious	Death or life-threatening (requiring resuscitation in an intensive care unit)

The present study included only patients hospitalised in the NICU for at least 24 h who were prescribed ≥ 3 drugs. Patient inclusion was conducted every morning from Monday to Friday before medical rounds. Medication errors related to blood products (except albumin), oxygen, and nitric oxide were beyond the scope of the present study.

Data collection and analysis

All medication errors that occurred during prescription, preparation, or administration in the NICU and were voluntarily reported by nurses and physicians in *ProGREI* from June to September 2010 and from August to November 2012 were analysed. These errors were compared with medication errors detected prospectively through direct observation by a clinical pharmacist. The two-year gap between observation periods is due to a change in the medical order sheet used in our NICU.

The clinical pharmacist was present during medical rounds to witness drug prescriptions as well as drug preparation and administration by nurses. These observational periods extended from 8:00 to 17:00, Monday through Friday. The clinical pharmacist's observations were recorded in a computerised database (FileMaker[®] Pro 11.0v3; FileMaker Inc., Santa Clara, CA) developed specifically for the study. A medication error was defined as any error in the medication process that affected the prescription, preparation, or administration of medication. A medication error may or may not have resulted in patient harm but was always considered preventable¹³.

Direct observation and voluntary incident reporting were compared in terms of the number of medication errors identified, error type, and error severity.

For each drug prescription, the accuracy of the indication, commercial name or active ingredient, dose, dosage, frequency, unit dose, route of administration, and rate of administration were verified in relation to the patient's clinical condition and textbooks used in our NICU, including the *Swiss Drug Information*¹⁴, *Neofax*¹⁵, *Manual of Neonatal Care*¹⁶, *BNF for children 2011-2012*¹⁷ and *Uptodate online*¹⁸. The accuracy of drug preparation in relation to the prescription was assessed according to the following criteria: drug (active ingredient), diluent, dosage, dose, dosage-form, and drug expiration date. Adherence to aseptic technique according to our NICU procedure was recorded as well. The accuracy of drug administration in relation to the prescription was assessed according to the following criteria: omission, drug (active ingredient), patient, dose, dosage-form, technique of administration (including route of administration and rate of administration), drug expiration date, and time of administration.

Medication errors recorded in *ProGREI* as well as those observed prospectively by the clinical pharmacist were then analysed by the same clinical pharmacist and classified according to staging (prescription, preparation, or administration). Medication error type and severity were classified consensually by the NICU ProGREI Team according to standards published previously, with slight modifications¹⁹. Severity of medication errors was determined according to our Clinic of Neonatology's classification (Table 1).

The entire study, including its objective, design, and duration, was described to the medical and nursing staff prior to its inception. All physicians and nurses had previously received an information letter detailing the study and its purpose.

Statistics

Medication error rates were calculated as percentages of the number of drug orders prescribed, prepared, or administered. Several multivariable Poisson regressions were performed to identify risk factors for medication errors. Different outcomes were considered: number of prescription errors, number of preparation errors, number of administration errors, total number of medication errors, and number of errors of moderate severity. For each outcome, the following explicative variables were included in the analysis (considering first category of each explicative variable as the category of reference): birth weight (≥ 2500 g, 1500-2499 g, 1000-1499 g, < 1000 g), gestational age (> 37.0 wk, 32.0–37.0 wk, < 32.0 wk), severity of the disease based on nursing resources required per patient (according to the *Swiss Society of Neonatology* classification), mode of ventilation (room air, continuous positive airway pressure (CPAP) or mechanical ventilation), and number of drugs prescribed per patient. The χ^2 test was used to confirm differences among administration, prescription, and preparation errors in the frequency of errors of moderate severity.

Results

Types of medication errors

One hundred and sixty-four patients were included in the study, accounting for a total of 164 patient-days. Average gestational age, birth weight, and number of drug prescriptions per patient was 33.4 wk [25.2–41.4], 2025 g [472–4520], and 6.5 [2–18], respectively. Table 2 shows the characteristics of the patients included in the study. During the two phases of the study, the clinical pharmacist recorded observations on 1062 prescriptions, 882 preparations, and 886 drug administrations.

Table 2: Patient characteristics

Characteristic	Categories	Patients
		N (%)
Birth weight	Extremely low birth weight (≤ 1000 g)	32 (19.5%)
	Very low birth weight (1001–1499 g)	26 (15.9%)
	Low birth weight (1500–2499 g)	56 (34.1%)
	Normal birth weight (≥ 2500 g)	50 (30.5%)
Gestational age	Extremely preterm (< 32.0 weeks)	70 (42.7%)
	Late preterm (32.0–36.6 weeks)	47 (28.7%)
	Term (≥ 37.0 weeks)	47 (28.7%)
Level of critical care required*	1A (nurse resources: 1 nurse/1 patient)	18 (11.0%)
	1B (nurse resources: 1 nurse/2 patients)	41 (25.0%)
	2 (nurse resources: 1 nurse/2–3 patients)	105 (64.0%)
Ventilation	Mechanical	40 (24.4%)
	Continuous positive airway pressure	84 (51.2%)
	Room air	40 (24.4%)

* Level of critical care required according to the *Swiss Society of Neonatology* classification

A total of 383 medication errors were identified by the clinical pharmacist, accounting for 2.3 errors each patient-day. Among the 164 patients admitted, 139 (84.8%) were affected by one or more medication errors; 96 (58.5%) of these 139 newborns were affected by more than one medication error. Among the 383 medication errors identified by the clinical pharmacist, severity was classified as minor for 324 (84.6%) and as moderate for 59 (15.4%). No serious error was observed. Among these errors, 147 (38.4%) occurred during prescription; 62 (16.2%) occurred during preparation; 174 (45.4%) occurred during administration. Dose omission (40; 27.2%), improper dose (31; 21.1%), and incorrect drug name (28; 19.0%) were the most common types of errors observed during the prescription stage. Incorrect volume of diluent (22; 35.5%), lack of adherence to aseptic requirements (18; 29.0%), and incorrect preparation technique (17; 27.4%) were the errors observed most commonly during the preparation stage. Errors in drug administration most commonly involved incorrect rate (84; 48.3%) or incorrect timing (70; 40.2%). Table 3 presents details related to the medication errors observed.

Table 3: Medication errors classified according to NCC MERP taxonomy

Stage	Type of medication error	Direct observation N (%)	Voluntary report N (%)
Prescription	Dose omission	40 (27.2)	0 (0.0)
	Improper dose	31 (21.1)	0 (0.0)
	Incorrect drug name	28 (19.0)	0 (0.0)
	Incorrect route of administration	11 (7.5)	0 (0.0)
	Drug not necessary	10 (6.8)	0 (0.0)
	Incorrect dose interval	10 (6.8)	0 (0.0)
	Incorrect unit	6 (4.1)	0 (0.0)
	Incorrect drug	4 (2.7)	0 (0.0)
	Incorrect strength/concentration	4 (2.7)	0 (0.0)
	Incorrect rate (continuous or intermittent iv drug)	2 (1.4)	0 (0.0)
	Incorrect volume calculation	1 (0.7)	0 (0.0)
	Total	147 (100.0)	0 (0.0)
Preparation	Incorrect volume of diluent	22 (35.5)	0 (0.0)
	Poor adherence to aseptic technique	18 (29.0)	0 (0.0)
	Incorrect preparation technique	17 (27.4)	0 (0.0)
	Incorrect diluent	4 (6.5)	0 (0.0)
	Incorrect volume of active ingredient added to the final product	1 (1.6)	0 (0.0)
	Total	62 (100.0)	0 (0.0)
Administration	Incorrect rate	84 (48.3)	1 (50.0)
	Incorrect timing	70 (40.2)	0 (0.0)
	Dose omission	12 (6.9)	0 (0.0)
	Incorrect technique	4 (2.3)	0 (0.0)
	Incorrect route	2 (1.2)	0 (0.0)
	Extra dose	1 (0.6)	1 (50.0)
	Incorrect dosage form	1 (0.6)	0 (0.0)
	Total	174 (100.0)	2 (100.0)

The medications most commonly associated with errors were electrolytes and fluids, anti-infective agents, and drugs used to treat the respiratory system, followed by antithrombotic agents and analgesics.

Method comparison

Only 2 medication errors were recorded in the *ProGREI* database during the study period, accounting for 0.01 errors each patient-day. These 2 errors were related to drug administration and were classified as minor (Table

4). These two errors were declared and recorded by nurses in *ProGREI* and were also observed directly by the clinical pharmacist.

Table 4: Classification of medication errors according to severity

Stage	Severity	Direct observation	Voluntary report
		N (%)	N (%)
Prescription	Minor	131 (89.1)	0 (0.0)
	Moderate	16 (10.9)	0 (0.0)
	Serious	0 (0.0)	0 (0.0)
	Total	147 (100.0)	0 (0.0)
Preparation	Minor	61 (98.4)	0 (0.0)
	Moderate	1 (1.6)	0 (0.0)
	Serious	0 (0.0)	0 (0.0)
	Total	62 (100.0)	0 (0.0)
Administration	Minor	132 (75.9)	2 (100.0)
	Moderate	42 (24.1)	0 (0.0)
	Serious	0 (0.0)	0 (0.0)
	Total	174 (100.0)	2 (100.0)

Risk factors

In multivariate analysis, 2 factors were significantly related to a higher risk for medication errors: number of drugs prescribed (risk ratio, 1.18; $p < 0.001$) and gestational age < 32.0 wk compared to gestational age > 37.0 (risk ratio, 1.61; $p = 0.04$). In comparison to newborns with normal weight (≥ 2500 g), newborns with low birth weight (1500–2499 g) were at greater risk for preparation errors (risk ratio, 2.91; $p = 0.02$). This association was not observed for prescription or administration errors.

Compared to full-term newborns (> 37.0 wk), those born extremely early (gestational age < 32.0 wk) were at significantly greater risk for errors of moderate severity (risk ratio, 5.58; $p = 0.02$). As the number of prescribed medications increased, so too did the risk for an error of moderate severity (risk ratio for one unit, 1.13, $p = 0.02$). Error severity varied significantly among various stages of the medication process. The rate of errors of moderate severity was higher during the administration stage (24.1%) than during the prescription (10.9%) or

preparation (1.6%) stages ($p < 0.001$). There was no correlation between birth weight, mode of ventilation, or disease severity and higher overall risk for medication error or risk for errors of moderate severity.

Discussion

Types of medication errors

Our study showed that medication errors in our NICU are frequent (234 medication errors per 100 admissions) and affect a large proportion of hospitalised newborns (84.8%). Medication errors occurred more frequently during administration (45.4%) and prescription (38.4%) stages; these results are in agreement with reported observations^{20,21}.

The overall rate of medication errors observed in the present study was higher than figures reported previously by Bates et al.²² (140 per 100 admissions), Kaushal et al.⁷ (55 per 100 admissions), and Snijders et al.⁵ (37 per 100 admissions). The discrepancy among these results can be explained by the fact that rate of medication errors depends on the method used for detecting errors (i.e., chart review, prospective direct observation, or incident reports) as well as the definition of medication error.

The most frequent errors observed were incorrect rate of administration (84, 21.9%), incorrect timing of administration (70, 18.3%), dose omission (42, 11.0%), and improper dose (31, 8.1%). These errors were “*automatic mode errors*” that resulted mainly from distraction or failure to pay attention at critical moments²³, such as errors in programming the flow rate of an infusion pump or failure to prescribe vitamins as part of total parenteral nutrition. The data collected showed that 71.0% (272) of all medication errors observed were *automatic mode* errors; 29.0% (111) were “*problem-solving mode*” errors. The latter arise because of lack of knowledge or because of misinterpretation of the problem²³. Simplifying and standardising the medication process by removing time-consuming or repetitive steps and by implementing information technologies, like smart-pump or computerized physician order entry, that help physicians and nurses to maintain concentration while prescribing, preparing, and administering drugs would help to decrease errors caused by insufficient attention²⁴⁻²⁶. The extension of continuous drug infusions beyond 24 hours enables to reduce the number of daily preparations and drug administrations by nurses and therefore the potential for errors.

Most medication errors observed in the present study were minor, with no consequences for patients. Few errors (15.4%) required the initiation of routine specific therapy or close monitoring of the patient. No error in the present study resulted in death or a need for resuscitation, thereby confirming fortunately the rarity of serious errors^{27,28}.

Method comparison

We observed a large disparity between the number of medication errors reported by the caregivers and that identified by the clinical pharmacist. Indeed, only 0.5% of the 383 medication errors detected by the clinical pharmacist through direct observation were actually declared and recorded by nurses and physicians in our NICU's incident reporting system. This result shows clear underreporting of medication errors in our NICU, despite the promotion of a culture of error in our Clinic of Neonatology for nearly 20 years. Underreporting is a weakness of the voluntary anonymous declaration system^{29, 30}. Errors occurring during prescription were underreported. When physicians make a prescribing error, it is usually corrected by the physicians themselves or signalled by nurses and then corrected by physicians, without any incident recorded in the system. Other reasons for this underreporting of medication errors are the definition of medication error assimilated by the caregivers and the need to report only errors that ultimately affected patients. Thus, much information is lost with the voluntary incident reporting, especially at prescription and preparation of drugs. Lack of reporting medication errors at these stages prevents the identification of the problems and, consequently, the implementation of corrective measures.

Risk factors

Several factors were related to an increased frequency of medication errors. As expected, errors during the prescription, preparation, and administration stages, as well as total medication errors, increased when the number of drugs prescribed increased (risk ratio, 1.18; $p < 0.001$). Each additional drug prescription increased the risk of error during prescription, preparation, or administration (risk ratio: 1.23, 1.11 and 1.17, respectively). An inverse relation was observed between gestational age and rate of medication errors. The number of medication errors was significantly higher in extremely preterm newborns (gestational age < 32.0 wk) compared with term newborns (gestational age > 37.0 wk) (risk ratio, 1.61; $p = 0.04$). We observed that extremely preterm newborns were more affected by errors of moderate severity than were other age groups. This finding is consistent with that reported by Kugelman et al.³¹, who observed a higher rate of iatrogenic events in newborns with gestational ages of 24 to 27 wk compared with newborns carried to full term. Medication errors were no more common among newborns with low birth weight, severe disease (1A), or requirement for invasive ventilation as compared with their counterparts. This result, somewhat unexpected, shows that no matter how severe the patient is, no one is safe from errors.

This study had certain limitations, including an observation period from 8:00 to 17:00, Monday through Friday and the observations recorded during the night shift and on weekends, when the workforce was reduced, were not analysed. We did not quantify professional experience in an NICU environment or knowledge of neonatal drug therapy among physicians and nurses who participated in the study was not previously considered. Thus, experience and level of sensitivity could have positively or negatively influenced in the occurrence of medication errors. A new medication order sheet was created and introduced between the two phases of observation. This helped to reduce prescription errors during the second phase.

Conclusion

Medication errors were underreported by caregivers in the NICU at our hospital. Medication errors were frequent and occurred at each stage of the medication process. Most medication errors were caused by inattention on the part of staff members and could have been prevented by simplifying and standardising the medication process and implementing information technologies to help physicians and nurses maintain their concentration. The risk of medication error increased with the number of prescribed medications. Low gestational age was associated with an increased risk of medication errors and more serious consequences. Birth weight, mode of ventilation and severity of disease did not affect the frequency of medication errors.

Acknowledgements

We give special thanks to Dr. Jérôme Pasquier for his statistical analysis.

Competing interests

The authors declare that they have no conflict of interest.

Funding

No specific funding has been received for this work.

References

- 1 Kohn LT, Corrigan JM, Donaldson MS. To err is human: Building a safer health system. Washington DC: National Academy Press; 1999.
- 2 Brennan TA, Leape LL, Laird NM et al. Incidence of adverse events and negligence in hospitalized patients. Results of the harvard medical practice study i. *N Engl J Med.* 1991; 324(6): 370-6.
- 3 Frey B, Kehrer B, Losa M et al. Comprehensive critical incident monitoring in a neonatal-pediatric intensive care unit: Experience with the system approach. *Intensive Care Med.* 2000; 26(1): 69-74.
- 4 Leape LL, Brennan TA, Laird N et al. The nature of adverse events in hospitalized patients. Results of the harvard medical practice study ii. *N Engl J Med.* 1991; 324(6): 377-84.
- 5 Snijders C, van Lingen RA, Klip H et al. Specialty-based, voluntary incident reporting in neonatal intensive care: Description of 4846 incident reports. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2009; 94(3): F210-5.
- 6 Suresh G, Horbar JD, Plsek P et al. Voluntary anonymous reporting of medical errors for neonatal intensive care. *Pediatrics.* 2004; 113(6): 1609-18.
- 7 Kaushal R, Bates DW, Landrigan C et al. Medication errors and adverse drug events in pediatric inpatients. *JAMA.* 2001; 285(16): 2114-20.
- 8 Flynn EA, Barker KN, Pepper GA et al. Comparison of methods for detecting medication errors in 36 hospitals and skilled-nursing facilities. *Am J Health Syst Pharm.* 2002; 59(5): 436-46.
- 9 Taylor JA, Brownstein D, Christakis DA et al. Use of incident reports by physicians and nurses to document medical errors in pediatric patients. *Pediatrics.* 2004; 114(3): 729-35.
- 10 Shannon RC DMJ. Comparison of medication-error detection methods in the long term care facilities. *Consult Pharm.* 1987; 2: 148.
- 11 Brown GC. Medication errors: A case study. *Hospitals.* 1979; 53(20): 61-62, 65.
- 12 Meyer-Masseti C, Cheng CM, Schwappach DL et al. Systematic review of medication safety assessment methods. *Am J Health Syst Pharm.* 2011; 68(3): 227-40.
- 13 Eslami S, Abu-Hanna A, de Keizer NF et al. Errors associated with applying decision support by suggesting default doses for aminoglycosides. *Drug Saf.* 2006; 29(9): 803-9.
- 14 Swissmedinfo. [www.http://www.swissmedinfo.ch](http://www.swissmedinfo.ch) (accessed december 2012).
- 15 Neofax 2011. Thomson Reuters ed.: Thomson Reuters; 2011.
- 16 Cloherty JP, Eichenwald ER, Stark AR. Manual of neonatal care. Lippincott Williams & Wilkins ed.: Lippincott Williams & Wilkins; 2010.
- 17 BNF for children 2011-2012. BMJ Group ed. London: BMJ Group; 2011.
- 18 Uptodate online. <http://www.uptodate.com> (accessed december 2012).
- 19 National Coordinating Council for Medication Error Reporting and Prevention. NCC MERP Taxonomy of Medication Errors. <http://www.nccmerp.org/sites/default/files/taxonomy2001-07-31.pdf> (accessed december 2012)
- 20 Campino A, Lopez-Herrera MC, Lopez-de-Heredia I et al. Educational strategy to reduce medication errors in a neonatal intensive care unit. *Acta Paediatr.* 2009; 98(5): 782-5.
- 21 Ligi I, Millet V, Sartor C et al. Iatrogenic events in neonates: Beneficial effects of prevention strategies and continuous monitoring. *Pediatrics.* 2010; 126(6): e1461-8.
- 22 Bates DW, Boyle DL, Vander Vliet MB et al. Relationship between medication errors and adverse drug events. *J Gen Intern Med.* 1995; 10(4): 199-205.
- 23 Cohen MR. Medication errors. 2nd ed. Washington, DC: The American Pharmacist Association; 2007.
- 24 Larsen GY, Parker HB, Cash J et al. Standard drug concentrations and smart-pump technology reduce continuous-medication-infusion errors in pediatric patients. *Pediatrics.* 2005; 116(1): e21-5.
- 25 Manrique-Rodriguez S, Sanchez-Galindo AC, Lopez-Herce J et al. Impact of implementing smart infusion pumps in a pediatric intensive care unit. *Am J Health Syst Pharm.* 2013; 70(21): 1897-906.
- 26 Taylor JA, Loan LA, Kamara J et al. Medication administration variances before and after implementation of computerized physician order entry in a neonatal intensive care unit. *Pediatrics.* 2008; 121(1): 123-8.
- 27 Ligi I, Arnaud F, Jouve E et al. Iatrogenic events in admitted neonates: A prospective cohort study. *Lancet.* 2008; 371(9610): 404-10.
- 28 Stavroudis TA, Shore AD, Morlock L et al. Nicu medication errors: Identifying a risk profile for medication errors in the neonatal intensive care unit. *J Perinatol.* 2010; 30(7): 459-68.
- 29 Jha AK, Kuperman GJ, Teich JM et al. Identifying adverse drug events: Development of a computer-based monitor and comparison with chart review and stimulated voluntary report. *J Am Med Inform Assoc.* 1998; 5(3): 305-14.

- 30 Cullen DJ, Bates DW, Small SD et al. The incident reporting system does not detect adverse drug events: A problem for quality improvement. *Jt Comm J Qual Improv.* 1995; 21(10): 541-8.
- 31 Kugelman A, Inbar-Sanado E, Shinwell ES et al. Iatrogenesis in neonatal intensive care units: Observational and interventional, prospective, multicenter study. *Pediatrics.* 2008; 122(3): 550-5.

3.3 Introduction d'une feuille de prescription préformatée accompagnée d'un cours éducatif pour diminuer les erreurs de prescription chez le nouveau-né

David Palmero, Ermindo R. Di Paolo, Lydie Beauport, André Pannatier, Jean-François Tolsa

Résumé

Objectif : L'objectif de cette étude était d'évaluer si l'introduction d'une nouvelle feuille de prescriptions médicamenteuses préformatée associée à un cours éducatif sur les bonnes pratiques de prescription et les erreurs médicamenteuses influencent la qualité de la prescription et diminuent la fréquence des erreurs de prescription dans une unité de soins intensifs néonataux (USIN).

Méthode : Une étude observationnelle constituée de deux phases consécutives de 4 mois chacune: pré-interventionnelle (phase 0) et post-interventionnelle (phase I) a été menée dans une USIN comprenant 11 lits au sein d'un hôpital universitaire suisse. Les interventions comprenaient l'introduction d'une nouvelle feuille de prescriptions médicamenteuses préformatée contenant des informations explicites, accompagnée d'un cours éducatif sur les bonnes pratiques de prescription et les erreurs médicamenteuses donnée aux médecins.

Résultats principaux : les aspects formels qualitatifs de la prescription ainsi que la fréquence et la nature des erreurs de prescription.

Résultats : Quarante-trois et 81 patients ont été respectivement inclus dans la phase 0 et la phase I. Au total, 505 prescriptions manuscrites en phase 0 et 525 en phase I ont été analysées. Le taux d'erreurs de prescription a diminué de manière significative, passant de 28,9% à la phase 0 à 13,5 % à la phase I ($p < 0,05$). Par rapport à la phase 0, les erreurs de dose, de nom de médicament et les erreurs de fréquence et de débit d'administration ont diminué dans la phase I respectivement de 5,4 % à 2,7 % ($p < 0,05$), de 5,9 % à 0,2 % ($P < 0,05$), de 3,6 % à 0,2 % ($p < 0,05$) et de 4,7 % à 2,1 % ($p < 0,05$). Le taux de prescriptions incomplètes et ambiguës est passé respectivement de 44,2 % à 25,7 % et de 8.5 % à 3.2 % ($p < 0,05$).

Conclusion: Des interventions peu coûteuses et simples peuvent améliorer l'intelligibilité des prescriptions et réduire les erreurs médicamenteuses à cette étape.

A bundle with a preformatted medical order sheet and an introductory course to reduce prescription errors in neonates

David Palmero^{1,2,3} & Ermindo R. Di Paolo¹ & Lydie Beauport² & André Pannatier¹ & Jean-François Tolsa²

Received: 20 February 2015 / Revised: 23 July 2015 / Accepted: 27 July 2015
Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2015

Abstract The objective of this study was to assess whether the introduction of a new preformatted medical order sheet coupled with an introductory course affected prescription quality and the frequency of errors during the prescription stage in a neonatal intensive care unit (NICU). Two-phase observational study consisting of two consecutive 4-month phases: pre-intervention (phase 0) and post-intervention (phase I) conducted in an 11-bed NICU in a Swiss university hospital. Interventions consisted of the introduction of a new preformatted medical order sheet with explicit information supplied, coupled with a staff introductory course on appropriate prescription and medication errors. The main outcomes measured were formal aspects of prescription and frequency and nature of prescription errors. Eighty-three and 81 patients

were included in phase 0 and phase I, respectively. A total of 505 handwritten prescriptions in phase 0 and 525 in phase I were analysed. The rate of prescription errors decreased significantly from 28.9 % in phase 0 to 13.5 % in phase I ($p<0.05$). Compared with phase 0, dose errors, name confusion and errors in frequency and rate of drug administration decreased in phase I, from 5.4 to 2.7 % ($p<0.05$), 5.9 to 0.2 % ($p<0.05$), 3.6 to 0.2 % ($p<0.05$), and 4.7 to 2.1 % ($p<0.05$), respectively. The rate of incomplete and ambiguous prescriptions decreased from 44.2 to 25.7 % and 8.5 to 3.2 % ($p<0.05$), respectively.

Conclusion: Inexpensive and simple interventions can improve the intelligibility of prescriptions and reduce medication errors.

Communicated by Patrick Van Reempts

* David Palmero
david.palmero@chuv.ch

Ermindo R. Di Paolo
Ermindo.Di-Paolo@chuv.ch

Lydie Beauport
lydie@beauport.eu

André Pannatier
Andre.Pannatier@chuv.ch

Jean-François Tolsa
Jean-Francois.Tolsa@chuv.ch

¹ Department of Pharmacy, Lausanne University Hospital, Lausanne, Switzerland

² Clinic of Neonatology, Lausanne University Hospital, Lausanne, Switzerland

³ School of Pharmaceutical Sciences, Geneva and Lausanne Universities, Geneva, Switzerland

What is Known:

- Medication errors are frequent in NICUs and prescription is one of the most critical steps.
- CPOE reduce prescription errors, but their implementation is not available everywhere.

What is New:

- Preformatted medical order sheet coupled with an introductory course decrease medication errors in a NICU.
- Preformatted medical order sheet is an inexpensive and readily implemented alternative to CPOE.

Keywords Drug prescription · Drug medication error · Newborn · Intensive care unit · Quality

Abbreviations

ARR	Absolute risk reduction
CPOE	Computerised physician order entry
iv	Intravenous
MOS	Medical order sheet

NICU Neonatal intensive care unit
 NNT Number need to treat
 PMOS Preformatted medical order sheet

Introduction

Drug use is the leading cause of iatrogenic incidents in medical practice [3, 13, 17, 25, 26] and involves all age groups [1, 15, 29]. Iatrogenic events occur in all medication processes, but particularly during prescription and administration [2, 15, 26, 29, 32]. Although medication errors are not necessarily more frequent in neonatal units than in adult wards, the likelihood of adverse drug events is greater in these fragile patients, particularly because of their inability to completely metabolise and eliminate drugs [15]. Drug doses for neonates are calculated according to patient weight or body surface area, gestational age, days of life and clinical conditions. Prescriptions must be adapted to individuals, with separate calculation of each dose for each patient, which increases the risk of prescription errors. The lack of formulations and dosages designed for children also renders medication therapy particularly difficult in paediatric practice. A study conducted in a Swiss paediatric university hospital found that 15 % of medications prescribed to neonates were used off label and 21 % were unlicensed [9]. This unlicensed and off-labelled drugs use appeared to be associated with medication errors in neonates [7]. The frequency of medication errors in paediatric patients is difficult to determine accurately due to differences in definitions, methods and expression of results in the existing literature. This lack of uniformity contributes to the variability observed among studies, with reported error rates of 4.2 to 32.3 per 100 prescriptions. Frequent among these errors are the use of the wrong medication, dose, interval and administration route, as well as illegible prescriptions [11–13, 15, 18, 22, 26, 30, 32].

Several recent studies have assessed the impacts of interventions aiming to reduce prescription errors [4, 11, 23, 30]. Two interventions found to most effectively reduce errors are computerised physician order entry (CPOE) and the participation of a clinical pharmacist in medical rounds.

In our Clinic of Neonatology, physicians' orders are currently prescribed by hand on a medical order sheet (MOS) without computer assistance. The deployment of a CPOE in our neonatal intensive care unit (NICU) is expected within the next few years. Meanwhile, alternative options must be introduced to improve prescription quality and reduce medication errors. In the present study, our aim was to assess whether the implementation of a new preformatted medical order sheet (PMOS) coupled with an introductory course provided by a clinical pharmacist present in medical rounds could (1) improve formal aspects of medical prescriptions in terms of completeness and

clarity and (2) reduce the frequency of errors during the prescription stage in the NICU of our university hospital.

Patients and methods

Setting

The study was carried out in the 11-bed NICU of the Clinic of Neonatology, Lausanne University Hospital, Switzerland, which handles 650–700 admissions accounting for more than 10,000 days of hospitalisation per year. The staff of clinicians includes 13 senior and 12 junior physicians. Every 6 months, about half of these 25 physicians complete their clinical rotations and move to other paediatric clinics.

Two teams comprising one senior and one junior physician each conduct medical rounds each day in the NICU from 9.00 a.m. to 12.00 p.m. The teams re-evaluate patients' conditions and decide on therapeutic strategies. Drug therapies and written prescriptions entered in the MOSs are reviewed daily.

Study design

This two-phase prospective observational study consisted of two consecutive 4-month phases: pre-intervention (phase 0) and post-intervention (phase I). The study design is described in Fig. 1. The Ethics Committee for Human Research of Canton Vaud approved the study protocol (local protocol number: 201/12).

Only patients hospitalised in the NICU for at least 24 h who were prescribed three or more drugs were included in the study. Patient inclusion was conducted every morning from Monday to Friday before medical rounds. Each patient was included for a single 24-h period.

The entire study, including its objective, design and duration, was described to the medical and nursing staff 1 week before the initiation of each phase. All physicians had previously received an information letter detailing the study and its purpose. Each phase began effectively 2 months after the arrival of a new round of junior physicians.

Phase 0 was conducted during a 4-month period before the implementation of the improvement measures. At this time, medication orders were recorded on a rudimentary MOS with a principally free-text prescription format (Fig. 2). This phase allowed us to identify the types and frequency of prescription error before the introduction of the interventions. Based on these results, corrective measures were taken.

We developed a new PMOS consisted of four sheets. One sheet for nutrition, two sheets for drugs (parenteral and enteral) and one sheet for laboratory tests. This new PMOS supplied explicit information (e.g. drug name, dose, frequency, administration route), structured in tables according to therapeutic class (e.g. nutritional, anti-infective, sedative) and route

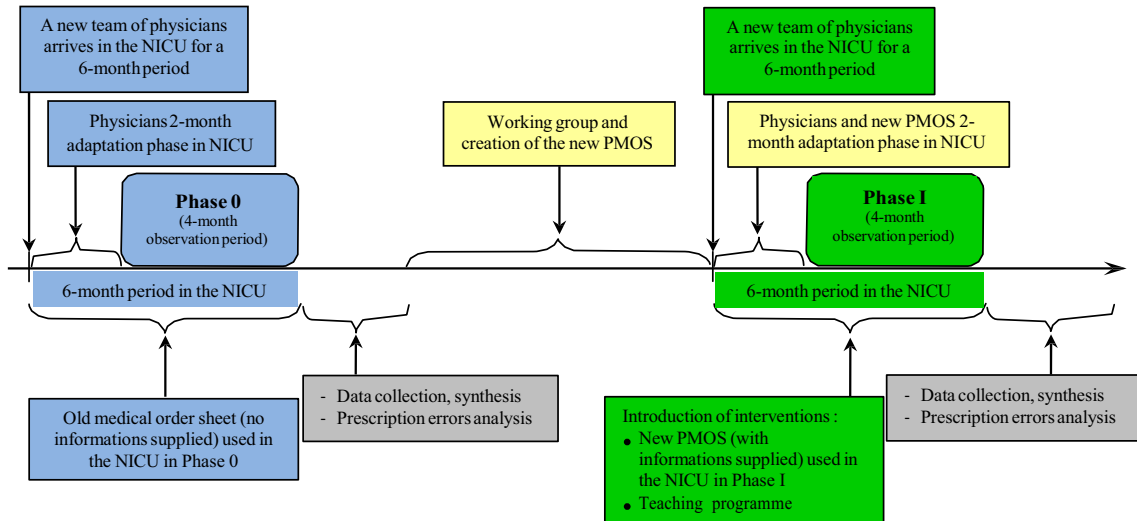


Fig. 1 Design of the study

of administration (e.g. continuous intravenous (iv), intermittent iv, oral; see Fig. 2 for an example). PMOS introduction was supported by a 1-h introductory course in which its

correct use was explained by a clinical pharmacist to the physicians and nurses. Phase I was conducted during a 4-month period 2 months after PMOS introduction in the NICU.

a

Date, Time, Signature	Treatment	
	IV Drugs	

IV DRUGS :

b

ANTI-INFECTIVE										
Start Date, Time	Signature	Drugs	Dose	Dose interval	Route	Infusion time	Treatment duration	Deduction [ml]**	Stop Date, Time	Stop Signature
		<input type="checkbox"/> Clamoxyl 250 mg (50 mg/ml)*mg (=mg/kg/dose)	q.....h		3-5 min	D.../D...ml		
		<input type="checkbox"/> Gentamicin 40 mg/ml (1 mg/ml)*mg (=mg/kg/dose)	<input type="checkbox"/> 1 st dose protocol. Next doseh.....àh..... <input type="checkbox"/> q.....h		30 min	D.../D...ml		
		<input type="checkbox"/> Vancocin 500 mg (5 mg/ml)*mg (=mg/kg/dose)	<input type="checkbox"/> 1 st dose protocol. Next doseh.....àh..... <input type="checkbox"/> q.....h		60 min	D.../D...ml		
		<input type="checkbox"/> Cefotaxim 0.5 g (50 mg/ml)*mg (=mg/kg/dose)	q.....h		30 min	D.../D...ml		
		<input type="checkbox"/> Imipenem/Cilastatin 500 mg (5 mg/ml)*mg (=mg/kg/dose)	q.....h		30 min	D.../D...ml		
		<input type="checkbox"/>					ml		
		<input type="checkbox"/>					ml		

Fig. 2 Examples of an old and b new medical order sheets

Data collection and analysis

In both phases, drug prescriptions were collected from MOSs every day from Monday to Friday during medical rounds, reviewed and analysed by the same pharmacist, and then recorded in a computerised database (FileMaker® Pro 11.0v3; FileMaker Inc., Santa Clara, CA, USA) developed specifically for the study. Data recorded included patients' initials, birth weight and weight on the study day, gestational age, date and hour of prescription, physician's signature and drug information (indication, commercial name or active ingredient, dose, dosage, frequency, unit dose, route and rate of administration). Blood products (except albumin), oxygen and nitric oxide were not taken into consideration in the present study because they follow distribution and control channels that are independent of the pharmacy (i.e. haemovigilance). Patients were categorised according to gestational age and birth weight using our clinic's classification system (Table 1).

For the purpose of the present study, a prescription error was defined according to Dean et al. [8] as a result of prescribing decision or prescription writing process, there is an unintentional significant (1) reduction in the probability of treatment being timely and effective or (2) increase in the risk of harm when compared with generally accepted practice. For each drug prescription, the accuracy of the criteria listed above (indication, commercial name or active ingredient, dose, dosage, frequency, unit dose, route and rate of administration) was verified with reference to textbooks used in our NICU, including the *Swiss Drug Information* [27], *Neofax 2011* [28], *Manual of Neonatal Care* [5], *BNF for Children 2011–2012* [19], and *Uptodate online* [33]. An error was considered to consist of any omission or deviation from data contained in the reference sources. In accordance with previous studies [4, 24, 29], an incorrect dose was defined as any dose deviation of $\geq 10\%$. In case of doubt, legitimisation of the indication was discussed with the responsible physician.

Prescription errors were classified according to the taxonomy of the National Coordinating Council for Medication Error Reporting and Prevention [21].

Qualitative aspects of drug prescriptions were assessed by checking the completeness and unambiguity of the orders and prescribers' identification. Drug prescriptions were classified as complete or incomplete, with a complete prescription providing the drug name, dose, frequency, unit dose and route and rate of administration. Drug prescriptions were classified as ambiguous or unambiguous, with an ambiguous prescription potentially leading to a nurse's misunderstanding and erroneous drug use (e.g. illegible order, omission of important information). Order ambiguity was first assessed by the pharmacist who reviewed the prescriptions and then by another pharmacist or nurse. Errors occurring during drug preparation and administration were out of the scope of this study. Ambiguous or illegible prescriptions were returned to the physicians for rectification or completeness. Each medication error detected by the pharmacist was immediately signalled to the responsible physician. Each prescription returned for correction was counted as wrong in the results. As prescription errors observed during the study were intercepted and corrected before they have reached the patient, consequences of these errors have not been assessed.

Statistical analysis

Prescription error rates in each study phase were calculated as percentages of the total number of drug orders reviewed and total opportunities for error ($[(\text{sum of errors noted}/\text{sum of possible errors in the prescription stage}) \times \text{number of prescriptions assessed}] \times 100$). Error rates in phases 0 and I were compared by Fisher's exact test using Stata V.12.1 software (StataCorp LP, College Station, TX, USA). Prescription error reductions between the two phases were expressed as absolute risk reduction (ARR) and the

Table 1 Characteristics of patients included in phases 0 and I of the study

Definitions	Characteristics	Phase 0 ($n=83$) n (%)	Phase I ($n=81$) n (%)	p
	Gestational age (weeks)	Mean=33.1	Mean=33.6	0.50
Very preterm	<32	35 (42.2)	35 (43.2)	0.97
Preterm	32–37	25 (30.1)	23 (28.4)	
Full term	>37	23 (27.7)	23 (28.4)	
	Birth weight (g)	Mean=2033	Mean=2028	0.97
Extremely low birth weight	<1000	17 (20.5)	13 (16.0)	0.60
Very low birth weight	1000–1499	14 (16.9)	14 (17.3)	
Low birth weight	1500–2499	24 (28.9)	31 (38.3)	
Normal birth weight	>2500	28 (33.7)	23 (28.4)	
	Sex			0.88
	Male	45 (54.2)	43 (53.1)	
	Female	38 (45.8)	38 (46.9)	

effectiveness of the interventions was calculated as number need to treat (NNT) (1 divided by the ARR).

Results

Eighty-three and 81 patients were included in phases 0 and I, respectively. Patient characteristics were comparable between phases, including similar distributions according to gestational age, birth weight and sex, as well as average number of drug prescriptions per patient (Table 1).

A total of 505 prescriptions (89.1 % iv, 7.9 % enteral, 2.2 % intra-rectal, 0.4 % ocular, 0.2 % intra-tracheal and 0.2 % intra-nasal drugs) were reviewed in phase 0 and 525 prescriptions (92.2 % iv, 6.5 % enteral, 1.1 % intra-rectal, and 0.2 % intra-tracheal drugs) were reviewed in phase I, corresponding to 6960 and 7268 opportunities for prescription error, respectively. The average numbers of drug prescriptions per patient were 6.0 in phase 0 and 6.5 in phase I.

Among the 505 prescriptions reviewed in phase 0, 44.2 % were incomplete, 8.5 % were considered ambiguous and 55.0 % were missing physicians' signatures. In phase I, 25.7 % ($p < 0.05$) of prescriptions were incomplete, 3.2 % ($p < 0.05$) were ambiguous and 6.1 % ($p < 0.05$) were missing physicians' signatures. In both phases, the most frequently unspecified criteria were administration route (39.6 vs 22.1 %; $p < 0.05$) and rate (43.8 vs 5.0 %; $p < 0.05$) (Table 2).

A total of 146 (28.9 %) prescription errors (2.1/100 opportunities) were identified among the drug prescriptions reviewed in phase 0. Among the 83 patients included in this phase, 72.3 % were affected by at least by one prescription error. In phase I, 71 (13.5 %) errors (1.0/100 opportunities) were observed, affecting 46.9 % of the 81 patients ($p < 0.05$). The calculated NNT revealed that our interventions would prevent one error for every 6.5 prescriptions.

Name confusion (5.9 %), dose omission (4.0 %) and improper dose (5.4 %), rate (4.7 %) and frequency (3.6 %) were the most frequent types of prescription error observed during phase 0. With the exception of dose omission (4.8 %), these

errors were also most frequent during phase I, but at lower rates (0.2, 2.7, 2.1 and 0.2 %, respectively; $p < 0.05$) (Table 3).

The most common drugs involved in medication errors and ambiguous prescriptions were similar in phase 0 and phase I. These concerned electrolytes and fluids, antithrombotic agents, drugs for respiratory system, analgesics and anti-infective agents.

Discussion

This pre- and post-interventional study carried out in our hospital's NICU demonstrated that the introduction of a PMOS and a staff introductory course by a clinical pharmacist enhanced the quality and completeness of drug prescriptions while significantly reducing the rate of errors. These improvements in the formal and pharmaceutical aspects of prescription resulted from inexpensive interventions that are easily implemented in a medical unit. The introduction of the new PMOS and training in its use guided prescribing physicians and contributed to nurses' understanding of medical orders, which is crucial to prevent drug misuse and the occurrence of errors in the preparation and administration stages.

Our results are consistent with those of previous studies assessing the effects of educational programmes in terms of improved prescription quality and reduction of medication errors in neonates [4, 20, 24].

The observed reduction in the rate of prescription errors is similar to those reported in other studies that evaluated the effects of CPOE. In those studies, a significant reduction in prescription errors was achieved only with the inclusion of clinical-decision support systems in the CPOE. In two studies conducted in neonates and paediatric patients, prescription error rates did not decrease significantly after CPOE implementation (52 to 50 and 5.5 to 5.3 %). However, after clinical-decision support systems introduction, prescription error rates decreased from 52 to 33 and 5.5 to 3.8 %, respectively [14, 16]. In phase I of the present study, we observed reductions in all types of error except drug omission and improper

Table 2 Criteria not specified in drug prescription reviewed during phase 0 and phase I

Criteria not specified	Phase 0 (n=505) n (%)	Phase I (n=525) n (%)	p	Odds ratio
Dose	9 (1.8)	5 (1.0)	0.29	1.9 (0.6–7.2)
Frequency	8 (1.6)	7 (1.3)	0.80	1.2 (0.4–3.9)
Unit dose	5 (1.0)	0 (0.0)	<0.05	–
Route of administration	200 (39.6)	116 (22.1)	<0.05	2.3 (1.7–3.1)
Rate of administration	197 (43.8)	24 (5.0)	<0.05	13.4 (8.4–21.8)
Total prescriptions incomplete	223 (44.2)	135 (25.7)	<0.05	2.3 (1.7–3.0)
Total prescriptions with physician's signature omitted	278 (55.0)	32 (6.1)	<0.05	18.9 (12.5–29.0)
Total ambiguous prescriptions	43 (8.5)	17 (3.2)	<0.05	2.8 (1.5–5.3)

Table 3 Type of prescription errors observed in phase 0 and phase I classified according National Coordinating Council for Medication Error Reporting and Prevention taxonomy

Type of errors	Phase 0 (<i>n</i> =505) <i>n</i> (%)	Phase I (<i>n</i> =525) <i>n</i> (%)	<i>p</i>	Odds ratio	ARR (%)
Improper dose (underdosage/overdosage)	23 (4.6)	12 (2.3)	<0.05	2.0 (1.0–4.1)	-2.7
Miscalculation of dosage or infusion rate	4 (0.8)	2 (0.4)			
Wrong route of administration	4 (0.8)	11 (2.1)	0.12	0.4 (0.1–1.3)	1.3
Dose omission	20 (4.0)	25 (4.8)	0.56	0.8 (0.4–1.6)	0.8
Wrong drug	6 (1.2)	1 (0.2)	0.06	6.3 (0.8–288.4)	-1.0
Name confusion	30 (5.9)	1 (0.2)	<0.05	31.5 (5.2–1283.4)	-5.8
Extra dose	5 (1.0)	6 (1.1)	1.00	0.9 (0.2–3.4)	0.2
Wrong time/frequency	18 (3.6)	1 (0.2)	<0.05	18.8 (3.0–785.0)	-3.4
Wrong patient	0 (0.0)	0 (0.0)	–	–	0.0
Wrong strength/concentration	7 (1.4)	2 (0.4)	0.10	3.7 (0.7–36.1)	-1.0
Wrong diluent	1 (0.2)	0 (0.0)	0.5	–	-0.2
Wrong rate (too fast/too slow)	21 (4.7)	10 (2.1)	<0.05	2.2 (1.0–5.2)	-2.6
Wrong duration treatment	0 (0.0)	0 (0.0)	–	–	0.0
Others	7 (1.4)	0 (0.0)	<0.05	–	-1.4
Total	146 (28.9)	71 (13.5)	<0.05	2.2 (1.6–2.9)	-15.4

administration route. However, the infrequent incidence of several error types (e.g. improper drug, concentration, diluent) prohibited the observation of significant reductions. The same comment can be made for the omission of some criteria during the prescription process (e.g. dose and frequency not specified, Table 2). These omissions were so infrequent that we could not observe a difference between the two phases of the study. The observed increase in drug omission in phase I was surprising, as most such cases involved drugs listed on the new PMOS, which was expected to serve as a reminder to prescribers. In phase I, although not significant, we observed a slight increase of route of administration errors. Main of these errors involved patients equipped with several central intravenous catheters. As in our PMOS, the route of administration[^] field was not preformatted, physicians must fill it in. However, many doctors prescribed only central line[^] and let nurses manage the route of administration.

Few studies have assessed the ability of PMOSs to improve prescription quality and reduce medication errors. To our knowledge, this study is the first such evaluation conducted among paediatric patients. In an adult medical and surgical intensive care unit, Wasserfallen et al. [31] documented reductions in prescription errors and ambiguity from 5.9 to 1.9 and 23.7 to 5.4 %, respectively, after PMOS introduction.

In this study, prescription errors were identified by observation. Although expensive, this method was chosen because it can detect more errors and types per unit of time than can anonymous self-reports or incident reports [6, 10].

In our study, phases 0 and I were conducted with different physician teams, with no measurement of physicians' professional experience in a NICU environment or

knowledge of neonatal drug therapy. Thus, experience and level of sensitivity in prescription might have differed between study groups and could have positively or negatively influenced the results, thereby leading to over- or underestimation of differences between phases. Although the introduction of the new PMOS was the main intervention in the present study, it was supported by an introductory course; thus, the impacts of the interventions could not be quantified separately.

Conclusion

CPOE is not available in all neonatal units across the world. The introduction of a PMOS structured according to the specificities and main drugs used in our NICU, combined with an introductory course, was associated with improved completeness and intelligibility of prescriptions and a reduction in medication errors. These simple and inexpensive interventions can be applied easily in any medical care unit and are a promising alternative to more expensive tools, such as CPOE. However, a number of incomplete prescriptions are still remaining. This assessment should convince hospitals to install a better system in order to further improve the quality of prescriptions and decrease medication errors.

Acknowledgments The authors are grateful to all NICU medical and nursing staff for their participation in this study, especially Corinne Stadelmann and Anne Pittet, as well as Pierluigi Ballabeni for his availability and recommendations for the statistical analysis. We give special thanks to Prof. Bernard Testa and Maria Josefa Palmero for their critical reading and correction of the manuscript.

Authors' contribution D Palmero contributed to the creation of the new PMOS, data collection and analysis, and is the main author, ER Di Paolo, A Pannatier and JF Tolsa were the initiators of the study and the reviewers, L Beauport contributed to the creation of the new PMOS and is the reviewer.

Conflict of interest The authors have no involvement in any organisation or entity with a direct or indirect financial interest in the subject discussed in the article submitted.

Funding This study was supported by the Department of Pharmacy and the Clinic of Neonatology, Lausanne University Hospital, Switzerland.

References

1. Bates DW, Boyle DL, Vander Vliet MB, Schneider J, Leape L (1995) Relationship between medication errors and adverse drug events. *J Gen Intern Med* 10:199–205
2. Bates DW, Cullen DJ, Laird N, Petersen LA, Small SD, Servi D, Laffel G, Sweitzer BJ, Shea BF, Hallisey R et al (1995) Incidence of adverse drug events and potential adverse drug events. Implications for prevention. ADE prevention study group. *JAMA* 274:29–34
3. Brennan TA, Leape LL, Laird NM, Hebert L, Localio AR, Lawthers AG, Newhouse JP, Weiler PC, Hiatt HH (1991) Incidence of adverse events and negligence in hospitalized patients. Results of the Harvard Medical Practice Study I. *N Engl J Med* 324:370–376
4. Campino A, Lopez-Herrera MC, Lopez-de-Heredia I, Valls-i-Soler A (2009) Educational strategy to reduce medication errors in a neonatal intensive care unit. *Acta Paediatr* 98:782–785
5. Cloherty JP, Eichenwald EC, Stark AR (2010) Manual of neonatal care, 6th edn. Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia
6. Cohen MR, Aimetts SA, Bagian J et al (2007) Medication errors, 2nd edn. American Pharmacist Association, Washington D.C
7. Conroy S (2011) Association between licence status and medication errors. *Arch Dis Child* 96:305–306
8. Dean B, Barber N, Schachter M (2000) What is a prescribing error? *Qual Health Care* 9:232–237
9. Di Paolo ER, Stoetter H, Cotting J, Frey P, Gehri M, Beck-Popovic M, Tolsa JF, Fanconi S, Pannatier A (2006) Unlicensed and off-label drug use in a Swiss paediatric university hospital. *Swiss Med Wkly* 136:218–222
10. Flynn EA, Barker KN, Pepper GA, Bates DW, Mikeal RL (2002) Comparison of methods for detecting medication errors in 36 hospitals and skilled-nursing facilities. *Am J Health Syst Pharm* 59:436–446
11. Fortescue EB, Kaushal R, Landrigan CP, McKenna KJ, Clapp MD, Federico F, Goldmann DA, Bates DW (2003) Prioritizing strategies for preventing medication errors and adverse drug events in pediatric inpatients. *Pediatrics* 111:722–729
12. Frey B, Buettiker V, Hug MI, Waldvogel K, Gessler P, Ghelfi D, Hodler C, Baenziger O (2002) Does critical incident reporting contribute to medication error prevention? *Eur J Pediatr* 161:594–599
13. Frey B, Kehrer B, Losa M, Braun H, Berweger L, Micalef J, Ebenberger M (2000) Comprehensive critical incident monitoring in a neonatal-pediatric intensive care unit: experience with the system approach. *Intensive Care Med* 26:69–74
14. Kadmon G, Bron-Harlev E, Nahum E, Schiller O, Haski G, Shonfeld T (2009) Computerized order entry with limited decision support to prevent prescription errors in a PICU. *Pediatrics* 124:935–940
15. Kaushal R, Bates DW, Landrigan C, McKenna KJ, Clapp MD, Federico F, Goldmann DA (2001) Medication errors and adverse drug events in pediatric inpatients. *JAMA* 285:2114–2120
16. Kazemi A, Ellenius J, Pourasghar F, Tofighi S, Salehi A, Amanati A, Fors UG (2011) The effect of computerized physician order entry and decision support system on medication errors in the neonatal ward: experiences from an Iranian teaching hospital. *J Med Syst* 35:25–37
17. Leape LL, Brennan TA, Laird N, Lawthers AG, Localio AR, Barnes BA, Hebert L, Newhouse JP, Weiler PC, Hiatt H (1991) The nature of adverse events in hospitalized patients. Results of the Harvard Medical Practice Study II. *N Engl J Med* 324:377–384
18. Ligi I, Arnaud F, Jouve E, Tardieu S, Sambuc R, Simeoni U (2008) Iatrogenic events in admitted neonates: a prospective cohort study. *Lancet* 371:404–410
19. Martin J, Claase LA, Jordan B et al (2011) British National Formulary (BNF) for children 2011–2012. BMJ Group, London
20. Muñoz Labian MC, Pallas Alonso C, de La Cruz Bertolo J, Lopez Maestro M, Moral Pumarega M, Belaustegui Cueto A (2001) Medication errors in a neonatal unit. *An Esp Pediatr* 55:535–540
21. National Coordinating Council for Medication Error Reporting and Prevention (1998) Taxonomy of medication errors. Available via <http://www.nccmerp.org/pdf/taxo2001-07-31.pdf> Accessed 5 Sep 2012
22. Potts AL, Barr FE, Gregory DF, Wright L, Patel NR (2004) Computerized physician order entry and medication errors in a pediatric critical care unit. *Pediatrics* 113:59–63
23. Sard BE, Walsh KE, Doros G, Hammon M, Moschetti W, Bauchner H (2008) Retrospective evaluation of a computerized physician order entry adaptation to prevent prescribing errors in a pediatric emergency department. *Pediatrics* 122:782–787
24. Simpson JH, Lynch R, Grant J, Alroomi L (2004) Reducing medication errors in the neonatal intensive care unit. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 89:F480–F482
25. Snijders C, van Lingen RA, Klip H, Fetter WP, van der Schaaf TW, Molendijk HA et al (2009) Specialty-based, voluntary incident reporting in neonatal intensive care: description of 4846 incident reports. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 94:F210–F215
26. Suresh G, Horbar JD, Plsek P, Gray J, Edwards WH, Shiono PH, Ursprung R, Nickerson J, Lucey JF, Goldmann D (2004) Voluntary anonymous reporting of medical errors for neonatal intensive care. *Pediatrics* 113:1609–1618
27. Swiss Agency for Therapeutic Products (2012) Swissmedic drug information. Available via <http://www.swissmedicinfo.ch> Accessed 5 Sep 2012
28. Thomson R (2011) Neofax 2011, 24th edn. Thomson Reuters, New York
29. Vincer MJ, Murray JM, Yuill A, Allen AC, Evans JR, Stinson DA (1989) Drug errors and incidents in a neonatal intensive care unit. A quality assurance activity. *Am J Dis Child* 143:737–740
30. Wang JK, Herzog NS, Kaushal R, Park C, Mochizuki C, Weingarten SR (2007) Prevention of pediatric medication errors by hospital pharmacists and the potential benefit of computerized physician order entry. *Pediatrics* 119:e77–e85
31. Wasserfallen JB, Butschi AJ, Muff P, Biollaz J, Schaller MD, Pannatier A, Revelly JP, Chioloro R (2004) Format of medical order sheet improves security of antibiotics prescription: the experience of an intensive care unit. *Crit Care Med* 32:655–659
32. Wilson DG, McArtney RG, Newcombe RG, McArtney RJ, Gracie J, Kirk CR, Stuart AG (1998) Medication errors in paediatric practice: insights from a continuous quality improvement approach. *Eur J Pediatr* 157:769–774
33. Wolters Kluwer Health (2012) Uptodate. Available via <http://www.uptodate.com> Accessed 5 Sep 2012

3.4 Stability of prostaglandin E₁ solutions stored in polypropylene syringes for continuous intravenous administration to newborns

David Palmero, Emilienne Chavan, Markoulina Berger-Gryllaki, Jean-François Tolsa, Ermindo R. Di Paolo, André Pannatier, Hugues Henry, Farshid Sadeghipour

Résumé

Article sous presse dans *Eur J Hosp Pharm*

Objectifs. Nous désirions étudier la stabilité physico-chimique des solutions de prostaglandine E₁ (PGE₁) 1.5 et 15 µg/ml dans une solution injectable de glucose 10% conditionnées dans des seringues en polypropylène.

Méthode. Nous avons développé une méthode analytique de chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse à haute résolution (LC-HRMS) permettant de détecter et quantifier les niveaux de PGE₁. La sélectivité de la méthode a été établie avec un mélange de PGE₁ et ses produits de dégradation. Des tests de dégradations forcées ont été réalisés afin de déterminer quels produits de dégradation étaient les plus susceptibles de se former. Les solutions injectables de PGE₁ diluées dans du glucose 10% ont été préparées et conditionnées dans des seringues en polypropylène exposées et protégées de la lumière puis stockées dans une chambre climatique. Des prélèvements ont été faits immédiatement après la préparation (T₀) et après 24, 48, 72 et 168 h, en vue de l'analyse. Les solutions étaient considérées stables si ≥90.0% de la concentration initiale de PGE₁ était conservée.

Résultats. La méthode LC-HRMS a été validée pour l'intervalle de dosage de PGE₁ entre 0.086-0.200 µg/ml avec une exactitude comprise entre 98.2% et 100.3%, une répétabilité et une fidélité intermédiaire respectivement <2.2% et <4.7%. Les limites de quantification et de détection de la méthode étaient respectivement de 0.086 et 0.026 µg/ml. La PGE₁ et ses produits de dégradation ont pu être séparés grâce aux conditions chromatographiques. Les concentrations initiales de PGE₁ sont restées ≥90.0% après 48 h dans les seringues exposées à la lumière. Les solutions sont restées limpides, sans précipité visible, changement de couleur ou de pH et une quantité de particules non visibles dans les niveaux autorisés. La prostaglandine A₁ était le seul produit de dégradation observé durant notre étude de stabilité.

Conclusion. Une méthode LC-HRMS permettant d'évaluer la stabilité de PGE₁ dans une solution de glucose 10% a été développée et validée. Les solutions de PGE₁ 1.5 et 15 µg/ml

dans du glucose 10% conditionnées dans des seringues en polypropylène et exposées à la lumière sont stables 48 h à 30°C.

Stability of prostaglandin E₁ solutions stored in polypropylene syringes for continuous intravenous administration to newborns

David Palmero,^{1,2} Emilienne Chavan,^{1,2} Markoulina Berger-Gryllaki,¹ Jean-François Tolsa,³ Ermino R. Di Paolo,¹ André Pannatier,^{1,2} Hugues Henry,⁴ Farshid Sadeghipour^{1,2}

¹ Department of Pharmacy, Lausanne University Hospital, Lausanne, Switzerland

² School of Pharmaceutical Sciences, Geneva and Lausanne Universities, Geneva, Switzerland

³ Clinic of Neonatology, Lausanne University Hospital, Lausanne, Switzerland

⁴ Department of Biomedicine, Lausanne University Hospital, Lausanne, Switzerland

Correspondence should be addressed to :

David Palmero

Service de Pharmacie

Centre Hospitalier Universitaire Vaudois (CHUV)

Rue du Bugnon 46

CH-1011 Lausanne

Suisse

Tel.: +41 21 314 07 40; e-mail: David.Palmero@chuv.ch

Financial support

No specific funding has been received for this work. The authors have no involvement or interest in any organisation or entity with a direct or indirect financial interest in the subject discussed in the present article.

Word count: 3124

ABSTRACT

Objective. We aimed to monitor the physicochemical stability of prostaglandin E₁ (PGE₁) 1.5 and 15 µg/ml in 10% dextrose stored in polypropylene syringes.

Methods. We developed a liquid chromatography-high resolution mass spectrometry (LC-HRMS) method to detect and quantify levels of PGE₁. Method selectivity was performed with a mixture of PGE₁ and its degradation products. Forced degradation tests were performed to determine which degradation products were most likely to form. PGE₁ injection solutions in 10% dextrose were stored in unprotected and shielded-from-light polypropylene syringes in a climatic chamber. Samples were taken immediately after preparation (T₀) and after 24, 48, 72 and 168 h for analysis. PGE₁ solutions were considered stable if ≥90.0% of the initial concentration was retained.

Results. The LC-HRMS method was validated in the range of 0.086–0.200 µg/ml PGE₁ with trueness values between 98.2% and 100.3%, and repeatability and intermediate precision values of <2.2% and <4.7%, respectively. The quantification and detection limits of the method were 0.086 and 0.026 µg/ml, respectively. PGE₁ and its degradation products were resolved chromatographically. PGE₁ injection solutions were ≥90.0% stable after 48 h in unprotected from light syringes. The solutions remained clear without precipitation, color or pH modification and subvisible particles within the permitted levels. Prostaglandin A₁ was the sole degradation product observed.

Conclusions. A LC-HRMS method to evaluate PGE₁ stability in a 10% dextrose was developed and validated. PGE₁ 1.5 and 15 µg/ml in 10% dextrose solution are stable for 48 h when stored at 30°C in polypropylene syringes unprotected from light.

Keywords: alprostadil, prostaglandins E, liquid chromatography, mass spectrometry, drug stability, newborn, intensive care unit, neonatal

What is already known on this subject

1. In NICUs, nurses spend lot of time performing drug related tasks
2. Solutions of PGE₁ diluted in 0.9% sodium chloride are stable for many days at room temperature
3. CDC recommend replacing continuous i.v. administration sets no more often than at 96h

What this study add

1. A LC-HRMS method for PGE₁ separation and dosing and the identification of its degradation products in 10% dextrose solution was validated
2. PGE₁ 1.5 and 15 mcg/ml in 10% dextrose solution are stable for 48 h at 30°C in polypropylene syringes exposed to light
3. pH of unbuffered solutions varied significantly depending of the type of syringe

INTRODUCTION

Intensive care units treat the most critical patients, some of whom take 10 or more different prescription drugs.¹⁻³ Thus, one nurse must prepare and administer drugs frequently, often more than 20 times daily.² In non-intensive care units, nurses spend around 20% of their time performing drug-related tasks, including drug preparation, administration, and documentation.^{4,5} These activities could reach up to 40% of the daily nursing workload,⁶ and we expect this burden could be even higher in a neonatal intensive care unit (NICU).

In Europe and in the USA, some hospital pharmacies provide centralized intravenous (i.v.) additive services. This is not the case in our hospital. Instead, in accordance with our current standard operating procedure, all i.v. continuous-administration drugs are prepared daily by nurses in 50-ml syringes and administered over 24 h. In most cases, less than half of the volume is administered after 24 h.

Unfortunately, the half-filled syringes must be discarded and new ones are prepared for the next 24-h infusion period. This practice is time-consuming and has important financial implications for the NICU and risk of infections remains a major concern.

Prostaglandin E₁ (PGE₁) is an expensive drug administered by i.v. continuous infusion. PGE₁ maintains the permeability of the ductus arteriosus temporarily in newborns with ductal-dependent congenital heart disease until the diagnosis is confirmed and/or surgery can be performed. In some patients, PGE₁ treatment can last several weeks, which is costly.

The Centers for Disease Control and Prevention⁷ recommend replacing continuously used i.v. administration sets no more often than at 96-h intervals, but at least every 7 days based on the Cochrane reviews^{8,9} and randomized control studies.¹⁰⁻¹² In response to this recommendation, we planned to extend the PGE₁ infusion period beyond 24 h.

The objectives of this study were twofold. Firstly, we sought to develop and validate an analytical liquid chromatography-high resolution mass spectrometry (LC-HRMS) method for dosing PGE₁ in 10% dextrose and detect its degradation products. In newborns, 10% dextrose is favored over normal

saline solution for drug infusion preparation. Dextrose provides a caloric energy source critical for neonatal brain development. Secondly, we sought to assess the physicochemical stability of 1.5 and 15 µg/ml PGE₁ (range of concentrations used in our NICU) in 10% dextrose stored in polypropylene syringes exposed to, or protected from, light at 30 °C (maximal temperature observed during the summer in our NICU) for 24 h, 48 h, 72 h, and 168 h in order to simulate an i.v. continuous infusion of the drug.

METHODS

Preparation of standard solutions

PGE₁ (>99.0% purity) and prostaglandin E₂ (≥98.0% purity) came from The Council of Europe (Strasbourg, France). The other PGE₁ degradation products : Prostaglandin A₁ (≥97.0% purity), 8-*iso*-Prostaglandin A₁ (≥97.0% purity), Prostaglandin B₁ (≥98.0% purity), 8-*iso*-Prostaglandin E₁ (≥98.0% purity), 11 β-Prostaglandin E₁ (≥95.0% purity), (15*R*)-Prostaglandin E₁ (≥95.0% purity), 15-keto-Prostaglandin E₁ (≥98.0% purity), 13,14-dihydro-Prostaglandin E₁ (≥98.0% purity) and 5,6-*trans*-Prostaglandin E₂ (≥98.0% purity) came from Cayman Chemical Company (Ann Arbor, MI, USA). Stock solutions of PGE₁ and its degradation products were prepared in HPLC-grade ethanol (lot K47696783613; Merck, Darmstadt, Germany) at 100 µg/ml. Solutions were pooled and diluted in a mobile phase solution A (ultra pure water and formic acid; 99.9:0.1, v/v) and solution B (acetonitrile and formic acid; 99.9:0.1, v/v) (solution A and solution B; 76.0:24.0, v/v) at 1 µg/ml. mobile phase Calibration standard solutions (CSs) and validation standard solutions (VSs) were prepared from a PGE₁ stock solution at 4000 µg/ml in HPLC-grade ethanol: five CSs (range, 0.25–4.00 µg/ml) by dilution in HPLC-grade ethanol and three VSs by diluting PGE₁ in 10% dextrose (lot 15287416; B.Braun, Crissier, Switzerland) (range : 0.50–2.00 µg/ml) followed by 1/10 dilution of each standard solution in the mobile phase (solution A and solution B; 76.0:24.0, v/v). For the stability study, the

commercial injectable drug Prostin[®] VR 500 µg/ml (lot J67635) (Pfizer, Zurich, Switzerland) was diluted in 10% dextrose to obtain PGE₁ solutions at 1.5 and 15 µg/ml.

Separation and detection methods

Chromatographic separation was performed using an LC system equipped with an autosampler (HTC PAL, CTC Analytics, Zwingen, Switzerland), a quaternary pump (Accelerera 1250 Pump, Thermo Fisher Scientific, Reinach, Switzerland), and a thermostatted column compartment, on a C₁₈ column (100 Å 3.5 µm 2.1x100 mm, reference WAT200650, Waters, Milford, MA, USA); injection volume 10 µl; Gradient elution over 23 min from 76% mobile phase solution A to 100% solution B at a flow rate of 300 µl/min. Samples were stored at 4 °C during the analysis. Ultra pure water (lot 1077551) and acetonitrile (lot 1018611) : Biosolve BV (Dieuze, France). Formic acid (lot BCBP4740V) : Sigma-Aldrich (Steinheim, Germany).

We used a Q-Exactive mass spectrometer (Q Exactive Benchtop, Thermo Fisher Scientific, Reinach, Switzerland) operating with an electrospray ionization source set in the negative mode (sheath gas flow rate: 40, auxiliary gas flow rate: 2, spray voltage: 4 kV, capillary temperature: 360 °C, and S-lens level: 80). Resolution was set at 70,000 full-width at half-maximum, the Automatic Gain Control was set to 3⁶ charges, and the maximal injection time was set to 100 ms. Interval of the total ion current (TIC) chromatogram was 50–500 mass-to-charge ratio (*m/z*) with an extraction window ≤ 10 ppm. The main signal *m/z* obtained in the TIC was used to generate the extracted ion chromatogram. LC-HRMS control, data acquisition, and peak integration were performed with Xcalibur™ 2.2 (Thermo Fisher Scientific, Reinach, Switzerland).

Method selectivity was assessed using a mixture of PGE₁ powder and its degradation products, as documented in the European Pharmacopeia¹³ and in previous studies.¹⁴⁻¹⁹ Forced degradation tests were additionally performed by exposing PGE₁ for 3 hours under strongly acidic (HCl 0.1M, 25 °C), softly basic (NH₄OH 5%, 25 °C), strongly basic (NaOH 0.1M, 25 °C), oxidative (H₂O₂ 15%, 25 °C), thermal (H₂O, 80° C), and photolytic (H₂O, UV light, 30 °C) conditions. HCl 1 M (lot HC392097),

NH₄OH 25% (lot K44577032) and NaOH 1M (lot B0024695) were obtained from Merck (Darmstadt, Germany) and H₂O₂ 30% (lot BCBJ8339B) were obtained from Sigma-Aldrich (Steinheim, Switzerland).

Method was validated by the accuracy profile method in accordance with the *Société Française des Sciences et Techniques Pharmaceutiques* requirements.^{20, 21} Acceptance limits were set at ±10%.

A calibration curve was constructed with five CSs. Three VSs were used in the presence of matrix. CSs and VSs were prepared in duplicate and triplicate, respectively, and analyzed in four independent acquisition series. Statistics and method validation were performed with Enoval[®] (Arlenda, Liège Belgium). Trueness was expressed as a percentage recovery for each VS. Repeatability and intermediate precision were expressed as a percentage of the relative standard deviation of the theoretical concentrations. Sample stability at 4 °C and -20 °C was assessed by reanalyzing one series of CSs stored at these temperatures for 9 h (total time for 1 run series) and 1 week, respectively.

Stability assay

PGE₁ stability was assessed over 7 days. The 1.5 and 15 µg/ml PGE₁ in 10% dextrose were each stored in two different conditions: a) polypropylene syringes unprotected from light (UPL-syringes) (BD Perfusion 50 ml, reference 300136, Becton-Dickinson, Allschwill, Switzerland), and b) light-shielded polypropylene syringes (LS-syringes). The LS-syringes were obtained from two different companies, designated Manufacturer 1 (LS1-syringe) (BD Perfusion 50 ml Syringe, reference 300138, Becton-Dickinson, Allschwill, Switzerland) and Manufacturer 2 (LS2-syringe) (B. Braun Original Perfusor 50 ml Syringe, reference 8728861F-06, B. Braun, Melsungen, Germany). The LS2-syringe were necessary due to problems occurring during analysis with the LS1-syringe. At each time point, three syringes for each concentration and each storage condition (shielded and unshielded from light) were pulled out and each analyzed in duplicate.

The prepared syringes were stored in a climatic chamber (day-light (fluorescent technology light lamp), 30 ± 2 °C, relative humidity 65 ± 5%) (Climatic Test Cabinet RUMED series, Rubarth

Apparate, Laatzen, Germany) over the full duration of the study. One milliliter of PGE₁ solution was collected in each syringe immediately after preparation (T₀) and at 24 h, 48 h, 72 h, and 168 h. Samples were stored at -20 °C until analysis.²² Immediately before analysis, the 15 µg/ml PGE₁ samples were diluted 10-fold with 10% dextrose injection solution and then 10-fold with mobile phase (solution A, solution B and HPLC-grade ethanol; 68.0:22.0:10.0, v/v). The 1.5 µg/ml PGE₁ samples were directly diluted 10-fold with the same mobile phase.

Data analysis

The mean PGE₁ concentration at 24 h, 48 h, 72 h, and 168 h was measured and reported as a percentage of initial PGE₁ concentration. PGE₁ solutions were considered stable when ≥ 90.0% of the initial concentration was retained. Differential PGE₁ stability between solutions stored in UPL- and LS-syringes was compared at each time point and assessed by the *Wilcoxon signed-rank test* using Stata V.12.1 software (StataCorp LP, College Station, TX, USA). Indicative amount of PGE₁ degradation products at each time point was expressed as a percentage of PGE₁ concentration (degradation product peak area/ PGE₁ peak area ×100). The pH and subvisible particles (≥10 and ≥25 µm) of PGE₁ solutions in UPL- or LS-syringes were measured at each time point with a pH-meter (Mettler-Toledo meter SevenMulti, Mettler-Toledo, Greifensee, Switzerland) calibrated with a pH 4.01 reference standard (Technical Buffer Solution pH 4.01, Mettler-Toledo, Analytical, Schwerzenbach, Switzerland, lot1A195H) and a liquid particle counting system (HIAC Royco model 9703, Hach Ultra Analytics, Geneva, Switzerland) combined with PharmSpec[®] 2.2 software (Hach Ultra Analytics, Geneva, Switzerland) for data acquisition, respectively.

RESULTS

Accuracy profile

Method validation was determined based on the CS and VS raw data of the four series analyzed. Weighted linear regression (1/x) was the best model for validation of the method. Recovery, repeatability, and intermediate precision intervals were in the limits of 98.2–100.3%, 1.9–2.2% and 2.7–4.7%, respectively. The accuracy profile showed that the method was valid over a concentration range of 0.086–0.200 µg/ml. The calibration curve was linear over the concentrations of 0.025, 0.05, 0.1, 0.2 and 0.4 µg/ml with a coefficient of determination (r^2) equal to 0.9966 and a risk profile guaranteeing that 95.0% of the measurements performed in this range will be within the acceptance limits of $\pm 10\%$. PGE₁ quantification and detection limits were 0.086 µg/ml and 0.026 µg/ml, respectively.

Selectivity

PGE₁ and its degradation products were identified according to their m/z and retention time (R_t) values. The R_s of the products in the mixture varied from 10.82 min (8-*iso*-PGE₁) to 17.95 min prostaglandin B₁ (PGB₁), with the PGE₁ peak R_t occurring at 11.45 min (Table 1). PGE₁ and the other products were separated successfully, excepted for 15-*epi*-PGE₁. For each product, peak resolution (R_s) was >1.5 , showing that PGE₁ degradation products did not interfere with the peak of PGE₁ itself. However, PGE₁ and 15-*epi*-PGE₁ were not completely separated ($R_s = 1.35$) despite our method optimization.

Table 1. LC-HRMS analysis of PGE₁ solution and PGE₁ degradation products.

Compound	Mass-to-charge ratio [<i>m/z</i>]			Chromatographic retention	
	Theoretical	Measured	Difference (ppm)	Time (min)	Relative to PGE ₁
Prostaglandin E ₁		353.23172	-1.50	11.45	1.00
8- <i>iso</i> -Prostaglandin E ₁		353.23166	-1.67	10.82	0.94
	353.23225				
11β-Prostaglandin E ₁		353.23157	-1.93	11.97	1.05
(15 <i>R</i>)-Prostaglandin E ₁		353.23169	-1.59	11.16	0.97
Prostaglandin A ₁		335.22122	-1.40	17.59	1.54
8- <i>iso</i> -Prostaglandin A ₁	335.22169	335.22141	-0.84	16.46	1.44
Prostaglandin B ₁		335.22128	-1.22	17.95	1.57
Prostaglandin E ₂		351.21603	-1.62	10.94	0.96
5,6- <i>trans</i> -Prostaglandin E ₂	351.21660	351.21625	-1.00	11.90	1.04
15-keto-Prostaglandin E ₁		351.21594	-1.88	13.45	1.17
13,14-dihydro-Prostaglandin E ₁	355.24790	355.24750	-1.13	12.63	1.10

Forced degradation tests

PGE₁ was extensively degraded under basic, thermal and oxidative conditions. Prostaglandin A₁ (PGA₁) was the main degradation product observed in forced degradation tests (Figures 1-2). Under basic or high thermal conditions, PGA₁ isomerizes to PGB₁; epimers of PGE₁ and PGA₁ were also observed, namely 8-, 11- and 15-*epi*-PGE₁ (M-H⁺ *m/z* 353.23225, R_t 10.82, 11.97 and 11.16 min,

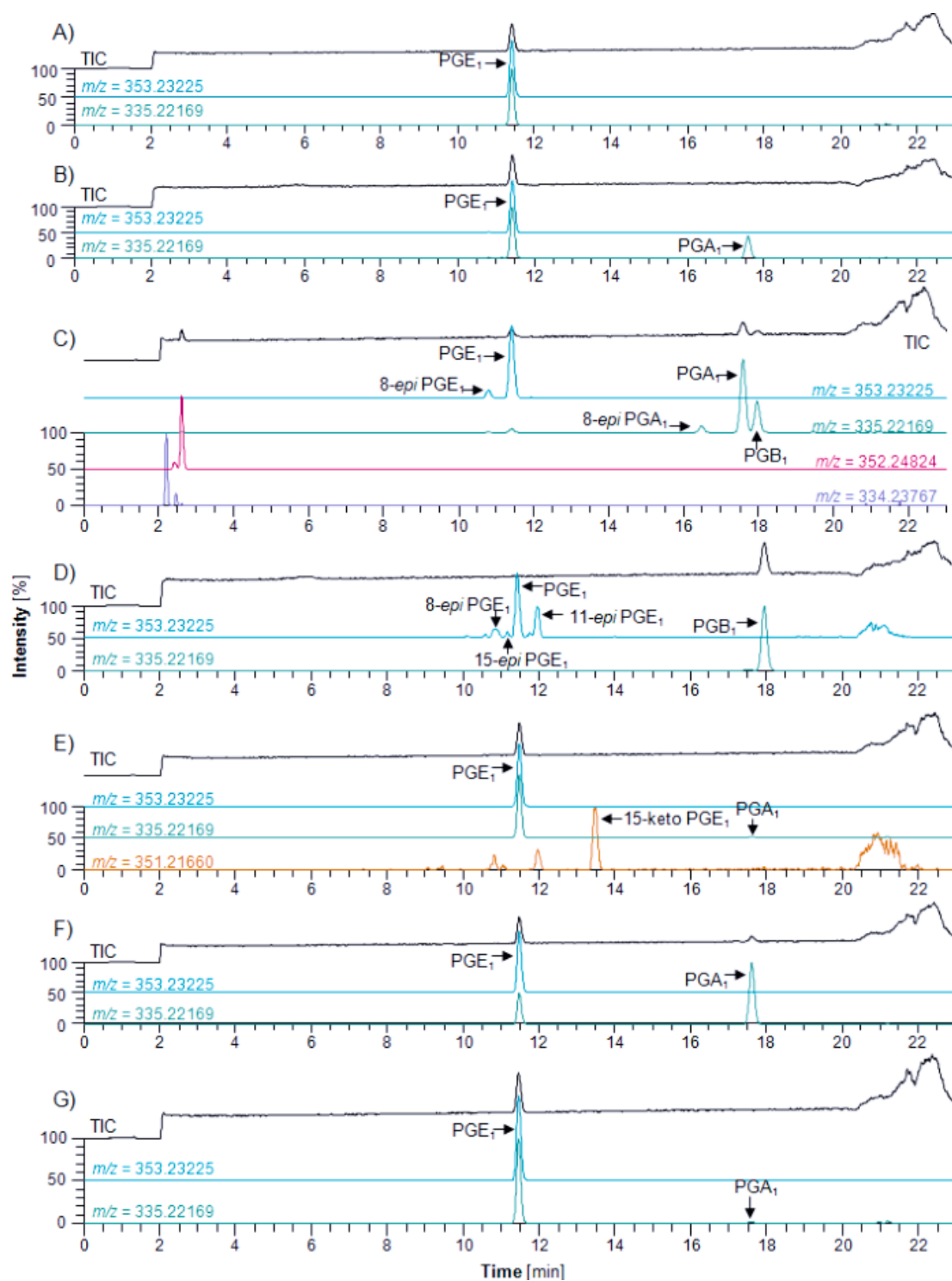


Figure 2. PGE₁ accelerated degradation assay. (A) PGE₁ in 10% dextrose injection solution. (B) Strongly acidic condition (HCl 0.1 M, 25 °C). (C) Softly basic condition (NH₄OH 5%, 25 °C). (D) Strongly basic condition (NaOH 0.1 M, 25 °C). (E) Oxidative condition (H₂O₂ 15%, 25 °C). (F) Thermal condition (H₂O, 80 °C). (G) Photolytic condition (H₂O, UV-light, 30 °C). All treatments were performed for 3 h.

Stability study

PGE₁ solutions stored in UPL-syringes and LS1-syringe remained transparent without precipitation or color change. No significant pH changes were observed in the PGE₁ solutions stored in UPL-syringes throughout the study, whereas PGE₁ solutions stored in LS1-syringe exhibited pH elevation (from 4.26 [IC95: 4.2-4.3] at T₀ to 6.25 [IC95: 6.1-6.4] at 168 h; Table 2). Follow-up complementary ultraviolet-visible (UV-VIS) spectrophotometry analysis of 10% dextrose stored in the UPL- and LS1-syringe conducted at T₀, 24 h, 48 h, 72 h, and 168 h with a UV-VIS spectrophotometer (Cary 50 Bio UV-Visible spectrophotometer, Agilent Technologies, Basel, Switzerland) equipped with scan application software (CaryWin UV Scan application, version 5.0.0.999, Agilent Technologies, Basel, Switzerland) revealed no changes in the UV-VIS spectrum in UPL-syringes across sampling times. In LS1-syringe, however, a peak at 245.7 nm [range: 244.1–247.1 nm] was observed at the 24-h time point and later, but not at T₀. Because of these troubling pH and spectrophotometric results, we stopped using LS1-syringe, and continued the physicochemical stability study of PGE₁ in 10% dextrose with another brand of light-shielded polypropylene syringes (LS2-syringe). No change in pH was observed in PGE₁ solutions stored in LS2-syringe, and the solutions remained totally transparent without precipitation or color change throughout the study (Table 2). Amounts of subvisible particles (≥ 10 and ≥ 25 μm) in UPL- and LS2-syringes were in compliance with the European Pharmacopeia requirements for injectable drugs throughout the study.

Table 2. Mean pH of 1.5 µg/ml and 15 µg/ml PGE₁ in 10% dextrose injection solution stored in light-protected (UPL) and light-shielded (LS1 and LS2) polypropylene syringes at 30 °C.

PGE ₁ concentration	Time	Syringe type					
		UPL		LS1		LS2	
		Mean	IC _{95%}	Mean	IC _{95%}	Mean	CI _{95%}
1.5 µg/ml	T ₀	4.08	[4.0-4.1]	4.26	[4.2-4.3]	4.05	[4.0-4.1]
	24 h	4.17	[4.1-4.2]	4.96	[4.6-5.3]	3.99	[3.9-4.0]
	48 h	4.12	[4.1-4.1]	5.70	[5.1-6.3]	4.01	[4.0-4.0]
	72 h	4.20	[4.2-4.2]	6.00	[5.5-6.5]	4.04	[4.0-4.1]
	168 h	4.09	[4.0-4.1]	6.25	[6.1-6.4]	3.97	[3.9-4.0]
15 µg/ml	T ₀	4.10	[4.1-4.1]	4.27	[4.3-4.3]	4.01	[4.0-4.0]
	24 h	4.18	[4.1-4.2]	4.93	[4.8-5.1]	4.00	[4.0-4.0]
	48 h	4.17	[4.1-4.2]	5.58	[5.4-5.8]	4.03	[4.0-4.0]
	72 h	4.20	[4.2-4.2]	5.93	[5.7-6.2]	4.04	[4.0-4.1]
	168 h	4.17	[4.1-4.3]	6.22	[6.1-6.4]	4.03	[4.0-4.0]

After 48 h, PGE₁ concentrations were 96.1% [IC95: 92.4-99.8] and 94.9% [IC95: 90.8-99.0] in UPL-syringes, and 91.4% [IC95: 87.7-95.1] and 96.7% [IC95: 92.2-101.2] in LS2-syringe for the 1.5 and 15 µg/ml PGE₁ solutions, respectively. The difference in PGE₁ concentration between the UPL- and LS2-syringe was not statistically significant [$p = 0.07$ (1.5 µg/ml) and $p = 0.60$ (15 µg/ml)]. After 72 h, the PGE₁ concentrations were 90.9% [IC95: 88.9-92.9] and 92.8% [IC95: 87.7-97.9] in UPL-

syringes and 90.0% [IC95: 85.8-94.2] and 91.9% [IC95: 85.4-98.4] in LS2-syringe for the 1.5 and 15 µg/ml PGE₁ solutions, respectively. The stability results for 1.5 and 15 µg/ml PGE₁ in 10% dextrose in UPL-syringes and LS2-syringe at each time points are presented in Table 3.

Table 3. Stability of 1.5 µg/ml and 15 µg/ml PGE₁ in 10% dextrose injection solution stored in light-protected (UPL) and light-shielded (LS2) polypropylene syringes at 30 °C.

PGE ₁ concentration	Time	Percentage PGE ₁ remaining				
		Syringe type				P-value
		UPL		LS2		
Mean	IC _{95%}	Mean	IC _{95%}			
1.5 µg/ml	T0	100.0		100.0		
	24 h	95.7	[90.5-100.9]	95.9	[89.5-102.3]	0.92
	48 h	96.1	[92.4-99.8]	91.4	[87.7-95.1]	0.07
	72 h	90.9	[88.9-92.9]	90.0	[85.8-94.2]	0.46
	168 h	85.8	[83.0-88.6]	84.1	[78.7-89.5]	0.25
15 µg/ml	T0	100.0		100.0		
	24 h	95.5	[91.3-99.7]	99.0	[93.9-104.1]	0.25
	48 h	94.9	[90.8-99.0]	96.7	[92.2-101.2]	0.60
	72 h	92.8	[87.7-97.9]	91.9	[85.4-98.4]	0.75
	168 h	87.6	[83.5-91.7]	86.1	[80.7-91.5]	0.35

PGA₁ was the sole PGE₁ degradation product observed during the stability study. Its levels were detectable at T₀ and increased over time in both PGE₁ formulations and in both types of syringes investigated, with the maximum value being 3.9% [IC95: 3.3-4.5] in 1.5 µg/ml PGE₁ solutions point in LS2-syringe at the 168-h time (Table 4).

Table 4. Indicative amounts of PGE₁ degradation product PGA₁ over time in 10% dextrose injection solution stored in light-unprotected (UPL) and light-shielded (LS2) polypropylene syringes at 30 °C.

PGE ₁ concentration	Time	Percentage PGA ₁ detected				
		Syringe type				P-value
		UPL		LS2		
Mean	IC _{95%}	Mean	IC _{95%}			
1.5 µg/ml	T0	1.8	[1.8-1.8]	2.0	[1.9-2.1]	0.03
	24 h	1.9	[1.9-1.9]	2.3	[2.2-2.4]	0.03
	48 h	2.0	[1.8-2.2]	2.5	[2.2-2.8]	0.03
	72 h	2.2	[2.1-2.3]	2.8	[2.5-3.1]	0.03
	168 h	2.9	[2.6-3.2]	3.9	[3.3-4.5]	0.03
15 µg/ml	T0	1.8	[1.8-1.8]	1.9	[1.5-2.3]	0.46
	24 h	2.0	[1.9-2.1]	1.9	[1.5-2.3]	0.75
	48 h	2.2	[2.1-2.3]	2.1	[1.5-2.7]	0.75
	72 h	2.5	[2.4-2.6]	2.4	[1.9-2.9]	0.46
	168 h	3.7	[3.6-3.8]	3.5	[2.7-4.3]	0.46

DISCUSSION

Method validation

We developed and validated an LC-HRMS method that enables PGE₁ separation and dosing as well as the identification of PGE₁ degradation products. To our knowledge, this is the first LC-HRMS method developed and validated for the analysis of PGE₁ in 10% dextrose prepared at concentrations used in newborn patients.

Stability study

We observed noteworthy pH changes in PGE₁ solutions stored in LS1-syringe over time. Storage of 10% dextrose in LS1-syringe led to the appearance of a substance with an absorption peak at 245 nm present at the 24-h time point and beyond. This substance was not detectable when the same solution was stored in UPL-syringes. The absence of this peak at T₀ suggests the possible presence of extractable or leachable impurities, such as plasticizers or dyes from the rubber stopper, or the plastic of the LS1-syringe itself, as previously reported.²³ We did not pursue resolution of the identification of the hypothetical substance(s), which would have been beyond the scope of the present study.

Nevertheless, the manufacturer was informed about this phenomenon. The pH increase observed in samples stored in LS1-syringe could be a serious problem in unbuffered solutions of drugs that are stable only when maintained at a pH < 6. Our observations are supported by a *U.S. FDA* alert,²⁴ published while this study was underway, concerning the use of different sizes of Becton-Dickinson syringes for the storage of drugs and the risk of chemical interactions of the rubber stopper in certain lots of syringes. The LS1-syringe used in our study was not from any of the lots specified in the FDA alert. Nevertheless, given our findings, we chose to use another type of light-shielded syringe (LS2-syringe) for the rest of the stability study.

Our results showed that 1.5 and 15 µg/ml PGE₁ solutions prepared by dilution in 10% dextrose were physically and chemically stable for 48 h at 30 °C in UPL-syringes. Mean PGE₁ concentrations (relative to initial concentrations) remained above 90.0% in LS2-syringe, though their IC₉₅ extended below the acceptable limit of 90.0%²⁵ in the low PGE₁ concentration. Thus, even if the PGE₁ concentrations at 48 h were not statistically different from the baseline concentrations at T₀ [$p = 0.07$ (1.5 µg/ml) and $p = 0.60$ (15 µg/ml)] when stored in UPL-syringes and LS2-syringe, we could not confirm the stability of our PGE₁ solutions in the LS2-syringe at 48 h. At 72 h, mean PGE₁ initial concentrations remained ≥90.0% in both UPL-syringes and LS2-syringe. However, for both PGE₁ concentrations, the IC₉₅ extended below the acceptable limit of 90.0%.

PGA₁ was the sole PGE₁ degradation product observed and its concentration increased over time. Despite a significant difference in PGA₁ levels between UPL-syringes and LS2-syringe loaded with 1.5 µg/ml PGE₁, a similar difference between syringe types was not found with the higher concentration solution. It appears that PGE₁ degradation into PGA₁ was not catalyzed by light. Although neonatal exposure to PGA₁ has not been assessed specifically in prior published studies, data about its toxicity are reassuring. PGA₁ not only shows no signs of toxicity, but also exhibits vascular actions similar to PGE₁.^{16, 26, 27} Given that 15-*epi*-PGE₁ did not appear during the stability study, the partial resolution was a non-issue.

In addition to PGE₁ transformation into PGA₁, some loss of PGE₁ could be explained by the phenomenon of adsorption already known²⁸ thus explaining the variation of PGE₁ in LS2-syringes at low concentration.

A number of PGE₁ stability studies have been reported (4, 20, 25, and 40 µg/ml PGE₁ in 0.9% sodium chloride stable for 15 days at 20 °C,²⁹ 9.8 days at 25 °C,²² 10 days at 20 °C,³⁰ and 6 weeks at 21 °C,³¹ respectively). None of these studies were performed at 30 °C with 1.5 or 15 µg/ml PGE₁ in 10% dextrose injection solution. PGE₁ is a weak acid with a pKa of 4.85 whose stability in solution may be sensitive to heat and pH. Maximum stability of PGE₁ in normal saline, assessed as a function of pH at room temperature, was observed in pH range of 6–7; considerable activity loss was observed outside this range.¹⁶ In newborns, dextrose is the solute of choice for iv drug preparations. At pHs between 3.5 and 6, dextrose can provide a caloric energy source critical for neonatal brain development without delivery of unneeded sodium. Our findings indicate that PGE₁ solution stability seems to depend more on pH and temperature than on concentration and/or light exposure.

CONCLUSION

We developed and validated an LC-HRMS method for the dosage of PGE₁ in a 10% dextrose at the concentrations used in our NICU. This method enabled detection of major PGE₁ degradation products.

Solutions of PGE₁ diluted to 1.5 and 15 µg/ml concentrations in 10% dextrose injection solution were stable for 48 h when stored at 30 °C in polypropylene syringes, unprotected from light sources.

ACKNOWLEDGEMENTS

The authors acknowledge Alexandre Beguin and Brigitte Reuge for their technical assistance. We give special thanks to Prof. Bernard Testa for his critical reading and correction of the manuscript.

COMPETING INTERESTS

No competing interests.

FUNDING

No funding for this study.

REFERENCES

- 1 Lee JL, Redzuan AM and Shah NM. Unlicensed and off-label use of medicines in children admitted to the intensive care units of a hospital in malaysia. *Int J Clin Pharm.* 2013; 35(6): 1025-9.
- 2 Schneider MP, Cotting J and Pannatier A. Evaluation of nurses' errors associated in the preparation and administration of medication in a pediatric intensive care unit. *Pharm World Sci.* 1998; 20(4): 178-82.
- 3 Di Paolo ER, Stoetter H, Cotting J et al. Unlicensed and off-label drug use in a swiss paediatric university hospital. *Swiss Med Wkly.* 2006; 136(13-14): 218-22.
- 4 Wolf LD, Potter P, Sledge JA et al. Describing nurses' work: Combining quantitative and qualitative analysis. *Hum Factors.* 2006; 48(1): 5-14.
- 5 Westbrook JI, Duffield C, Li L et al. How much time do nurses have for patients? A longitudinal study quantifying hospital nurses' patterns of task time distribution and interactions with health professionals. *BMC Health Serv Res.* 2011; 11: 319.
- 6 Armitage G and Knapman H. Adverse events in drug administration: A literature review. *J Nurs Manag.* 2003; 11(2): 130-40.
- 7 O'Grady NP, Alexander M, Burns LA et al. Guidelines for the prevention of intravascular catheter-related infections. 2011.
- 8 Gillies D, O'Riordan L, Wallen M et al. Optimal timing for intravenous administration set replacement. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005; (4): CD003588.

- 9 Webster J, Osborne S, Rickard CM et al. Clinically-indicated replacement versus routine replacement of peripheral venous catheters. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013; 4: CD007798.
- 10 Sitges-Serra A, Linares J, Perez JL et al. A randomized trial on the effect of tubing changes on hub contamination and catheter sepsis during parenteral nutrition. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 1985; 9(3): 322-5.
- 11 Maki DG, Botticelli JT, LeRoy ML et al. Prospective study of replacing administration sets for intravenous therapy at 48- vs 72-hour intervals. 72 hours is safe and cost-effective. *JAMA.* 1987; 258(13): 1777-81.
- 12 Josephson A, Gombert ME, Sierra MF et al. The relationship between intravenous fluid contamination and the frequency of tubing replacement. *Infect Control.* 1985; 6(9): 367-70.
- 13 Prostin E1 [monograph]. In: The European Pharmacopeia Online 7.0 [online database]. Council of Europe (accessed 10 Feb 2014).
- 14 Sood BG, Peterson J, Malian M et al. Jet nebulization of prostaglandin e1 during neonatal mechanical ventilation: Stability, emitted dose and aerosol particle size. *Pharmacol Res.* 2007; 56(6): 531-41.
- 15 Monkhouse DC, Van Campen L and Aguiar AJ. Kinetics of dehydration and isomerization of prostaglandins e 1 and e 2. *J Pharm Sci.* 1973; 62(4): 576-80.
- 16 Oesterling TO, Morozowich W and Roseman TJ. Prostaglandins. *J Pharm Sci.* 1972; 61(12): 1861-95.
- 17 Lee KC and DeLuca PP. Simultaneous determination of prostaglandins e1, a1, and b1 by reversed-phase high-performance liquid chromatography for the kinetic studies of prostaglandin e1 in solution. *J Chromatogr.* 1991; 555(1-2): 73-80.

- 18 Stehle RG and Oesterling TO. Stability of prostaglandin e1 and dinoprostone (prostaglandin e2) under strongly acidic and basic conditions. *J Pharm Sci.* 1977; 66(11): 1590-5.
- 19 Matson MT, Ramstad T and Dunn MJ. Purity determination of alprostadil by micellar electrokinetic chromatography with signal enhancement involving field-amplified sample stacking and extended path length detection. *Journal of Liquid Chromatography & Related Technologies.* 2007; 28(20): 3181-203.
- 20 Hubert P, Nguyen-Huu JJ, Boulanger B et al. Validation des procédures analytiques quantitatives harmonisation des démarches. *Pharma Pratiques.* mai/juin 2003; 13(3): 101-38.
- 21 Hubert P, Nguyen-Huu JJ, Boulanger B et al. Harmonization of strategies for the validation of quantitative analytical procedures. A sfstp proposal--part i. *J Pharm Biomed Anal.* 2004; 36(3): 579-86.
- 22 Shulman NH and Fyfe RK. Shelf-life determination of prostaglandin e1 injections. *J Clin Pharm Ther.* 1995; 20(1): 41-4.
- 23 Li M, Forest JM, Coursol C et al. Stability of cyclosporine solutions stored in polypropylene-polyolefin bags and polypropylene syringes. *Am J Health Syst Pharm.* 2011; 68(17): 1646-50.
- 24 The U.S. Food and Drug Administration. FDA expands warning on Becton-Dickinson (bd) syringes being used to store compounded or repackaged drugs.
http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm458952.htm?source=govdelivery&utm_medium=email&utm_source=govdelivery (accessed 9 Sep 2015).
- 25 The U.S. Pharmacopeia National Formulary (USP38-NF33): USP Monographs: Alprostadil Injection. The United States Pharmacopeial Convention (accessed 4 Apr 2016).
- 26 Vieillard V, Eychenne N, Astier A et al. Physicochemical stability study of a new trimix formulation for treatment of erectile dysfunction. *Ann Pharm Fr.* 2013; 71(5): 358-63.

- 27 Bergstrom S, Carlson LA and Weeks JR. The prostaglandins: A family of biologically active lipids. *Pharmacol Rev.* 1968; 20(1): 1-48.
- 28 Caverject steril powder [Product monograph]. Pfizer.
<https://www.pfizer.ca/sites/g/files/g10028126/f/201608/caverject-non-annotated-pm-193414-F.pdf> (accessed 24.04.2017)
- 29 Bertaccini A, Gotti R, Soli M et al. Prostaglandin e(1)-based vasoactive cocktails in erectile dysfunction: How environmental conditions affect pge(1) efficacy. *Urol Int.* 2002; 68(4): 251-4.
- 30 Paul M, Razzouq N, Tixier G et al. Stability of prostaglandine e1 (pge1) in aqueous solutions. *Eur J Hosp Pharm Sci.* 2005; 11(2): 31-36.
- 31 Uebel RA, Wium CA and Schmidt AC. Stability evaluation of a prostaglandine e1 saline solution packed in insuline syringes. *Int J Impot Res.* February 2001; 13(1): 16-17.

3.5 Etude de la variation du pH des solutions de morphine et de glucose 10% conditionnées dans différents modèles de seringues

Résumé

Introduction : L'administration de médicaments en continu sur 24 h est courant à l'hôpital. Dans certaines unités, ces perfusions peuvent être maintenues au-delà de 24 h. Le pH est un paramètre important pour assurer la solubilité et la stabilité d'un médicament et garantir son efficacité pharmacologique.

Objectifs : Cette étude avait pour objectif d'évaluer le pH des solutions de glucose 10% et de morphine 10 et 100 µg/ml après conditionnement dans des seringues en polypropylène transparentes et teintées.

Méthode : Du glucose 10% et de la morphine à 10 et 100 µg/ml diluées dans l'eau pour préparation injectable (EPPI) ont été conditionnés en triplicat dans des seringues transparentes (STR) et teintées provenant de deux fabricants, fabricant 1 (STE1) et fabricant 2 (STE2). Les seringues ont été stockées dans une enceinte climatique (lumière jour, $30 \pm 2^\circ\text{C}$, humidité relative $65 \pm 5\%$) durant toute la durée de l'étude. Le pH des solutions dans STR, STE1 et STE2 a été mesuré à T0, 24 h et 72 h. Des analyses spectrophotométriques UV-VIS qualitatives complémentaires des solutions de glucose 10% et d'EPPI après conditionnement dans STR, STE1 et STE2 ont été faites aux longueurs d'onde de 200 à 800 nm à T0, 24 h et 72 h.

Résultats : Le pH de la morphine 10 et 100 µg/ml dans STR et STE2 reste stable jusqu'à 72 h. Pour STE1, le pH de la morphine 10 et 100 µg/ml passe respectivement de 4.12 ± 0.04 (T0) à 4.82 ± 0.07 (72 h) et de 3.98 ± 0.04 (T0) à 5.56 ± 0.11 (72 h). Le pH du glucose 10% reste stable jusqu'à 72 h dans STR et STE2. Il augmente considérablement dans STE1, passant de 4.23 ± 0.08 (T0) à 6.12 ± 0.08 (72 h). Les spectres du glucose 10% et de l'EPPI dans STR et STE2 sont identiques à T0, 24 h et 72 h. Les spectres du glucose 10% dans STE1 révèlent deux pics (246 et 272 nm) à 24 h et ceux de l'EPPI révèlent un pic à 246 nm à 24 h. Ces pics n'étaient pas présents à T0 et ils augmentent au cours du temps.

Conclusion : Le pH de solutions identiques varie différemment en fonction du modèle de seringue utilisé. Cet effet peut représenter un problème pour les médicaments photosensibles stables à des pH inférieurs à 5 qui sont administrés en continu sur plusieurs jours. Des analyses plus sensibles permettront de confirmer la présence de substances

potentielles et par conséquent de déterminer l'innocuité ou non des solutions chez le nouveau-né.

Etude de la variation du pH des solutions de morphine et de glucose 10% conditionnées dans différents modèles de seringues

Introduction

L'administration de perfusions continues de médicaments à des patients sur 24 h est une pratique courante à l'hôpital. Dans certaines unités de soins comme les soins intensifs, ces perfusions de médicaments peuvent être maintenues même au-delà de 24 h.

La stabilité physique ou chimique des médicaments peut être compromise par différents facteurs, comprenant la température, l'oxygène, la lumière, les rayons ultra-violetts et le pH. Le pH d'une solution est un paramètre chimique qui joue un rôle très important dans l'état d'ionisation d'un principe actif. Celui-ci est essentiel pour garantir la solubilité et la stabilité pharmaceutique du principe actif mais également pour garantir son absorption et son efficacité pharmacologique. Une variation importante du pH dans une formulation pharmaceutique ou une perfusion de médicament peut impacter l'état d'ionisation d'un principe actif qui peut se manifester par une modification de son état physique (précipitation), un risque pour le patient et une diminution de l'effet thérapeutique (1).

Dans les USIN, certains nouveau-nés sont mis sous lampe de photothérapie pour prévenir le risque d'ictère nucléaire lorsque leur bilirubinémie est trop élevée. La stabilité physico-chimique de certains médicaments peut être compromise en cas d'exposition à la lumière du jour et par conséquent aux lampes de photothérapie. Afin de maintenir la stabilité chimique et garantir l'efficacité pharmacologique de ces médicaments photosensibles, ceux-ci sont conditionnés dans des seringues teintées conçues pour protéger les solutions des rayons ultraviolets (UV) et des rayons de longueurs d'ondes entre 400 et 700 nm.

Cette étude avait pour objectif d'évaluer le pH des solutions de morphine 10 et 100 µg/ml diluées dans de l'EPPI et de glucose 10% conditionnées dans des seringues en polypropylène transparentes et teintées.

Méthode

Des solutions de morphine à 10 et 100 µg/ml diluées avec de l'EPPI (Bichsel, Interlaken, Suisse, n° lot 1310215) ont été préparées à partir d'ampoules de morphine hydrochlorure à 2 mg/2 ml (Sintetica, Mendrisio, Suisse, n° lot 14189) et 10 mg/ml (Sintetica, Mendrisio, Suisse, lot 14286) respectivement. Ces ampoules de morphine sont exemptes d'agent conservateur et de tampon.

Les solutions de morphine à 10 et 100 µg/ml ainsi que le glucose 10% (B. Braun, Crissier, Suisse, n° lot 14063413) ont été conditionnés en triplicat dans des seringues transparentes (STR) (Omnifix® Luer Lock Solo 50 ml, référence 4617509F, B. Braun, lot 15C1882010) et des seringues teintées (STE). Les STE provenaient de deux fabricants différents, fabricant 1 (STE1) (BD™ Perfusion 50 ml, référence 300138, Becton Dickinson, lot 1301114) et fabricant 2 (STE2) (Original Perfusor® 50 ml, référence 8728861F-06, B. Braun, lot 14G1882003).

Les seringues ont été stockées dans une enceinte climatique (Climatic Test Cabinet RUMED series, Rubarth Apparate, Laatzen, Allemagne) qui simule les conditions de l'USIN (lumière jour, $30 \pm 2^\circ\text{C}$, humidité relative $65 \pm 5\%$) toute la durée de l'étude. Le pH des solutions conditionnées dans STR, STE1 et STE2 a été mesuré immédiatement après la préparation (T0) puis après 24 h et 72 h avec un pH-mètre (Mettler-Toledo meter SevenMulti, Mettler-Toledo, Greifensee, Suisse) calibré préalablement avec une solution tampon de référence à pH 4.01 (Solution tampon technique pH 4.01, Mettler-Toledo, Analytical, Schwerzenbach, Suisse, lot1A195H).

Des analyses spectrophotométriques qualitatives complémentaires des solutions de glucose 10% et d'EPPI (diluants utilisés pour la préparation des solutions de morphine à 10 et 100 µg/ml) après avoir été conditionnées dans STR, STE1 et STE2 ont été faites en mode balayage « *full scan* » aux longueurs d'onde allant de 200 nm à 800 nm pour les différents temps d'analyse au moyen d'un spectrophotomètre ultraviolet-visible (UV-VIS) (Cary 50 Bio UV-Visible spectrophotometer, Agilent Technologies, Bâle, Suisse) équipé d'un logiciel de scan (CaryWin UV Scan application, version 5.0.0.999, Agilent Technologies, Bâle, Suisse).

Résultats

Le pH des solutions de morphine 10 et 100 µg/ml à T0 après conditionnement dans les seringues est le même pour les trois conditions de stockage. À T0, le pH moyen des solutions de morphine 10 et 100 µg/ml est respectivement de 4.02 ± 0.05 et 3.94 ± 0.02 .

Après 24 h et 72 h, les pH moyen des solutions de morphine 10 et 100 µg/ml conditionnées dans STR et STE2 restent assez proches et ne varient pas significativement de T0. Par contre, le pH moyen des solutions de morphine 10 et 100 µg/ml conditionnées dans STE1 passe respectivement de 4.12 ± 0.04 (T0) à 4.38 ± 0.05 (24 h) puis 4.82 ± 0.07 (72 h) et de 3.98 ± 0.04 (T0) à 4.54 ± 0.13 (24 h) puis 5.56 ± 0.11 (72 h). La variation du pH des solutions de morphine 10 et 100 µg/ml après stockage dans STR, STE1 et STE2 est décrite au tableau 1 et illustrée aux figures 1 et 2 respectivement.

À T0, le pH moyen des solutions de glucose 10% est similaire après conditionnement dans STR et STE2 (4.05 ± 0.01 et 4.09 ± 0.02 , respectivement). Par contre, il est plus haut pour STE1. Par rapport à T0, le pH des solutions de glucose 10% reste stable dans STR et STE2 à 24 h et 72 h. Il augmente de manière très marquée dans STE1, passant de 4.23 ± 0.08 (T0) à 6.12 ± 0.08 (72 h). La variation du pH des solutions de glucose 10% dans STR, STE1 et STE2 est décrite dans le tableau 1 et illustrée à la figure 3.

Tableau 1 : Variation du pH des solutions de morphine 10 et 100 µg/ml diluées dans de l'EPPI et glucose 10% conditionnés dans STR, STE1 et STE2.

Temps [h]	pH ± DS								
	0			24			72		
Solution	STR	STE1	STE2	STR	STE1	STE2	STR	STE1	STE2
Morphine 10 µg/ml	4.02 ± 0.05	4.12 ± 0.04	3.93 ± 0.05	4.06 ± 0.02	4.38 ± 0.05	3.99 ± 0.01	4.08 ± 0.02	4.82 ± 0.07	3.98 ± 0.01
Morphine 100 µg/ml	3.90 ± 0.02	3.98 ± 0.04	3.95 ± 0.01	3.95 ± 0.03	4.54 ± 0.13	3.99 ± 0.03	3.98 ± 0.05	5.56 ± 0.11	3.99 ± 0.02
Glucose 10%	4.05 ± 0.01	4.23 ± 0.08	4.09 ± 0.02	4.10 ± 0.02	4.92 ± 0.02	4.13 ± 0.01	4.10 ± 0.02	6.12 ± 0.08	4.14 ± 0.02

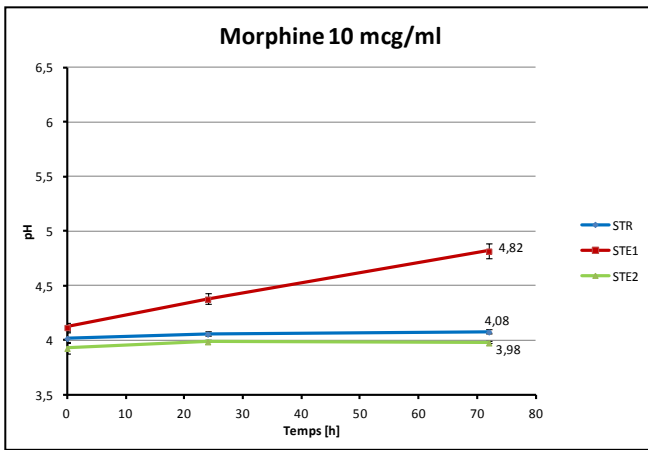


Figure 1 : Variation du pH des solutions de morphine 10 µg/ml diluées dans de l'EPPI et conditionnées dans STR, STE1 et STE2.

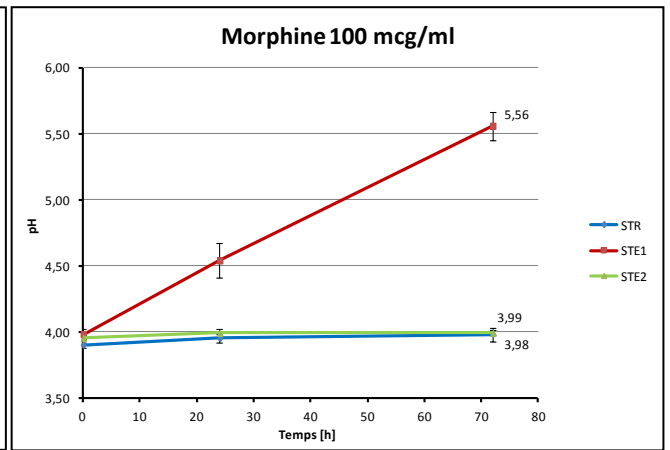


Figure 2 : Variation du pH des solutions de morphine 100 µg/ml diluées dans de l'EPPI et conditionnées dans STR, STE1 et STE2.

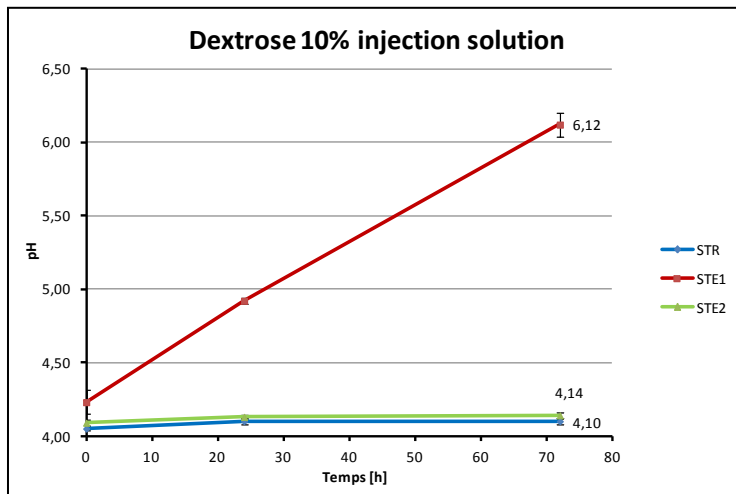


Figure 3 : Variation du pH des solutions de glucose 10% conditionnées dans STR, STE1 et STE2.

Les spectres UV-VIS des solutions de glucose 10% et d'EPPI conditionnées dans STR et STE2 sont identiques à T0, 24 h et 72 h.

Les spectres des solutions de glucose 10% conditionnées dans les STE1 révèlent l'apparition de deux pics à 246 nm et 272 nm à 24 h qui n'étaient pas présents à T0 et qui augmentent au cours du temps (cf. Figures 4, 5 et 6).

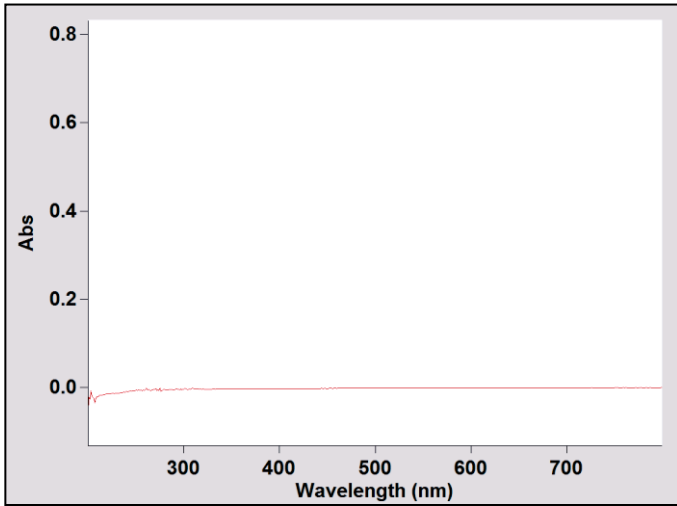


Figure 4 : Spectre UV-VIS glucose 10% conditionné dans STE1 à T0

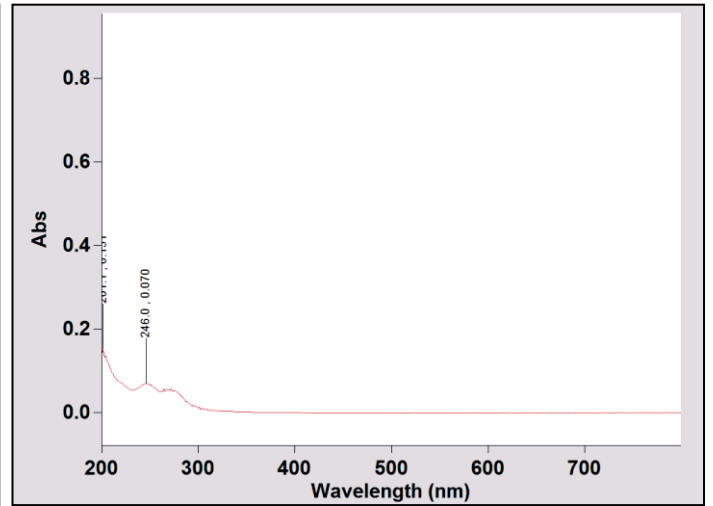


Figure 5 : Spectre UV-VIS glucose 10% conditionné dans STE1 à 24 h

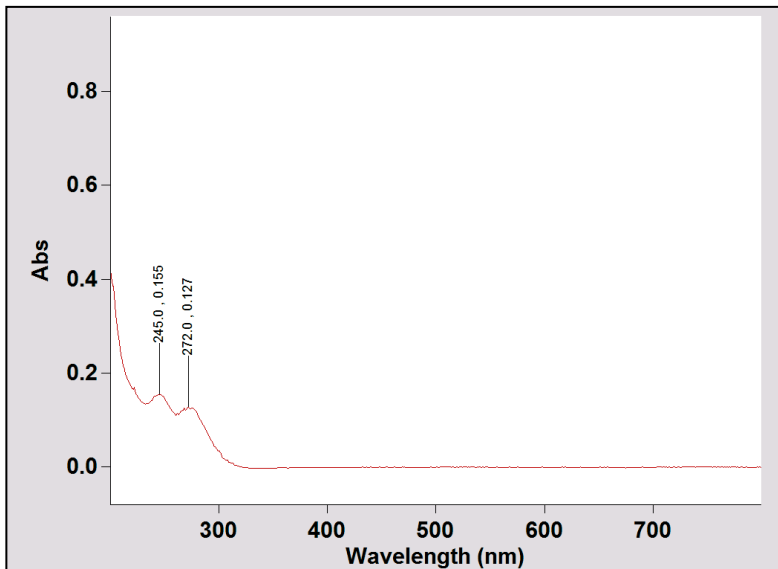


Figure 6 : Spectre UV-VIS glucose 10% conditionné dans STE1 à 72 h

Un dosage complémentaire des solutions de glucose 10% conditionnées dans STE1 a été effectué à T0 et 72 h par le laboratoire de chimie clinique de l'hôpital, en vue de mesurer une possible perte de glucose au cours du temps. Les concentrations de glucose mesurées dans les seringues STE1 à 72 h étaient les mêmes que celles mesurées à T0.

Les spectres des solutions d'EPPI conditionnées dans les STE1 révèlent l'apparition d'un pic à 246 nm à 24 h qui n'était pas présent à T0 et qui augmente au cours du temps (cf. Figures 7, 8 et 9).

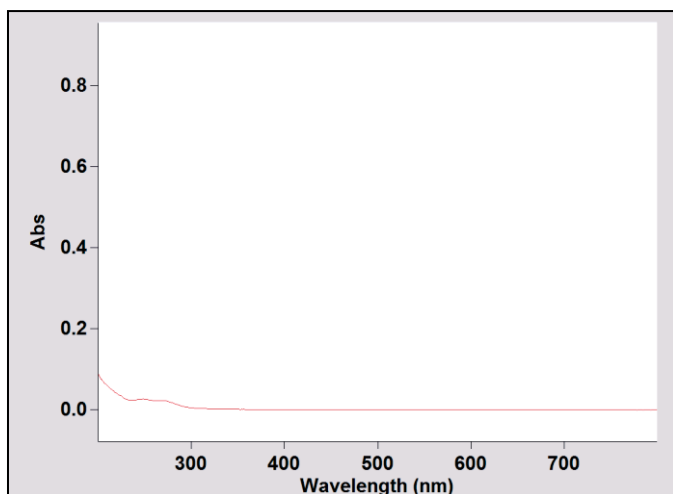


Figure 7 : Spectre UV-VIS EPPI conditionnée dans STE1 à T0

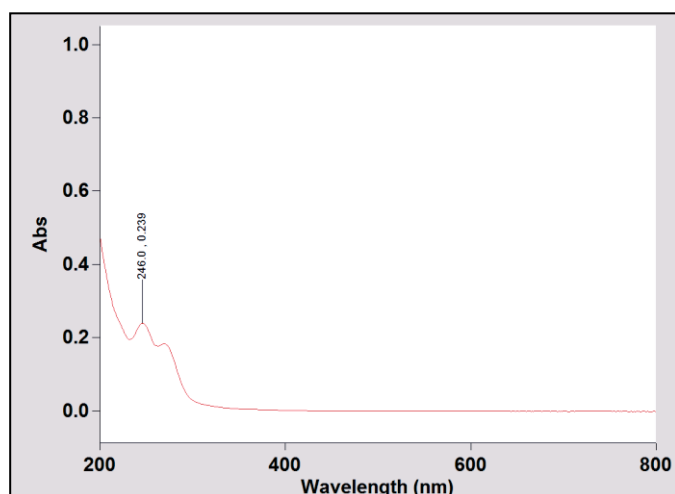


Figure 8 : Spectre UV-VIS EPPI conditionnée dans STE1 à 24 h

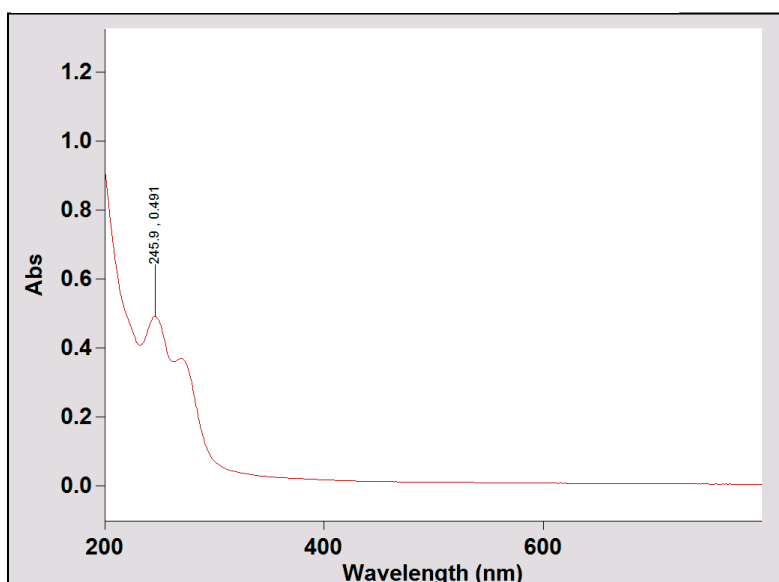


Figure 8 : Spectre UV-VIS EPPI conditionnée dans STE1 à 72 h

Le pH des solutions de glucose 10% et de morphine 10 et 100 µg/ml diluées dans l'EPPI varie de manière très importante dans les STE1 alors qu'il ne varie très peu, voire pas du tout dans STR et STE2.

Les analyses spectrophotométriques à T0, 24 h et 72 h des solutions de glucose 10% et d'EPPI conditionnées dans STR, STE1 et STE2 ont mis en évidence l'apparition à 24 h de deux pics à 246 nm et 272 nm dans les solutions de glucose 10% et d'un pic à 246 nm dans l'EPPI conditionnés dans STE1. L'amplitude de l'absorption des pics augmente avec le temps. L'absence de pic à T0 dans les solutions de glucose 10% et l'apparition après 24 h

suggère la formation de produits de dégradation ou la présence de composés extractibles ou pouvant diffuser de la seringue dans la solution. Le dosage des solutions de glucose 10% a révélé une concentration de glucose à 24 h et 72 h identique à la concentration initiale. Par ailleurs, le 5-hydroxyméthylfurfural, principal produit de dégradation du glucose, détectable par spectrophotométrie UV-VIS à la longueur d'onde de 284 nm (2), n'a pas été observé dans les analyses spectrophotométriques à T0, 24 h et 72 h. Compte tenu ces observations, la formation d'un produit de dégradation dans les solutions de glucose 10% est peu probable.

Un phénomène d'extraction de composants de la seringue est une hypothèse possible mais qui à notre connaissance n'a pas encore été décrit avec des solutions comme l'EPPI ou le glucose 10%. Les phénomènes de diffusion ou de migration des plastifiants ou des colorants contenus dans les dispositifs médicaux ont déjà fait l'objet de publications et de recommandations (3, 4). Ce problème a également été décrit avec l'huile de silicone contenu dans la seringue nécessaire à la lubrification du piston (5).

Bien que la grande majorité des seringues intraveineuses soient constituées de polyéthylène comme matériaux principal, la liste des composants varie selon qu'il s'agisse de seringues teintées ou transparentes mais aussi selon les fabricants. Les phtalates sont des produits qui sont passablement utilisés dans l'industrie du plastique. Parmi ces phtalates, le di(2-ethylhexyl)phtalate (DEHP) est le plus utilisé dans la composition des dispositifs médicaux principalement pour en améliorer leur souplesse. Ce produit qui présente une grande affinité pour les milieux lipophiles ou basique est connu pour son habilité à migrer facilement hors de la structure plastique du dispositif médical dans lequel il est contenu vers les solutions médicamenteuses telles que les lipides ou autre solution basique et le sang (4). Ces dernières années, la présence de phtalates dans les dispositifs médicaux a fait l'objet de préoccupation croissante de par leurs effets sur la santé à long terme, particulièrement sur la fertilité (6). L'impact de ces composants sur la santé des nouveau-nés exposés à moyen et long terme reste à ce jour encore peu étudié et par conséquent mal connu.

Malgré que les solutions étudiées sont exemptes d'agent tampon, cette importante variation du pH après conditionnement dans STE1 est difficile à expliquer. Ce phénomène peut s'avérer un problème pour les solutions de médicaments photosensibles non tamponnées administrées en continu sur plusieurs jours et qui seraient stables uniquement à des pH inférieurs à 5. Nos résultats préliminaires laissent supposer la possibilité d'un phénomène de diffusion d'un ou de plusieurs composants de la seringue dans les solutions de glucose 10% et de morphine qui expliquerait cette augmentation du pH.

Dans l'attente d'analyses plus sensibles permettant d'identifier les potentielles substances et par conséquent de déterminer l'innocuité ou non des solutions, les STE2 devraient être utilisées à la place des STE1.

Conclusion

Le pH de solutions identiques varie différemment en fonction du modèle de seringue utilisé pour leur conditionnement. Le pH des solutions conditionnées dans STE1 augmente de manière importante. Cette augmentation du pH est difficile à expliquer sur la base des analyses préliminaires réalisées dans le cadre de cette étude. Ce phénomène peut s'avérer un problème pour les solutions de médicaments photosensibles stables uniquement à des pH inférieurs à 5. L'utilisation des STE1 pour ces médicaments devrait être contre-indiquée. Par ailleurs, la présence de deux pics dans les spectres UV-VIS laisse entrevoir l'apparition de substances qui, pour l'heure actuelle, n'ont pas été identifiées et par conséquent les conséquences d'une exposition chez le nouveau-né ne peuvent pas être déterminées.

Références

1. Bergstrom CA, Luthman K, Artursson P. *Accuracy of calculated pH-dependent aqueous drug solubility*. Eur J Pharm Sci. 2004;22(5):387-98.
2. Pharmacopée Helvétique 11.0/CH 123. *Solution pour perfusion de glucose à 50 g/L*. Page 203.
3. Li M, Forest JM, Coursol C, Leclair G. *Stability of cyclosporine solutions stored in polypropylene-polyolefin bags and polypropylene syringes*. Am J Health Syst Pharm. 2011;68(17):1646-50.
4. Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (afssaps). *Recommandations portant sur les phtalates dans les dispositifs médicaux*. http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/a71e772b5eccc88a7162758b5375e1bf.pdf. (consulté le 25.05.2017)
5. Mattiuzzo M, F-CC, Bouchoud L., Sadeghipour F., Pfister R., Rimensberger P., Bonnabry P. *Occlusion alarms during administration of lipid emulsion with vitamins in neonates: in vitro evaluation*. http://pharmacie.hug-ge.ch/rd/posters/eahp11_mmat.pdf. (consulté le 25.05.2017)
6. Fischer CJ, Bickle Graz M, Muehlethaler V, Palmero D, Tolsa JF. *Phthalates in the NICU: is it safe?* J Paediatr Child Health. 2013;49(9):E413-9.

Chapitre IV

Conclusion et perspectives

4.1 Conclusion

De ce travail de thèse portant sur l'amélioration du processus médicamenteux dans le service de néonatalogie du CHUV, plusieurs études ont été réalisées dans le but d'apporter des améliorations aux différentes étapes du processus et les éléments suivants ont pu être établis :

- Les erreurs médicamenteuses déclarées par les collaborateurs du Service de Néonatalogie proviennent majoritairement du secteur des soins intensifs et concernent principalement les étapes de préparation et d'administration des médicaments. Les erreurs à l'étape de prescription sont moins déclarées notamment parce que les médecins reportent moins les événements critiques indésirables.
- La méthode de déclaration volontaire anonyme sous-estime de manière importante la fréquence réelle des erreurs médicamenteuses. Le risque d'erreur médicamenteuse augmente si le nombre de médicaments prescrits augmente et les prématurés <32 semaines d'âge gestationnel sont sujets à plus de risques d'erreurs médicamenteuses que le reste des nouveau-nés.
- La qualité des prescriptions a pu être améliorée et le nombre d'erreurs diminué au moyen d'une feuille de prescription papier préformatée accompagnée d'un cours éducatif.
- L'élaboration d'un tableau avec les stabilités à 48 heures des principaux médicaments administrés en i.v. continu aux concentrations utilisées dans le Service de Néonatalogie. Celui-ci a été fait à partir des résultats d'études de stabilité physico-chimiques des solutions d'alprostadil et de morphine et des données disponibles dans la littérature. Ce travail apporte de nombreux avantages dans l'organisation des soins et améliore la sécurité des patients.
- Le pH de solutions identiques varie en fonction de leur conditionnement. Cette modification du pH peut compromettre la stabilité des médicaments, l'efficacité du traitement et engendrer des risques pour les patients.

La première partie de ce travail de thèse qui a consisté à évaluer rétrospectivement et prospectivement les erreurs médicamenteuses a permis de révéler l'étendue de ces erreurs dans le Service de Néonatalogie et de positionner ce problème comme la principale cause d'événements iatrogènes dans ce service. Cette évaluation a permis de confirmer l'omniprésence des erreurs médicamenteuses dans le Service de Néonatalogie mais de manière plus importante dans l'USIN. Nous avons aussi pu constater que les erreurs de

prescription étaient très peu déclarées par les collaborateurs du Service, alors que ces erreurs étaient les plus fréquentes dans l'étude observationnelle prospective. Les principaux types d'erreurs observées dans ces études préliminaires comprenaient les prescriptions incomplètes ou ambiguës, les erreurs de nom de médicaments, de dose, les omissions, les erreurs de débit et d'heure d'administration. Nous avons aussi pu confirmer la nature multifactorielle des erreurs. Les principaux facteurs contributifs observés comprenaient le manque de recommandations et de structures claires dans la manière de prescrire qui se traduit par un taux important de prescriptions incomplètes et ambiguës, le manque de concentration, l'inattention ainsi que le défaut de connaissances aux étapes de calculs et lors du réglage du débit sur les pousse-seringues.

D'après nos observations et analyses multivariées, il ressort que les nouveau-nés très immatures et les polymédiqués sont davantage sujets aux erreurs. Ces patients devraient ainsi faire l'objet d'une plus grande vigilance lors de leur hospitalisation.

Dans la pratique, les médicaments les plus couramment prescrits sont aussi ceux qui sont les plus souvent impliqués dans les erreurs. Une attention particulière doit être portée principalement à l'égard des antibiotiques, des électrolytes et des antithrombotiques. Ces médicaments sont prescrits chez la quasi-totalité des patients hospitalisés. Compte tenu de leur marge thérapeutique étroite, les conséquences chez les patients peuvent être graves en cas d'erreur.

Sur la base de ces résultats, nous avons pu centrer nos mesures correctives sur les étapes sensibles du processus médicamenteux.

Nous avons tout d'abord agi au niveau de la prescription. Une nouvelle feuille de prescription papier pour l'USIN a été créée car l'ancienne était trop rudimentaire, laissant l'opportunité à la survenue de multiples erreurs de prescription.

La nouvelle feuille de prescription papier préformatée offre un cadre structuré pour la prescription des médicaments. Elle a été élaborée de manière multidisciplinaire en y incorporant les informations utiles aussi bien pour assister les médecins au moment de prescrire, que les infirmiers pour les étapes de préparation et d'administration. Notre étude prospective visant à évaluer la qualité des prescriptions et la survenue des erreurs de prescription avant et après l'introduction de la nouvelle feuille de prescription, accompagnée d'un cours théorique éducatif sur les bonnes pratiques de prescription et une sensibilisation aux erreurs médicamenteuses, a démontré une diminution significative des erreurs de

prescription après l'introduction de ces mesures. Par ailleurs, nous avons aussi constaté une augmentation de la complétude des ordres médicaux et une diminution du nombre de prescriptions ambiguës. Ces mesures peu coûteuses et relativement simples à mettre en place dans une unité de soins s'avèrent une alternative intéressante pour les hôpitaux dont l'accès à la prescription informatisée reste difficile.

Les étapes de préparation et d'administration font partie des activités intégrantes des soignants durant leur journée de travail. Par ailleurs, ces tâches représentent dans les USIN une part très importante du temps infirmier. D'après notre analyse rétrospective des déclarations d'incidents, la préparation et l'administration étaient les deux étapes qui comptaient le plus grand nombre d'erreurs signalées par les soignants. Dans ce contexte, la validation de la stabilité des principaux médicaments administrés en i.v. continu au-delà de 24 heures présente de nombreux avantages. Cette mesure permet de réduire le nombre de perfusions quotidiennes préparées par les infirmiers et, par conséquent, les administrations qui y sont associées. Étant donné qu'il y a moins de préparations et d'administrations, le risque d'erreurs à ces étapes est statistiquement diminué. La prolongation des durées d'administration implique moins de manipulations au niveau des voies d'accès et des lignes de perfusion du patient ce qui diminue les risques d'infection. Le temps nécessaire à la préparation et à l'administration des perfusions peut être réassigné aux soins du patient. Finalement, cette mesure permet de diminuer la consommation des médicaments et des déchets dus aux emballages non adaptés à la population néonatale. Elle impacte ainsi les coûts du Service.

Durant ce travail de thèse, nous avons constaté de manière fortuite que le pH de différentes solutions de médicaments et de solutions simples telles que l'eau pour injectable ou du glucose 10% variaient de manière distincte selon le type de seringue dans laquelle elles étaient conditionnées. Nous avons mis en évidence une modification très marquée du pH des solutions conditionnées dans les seringues teintées provenant du fabricant Becton-Dickinson. Cet effet peut représenter un problème pour les médicaments photosensibles stables uniquement dans un intervalle de pH réduit et qui sont administrés en continu sur plusieurs jours. Plus inquiétant que la modification significative du pH des solutions testées, les analyses spectrophotométriques UV-VIS réalisées sur des solutions de glucose 10% et d'eau pour injection qui ont été conditionnées dans ces seringues ont révélé la présence de pics après 24 heures de stockage. Dans l'attente d'analyses plus sensibles permettant d'identifier les potentielles substances et par conséquent de déterminer l'innocuité ou non des solutions, l'emploi de ces seringues devrait être suspendu.

4.2 Perspectives

A l'issue de ce travail de thèse, sur la base des différentes études qui ont été réalisées et des résultats obtenus, de nombreuses perspectives ont pu être définies.

4.2.1 Prescription informatisée

Au début de ce travail de thèse, l'objectif était, entre autres, d'élaborer une feuille de prescription informatisée propre au Service de Néonatalogie. Ce plan n'a finalement pas été réalisé car un projet d'ampleur plus importante - l'informatisation de la prescription dans l'ensemble de l'hôpital - était en voie d'être lancé. En 2017, le Service de Néonatalogie du CHUV ne dispose toujours pas de prescription informatisée. Son implémentation est cependant prévue pour 2018. Les attentes de cet outil de prescription informatisée sont grandes, ceci que ce soit du point de vue de l'amélioration de la qualité des prescriptions, au niveau de la diminution des erreurs ainsi que pour la sécurité des patients. Les études qui ont évalué l'impact des systèmes de prescriptions informatisées dans les environnements de soins néonataux sont rares. Une telle étude pourrait être réalisée dans le Service de Néonatalogie du CHUV. Elle permettrait ainsi d'évaluer l'efficacité d'un tel système, en sachant que celui-ci est aussi générateur de nouvelles erreurs, telles que la sélection du mauvais médicament, du mauvais dosage, retarder l'administration de médicaments temps-dépendant ou augmenter le temps médical et infirmier dédié aux tâches informatiques au détriment du temps passé auprès du patient (1-3).

4.2.2 Evaluation de la fréquence des erreurs de préparation et d'administration avant et après la mise en place des perfusions continues sur 48 heures.

Le passage à une administration des perfusions des médicaments de 24 à 48 heures implique moins de préparations et d'administrations pour les soignants. En effet, les perfusions ne seraient plus préparées quotidiennement mais tous les deux jours, réduisant ainsi de moitié le nombre de calculs, de prélèvements, de dilutions et de réglages des débits sur les pousse-seringues. Ce changement de pratique suppose un risque d'erreurs de préparation et d'administration théoriquement plus faible car ces actes sont fréquemment

source d'erreurs dans le service. Cette hypothèse pourrait être confirmée au moyen d'une étude prospective cas-contrôle comprenant un groupe avec changement des perfusions aux 24 heures et un deuxième groupe avec changement des perfusions aux 48 heures. Le nombre d'erreurs entre les deux groupes serait évalué au moyen des déclarations d'incidents des soignants dans RECI.

4.2.3 Evaluation pharmacoéconomique des perfusions de médicaments sur 48 heures

Les aspects économiques, bien que secondaires dans la prise en charge hospitalière des patients, reste toutefois une variable très importante aux yeux de la direction des Services de soins et de l'hôpital. Une bonne gestion économique passe par la maîtrise des coûts des médicaments. Celle-ci est indispensable pour le bon fonctionnement de tout établissement de soins. La loi du marché, fixée par les sociétés pharmaceutiques, se traduit par la commercialisation de médicaments avec des concentrations et des conditionnements conçus pour la population adulte. Devant cette conjoncture, de nombreux gaspillages de médicaments ont lieu dans les USIN.

La prolongation des durées d'administration des perfusions de médicament au-delà de 24 heures présente l'avantage d'optimiser l'emploi de ces médicaments qui, auparavant, étaient jetés avant même d'être totalement utilisés. L'impact de cette mesure sous l'angle économique serait une étude intéressante à mettre en place, cela d'autant plus, qu'à notre connaissance, aucune étude ayant traité ce sujet dans un environnement néonatal n'a été publiée à ce jour.

4.2.4 Compléter les données de stabilité des perfusions des médicaments administrés en continu sur 48 heures

Dans ce travail, nous avons élaboré un tableau avec les données de stabilité physico-chimique des principaux médicaments utilisés dans le Service de Néonatalogie du CHUV. Ce tableau a été réalisé à partir de données disponibles dans la littérature et celles obtenues après avoir effectué des études de stabilité pour la morphine et l'alprostadil. Les données de stabilité des médicaments disponibles dans la littérature pour les concentrations néonatales restent peu documentées. Ce manque de données pour certains médicaments nous

contraint, pour un intervalle de poids de patients, à administrer les médicaments sur 24 heures. Pour compléter et finaliser ce projet et s'agissant des médicaments pour lesquels des données ne sont pas disponibles, il convient, d'effectuer des études pour déterminer leur stabilité aux concentrations néonatales.

4.2.5 Standardisation des concentrations de médicaments, CIVAS et implémentation de code-barres pour diminuer les erreurs de préparation et d'administration

La préparation des médicaments sur la base de concentrations standards est recommandée par certaines associations (4) car elle permet de diminuer les erreurs aux étapes de préparation et d'administration (5). Cette pratique n'est actuellement pas appliquée dans le Service de Néonatalogie du CHUV. Une évaluation de la mise en place de cette méthode dans le Service de Néonatalogie mériterait d'être étudiée. Après l'implémentation des concentrations standardisées des médicaments, une deuxième étape intéressante consisterait à développer des préparations prêtes à l'emploi de médicaments à des concentrations préalablement définies dans le service. Cette mesure présente le grand avantage de supprimer les étapes de calculs, de dilutions et de manipulation par les soignants qui se traduit par un gain de sécurité et de temps.

Des erreurs d'administration dues à des confusions de nutriments parentéraux ont été observées dans le Service de Néonatalogie du CHUV. Ces erreurs pourraient être évitées grâce à l'implémentation de code-barres.

4.2.6 Evaluation de la continuité des soins des nouveau-nés

Ce travail s'est focalisé sur les étapes du processus médicamenteux identifiées comme les plus sensibles dans le Service de Néonatalogie du CHUV, comprenant la prescription, la préparation et l'administration. Le suivi et la continuité des soins du nouveau-né n'ont pas été évalués dans ce travail. Or bien que les erreurs médicamenteuses aux interfaces des soins, à la sortie de l'hôpital lors d'un retour à domicile ou de transfert dans un autre centre sont fréquentes, elles restent peu étudiées dans la population néonatale (6). Il serait intéressant d'évaluer la prise en charge des nouveau-nés lorsqu'ils quittent le Service de Néonatalogie du CHUV, la qualité des informations transmises aux parents relatives aux

traitements médicamenteux de leur enfant et leur compréhension lors du retour à domicile, ainsi que la qualité des informations médicales et médicamenteuses transmises aux différents hôpitaux partenaires lors d'un transfert de patient. Ce projet pourrait être intégré dans le cadre d'une étude multi-sites au sein du réseau périnatal romand.

4.2.7 Identification des produits relargués par les dispositifs médicaux

Les nouveau-nés sont par nature une population extrêmement fragile. Dans l'environnement hospitalier, ils peuvent être exposés aux risques de toxicité inhérents aux médicaments mais également aux erreurs médicamenteuses. À côté de ces dangers, d'autres moins connus de la population générale mais dont les effets délétères pour la santé sont bien établis, menacent les nouveau-nés. Cette dernière décennie, les effets nocifs pour la santé d'un certain nombre de composants, tels que les phtalates, bisphénol A, conservateurs ou encore certains colorants alimentaires ont fait l'objet de communications dans la presse. La législation relative aux préparations pharmaceutiques définit les concentrations maximales tolérées des excipients connus pour avoir des effets nocifs pour la santé. La réglementation des dispositifs médicaux n'étant pas aussi stricte que celle des produits thérapeutiques, la présence d'agents nocifs dans la composition des dispositifs médicaux reste malheureusement possible.

Les interactions entre les préparations pharmaceutiques et leur contenant primaire ou secondaire (seringue, tubulure, poche, ...) est un domaine qui reste encore trop peu étudié à ce jour. Nous n'avons pas pu expliquer la raison de la variation du pH des solutions conditionnées dans l'un des modèles de seringues évalués ainsi que l'apparition d'une éventuelle substance au cours du temps. Les perspectives d'études consisteraient à analyser les solutions conditionnées dans les seringues teintées Becton-Dickinson avec une méthode analytique plus sensible, telle que la spectrométrie de masse, en vue d'identifier et de quantifier les éventuelles substances pouvant être relarguées. Les interactions entre les dispositifs médicaux et les médicaments et leurs impacts sur la santé des nouveau-nés sont peu étudiées à ce jour. Or nous avons constaté que ces interactions sont présentes dans la pratique quotidienne et mériteraient d'être étudiées davantage.

4.3 Références

1. Chedoe I, Molendijk HA, Dittrich ST, Jansman FG, Harting JW, Brouwers JR, et al. *Incidence and nature of medication errors in neonatal intensive care with strategies to improve safety: a review of the current literature*. Drug Saf. 2007;30(6):503-13.
2. Han YY, Carcillo JA, Venkataraman ST, Clark RS, Watson RS, Nguyen TC, et al. *Unexpected increased mortality after implementation of a commercially sold computerized physician order entry system*. Pediatrics. 2005;116(6):1506-12.
3. Walsh KE, Adams WG, Bauchner H, Vinci RJ, Chessare JB, Cooper MR, et al. *Medication errors related to computerized order entry for children*. Pediatrics. 2006;118(5):1872-9.
4. Institute of Safe Medication Practices. *Standard Concentrations of Neonatal Drug Infusions*. <https://www.ismp.org/Tools/PediatricConcentrations.pdf>. (consulté le 01.06.2017)
5. Larsen GY, Parker HB, Cash J, O'Connell M, Grant MC. *Standard drug concentrations and smart-pump technology reduce continuous-medication-infusion errors in pediatric patients*. Pediatrics. 2005;116(1):e21-5.
6. Solanki R, Mondal N, Mahalakshmy T, Bhat V. *Medication errors by caregivers at home in neonates discharged from the neonatal intensive care unit*. Arch Dis Child. 2017.

Annexes

Table des annexes

Annexe 1 : Etudes ayant évalué la fréquence des erreurs médicamenteuses et les événements indésirables médicamenteux dans les unités de soins intensifs néonatales.....	203
Annexe 2 : Stabilités physico-chimiques sur 48 h des principaux médicaments administrés en intraveineux continu dans le service de néonatalogie du CHUV.....	217
Annexe 3 : Base de données développée pour l'étude prospective pour l'introduction des données d'observation.....	219
Annexe 4 : Exemples d'ancienne et de nouvelle feuille de prescription du service de néonatalogie du CHUV.....	221
Annexe 5 : Protocole de recherche étude d'évaluation de l'introduction d'une feuille de prescription préformatée accompagnée d'un cours éducatif pour diminuer les erreurs de prescription chez le nouveau-né.....	223

Annexe 1 : Études ayant évalué la fréquence des erreurs médicamenteuses et les événements indésirables médicamenteux dans les unités de soins intensifs néonatales.

Recherche articles dans Pubmed mesh [medication errors] & [newborn], langues : anglais, espagnol et français						
Auteurs, année	Pays	Setting	Méthode de détection des EMs	Intervention	Outcomes primaires	Résultats
Sakuma M. et al. (1) 2014	Japon	NICU PICU Urgences pédiatriques Médecine pédiatrie	Analyse de dossiers Déclaration d'incidents	Non	Fréquence des EM et EIM	<ul style="list-style-type: none"> 1'189 patients, 12'691 journées-patient 480 EIM et 826 EM au total 11.1 EIM/1000 journées-patient NNé 33.8 EM/1000 journées-patient NNé 4% des EIM étaient fatals ou mettaient en jeu le pronostic vital du patient, 23% sérieux et 73% significatifs. 8% des EIM ou 4% des EM étaient évitables 91% prescription, 0% transcription, 0.1% dispensation, 4% administration et 5% suivi.
Rashed A.N. et al. (2)	Hong Kong	Patients 0-18 ans 7 hôpitaux NICU PICU Médecine pédiatrie	Analyse de dossiers	Non	Fréquence des EIM	<ul style="list-style-type: none"> 329 patients, 82 EIM Incidence EIM : 25.7% NICU Erreurs de dose 42.7%, erreurs médicament 23.3%. EfIM : 13.4% (patients totaux) Anti-infectieux systémiques 23.1%, SNC 22.6%, tractus digestif et métabolisme 18.4%, système respiratoire 9.2% EIM mineurs 51.2%, moyen 48.8% EIM évitables : 96.2% NICU
Rashed A.N. et al. (3)	Royaume-Uni (R-U) Arabie Saoudite (AS)	2 hôpitaux Patients 0-18 ans NICU PICU Médecine pédiatrie	Analyse de dossiers	Non	Fréquence des EIM	<ul style="list-style-type: none"> 737 patients, 478 EIM Incidence EIM : 37.8% NICU AS, 48.0% NICU R-U. Erreurs de dose 54%, erreurs médicament 18.3% EfIM : 14% (patients totaux) Anti-infectieux systémiques 39.5%, tractus digestif et métabolisme 22.4%, SNC 14.2% EIM mineurs 72.2%, moyen 27%, sévère 0.8% EIM évitables 80.3% (patients totaux)
Stavroudis T.A. et al. (4)	USA	NICU Données MEDMARX provenant de 163 établissements de	Déclarations spontanées anonymes	Non	Incidence EM	<ul style="list-style-type: none"> 6749 EM EM potentielles 7%, 24% EM n'ont pas atteint le patient (near-miss), 72% EM n'ont pas généré de lésion, 4% EM ont généré des lésions sévères, 0.4% EM ont été fatales Administration 48.2%, transcription 18.4%, prescription 13.9%, dispensation 11.8%, suivi 1.4% Erreur dose 26.9%, omission 18.6%, erreur heure

	santé							<ul style="list-style-type: none"> administration 17.6% Facteur humain 68.4%, mauvaise communication 14.4% Electrolytes et nutriments parentéraux 30.9%, anti-infectieux systémiques 29.3%, SNC 15.9%
Bandeira de Melo Escovedo Lerner R. et al. (5)	Brésil	NICU	ANALYSE DE DOSSIERS	Non	Non	Incidence et type EM	<ul style="list-style-type: none"> 73 patients 40 (55%) dossiers avec une EM ou plus EM représentent 84.2% des erreurs médicales observées Erreur de dose représentait 11.8% des EM totales 	
Raju T. K. et al. (6)	USA	NICU PICU	Étude prospective Rapport d'incident volontaire	Non	Non	Fréquence des EM et EIM	<ul style="list-style-type: none"> 2147 patients 315 EM, 14.7 EM/100 admissions, 0.8 EM/100 journées-patient 3.1 EIM/100 admissions EM sérieuses 10.5%, légères 10.2%, absence de lésion 79.4% EM prescription 2.9%, préparation-dispensation 29.6%, administration 60.3% Erreur heure administration 21.6%, erreur fréquence 13.7%, erreur dose 13.7%, médicament non prescrit 13.3%, erreur technique 13.0%, omission 12.4%, erreur préparation 8.4%, erreur voie administration 4.1% EM jour 40.3%, soir 31.1%, nuit 28.6% 	
Vincer M.J. et al. (7)	Canada	NICU	Étude prospective Déclarations spontanées	Non	Non	Fréquence et causes des EM	<ul style="list-style-type: none"> 23307 journées-patient 313 EM, 13.4 EM/1000 journées-patient EM administration 26.8%, prescription 16.3%, préparation 8.3%, transcription 8.3% EM jour 57%, nuit 43% Erreur dose 32.2%, erreur heure administration 16.6%, erreur réglage débit sur pousse-seringue 12.8% 	
Simpson J.H. et al. (8)	Royaume-Uni	NICU	Étude prospective Rapport d'incident volontaire	Programme d'enseignement aux infirmiers et médecins par un pharmacien, comprenant cours calcul et de gestion du risque, instruction sur les bonnes pratiques de prescription et introduction d'un formulaire médicamenteux NICU	EM avant et après intervention	<ul style="list-style-type: none"> 105 EM, 42.9% sérieuses, 53.3 légères Avant intervention : 24.1 EM/1000 journées d'activité néonatale Après intervention : 5.1 EM/1000 journées d'activité néonatale EM prescription 71% et administration 29% Erreur dose 35.2%, erreur fréquence 18.1%, prescription incomplète 13.3%, 		
Folli H.L. et al. (9)	USA	2 hôpitaux pédiatriques NICU PICU	ANALYSE DE DOSSIERS	Pharmacien clinicien vérifie les prescriptions	Fréquence EM prescription et EIM détectées par pharmacien clinicien	<ul style="list-style-type: none"> 57394 prescriptions hôpital A et 43628 hôpital B 281 EM hôpital A et 198 hôpital B ; 27.1% des EM totales sont dans les NICUs et 27.1% touchent les NNé Fréquence EM : 4.9 hôpital A et 4.5 hôpital B/1000 prescriptions, ou 1.4 hôpital A et 1.8 hôpital B/100 journées-patient, 0.82 EM/100 journées-patient aux NICUs Erreurs dose 82.0%, erreur médicament 5.6%, incompatibilité iv 2.7%, erreur voie 1.9% et interactions 1.9% 		

Ross L.M. et al. (10)	Royaume-Uni	Médecine pédiatrie	Étude rétrospective Rapport d'incident volontaire	<ul style="list-style-type: none"> • Double-contrôle de la dispensation des médicaments à la pharmacie • Formation intensive aux infirmiers pour l'administration de médicaments injectables • Passage à un système de déclaration des incidents non punitif 	Incidence et type EM avant et après les interventions	<ul style="list-style-type: none"> • 195 EM/662 admissions (0.15% admissions patients totaux), NICU 0.98% admissions • 22% des 195 EM ont touché les NNé • Anti-infectieux systémiques 44%, fluides et nutriments parentéraux 16.5%, anticancéreux 10.1%, inotropes 5.5%, morphine 4.6%, stéroïdes 4.6% • Erreur de dose 25.6%, erreur débit perfusion 15.8%, dose extra 13.8%, omission 12.3% • EM mineures 96% • L'introduction d'une directive du double-contrôle de la dispensation a réduit les déclarations EM dispensation de 9.8 à 6/an • Suppression caractère punitif des déclarations a permis d'augmenter les déclarations EM de 32.7 à 38/an
Suresh G. et al. (11)	USA	NICU 54 hôpitaux membres du Vermont Oxford Network	Rapports spontanés anonymes centralisés par internet	Non	Erreurs médicales, morbidité et mortalité Nombre et type de rapports	<ul style="list-style-type: none"> • 47.2% des 1'230 rapports incident concernent EM • EM administration 31.2%, dispensation 25%, prescription 16%, transcription 12% et suivi 1.4% • Facteurs contributifs : non respect directive protocoles 47%, inattention 27%, problèmes communication 22%, documentation déficiente 13%, distraction 12%, inexpérience 10%, erreur étiquetage 10%, absence travail d'équipe 9%.
Lehmann C.U. et al. (12)	USA	NICU	Analyse de dossiers	Programme informatique de calcul des doses nutriments parentéraux	Diminution des erreurs prescription nutrition parentérale avant et après l'intervention	<ul style="list-style-type: none"> • Avant intervention : EM prescription 10.8/100 prescriptions • Après intervention : EM prescription 1.2/100 prescriptions • Augmentation de la complétude des prescriptions de 1.7 à 2.3/100 prescriptions après intervention
Kaushal R. et al. (13)	USA	2 hôpitaux pédiatriques NICU PICU Médecine pédiatrie Chirurgie pédiatrie Oncologie	Etude prospective cohorte Analyse de dossiers Rapport d'incident volontaire	Non	EM EIM et EIM potentiels	<ul style="list-style-type: none"> • 616 EM/10'778 prescriptions (5.7%), 115 (1.1%) EIM évitables • 5.5 EM/100 prescriptions aux NICU • 20 EIM potentiels/100 admissions NNé totaux • 91 EM et 46 EIM potentiels/100 admissions de NNé aux NICU ; 50 EM et 9 EIM potentiels/100 admissions de NNé dans les autres unités de soins. • 2.8 EIM potentiels évitables/100 prescriptions NICU • EM prescription 74%, administration 13%, transcription 10%, dispensation 0.97%, suivi 0.65% • Erreur dose 28%, voie administration 18%, transcription 14%, erreur date 12%, erreur fréquence 9.4%

								<ul style="list-style-type: none"> • Anti-infectieux systémiques 20%, électrolytes et fluides 26%, antalgiques et sédatifs 16%, bronchodilatateurs 7,1% • Potentiel prévention EM : pharmacien clinicien 95%, CPOE 68%, enregistrement informatisé administration des médicaments 18% • 336 EM administration, 1719 administrations médicaments, 336 patients • Erreur heure 36%, erreur voie 19%, erreur dose 15%, extra dose 10%, erreur forme galénique 8%. Omission 5% • Médicaments système gastro-intestinale 36%, anti-infectieux systémiques 20%, SNC 9%, système hormonal 6%, cardiovasculaire 5%, système respiratoire 5% 	
Prot S. et al. (14)	France				Non	Observation directe non déguisée		Type et fréquence EM administration	<ul style="list-style-type: none"> • Avant intervention NICU : 3.1 EM perfusion/1000 doses (patients totaux) • 3.5 EM perfusion/1000 doses NICU • 0.66 erreurs préparation à la pharmacie/1000 doses et 0.41 erreurs 10x dose/1000 doses (patients totaux) • Après intervention NICU : 0.8 EM perfusion/1000 doses (patients totaux) (p<0.001) • 1.4 EM perfusion/1000 doses NICU • 0.16 erreurs préparation à la pharmacie/1000 doses et 0.08 erreurs 10x dose/1000 doses (patients totaux) • EM diminuent de 3.2 à 0.6/1000 journées-patient aux NICU après introduction CPOE. • Diminution des EM à toutes les étapes du processus médicamenteux (résultats non publiés) après introduction CPOE. • Diminution des coûts moyens d'hospitalisation/enfant et des durées moyennes de séjour après introduction CPOE.
Larsen G. Y. et al. (15)	USA				Restauration des concentrations standardisées et « <i>smart-pump</i> »	Etude rétrospective interventionnelle avant-après Rapport d'incident volontaire		EM de perfusion avant et après les interventions	<ul style="list-style-type: none"> • 104 (31%) prescriptions avec risque de surdosage 10x, représentant 25% des doses administrées. • 16 (4.8%) prescriptions avec risque de surdosage 100x, représentant 2.4% des doses administrées.
Myers T.F. et al. (16)	USA				CPOE modifié et adapté localement pour les besoins du NICU	Etude interventionnelle prospective Analyse dossiers prescriptions		EM prescription, transcription, préparation et administration avant et après intervention	<ul style="list-style-type: none"> • EM prescription dose gentamicine : avant CPOE 13%, après CPOE 0%.
Chappell K. et al. (17)	Royaume-Uni				Non	Observation direct des prescriptions		Proportion des prescriptions médicaments iv avec risque de surdosage 10x ou 100x	
Cordero L. et al. (18)	USA				CPOE	Etude interventionnelle rétrospective avant-après Analyse des dossiers		EM avant et après l'intervention	

				médicaux			
Carroll A.E. et al. (19)	USA		NICU	Analyse de dossiers	Non		<p>Proportion de divergences des prescriptions dans les dossiers médicaux</p> <ul style="list-style-type: none"> • Divergences dans 27.7% en lien avec médicaments • Omission dans la documentation de médicaments 18.2% • Erreurs de commission dans la documentation de médicaments 18.2%
Ligi I. et al. (20)	France		NICU	Rapports spontanés anonymes	Non		<p>Fréquence des événements iatrogènes</p> <ul style="list-style-type: none"> • 267 événements iatrogènes, 388 patients, 10'436 journées-patient • 25.6 événements iatrogènes/1000 journées-patient • 4.9 EM/100 admissions • Erreurs administration type d'erreur la plus fréquente (mauvaise programmation des pousse-seringues) avec surdosages 10x la dose • Médicaments sédatifs, cardiovasculaires, fluides et électrolytes les plus fréquemment impliqués dans les EM
Manias E. et al. (21)	Australie		1 hôpital pédiatrique NICU PICU Médecine pédiatrique Urgence pédiatrique	Etude rétrospective EM rapportée dans le système de déclaration volontaire internet de l'hôpital	Non		<p>Caractéristiques des EM déclarées dans un hôpital pédiatrique en Australie pour examiner les types, causes et facteurs contributifs</p> <ul style="list-style-type: none"> • 1.96 EM/100 admissions, 6.58 EM/1000 journées-patient (patients totaux) • 8.8% de la totalité des EM surviennent dans NICU.
Frey B. et al. (22)			NICU PICU				<ul style="list-style-type: none"> • 284 EM/an
Kazemi A. et al. (23)	Iran		Unité de soins néonatale avec 2 lits NICU	Etude prospective interventionnelle avant-après Analyse de dossiers	Introduction en deux étapes successives d'un CPOE et d'un système de soutien clinique d'aide à la prescription		<p>EM dose et de fréquence non-interceptées aux étapes de prescription et de retranscription avant et après l'introduction des interventions</p> <ul style="list-style-type: none"> • Avant intervention : 876 EM prescription/1'688 journées de traitement (52%); 15 EM transcription/1'688 journées de traitement (1%); erreurs dose 41%, erreurs fréquence 25% • Après introduction CPOE : 749 EM prescription/1'489 journées de traitement (50%); 16 EM transcription/1'489 journées de traitement (1%); erreurs dose 38%, erreurs fréquence 25% • Après introduction CPOE + système soutien clinique prescription : 442 EM prescription/1'331 journées de traitement (33%); 15 EM transcription/1'331 journées de traitement (1%); erreurs dose 22%, erreurs fréquence 20%

Taylor J.A. et al. (24)	USA	NICU	Etude prospective observationnelle interventionnelle avant-après	CPOE	Fréquence EM avant et après l'intervention	<ul style="list-style-type: none"> Avant CPOE : EM 19.8%, erreurs administration 5.9%, problème prescription 5.1%, problème pharmacie 3.2%, erreur heure administration 9.9%, erreur dose 4.3%, erreur voie 4.0%, omission 1.6% Après CPOE : EM 11.6%, erreurs administration 2.6%, problème prescription 2.6%, problème pharmacie 3.7%, erreur heure administration 6.7%, erreur dose 3.0%, erreur voie 0%, omission 1.9%
Campino A. et al. (25)	Espagne	NICU	Etude prospective interventionnelle avant-après Analyse feuille de prescriptions	Séances éducatives de prévention des EM aux médecins	Fréquence et type des EM prescription avant et après intervention	<ul style="list-style-type: none"> Avant intervention : EM 20.7%, incident 19.2%, identification du prescripteurs 1.3% Après intervention : EM 3%, incident 2.9%, identification du prescripteurs 78.2%
Chedoe I. et al. (26)	Hollande	NICU	Etude observationnelle prospective interventionnelle avant-après	Programme éducative de 5 cours théoriques de 1h et 1 cours pratique individuel/infirmier de 30 min sur la préparation et l'administration des médicaments comprenant le calcul, la reconstitution, les compatibilités, les débits d'administration et les techniques aseptiques	Fréquence des EM de préparation et d'administration avant et après intervention	<ul style="list-style-type: none"> Avant intervention : EM 49%, EM sévères 0.3%, moyennes 26% et mineures 23%, 31 EM préparation et 128 EM administration/311 observations ; erreur débit 67% Après intervention : EM 31%, EM sévères 0%, moyennes 23% et mineures 8%, 34 EM préparation et 70 EM administration/284 observations ; erreur débit 32%
Otero P. et al. (27)	Argentine	NICU PICU Médecine pédiatrique	Etude transversale prospective interventionnelle avant-après Observation directe et revue dossiers	<ul style="list-style-type: none"> Programme éducatif aux infirmiers et médecins centré sur les EM et la sécurité Création d'un système d'annonces des EM anonyme Introduction différentes mesures (i) modification du processus de prescription (amélioration des conditions environnement, réduire les interruptions, les appels téléphoniques et modification des schémas de temps), (ii) une interaction active avec les pharmaciens cliniciens durant la visite, (iii) introduction d'une check-list « 10 étapes pour diminuer les EM » 	Nombre et type EM avant et après intervention	<ul style="list-style-type: none"> Avant intervention : EM totales 11.4% (201/1764), EM prescription 17.3% (102/590) (patients totaux), EM prescription 22.5% (21/181) NICU, EM administration 8.4% (99/1174) (patients totaux), EM administration 8.2% (31/367) NICU Omission administration 47%, omission heure prescription 42%, erreur dose 30%, erreur fréquence 22%, omission prescription 13%, erreur débit administration 13%, ordre ilisibles 9%, erreur fréquence administration 4%. Après intervention : EM totales 7.3% (199/2732), EM prescription 9.2% (105/1144) (patients totaux), EM prescription 10.5% (34/324) NICU, EM administration 5.9% (94/1588) (patients totaux), EM administration 2.9% (24/801) NICU Omission administration 70%, omission heure prescription 22%, erreur dose 10%, erreur fréquence 8%, omission prescription 31%, erreur débit administration 0%, ordre ilisibles 15%, erreur fréquence administration 18%.
Pallás C.R. et al. (28)	Espagne	Unité néonatale	Etude prospective interventionnelle	3 séances d'information pour les médecins sur les bonnes pratiques	Estimer la prévalence de la	<ul style="list-style-type: none"> Avant intervention : 39.5% des prescriptions ne respectent pas les bonnes pratiques de prescription, erreur calcul dose

Raja Lope R.J. et al. (29)	Malaisie	NICU	avant-après Analyse des prescriptions	de prescription et la sensibilisation aux EM + le développement et la mise à disposition d'un logiciel d'aide aux calculs de prescription pour smartphone pour les médecins	non-conformité des bonnes pratiques de prescription avant et après interventions	13.7%, route administration non spécifiée 11.5%, unité incorrecte-abréviation 4.6%, erreur fréquence dose 4.5%, dose non spécifiée 3.5%, unité non spécifiée 3.4%, intervalle de dose non-spécifié 3.3%; dopamine 87%, ranitidine 78%, fentanyl 67%, érythropoïétine 66% • <u>Après intervention</u> : 11.7% des prescriptions ne respectent pas les bonnes pratiques de prescription, erreur calcul dose 3.6%, route administration non spécifiée 3.7%, unité incorrecte-abréviation 0%, erreur fréquence dose 0.6%, dose non spécifiée 1.0%, unité non spécifiée 0.28%, intervalle de dose non-spécifié 2.2%; dopamine 48%, ranitidine 8%, fentanyl 24%, érythropoïétine 28% • EM administration diminuent de 31% à 15.4% (p<0.001) après interventions, grâce essentiellement au respect des heures d'administration. • Diminution significative (p<0.001) après intervention de la non-adhérence à 6 critères d'administration des médicaments qui sont : lecture prescription sur feuille ordre (passage de 16.5% à 0%), étiquetage du médicament (88.3% à 47.9%), contrôle de l'identité du patient (70.7 à 20.1), contrôle prescription-étiquetage (84.6% à 36.1%), administration à la bonne heure (31.0% à 15.4%), documentation (43.1% à 0.6%)
Sullivan K.M. et al. (30)	USA	NICU	Étude observationnelle prospective interventionnelle avant-après	Amélioration du système pour communiquer les erreurs de prescription aux prescripteurs	Fréquence de non-adhérence procédure opératoire standardisée d'administration des médicaments et fréquence des EM administration avant et après les interventions	• Nombre de jours entre les erreurs de prescription d'opiacés augmentent de 3.94 à 22.63 jours après intervention. • Pas de différence pour les erreurs prescription des antibiotiques
Brown C.L. et al. (31)	USA	NICU	Étude rétrospective transversale Questionnaire (étude pré-intervention) Recueil des prescriptions par un pharmacien (étude post-intervention)	Introduction d'une feuille d'aide interactive informatisée pour les prescriptions de nutriments parentéraux	Comparaison EM prescription nutriments parentéraux sur la base d'un questionnaire (pour définir le niveau de base) et comparaison après introduction de intervention	• Fréquence des EM prescription nutriments parentéraux : avant intervention : 14.5% total, après intervention 6.8% total (p=0.016) • EM prescription voie périphérique : avant intervention 29.3%, après intervention 9.6% (p=0.002) • EM prescription voie centrale : avant intervention 9.0%, après intervention 3.6% (p=0.176)
Morris F.H. et al. (32)	USA	NICU	Étude prospective observationnelle de	Code-barres pour l'administration de médicaments	EM et EIM évitables avec et sans système de	• EM administration : sans code-barres 69.5/1000 doses, avec code-barres 79.7/1000 doses (p<0.001) (augmentation expliquée par l'augmentation du nombre d'erreurs heure administration détectées avec le système de code-barres)

Ligi i. et al. (33)	France	NICU	cohorte Analyse de dossiers et des enregistrements médicaux	Déclarations spontanées anonymes	Introduction d'une directive pour le double-contrôle de la programmation des perfusions des médicaments sur les pousse-seringues, limiter les prescriptions manuscrites aux situations d'urgence exclusivement et communication avec les médecins en cas de doute	code-barres	<ul style="list-style-type: none"> EIM évitables : sans code-barres 15.1/1000 doses, avec code-barres 4.4/1000 doses (p<0.001) Fréquence des EM administration selon le type (sans code-barres/avec code-barres) : omission 35.9%/5%, erreur heure 30.8%/45%, erreur débit administration 7.7%/0%, erreur dose 5.1%/5.0% Avant intervention : 4.9 EM/100 admissions, 10.5 erreurs prescription/100 admissions 2.3 erreurs 10x la dose/100 admissions 1.0 EM sévère/100 admissions Après intervention : 7.0 EM/100 admissions (p = 0.179) 24.4 erreurs prescription/100 admissions (p = 0.312) 0.6 erreurs 10x la dose/100 admissions (p=0.022) 0.3 EM sévère/100 admissions (p=0.059)
Fortesque E.B. et al. (34)	USA	2 hôpitaux universitaires NICU PICU Médecine pédiatrique Chirurgie pédiatrique	Etude prospective de cohorte Analyse feuilles prescription, revue de dossiers et enregistrements des médicaments administrés	Etude prospective de cohorte	<ul style="list-style-type: none"> CPOE CPOE avec système de soutien clinique d'aide à la prescription Pharmacien clinicien Communication entre professionnels Informatisation des enregistrements des médicaments administrés Robot pour dispensation des médicaments Dispositifs intraveineux intelligents Code-barres Dispositif de dispensation automatisé au lit du patient Dispensation unidose 	<p>Catégoriser les principaux types d'EM et d'identifier les mesures préventives les plus efficaces pour diminuer la fréquence des EM</p>	<ul style="list-style-type: none"> 5.7% des prescriptions contenaient une erreur Erreurs prescription 77.8%, transcription 5.8%, dispensation 1.0%, administration 12.8%, suivi 0.5% Erreur dose 28.4%, surdosage 6.5%, sous-dosage 2.3%, erreur de voie 17.7%, erreur transcription 15.9%, erreur fréquence 12.5%, omission 10.9% Prévention des EM : Pharmacien clinicien 81.3%, CPOE avec système de soutien clinique d'aide à la prescription 72.7%, CPOE 65.9%, communication entre professionnels 75.5%, informatisation des enregistrements des médicaments administrés 27.0%, dispositif de dispensation automatisé au lit du patient 5.7%, dispositifs intraveineux intelligents 4.4%, code-barres 3.5%, dispensation unidose 2.6%, robot pour dispensation des médicaments 0.5%
Cezar Machado A.P. et al. (35)	Brésil	NICU	Etude rétrospective Analyse feuilles prescriptions médicamenteuses à 24h, au 3 ^{ème} et 5 ^{ème} jour d'hospitalisation et à la sortie du NICU	Etude rétrospective	Non	Fréquence des EM prescription ainsi que le type et les médicaments impliqués	<ul style="list-style-type: none"> 150 patients, 478 feuilles de prescription et 1'491 prescriptions analysées Prescription formes médicaments : iv 1'326, oral 149 et 1 sous-cutané 648 EM prescription, fréquence des erreurs prescription 43.5% 36.7% prescriptions avec au moins une erreur ou plus Pas de différence dans la fréquence des EM prescription à 24h, au 3^{ème} et 5^{ème} jour d'hospitalisation mais la fréquence est plus faible à la sortie (p<0.0001) 94.8% des EM prescription concernaient les médicaments intraveineux et 5.2% oraux Le nombre d'EM prescription est plus grand chez les NNé prématuré 12.5% que chez le terme 10.2% (p=0.011) Erreurs diluent 45.4%, dose 16.7%, fréquence 6.2%, débit

Horri J. et al. (36)	France La Réunion	2 hôpitaux universitaires 2 NICU qui ont un système de prescription mix (prescription manuscrite papier + CPOE)	Etude rétrospective Analyse des prescriptions des NNé prématurés < 33 sem âge gestationnel	Non	EM prescrite papier	administration 4.0% • Anti-infectieux systémiques 45.7%, SNC 21.5%, système cardiovasculaire 14.8% système respiratoire 11.6% • EM prescription dose NICU A : 3.8 EM/100 prescriptions, 17 EM surdosage • EM prescription dose NICU B : 3.1 EM/100 prescriptions, 20 EM surdosage
Sangtawasin V. et al. (37)	Thaïlande	1 hôpital pédiatrique NICU PICU Médecine pédiatrique	Etude rétrospective Formulaire de déclarations standardisé	Non	Incidence et types d'EM Sévérité des événements	• 1 EM/100 admissions • Erreurs prescription 35.4%, dispensation 34.8%, administration 15.2% • Erreur dose 25.8%, erreur fréquence, interaction et voie 5.3%, erreur médicament 3.7%, dose extra 3.7%, erreur concentration 3.7%, erreur patient 2.5%, erreur heure 2.2% • Antibiotiques
Wang J.K. et al. (38)	USA	NICU PICU Médecine pédiatrique	Etude prospective Analyse dossiers, prescriptions et enregistrements médicaux	Pharmacien clinicien CPOE	EM et EIM interceptés par le pharmacien clinicien et si l'ajout CPOE améliore la sécurité	• EM totales: 5.2/100 prescriptions, 127/100 admissions, 167/1000 journées-patient • EM sans lésion (79%): 4.10/100 prescriptions, 101/100 admissions, 133/1000 journées-patient • EM potentielles (18%): 0.96/100 prescriptions, 24/100 admissions, 1/1000 journées-patient • EIM évitables (1.8%): 0.09/100 prescriptions, 2.4/100 admissions, 3.1/1000 journées-patient • EIM inévitables : 0.21/100 prescriptions, 5.2/100 admissions, 6.8/1000 journées-patient • Prescription 54%, transcription 32%, dispensation 0.2%, administration, 12% suivi 1.3% • Antibiotiques 15%, fluides et électrolytes 9.2%, antalgiques non-opiacés 8.7%, opiacés 7.4% • 78% EM prescription potentiellement à risque interceptées par le pharmacien clinicien • 46% EM sans lésions et potentielles interceptées par le pharmacien clinicien • 0% EM administration potentiellement à risque interceptées. Celles-ci représentent 50% des EIM évitables • Ajout CPOE peut augmenter le taux d'interception des EIM potentielles et évitables de prescription et transcription de 54% à 73% (p<0.001) mais pas les EM administration.
Morriss F.H. et	USA	NICU	Etude prospective observationnelle de	Système de code-barres	Fréquence des EIM avant et après	• Probabilité augmentée de 10% EIM chez le NNé sans système de code-barres

al. (39)				cohort		intervention	
Serra V.V. et al. (40)	Argentine	NICU		Etude observationnelle Analyse de dossier prescription	Non	Incidence des EM prescription des médicaments injectables	<ul style="list-style-type: none"> • 362 prescription, 82 patients, 154 (42.5%) erreurs prescription • Antibiotiques 96.1% et inotropes 3.2% • Erreur intervalle 53.8% et erreurs dose 46.1%
Campino A. et al. (41)	Espagne	NICU		Etude prospective observationnelle	Observation directe peut influencer la fréquence des EM prescription et transcription	Fréquence des EM prescription et transcription	<ul style="list-style-type: none"> • Phase sans observation (phase pilote): fréquence des erreurs prescription 32.8% ; erreur dose 13.6%, dose non spécifiée 3.3% • Phase avec observation : fréquence des erreurs prescription 19.2% (p<0.001) ; erreur dose 5.0% (p<0.001), dose non spécifiée 0.5% (p=0.005)
Muñoz Labián M.C. et al. (42)	Espagne	NICU		Etude prospective en deux phases	Séance d'information et de formation avec présentation des résultats des erreurs de la phase I aux médecins dans le but de les sensibiliser aux erreurs et faire des recommandations pour améliorer les prescriptions	Fréquence et caractéristiques des EM prescription avant et après intervention	<ul style="list-style-type: none"> • Avant intervention : 22% de prescriptions illisibles ou douteuses, 28% sans précision voie administration, 4% erreurs dose • Après intervention : 8% de prescriptions illisibles (p=0.005), 5% sans précision voie administration, 4% erreurs dose
Balaguer Santamaria J.A. et al. (43)	Espagne	NICU		Etude contrôlée, croisée et randomisée	Feuille d'aide aux calculs Excel (neodosis) et standardisation des dilutions de certains médicaments	Nombre d'EM et temps pour résoudre les erreurs avec et sans l'outil d'aide aux calculs	<ul style="list-style-type: none"> • Pourcentage des erreurs mineures sans feuille de calcul : 16% • Pourcentage des erreurs mineures avec feuille de calcul : 2% • Pourcentage des erreurs majeures sans feuille de calcul : 1.6% • Pourcentage des erreurs majeures avec feuille de calcul : 0% • Réduction du temps moyen pour les calculs de 11.6 min à 5.0 min
Campino A. et al. (44)	Espagne	10 NICU 1 pharmacie hôpital		Etude prospective observationnelle	Non	Comparaison de la fréquence des EM préparation (calcul et précision) entre NICUs et pharmacie hôpital	<ul style="list-style-type: none"> • Erreurs calcul NICUs : 1.35% • Erreurs calcul pharmacie hôpital : 0% • Erreur précision NICUs : 54.7% • Erreur précision pharmacie hôpital : 38.3%
Aguado-Lorenzo V. et al. (45)	Royaume-Uni	1 NICU 1 Pharmacie hôpital		Etude prospective	Non	Précision des préparations perfusions	<ul style="list-style-type: none"> • NICU : 19.2% des perfusions morphine préparées avaient une concentration \pm 7.5% • Pharmacie hôpital : 7.8% des perfusions morphine préparées avaient une concentration \pm 7.5% (p=0.015)

Campino A. et al. (46)	Espagne	NICU		Etude prospective observationnelle	Non	morphine EM préparation (erreurs calcul et précision) vancomycine et tobramycine intraveineux	<ul style="list-style-type: none"> • 4.6% erreurs calcul • 37.9% erreurs précision
------------------------	---------	------	--	------------------------------------	-----	---	--

NICU : Neonatal intensive care unit ; PICU : Pediatric intensive care units ; EM : Erreurs médicamenteuses ; EIM : Événements indésirables médicamenteux ; EfIM : effets indésirables médicamenteux ; SNC : médicaments du système nerveux central ; NNé : nouveau-nés ; CPOE : Computerized physician order entry

Références

1. Sakuma M, Ida H, Nakamura T, Ohta Y, Yamamoto K, Seki S, et al. *Adverse drug events and medication errors in Japanese paediatric inpatients: a retrospective cohort study*. *BMJ Qual Saf*. 2014;23(10):830-7.
2. Rashed AN, Wilton L, Lo CC, Kwong BY, Leung S, Wong IC. *Epidemiology and potential risk factors of drug-related problems in Hong Kong paediatric wards*. *Br J Clin Pharmacol*. 2014;77(5):873-9.
3. Rashed AN, Neubert A, Tomlin S, Jackman J, Alhamdan H, AlShaikh A, et al. *Epidemiology and potential associated risk factors of drug-related problems in hospitalised children in the United Kingdom and Saudi Arabia*. *Eur J Clin Pharmacol*. 2012;68(12):1657-66.
4. Stavroudis TA, Shore AD, Morlock L, Hicks RW, Bundy D, Miller MR. *NICU medication errors: identifying a risk profile for medication errors in the neonatal intensive care unit*. *J Perinatol*. 2010;30(7):459-68.
5. Lerner RB, Carvalho M, Vieira AA, Lopes JM, Moreira ME. *Medication errors in a neonatal intensive care unit*. *J Pediatr (Rio J)*. 2008;84(2):166-70.
6. Raju TN, Kecskes S, Thornton JP, Perry M, Feldman S. *Medication errors in neonatal and paediatric intensive-care units*. *Lancet*. 1989;2(8659):374-6.
7. Vincer MJ, Murray JM, Yuill A, Allen AC, Evans JR, Stinson DA. *Drug errors and incidents in a neonatal intensive care unit. A quality assurance activity*. *Am J Dis Child*. 1989;143(6):737-40.
8. Simpson JH, Lynch R, Grant J, Alroomi L. *Reducing medication errors in the neonatal intensive care unit*. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2004;89(6):F480-2.
9. Folli HL, Poole RL, Benitz WE, Russo JC. *Medication error prevention by clinical pharmacists in two children's hospitals*. *Pediatrics*. 1987;79(5):718-22.
10. Ross LM, Wallace J, Paton JY. *Medication errors in a paediatric teaching hospital in the UK: five years operational experience*. *Arch Dis Child*. 2000;83(6):492-7.
11. Suresh G, Horbar JD, Plsek P, Gray J, Edwards WH, Shiono PH, et al. *Voluntary anonymous reporting of medical errors for neonatal intensive care*. *Pediatrics*. 2004;113(6):1609-18.
12. Lehmann CU, Conner KG, Cox JM. *Preventing provider errors: online total parenteral nutrition calculator*. *Pediatrics*. 2004;113(4):748-53.
13. Kaushal R, Bates DW, Landrigan C, McKenna KJ, Clapp MD, Federico F, et al. *Medication errors and adverse drug events in pediatric inpatients*. *JAMA*. 2001;285(16):2114-20.
14. Prot S, Fontan JE, Alberti C, Bourdon O, Farnoux C, Macher MA, et al. *Drug administration errors and their determinants in pediatric in-patients*. *Int J Qual Health Care*. 2005;17(5):381-9.
15. Larsen GY, Parker HB, Cash J, O'Connell M, Grant MC. *Standard drug concentrations and smart-pump technology reduce continuous-medication-infusion errors in pediatric patients*. *Pediatrics*. 2005;116(1):e21-5.
16. Myers TF, Venable HH, Hansen JA. *Computer-enhanced neonatology practice evolution in an academic medical center. NICU Clinical Effectiveness Task Force*. *J Perinatol*. 1998;18(6 Pt 2 Su):S38-44.
17. Chappell K, Newman C. *Potential tenfold drug overdoses on a neonatal unit*. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2004;89(6):F483-4.
18. Cordero L, Kuehn L, Kumar RR, Mekhjian HS. *Impact of computerized physician order entry on clinical practice in a newborn intensive care unit*. *J Perinatol*. 2004;24(2):88-93.
19. Carroll AE, Tarczy-Hornoch P, O'Reilly E, Christakis DA. *Resident documentation discrepancies in a neonatal intensive care unit*. *Pediatrics*. 2003;111(5 Pt 1):976-80.
20. Ligi I, Arnaud F, Jouve E, Tardieu S, Sambuc R, Simeoni U. *Iatrogenic events in admitted neonates: a prospective cohort study*. *Lancet*. 2008;371(9610):404-10.
21. Manias E, Kinney S, Cranswick N, Williams A. *Medication errors in hospitalised children*. *J Paediatr Child Health*. 2014;50(1):71-7.
22. Frey B, Buettiker V, Hug MI, Waldvogel K, Gessler P, Ghelfi D, et al. *Does critical incident reporting contribute to medication error prevention?* *Eur J Pediatr*. 2002;161(11):594-9.
23. Kazemi A, Ellenius J, Pourasghar F, Tofighi S, Salehi A, Amanati A, et al. *The effect of Computerized Physician Order Entry and decision support system on medication errors in the neonatal ward: experiences from an Iranian teaching hospital*. *J Med Syst*. 2011;35(1):25-37.

24. Taylor JA, Loan LA, Kamara J, Blackburn S, Whitney D. *Medication administration variances before and after implementation of computerized physician order entry in a neonatal intensive care unit*. Pediatrics. 2008;121(1):123-8.
25. Campino A, Lopez-Herrera MC, Lopez-de-Heredia I, Valls-i-Soler A. *Educational strategy to reduce medication errors in a neonatal intensive care unit*. Acta Paediatr. 2009;98(5):782-5.
26. Chedoe I, Molendijk H, Hospes W, Van den Heuvel ER, Taxis K. *The effect of a multifaceted educational intervention on medication preparation and administration errors in neonatal intensive care*. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2012;97(6):F449-55.
27. Otero P, Leyton A, Mariani G, Ceriani Cernadas JM, Patient Safety C. *Medication errors in pediatric inpatients: prevalence and results of a prevention program*. Pediatrics. 2008;122(3):e737-43.
28. Pallas CR, De-la-Cruz J, Del-Moral MT, Lora D, Malalana MA. *Improving the quality of medical prescriptions in neonatal units*. Neonatology. 2008;93(4):251-6.
29. Raja Lope RJ, Boo NY, Rohana J, Cheah FC. *A quality assurance study on the administration of medication by nurses in a neonatal intensive care unit*. Singapore Med J. 2009;50(1):68-72.
30. Sullivan KM, Suh S, Monk H, Chuo J. *Personalised performance feedback reduces narcotic prescription errors in a NICU*. BMJ Qual Saf. 2013;22(3):256-62.
31. Brown CL, Garrison NA, Hutchison AA. *Error reduction when prescribing neonatal parenteral nutrition*. Am J Perinatol. 2007;24(7):417-27.
32. Morriss FH, Jr., Abramowitz PW, Nelson SP, Milavetz G, Michael SL, Gordon SN, et al. *Effectiveness of a barcode medication administration system in reducing preventable adverse drug events in a neonatal intensive care unit: a prospective cohort study*. J Pediatr. 2009;154(3):363-8, 8 e1.
33. Ligi I, Millet V, Sartor C, Jouve E, Tardieu S, Sambuc R, et al. *Iatrogenic events in neonates: beneficial effects of prevention strategies and continuous monitoring*. Pediatrics. 2010;126(6):e1461-8.
34. Fortescue EB, Kaushal R, Landrigan CP, McKenna KJ, Clapp MD, Federico F, et al. *Prioritizing strategies for preventing medication errors and adverse drug events in pediatric inpatients*. Pediatrics. 2003;111(4 Pt 1):722-9.
35. Machado AP, Tomich CS, Osme SF, Ferreira DM, Mendonca MA, Pinto RM, et al. *Prescribing errors in a Brazilian neonatal intensive care unit*. Cad Saude Publica. 2015;31(12):2610-20.
36. Horri J, Cransac A, Quantin C, Abrahamowicz M, Ferdynus C, Sgro C, et al. *Frequency of dosage prescribing medication errors associated with manual prescriptions for very preterm infants*. J Clin Pharm Ther. 2014;39(6):637-41.
37. Sangtawesin V, Kanjanapattanakul W, Srisan P, Nawasiri W, Ingchareonsunthorn P. *Medication errors at Queen Sirikit National Institute of Child Health*. J Med Assoc Thai. 2003;86 Suppl 3:S570-5.
38. Wang JK, Herzog NS, Kaushal R, Park C, Mochizuki C, Weingarten SR. *Prevention of pediatric medication errors by hospital pharmacists and the potential benefit of computerized physician order entry*. Pediatrics. 2007;119(1):e77-85.
39. Morriss FH, Jr., Abramowitz PW, Nelson SP, Milavetz G, Michael SL, Gordon SN. *Risk of adverse drug events in neonates treated with opioids and the effect of a bar-code-assisted medication administration system*. Am J Health Syst Pharm. 2011;68(1):57-62.
40. Serra VV, Pena F, Ossorio MF, Pedicone C, Armadans M. *[Prescription errors in a neonatal intensive care unit from Buenos Aires]*. Rev Fac Cien Med Univ Nac Cordoba. 2012;69(1):15-9.
41. Campino A, Lopez-Herrera MC, Lopez-de-Heredia I, Valls ISA. *Medication errors in a neonatal intensive care unit. Influence of observation on the error rate*. Acta Paediatr. 2008;97(11):1591-4.
42. Munoz Labian M, Pallas Alonso C, de La Cruz Bertolo J, Lopez Maestro M, Moral Pumarega M, Belaustegui Cueto A. *[Medication errors in a neonatal unit]*. An Esp Pediatr. 2001;55(6):535-40.
43. Balaguer Santamaria JA, Fernandez Ballart JD, Escribano Subias J. *[Usefulness of a software package to reduce medication errors in neonatal care]*. An Esp Pediatr. 2001;55(6):541-5.

44. Campino A, Arranz C, Unceta M, Rueda M, Sordo B, Pascual P, et al. *Medicine preparation errors in ten Spanish neonatal intensive care units*. Eur J Pediatr. 2016;175(2):203-10.
45. Aguado-Lorenzo V, Weeks K, Tunstell P, Turnock K, Watts T, Arenas-Lopez S. *Accuracy of the concentration of morphine infusions prepared for patients in a neonatal intensive care unit*. Arch Dis Child. 2013;98(12):975-9.
46. Campino A, Santesteban E, Garcia M, Rueda M, Valls ISA. *[Intravenous drug preparation errors in a Neonatal Intensive Care Unit. A potential source of adverse events]*. An Pediatr (Barc). 2013;79(1):21-5.

Annexe 2 : Stabilités physico-chimiques sur 48 h des principaux médicaments administrés en intraveineux continu dans le service de néonatalogie du CHUV

Médicament	Concentration NAT	Diluant	Poids minimal patient [g]	Poids maximal patient [g]	Durée de stabilité en perfusion continue
Alprostadil	1ml/h = 0.05 mcg/kg/min	G5 ou G10	500	5000	48h dans seringue transparente ¹
DOBUtamine	1ml/h = 20 mcg/kg/min	NaCl 0.9%	500	830	48h dans seringue transparente ^{2,3}
		G5 ou G10	500	4160	
DOPamine	1ml/h = 20 mcg/kg/min	NaCl 0.9%	500	2680	48h dans seringue transparente ^{2,3}
		G5 ou G10	500	3350	
Morphine	1ml/h = 20 mcg/kg/h	NaCl 0.9%	>5000		48h dans seringue abri de la lumière ⁴
		G5 ou G10	500	>5000	
	1ml/h = 40 mcg/kg/h	NaCl 0.9%	2500	>5000	
		G5 ou G10	500	>5000	
	1ml/h = 60 mcg/kg/h	NaCl 0.9%	1666	>5000	
		G5 ou G10	500	>5000	
Milrinone	1ml/h = 1 mcg/kg/min	NaCl 0.9%	3333	6670	48h dans seringue abri de la lumière ²
		G5 ou G10	3333	6670	
Midazolam	1ml/h = 10 mcg/kg/h	NaCl 0.9%	450	5000	48h dans seringue abri de la lumière ^{2,5,6}
		G5 ou G10	450	5000	
	1ml/h = 60 mcg/kg/h	NaCl 0.9%	450	5000	
		G5 ou G10	450	5000	

Références :

¹D. Palmero et al., article *sous presse* dans *Eur J Hosp Pharm*

²Handbook on injectable drugs, 18th ed., American Society of Health-System Pharmacists

³V. Sautou-Miranda, et al., *Am. J. Health-Syst. Pharm.* 53, 186 (1996)

⁴Testé au laboratoire d'analyse qualité pharmacie CHUV

⁵McMullin, S. Troy, et al., *Am. J. Health-Syst. Pharm.* 52, 2018 (1995)

⁶Karlage, K., et al., *Am. J. Health-Syst. Pharm.* 68, 1537 (2011)

Annexe 4 : Exemples d'ancienne et de nouvelle feuille de prescription du service de néonatalogie du CHUV

Ancienne feuille de prescription :

Date-Heure-Signature	TRAITEMENT	
	Médicaments I.V.	

Nouvelle feuille de prescription :

MÉDICAMENTS IV :

ANTI-INFECTIEUX										
Début Date.heure	Timbre	Médicaments	Dose	Fréquence	Voie	Temps perf	Durée	Déduction (ml)**	Stop Date.heure	Stop Timbre
		<input type="checkbox"/> Clamoxyl 250 mg (50 mg/ml)*mg (=mg/kg/dose)	q.....h		3-5 min	J.../J...ml		
		<input type="checkbox"/> Gentamicin 40 mg/ml (1 mg/ml)*mg (=mg/kg/dose)	<input type="checkbox"/> q.....h <input type="checkbox"/> protocole 1 ^{er} dose. Prochaine dose le/..... àh.....		30 min	J.../J...ml		
		<input type="checkbox"/> Vancocin 500 mg (5 mg/ml)*mg (=mg/kg/dose)	<input type="checkbox"/> q.....h <input type="checkbox"/> protocole 1 ^{er} dose. Prochaine dose le/..... àh.....		60 min	J.../J...ml		
		<input type="checkbox"/> Cefotaxim 0.5 g (50 mg/ml)*mg (=mg/kg/dose)	q.....h		30 min	J.../J...ml		
		<input type="checkbox"/> Tienam 500 mg (5 mg/ml)*mg (=mg/kg/dose)	q.....h		30 min	J.../J...ml		
		<input type="checkbox"/>					ml		
		<input type="checkbox"/>					ml		

* Concentration du médicament après dilution

ANTALGIE / SEDATION										
Début Date.heure	Timbre	Médicaments	Dose	Fréquence	Voie	Vitesse perfusion	Déduction (ml)**	Stop Date.heure	Stop Timbre	
		<input type="checkbox"/> Morphine iv bolusmcg (=mcg/kg/dose)xj +xj en R		bolusml			
		<input type="checkbox"/>				ml			
		<input type="checkbox"/>				ml			

Début Date.heure	Timbre	Médicament	Dose	Débit	Voie	Déduction (ml)**	Stop Date.heure	Stop Timbre
		<input type="checkbox"/> Morphine iv continumg ad 50 ml G.....% <input type="checkbox"/> 1ml/h = 20 mcg/kg/h <input type="checkbox"/> 1ml/h = mcg/kg/hml/h = mcg/kg/h	ml		

Annexe 5 : Protocole de recherche étude d'évaluation de l'introduction d'une feuille de prescription préformatée accompagnée d'un cours éducatif pour diminuer les erreurs de prescription chez le nouveau-né

Protocole de recherche soumis à la Commission d'éthique de la recherche clinique de la
Faculté de Biologie et de Médecine de l'Université de Lausanne

1. Titre de l'étude :

Evaluation du processus médicamenteux en néonatalogie,
de la prescription à l'administration du médicament, après implémentation de mesures
d'amélioration

2. Date de l'envoi du protocole :

13 juin 2012

Date prévue pour le début de l'étude

6 août 2012

3. Investigateurs

Investigateurs responsables

Pr Jean-François Tolsa Médecin Chef, Service de Néonatalogie, Département
Médico-Chirurgical de Pédiatrie (DMCP), CHUV,
Lausanne

Pr André Pannatier Pharmacien Chef, Service de Pharmacie, CHUV,
Lausanne

Investigateur principal

David Palmero Pharmacien assistant doctorant, Service de Pharmacie,
CHUV, Lausanne

Co-investigateurs

Dr Ermino Di Paolo Pharmacien responsable de l'assistance
pharmaceutique du DMCP, Service de Pharmacie,
CHUV, Lausanne

François Legault Infirmier Chef, Service de Néonatalogie, DMCP, CHUV,
Lausanne

Corinne Stadelmann-Diaw Infirmière clinicienne, Service de Néonatalogie, DMCP,
CHUV, Lausanne

Lieu de l'étude

Service de Néonatalogie, CHUV, Lausanne

Service de Pharmacie, CHUV, Lausanne

Durée prévue de l'étude

4 mois

4. Mise en perspective de l'étude

I. État des connaissances

I.1 Erreurs médicamenteuses

La première cause de survenue d'accidents iatrogènes mise en évidence dans les pratiques médicales est due à l'utilisation des médicaments.¹ Le circuit du médicament à l'hôpital est un processus de soin transversal où interviennent différents professionnels de la santé. Il se compose d'une succession d'étapes englobant notamment la prescription, la retranscription, la dispensation, la préparation et l'administration du médicament. Chacune de ces étapes peut être source d'erreurs susceptibles d'affecter la sécurité et/ou la santé du patient.²

L'erreur médicamenteuse est définie par la *Société Française de Pharmacie Clinique* (SFPC) comme l'omission ou la réalisation non intentionnelle d'un acte relatif à un médicament, qui peut être à l'origine d'un risque ou d'un événement indésirable pour le patient. L'erreur médicamenteuse est évitable car elle manifeste ce qui aurait dû être fait et qui ne l'a pas été au cours de tout le processus de prise en charge thérapeutique médicamenteuse d'un patient. Elle peut concerner une ou plusieurs étapes du circuit du médicament³ et ses conséquences peuvent être multiples : médicales, médico-légales et économiques.^{4;5}

La complexité du circuit du médicament, le grand nombre de personnes impliquées ainsi que la fiabilité de l'individu, sont quelques unes des causes responsables de la survenue des erreurs médicamenteuses. En 1999, un rapport de l'*Institute of Medicine* estimait entre 44'000 à 98'000 le nombre de décès par année aux USA à cause des erreurs médicales.⁶ Parmi ces erreurs médicales, 10 à 20% seraient dues à une mauvaise utilisation des médicaments^{1;7} qui, a elles seules, seraient responsables d'environ 7'000 morts par année aux Etats-Unis.⁶ En milieu hospitalier, les erreurs médicamenteuses surviennent fréquemment⁸ et concernent surtout les étapes de prescription et d'administration.² Bates et al.² décrivent une fréquence des erreurs médicamenteuses de 49% à l'étape de la prescription, 11% lors de la retranscription, 14% à la dispensation et 68% à l'administration. Ces erreurs représentent **une fréquence de 11.5 et 6.1 événements indésirables médicamenteux pour 1000 patient-jours et 100 admissions respectivement**. Ainsi, 7.3 événements indésirables médicamenteux/100 admissions pourraient être évités.² Dans une autre étude, 5 erreurs de prescription sont observées pour 100 prescriptions.⁹ Parmi ces erreurs de prescription, beaucoup ne sont pas identifiées avant l'administration du médicament au patient,^{1;10-12} ce qui augmente le

risque d'événements indésirables médicamenteux et fragilise ainsi la sécurité des patients.

En Suisse, selon la Fondation pour la Sécurité des Patients,¹³ jusqu'à 7% des hospitalisations seraient dues à des problèmes impliquant des médicaments et au moins 7.5% des patients seraient victimes d'un effet indésirable et/ou d'une erreur de médication durant leur séjour à l'hôpital. Une étude menée dans deux hôpitaux universitaires suisses dans une population adulte a montré que 1/17 incident médicamenteux était le résultat d'une erreur médicale.¹⁴

I.II Etat des lieux en pédiatrie

Les erreurs médicamenteuses en pédiatrie sont fréquentes.¹⁵⁻¹⁹ Une étude réalisée dans deux hôpitaux pédiatriques par Kaushal et al.¹⁶ dénombre 55 erreurs médicamenteuses pour 100 admissions. Les enfants sont une population fragile ainsi que des "orphelins thérapeutiques". L'industrie pharmaceutique développe, évalue et commercialise des médicaments, essentiellement destinés aux adultes, qui ne sont que rarement adaptés à la population pédiatrique. Le manque de formulations, dosages et formes galéniques appropriés à l'enfant oblige les soignants à faire des dilutions à partir des préparations plus concentrées, favorisant ainsi le risque d'erreurs. De plus, les études de pharmacocinétique et de pharmacodynamie réalisées chez l'enfant sont malheureusement trop rares et peu documentées dans la littérature. Parallèlement, une extrapolation des doses en pédiatrie à partir des données obtenues chez l'adulte n'est pas toujours applicable²⁰ car l'enfant ne peut pas être considéré comme un adulte miniature²¹. Plusieurs paramètres séparent l'enfant de l'adulte. L'immaturation des voies métaboliques chez l'enfant peut retarder l'élimination du médicament de son organisme, augmenter son effet ainsi que sa toxicité et favoriser la survenue d'effets indésirables médicamenteux plus ou moins graves. L'effet inverse peut également se produire avec les médicaments *prodrugs*. Ces derniers, inactifs à l'administration, doivent être métabolisés en molécule active afin d'exercer leur activité thérapeutique. L'administration d'un tel médicament chez un enfant dont les voies métaboliques sont peu ou pas développées peut avoir comme conséquence une diminution de l'efficacité du médicament ou un échec complet du traitement. En pédiatrie, la dose prescrite est le plus souvent calculée en fonction du poids de l'enfant mais elle peut également dépendre de l'âge, de l'âge gestationnel pour les nouveau-nés et les prématurés, ainsi que de la surface corporelle de l'enfant. Cette particularité, propre à la pédiatrie, amène à une individualisation de la prescription où chaque dose de médicament doit être calculée séparément. Toutes ces raisons, en plus la fragilité biologique de l'enfant, spécialement

ceux avec un état critique, font que la fréquence des erreurs médicamenteuses en pédiatrie est élevée.¹⁶⁻¹⁸

I.III Etat des lieux en néonatalogie

Le Service de Néonatalogie héberge une population de patients particulièrement vulnérables et très souvent instables cliniquement. Les exigences et la rudesse des conditions de travail caractérisant ce service peuvent affecter les soignants et les soumettre régulièrement à un stress physique, mental et émotionnel propice à la survenue d'erreurs médicamenteuses. Ainsi, le risque de lésions est non seulement potentiellement trois fois plus probable dans la population pédiatrique que chez l'adulte mais il l'est d'autant plus chez les nouveau-nés et les prématurés hospitalisés dans les unités de soins intensifs de néonatalogie.^{7,16} Une étude de Frey et al.²² réalisée dans une unité multidisciplinaire des soins intensifs de néonatalogie et de pédiatrie d'un hôpital non universitaire en Suisse a révélé que les erreurs liées à l'utilisation des médicaments représentaient la source d'événements indésirables la plus fréquemment rapportée par les collaborateurs de l'unité.

Dans les services de néonatalogie, la plupart des patients reçoivent un nombre important de médicaments. Ceux-ci sont continuellement et fréquemment réajustés en fonction de l'évolution de l'état clinique instable des enfants. Chez les nouveau-nés et les prématurés, les doses de médicaments sont calculées en tenant compte du poids, de la surface corporelle et du volume de distribution. Ces paramètres peuvent varier fréquemment et de façon très rapide chez ces patients, favorisant le risque de sur- ou de sous-dosage des médicaments. La préparation des médicaments pour les nouveau-nés implique le prélèvement de volumes à partir de médicaments concentrés suivi, le plus souvent, de multiples étapes de dilutions contribuant à la survenue d'erreurs.²³

I.IV Le Service de Néonatalogie du CHUV

En 2008, le Service de Néonatalogie du CHUV disposait d'une capacité de 29 lits d'hospitalisation. Le taux d'occupation moyen annuel des lits était de 91.8% pour cette même année. Suite à de nombreux refus d'admission de patients en 2008 par manque de place dans le service, le nombre de lits d'hospitalisation a été augmenté à 33 lits en 2009 puis à 36 en juin 2011. Actuellement, le service compte 11 lits de soins intensifs, 16 lits de soins intermédiaires (continus) et 9 lits de soins spécialisés. Le taux d'occupation moyen annuel des lits pour l'ensemble du service était de 94.5% en 2010. Cette valeur, largement supérieure à celle visée pour l'entier du DMCP (85%), illustre bien l'intense

activité qui règne dans ce service. S'ajoutant aux éléments décrits précédemment, une telle surcharge d'occupation est propice à la survenue d'erreurs médicamenteuses.

Après reconnaissance et acceptation de l'erreur comme un élément pouvant survenir au sein de l'unité de soins,²⁴ le DMCP, dans le cadre d'un projet qualité, a développé en 2006 une base de données, intitulée "*Programme de gestion des risques et des événements indésirables*" (ProGREI). Cette base de données recense, entre autre, toutes les annonces d'événements indésirables médicamenteux s'étant produits dans les unités du DMCP, incluant le Service de Néonatalogie. Le but de cette base de données est de permettre l'analyse des causes et la nature des événements survenus, dans le but de développer des stratégies de prévention.

I.V Pharmacien et erreurs médicamenteuses

Ces dernières années, plusieurs études ont été menées dans le but d'évaluer l'efficacité de différentes méthodes cliniques pour réduire la fréquence des erreurs médicamenteuses et la survenue d'effets indésirables médicamenteux.^{18;25;26} Des différentes observations résultant de ces études, deux approches ont réellement démontré un effet : la prescription informatisée ainsi que l'intégration et la participation des pharmaciens dans les unités de soins.^{18;26} La première apporte une aide au prescripteur dans le choix du traitement médicamenteux à travers une informatisation de la dose, du médicament et de la fréquence de prise. La prescription informatisée est un filtre aux erreurs de prescription et de retranscription mais elle ne permet malheureusement d'éviter ni les erreurs de préparation ni celles d'administration du médicament. En plus d'avoir un rendement comparable à l'informatique pour corriger les erreurs de prescription,¹⁸ la seconde a l'avantage d'agir également aux stades de la préparation et de l'administration des médicaments. Ceci n'est pas négligeable car ces étapes sont également sujettes à des risques d'erreurs.^{2;15}

En plus d'un soutien pharmaceutique, la mise en place d'autres mesures préventives, telles que la création d'une équipe multidisciplinaire dédiée à la gestion des risques, la transmission écrite ou orale d'instructions sur les bonnes pratiques de prescription aux médecins, ainsi que la standardisation et la mise à jour des protocoles de prescription, de préparation et d'administration des médicaments sont également des outils efficaces dans la diminution des erreurs médicamenteuses.²⁷⁻²⁹

I.VI Etude pré-interventionnelle

Une étude préliminaire intitulée « Analyse du processus médicamenteux en néonatalogie : de la prescription à l'administration du médicament », soumise et validée

par la Commission d'éthique de la recherche clinique de la Faculté de Biologie et de Médecine de l'Université de Lausanne (N° protocole : 112/10), a été menée du 29 mars au 8 octobre 2010 dans le Service de Néonatalogie du CHUV. Cette étude comportait deux parties. La première partie, rétrospective, consistait à analyser l'ensemble des annonces d'événements indésirables médicamenteux documentées dans ProGREI par les collaborateurs du Service de Néonatalogie. La deuxième partie, observatoire prospective, consistait à identifier les sources d'erreurs survenant aux étapes de prescription, retranscription, préparation et administration des médicaments dans l'unité des soins intensifs du Service de Néonatalogie. La finalité de cette étude préliminaire était, à partir des erreurs identifiées, de mettre en place des mesures correctives dans le but de diminuer leur survenue.

241 erreurs médicamenteuses ont été comptabilisées dans la partie rétrospective dont 25 (10.4%) survenaient à l'étape de prescription, 1 (0.4%) à l'étape de retranscription, 41 (17%) à l'étape de préparation et 173 (71.8%) à l'étape d'administration. Parmi ces erreurs d'administration, près de 40% concernaient des erreurs de débit, les médicaments étant administrés à un débit trop rapide ou trop lent. La source de ces erreurs était soit une mauvaise programmation du débit sur le pousse-seringue, soit une erreur de calcul du débit. Pour l'étape de préparation, les erreurs de calcul de dose (65.9%) étaient la principale source d'erreurs recensée dans ProGREI.

Concernant la partie prospective, 220 erreurs médicamenteuses ont été observées. Les étapes de prescription et d'administration ont été les plus critiques, comptabilisant respectivement 102 (46.4%) et 73 (33.2%) erreurs médicamenteuses. Les problèmes de lisibilité/ordre incomplet (24 ; 23.5%), les erreurs de nom de médicament (21 ; 20.6%), les erreurs de dose (17 ; 16.7%), les omissions de dose (15 ; 14.7%) et les erreurs de calcul de dose (5 ; 4.9%) constituaient les principales sources d'erreurs à l'étape de prescription. Les erreurs d'heure d'administration (33 ; 45.2%) et les erreurs de technique d'administration (31 ; 42.5%) constituaient les motifs d'erreurs les plus fréquents à l'étape d'administration.

I.VII Mesures d'amélioration

Sur la base des résultats de cette étude pré-interventionnelle, différentes mesures visant à améliorer la sécurité d'emploi des médicaments ainsi qu'à diminuer la survenue des erreurs médicamenteuses seront mises en place progressivement dans le Service de Néonatalogie. Ces mesures comprennent :

- Une formation aux bonnes pratiques de prescription pour tout nouveau médecin arrivant dans le Service de Néonatalogie.

- L'introduction d'une nouvelle feuille d'ordre pour les soins intensifs et les soins intermédiaires du Service de Néonatalogie. Celle-ci aura pour objet d'améliorer la qualité de la prescription médicale. Cette feuille, conçue dans une optique de standardisation de la prescription médicale dans le service, contient un maximum d'éléments préinscrits, tels que le nom commercial des médicaments les plus utilisés, les unités des doses et le débit d'administration.
- La mise en place dans le service de façon plus soutenue de formations aux calculs visant à diminuer le risque d'erreurs. En plus de ces formations, des tableaux et des outils d'aide, tels que des tableaux de conversion d'unités et des exemples de calculs seront également introduits.
- L'introduction du double-contrôle infirmier du calcul du débit et du double-contrôle du réglage du débit sur les pousse-seringues. Ces mesures devraient permettre de diminuer la fréquence des erreurs de débit qui est la source d'erreurs la plus rapportée dans ProGREI.
- La mise en place d'un fichier médicaments centralisant l'ensemble des informations médicamenteuses utiles aux médecins et infirmiers, telles que la posologie et les modalités de préparation et d'administration des médicaments. Cette mesure devrait permettre de diminuer la survenue des erreurs aux différentes étapes du processus médicamenteux.

II. But de l'étude

Cette présente étude a pour objet d'évaluer l'impact des mesures introduites progressivement dans l'unité des soins intensifs du Service de Néonatalogie à la fois sur l'amélioration de la qualité du processus médicamenteux de la prescription à l'administration et sur la diminution des erreurs médicamenteuses.

III. Justification

Ce travail interdisciplinaire, approuvé par le corps médical et infirmier de néonatalogie, s'intègre dans la continuité de l'étude préliminaire observatoire menée en 2010. Ce projet s'insère dans le cadre d'un travail de thèse en sciences pharmaceutiques dont la finalité est l'amélioration et la sécurisation globale de l'utilisation des médicaments dans le Service de Néonatalogie du CHUV.

5. Plan général

Il s'agit d'une étude d'observation prospective monocentrique, réalisée chez des patients hospitalisés dans l'unité des soins intensifs du Service de Néonatalogie du CHUV.

Calendrier :

- Du 1^{er} novembre 2011 au 31 juillet 2012 : séances d'information pour tous les collaborateurs du Service de Néonatalogie et présentation des mesures correctives.
- Du 1^{er} décembre 2011 au 31 juillet 2012 : mise en place des mesures d'amélioration du processus médicamenteux dans le Service de Néonatalogie.
- Du 6 août au 30 novembre 2012 : analyse prospective observatoire des erreurs médicamenteuses survenant aux étapes de prescription, retranscription, préparation et administration des médicaments
- Du 3 décembre au 31 décembre 2012 : synthèse des données
- Du 3 janvier au 31 janvier 2013 : comparaison des résultats avant et après la mise en place des mesures d'amélioration.

6. Sélection des sujets

6.1 Nombre de sujets

Dans cette étude seront inclus quotidiennement tous les patients hospitalisés dans l'unité des soins intensifs du Service de Néonatalogie répondant aux critères d'inclusion pendant la période du 6 août au 30 novembre 2012. Chaque matin avant la visite médicale, tous les patients répondant aux critères d'inclusion seront introduits dans un tableau *Excel*[®] 2007 (Microsoft[®]) et inclus dans l'étude. Pour éviter d'avoir une redondance des données observées, seuls les patients n'ayant jamais été inclus seront inclus dans l'étude. Un patient inclus une première fois dans l'étude ne pourra pas l'être une deuxième fois.

Le Service de Néonatalogie comptabilise 1 à 2 admissions de patient par jour, ce qui représente environ 700 admissions par année. La grande majorité de ces admissions se fait dans l'unité des soins intensifs. Afin d'avoir une perspective statistiquement significative et représentative de l'activité dans l'unité des soins intensifs du Service de Néonatalogie, l'étude se déroulera sur une période de 4 mois. Un total de 120 à 160 dossiers seront ainsi analysés lors de cette étude.

6.2 Critère d'inclusion

Tous les patients hospitalisés dans l'unité des soins intensifs du Service de Néonatalogie depuis au moins 24 heures et pour lesquels une prescription et une administration de ≥ 3 médicaments est faite.

6.3 Critères de non-inclusion

Tous les patients qui ne sont pas hospitalisés dans l'unité des soins intensifs du Service de Néonatalogie du CHUV ainsi que tous les patients hospitalisés depuis moins de 24 heures dans l'unité des soins intensifs du Service de Néonatalogie du CHUV et tous ceux ayant moins de trois médicaments.

7. Méthodes d'investigation

Cette étude est strictement de nature observatoire. Il n'y aura pas d'intervention directe sur le patient. Pour cette raison, il n'est pas prévu de demander le consentement des parents.

Cette étude sera effectuée par l'investigateur principal. Les étapes de prescription, retranscription, préparation et d'administration des médicaments seront évaluées quotidiennement dans l'unité des soins intensifs du Service de Néonatalogie. Cette évaluation sera le reflet d'une observation figée effectuée chez les patients inclus sur une période fixe de 24 heures et pas au-delà. Chaque matin avant la visite médicale, les patients correspondant aux critères d'inclusion seront sélectionnés.

Toutes les observations, pour les différentes étapes, seront documentées dans un formulaire papier (annexe 1) propre à chaque patient puis reprises dans une base de données anonymisée développée sur le logiciel *FileMaker Pro*[®] 11 et finalement analysées à l'aide d'un tableur *Excel*[®] 2007 (Microsoft[®]).

La confidentialité des prescripteurs ainsi que des infirmiers participant à l'étude sera garantie tout au long de l'étude. En effet, seul l'investigateur principal de l'étude aura connaissance de ces données. Ces dernières ne seront retranscrites dans aucun des documents finaux de l'étude, ni dans les publications éventuelles.

Les alimentations parentérales préparées à la pharmacie ne seront pas prises en compte dans l'évaluation prospective de cette étude.

Les prescriptions seront évaluées quant à leur forme et leur fond, à partir de la feuille d'ordre médical des patients.

Les aspects formels de la prescription seront évalués selon les recommandations relatives à la conformité du Service de Néonatalogie. Les éléments suivants seront vérifiés :

- lisibilité de la prescription
- complétude et univocité de la prescription
- présence du nom et du prénom du patient
- présence de la date de naissance
- présence du poids de naissance et du poids du jour du patient
- prescription en nom commercial du médicament ou en DCI
- présence de la dose
- présence du dosage
- présence de la forme galénique
- présence de la fréquence d'administration
- présence de la voie d'administration
- informations complémentaires comprenant l'horaire d'administration, le nombre de jours et la durée du traitement, la dilution
- présence de la la vitesse d'administration.

Nous contrôlerons également que pour chaque prescription figure la date et l'heure de la prescription ainsi que la signature et le timbre du médecin.

La validation pharmaceutique de la prescription sera effectuée en contrôlant les variables suivantes : indication du médicament ou omission, dose exprimée en dose/kg/jour ou en dose, unité, fréquence, débit et voie d'administration du médicament. L'adéquation de ces données sera faite en les comparant à celles publiées dans les ouvrages et site de référence suivants : *Compendium suisse des médicaments 2012*, *Neofax 2011* (T. E. Young et al.), *Manual of Neonatal Care* 6th edition (J. P. Cloherty et al.), *Vademecum de néonatalogie* (novembre 2011) et <http://www.uptodate.com> (Lexi-Comp, Pediatric drug information). L'indication de la prescription médicamenteuse sera évaluée après validation médicale par le médecin cadre investigateur responsable de l'étude.

L'évaluation de la retranscription se fera en comparant les prescriptions sur la feuille d'ordre médical avec les données "médicaments" introduites dans le logiciel *MetaVisionSuite® Clinical information systems for critical care*, version 5.45.54.

L'évaluation observationnelle de la préparation des médicaments se fera sur site entre 8h00 et 17h00. Elle portera sur les éléments suivants : médicament, soluté de dilution, modalité de dilution, forme galénique, technique de préparation et étiquetage.

L'évaluation observationnelle de l'adéquation de l'administration se fera également sur site entre 8h00 et 17h00. Elle portera sur les critères suivants: patient, omission d'administration, médicament, voie, horaire, débit et technique d'administration, dose et forme galénique du médicament administré.

8. Surveillance médicale

Aucune surveillance médicale supplémentaire ne sera nécessaire pendant le déroulement de cette étude, si ce n'est la pertinence et la validation médicale de l'indication à la prescription par le médecin cadre investigateur responsable de cette étude.

9. Rôle du personnel infirmier

Le cadre observatoire de cette étude n'aura aucun impact sur l'activité du corps infirmier. Celui-ci continuera à exercer son activité de manière absolument normale.

10. Médicaments

Cette étude ne porte pas sur l'évaluation d'un médicament en particulier.

11. Évaluation des risques

Cette étude n'implique pas de risques particuliers pour les patients.

Pour éviter tout malentendu ou erreur d'appréciation, toute erreur grossière observée par l'investigateur principal sera immédiatement signalée au médecin chef du Service de Néonatalogie ou son remplaçant (médecin cadre de garde) ainsi qu'au chef de clinique en charge du patient, dans le but d'évaluer avec lui si cette erreur risque de porter atteinte à la sécurité ou de nuire à la santé du patient.

En cas de survenue d'une erreur grossière avec un risque pour la santé du patient, la procédure suivante sera appliquée:

- Annonce et évaluation de l'erreur avec le médecin cadre de garde et le chef de clinique en charge du patient ;
- Surveillance du patient ;
- Si besoin, mise en place d'examens complémentaires ;
- Si besoin, mise en place d'une thérapie spécifique ou d'une intervention invasive;
- Rédaction d'une fiche d'annonce d'événement indésirable médicamenteux ProGREI.

Si une erreur survient, le patient ne sera pas exclu de l'étude.

12. Formulaire d'information et de consentement

Étant donné le caractère observatoire de cette étude ainsi que l'absence directe d'intervention sur le patient, une information et une demande de consentement aux parents n'est pas envisagée pour la réalisation de ce travail.

13. Source de financement et rétribution

Cette étude est réalisée dans le cadre d'un travail de thèse en sciences pharmaceutiques. Aucun financement n'est alloué pour la réalisation de cette étude.

14. Étude impliquant la participation de praticiens installés

Cette étude, réalisée exclusivement dans le Service de Néonatalogie du CHUV, n'impliquera aucune participation de praticiens installés.

15. Informations au personnel soignant médical et paramédical

Le but, la durée et le cadre de cette étude seront exposés à l'ensemble des collaborateurs du Service de Néonatalogie sous forme d'une communication orale ou lors de colloques de service. Une lettre d'information (annexe 2) sera également distribuée aux collaborateurs du service, **notamment aux médecins et infirmiers participant à l'étude.**

Prof. J.-F. Tolsa

Lieu :

Date :

Prof A. Pannatier

Lieu :

Date :

Dr E. Di Paolo

Lieu :

Date :

F. Legault

Lieu :

Date :

C. Stadelmann-Diaw

Lieu :

Date :

D. Palmero

Lieu :

Date :

16. Bibliographie

- (1) Leape LL, Brennan TA, Laird N et al. The nature of adverse events in hospitalized patients. Results of the Harvard Medical Practice Study II. *N Engl J Med* 1991;324:377-384.
- (2) Bates DW, Cullen DJ, Laird N et al. Incidence of adverse drug events and potential adverse drug events. Implications for prevention. ADE Prevention Study Group. *JAMA* 1995;274:29-34.
- (3) Schmitt E. Dictionnaire français de l'erreur médicamenteuse. 2006. Société française de pharmacie clinique.
- (4) Bates DW, Spell N, Cullen DJ et al. The costs of adverse drug events in hospitalized patients. Adverse Drug Events Prevention Study Group. *JAMA* 1997;277:307-311.
- (5) Classen DC, Pestotnik SL, Evans RS, Lloyd JF, Burke JP. Adverse drug events in hospitalized patients. Excess length of stay, extra costs, and attributable mortality. *JAMA* 1997;277:301-306.
- (6) Kohn LT. To Err is Human: Building a safer health system. National Academy Press, editor. 1999. Washington, DC: Insitute of medicine.
- (7) Bates DW, Boyle DL, Vander Vliet MB, Schneider J, Leape L. Relationship between medication errors and adverse drug events. *J Gen Intern Med* 1995;10:199-205.
- (8) Brennan TA, Leape LL, Laird NM et al. Incidence of adverse events and negligence in hospitalized patients. Results of the Harvard Medical Practice Study I. *N Engl J Med* 1991;324:370-376.
- (9) Manasse HR, Jr. Toward defining and applying a higher standard of quality for medication use in the United States. *Am J Health Syst Pharm* 1995;52:374-379.
- (10) Bordun LA, Butt W. Drug errors in intensive care. *J Paediatr Child Health* 1992;28:309-311.
- (11) Leape LL. Preventing adverse drug events. *Am J Health Syst Pharm* 1995;52:379-382.
- (12) Barker KN, Allan EL. Research on drug-use-system errors. *Am J Health Syst Pharm* 1995;52:400-403.
- (13) Fondation pour la Sécurité des Patients. Projet DEM - SMM Drug Event Monitoring: sécurité des patients et de la médication dans les hôpitaux suisses. Version 0.2. 2010.
- (14) Hardmeier B, Braunschweig S, Cavallaro M, et al. Adverse drug events caused by medication errors in medical inpatients. *Swiss Med Wkly* 2004;134:664-670.

- (15) Schneider MP, Cotting J, Pannatier A. Evaluation of nurses' errors associated in the preparation and administration of medication in a pediatric intensive care unit. *Pharm World Sci* 1998;20:178-182.
- (16) Kaushal R, Bates DW, Landrigan C et al. Medication errors and adverse drug events in pediatric inpatients. *JAMA* 2001;285:2114-2120.
- (17) Otero P, Leyton A, Mariani G, Ceriani Cernadas JM. Medication errors in pediatric inpatients: prevalence and results of a prevention program. *Pediatrics* 2008;122:e737-e743.
- (18) Fortescue EB, Kaushal R, Landrigan CP et al. Prioritizing strategies for preventing medication errors and adverse drug events in pediatric inpatients. *Pediatrics* 2003;111:722-729.
- (19) Gikic M, Di Paolo ER, Pannatier A, Cotting J. Evaluation of physicochemical incompatibilities during parenteral drug administration in a paediatric intensive care unit. *Pharm World Sci* 2000;22:88-91.
- (20) Anderson BJ, Ellis JF. Common errors of drug administration in infants: causes and avoidance. *Paediatr Drugs* 1999;1:93-107.
- (21) Halpern SA. American pediatrics: the social dynamic of professionalism, 1880-1980. 52. 1988. Berkeley: University of California Press.
- (22) Frey B, Kehrer B, Losa M et al. Comprehensive critical incident monitoring in a neonatal-pediatric intensive care unit: experience with the system approach. *Intensive Care Med* 2000;26:69-74.
- (23) Brion F, Cabrol D, Moriette G, Pons G. Les médicaments en périnatalogie. Masson, 28-36. 2003. Paris.
- (24) Tolsa JF, Prud'hom LS, Stadelmann C, Crespo A, Moessinger A. Pathologie iatrogène en médecine néonatale. *Arch Pédiatr* 2002;9:70-73.
- (25) Bates DW, Leape LL, Petrycki S. Incidence and preventability of adverse drug events in hospitalized adults. *J Gen Intern Med* 1993;8:289-294.
- (26) Leape LL, Cullen DJ, Clapp MD et al. Pharmacist participation on physician rounds and adverse drug events in the intensive care unit. *JAMA* 1999;282:267-270.
- (27) Campino A, Lopez-Herrera MC, Lopez-de-Heredia I, Soler A. Educational strategy to reduce medication errors in a neonatal intensive care unit. *Acta Paediatr* 2009;98:782-785.
- (28) Stavroudis TA, Miller MR, Lehmann CU. Medication errors in neonates. *Clin Perinatol* 2008;35:141-61, ix.
- (29) ASHP guidelines on preventing medication errors in hospitals. *Am J Hosp Pharm* 1993;50:305-314.