



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

**UNIVERSITÉ DE LORRAINE
2013**

FACULTÉ DE PHARMACIE

**MÉMOIRE
du DIPLOME D'ÉTUDES SPECIALISÉES
de PHARMACIE**

Soutenu devant le Jury Interrégional

Le 25 octobre 2013

par Marie WEBER

née le 24 Août 1984 à Beaumont (63)

Conformément aux dispositions de l'arrêté
du 4 octobre 1988 tient lieu de

**THÈSE
pour le DIPLOME D'ÉTAT
de DOCTEUR en PHARMACIE**

**ADMINISTRATION DES MÉDICAMENTS AUX ENFANTS HOSPITALISÉS
ÉVALUATION DES PRATIQUES DE PRÉPARATION PAR LES INFIRMIER(E)S DANS
LES SERVICES DE PÉDIATRIE DE L'HÔPITAL D'ENFANTS DU CHU DE NANCY**

Membres du Jury

Président :	Stéphane GIBAUD,	MCU-PH en Pharmacie clinique, Faculté de Pharmacie, Université de Lorraine et CH de Neufchâteau
Directeur :	Sophie MENETRE,	Pharmacien, PH, CHU de Nancy
Juges :	Mathieu BOULIN,	MCU-PH en Pharmacie clinique, Faculté de Pharmacie, Université de Bourgogne et CHU de Dijon
	Serge LE TACON,	Médecin, PH, CHU de Nancy
	Marie SOCHA,	MCU-PH en Pharmacie clinique, Faculté de Pharmacie, Université de Lorraine et CHU de Nancy

UNIVERSITÉ DE LORRAINE
FACULTÉ DE PHARMACIE
Année universitaire 2013-2014

DOYEN

Francine PAULUS

Vice-Doyen

Francine KEDZIEREWICZ

Directeur des Etudes

Virginie PICHON

Président du Conseil de la Pédagogie

Bertrand RIHN

Président de la Commission de la Recherche

Christophe GANTZER

Président de la Commission Prospective Facultaire

Jean-Yves JOUZEAU

Responsable de la Cellule de Formations Continue et Individuelle

Béatrice FAIVRE

Responsable ERASMUS :

Francine KEDZIEREWICZ

Responsable de la filière Officine :

Francine PAULUS

Responsables de la filière Industrie :

Isabelle LARTAUD,
Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

Responsable du Collège d'Enseignement

Pharmaceutique Hospitalier :

Jean-Michel SIMON

Responsable Pharma Plus E.N.S.I.C. :

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

Responsable Pharma Plus E.N.S.A.I.A. :

Raphaël DUVAL

DOYENS HONORAIRES

Chantal FINANCE

Claude VIGNERON

PROFESSEURS EMERITES

Jeffrey ATKINSON

Max HENRY

Gérard SIEST

Claude VIGNERON

PROFESSEURS HONORAIRES

Roger BONALY

Pierre DIXNEUF

Marie-Madeleine GALTEAU

Thérèse GIRARD

Maurice HOFFMANN

Michel JACQUE

Lucien LALLOZ

Pierre LECTARD

Vincent LOPPINET

Marcel MIRJOLET

Maurice PIERFITTE

Janine SCHWARTZBROD

Louis SCHWARTZBROD

MAITRES DE CONFERENCES HONORAIRES

Monique ALBERT

Gérald CATAU

Jean-Claude CHEVIN

Jocelyne COLLOMB

Bernard DANGIEN

Marie-Claude FUZELLIER

Françoise HINZELIN

Marie-Hélène LIVERTOUX

Bernard MIGNOT

Jean-Louis MONAL

Blandine MOREAU

Dominique NOTTER

Christine PERDICAKIS

Marie-France POCHON

Anne ROVEL

Maria WELLMAN-ROUSSEAU

ASSISTANTS HONORAIRES

Marie-Catherine BERTHE

Annie PAVIS

ENSEIGNANTS	Section CNU*	Discipline d'enseignement
PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS		
Danièle BENSOUSSAN-LEJZEROWICZ	82	Thérapie cellulaire
Chantal FINANCE	82	Virologie, Immunologie
Jean-Yves JOUZEAU	80	Bioanalyse du médicament
Jean-Louis MERLIN	82	Biologie cellulaire
Alain NICOLAS	80	Chimie analytique et Bromatologie
Jean-Michel SIMON	81	Economie de la santé, Législation pharmaceutique
PROFESSEURS DES UNIVERSITES		
Jean-Claude BLOCK	87	Santé publique
Christine CAPDEVILLE-ATKINSON	86	Pharmacologie
Raphaël DUVAL	87	Microbiologie clinique
Béatrice FAIVRE	87	Biologie cellulaire, Hématologie
Luc FERRARI ☞	86	Toxicologie
Pascale FRIANT-MICHEL	85	Mathématiques, Physique
Christophe GANTZER	87	Microbiologie
Frédéric JORAND ☞	87	Environnement et Santé
Pierre LABRUDE (retraite 01-11-13)	86	Physiologie, Orthopédie, Maintien à domicile
Isabelle LARTAUD	86	Pharmacologie
Dominique LAURAIN-MATTAR	86	Pharmacognosie
Brigitte LEININGER-MULLER	87	Biochimie
Pierre LEROY	85	Chimie physique
Philippe MAINCENT	85	Pharmacie galénique
Alain MARSURA	32	Chimie organique
Patrick MENU	86	Physiologie
Jean-Bernard REGNOUF de VAINS	86	Chimie thérapeutique
Bertrand RIHN	87	Biochimie, Biologie moléculaire
MAITRES DE CONFÉRENCES - PRATICIENS HOSPITALIERS		
Béatrice DEMORE	81	Pharmacie clinique
Julien PERRIN	82	Hématologie biologique
Marie SOCHA	81	Pharmacie clinique, thérapeutique et biotechnique
Nathalie THILLY	81	Santé publique
MAITRES DE CONFÉRENCES		
Sandrine BANAS	87	Parasitologie
Mariette BEAUD	87	Biologie cellulaire
Emmanuelle BENOIT	86	Communication et Santé
Isabelle BERTRAND	87	Microbiologie
Michel BOISBRUN	86	Chimie thérapeutique
François BONNEAUX	86	Chimie thérapeutique
Ariane BOUDIER	85	Chimie Physique
Cédric BOURA	86	Physiologie
Igor CLAROT	85	Chimie analytique
Joël COULON	87	Biochimie
Sébastien DADE	85	Bio-informatique
Dominique DECOLIN	85	Chimie analytique
Roudayna DIAB	85	Pharmacie galénique
Natacha DREUMONT	87	Biochimie générale, Biochimie clinique
Joël DUCOURNEAU	85	Biophysique, Acoustique

ENSEIGNANTS (suite)	Section CNU*	Discipline d'enseignement
Florence DUMARCAY	86	Chimie thérapeutique
François DUPUIS	86	Pharmacologie
Adil FAIZ	85	Biophysique, Acoustique
Caroline GAUCHER	85/86	Chimie physique, Pharmacologie
Stéphane GIBAUD	86	Pharmacie clinique
Thierry HUMBERT	86	Chimie organique
Olivier JOUBERT	86	Toxicologie
Francine KEDZIEREWICZ	85	Pharmacie galénique
Alexandrine LAMBERT	85	Informatique, Biostatistiques
Faten MERHI-SOUSSI	87	Hématologie
Christophe MERLIN	87	Microbiologie
Maxime MOURER	86	Chimie organique
Coumba NDIAYE	86	Epidémiologie et Santé publique
Francine PAULUS	85	Informatique
Christine PERDICAKIS	86	Chimie organique
Caroline PERRIN-SARRADO	86	Pharmacologie
Virginie PICHON	85	Biophysique
Anne SAPIN-MINET	85	Pharmacie galénique
Marie-Paule SAUDER	87	Mycologie, Botanique
Gabriel TROCKLE	86	Pharmacologie
Mihayl VARBANOV	87	Immuno-Virologie
Marie-Noëlle VAULTIER	87	Mycologie, Botanique
Emilie VELOT	86	Physiologie-Physiopathologie humaines
Mohamed ZAIYOU	87	Biochimie et Biologie moléculaire
Colette ZINUTTI	85	Pharmacie galénique
PROFESSEUR ASSOCIE		
Anne MAHEUT-BOSSER	86	Sémiologie
PROFESSEUR AGREGÉ		
Christophe COCHAUD	11	Anglais

✧ En attente de nomination

***Disciplines du Conseil National des Universités :**

80 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé

81 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé

82 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques

85 ; Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé

86 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé

87 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques

32 : Personnel enseignant-chercheur de sciences en chimie organique, minérale, industrielle

11 : Professeur agrégé de lettres et sciences humaines en langues et littératures anglaises et anglo-saxonnes

SERMENT DES APOTHICAIRES



Je jure, en présence des maîtres de la Faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque

« LA FACULTE N'ENTEND DONNER AUCUNE APPROBATION, NI
IMPROBATION AUX OPINIONS EMISES DANS LES THESES, CES
OPINIONS DOIVENT ETRE CONSIDEREES COMME PROPRES A LEUR
AUTEUR ».

REMERCIEMENTS

À mon président de jury, Monsieur Stéphane Gibaud,

*Maître de Conférences de Pharmacie Clinique à la Faculté de Pharmacie de Nancy et
Pharmacien, Praticien Hospitalier au Centre Hospitalier de Neufchâteau,*

*De m'avoir fait l'honneur de présider ce jury de thèse, veuillez trouver ici
l'expression de ma profonde reconnaissance.*

À ma directrice de thèse, Madame Sophie Ménétré,

Pharmacien, Praticien hospitalier au Centre Hospitalier Universitaire de Nancy,

*De m'avoir accueillie durant mon deuxième semestre d'internat, et fait découvrir les
nombreux aspects du métier de pharmacien hospitalier et de la pédiatrie.*

*De m'avoir proposé ce travail qui te tenait à cœur et accepté de le diriger, pour le
temps que tu m'as accordé malgré tes multiples obligations et pour tes corrections
pertinentes et conseils précieux. J'ai beaucoup appris à tes côtés que ce soit dans la
réalisation de ce travail, ou à l'hôpital. Tu resteras pour moi un exemple tant pour
tes immenses compétences que pour ta personnalité. Reçois ici dans cet ouvrage le
témoignage de ma gratitude et de mon profond respect.*

À mes juges,

À Monsieur Mathieu Boulin,

*Maître de Conférences de Pharmacie Clinique à la Faculté de Pharmacie de Dijon et
Pharmacien, Praticien Hospitalier au Centre Hospitalier Universitaire de Dijon,*

*De l'honneur que vous me faites de siéger parmi les membres du jury, ainsi que de
l'intérêt que vous avez porté à ce travail et votre disponibilité, veuillez trouver ici
l'expression de ma sincère reconnaissance.*

À Monsieur Serge Le Tacon,

*Médecin en Réanimation pédiatrique, Praticien hospitalier au Centre Hospitalier
Universitaire de Nancy,*

*D'avoir suivi avec grand intérêt ce projet et je vous remercie d'accepter de juger ma
thèse. Veuillez trouver dans ce travail, l'expression de mon respect et de ma
reconnaissance.*

À Madame Marie Socha,

*Maître de Conférences de Pharmacie Clinique à la Faculté de Pharmacie de Nancy et
Pharmacien, Praticien Hospitalier au Centre Hospitalier Universitaire de Nancy,*

*D'avoir suivi avec grand intérêt ce projet et de tes conseils tout au long de ce
travail, accepte mes plus vifs et sincères remerciements.*

Mes remerciements s'adressent également,

À ceux qui ont participé à cette étude et sans qui ce travail n'aurait pas abouti : les étudiants en 5^{ème} année de pharmacie, Florence, interne en pharmacie, pour le recueil des données ; les infirmier(e)s de l'hôpital d'enfant pour leur accueil dans les services et les membres du groupe de travail de pédiatrie pour leur intérêt pour ce travail.

À toutes les personnes avec qui j'ai travaillé en cours de mes quatre ans de stages d'internat et qui m'ont permis de grandir professionnellement.

Je dédie cette thèse,

À mes parents,

Sponsors officiels de mes longues années d'étude et sans qui rien de tout cela n'aurait été possible. Un grand merci pour votre soutien sans faille.

À toute ma famille,

En particulier à ma tante, à mon parrain, à mes frères François et Géraud.

À tous mes amis

À mes amis de longue date :

Mon amie d'enfance Claire

Mes amis des années « Massillon » : Céline, Marie, Raphaël, Olivier...

Mais également à toutes les belles rencontres que j'ai faites tout au long de mes études de pharmacie, que ce soit à la fac : Angélique, Aurore, Mélanie, Coralie, Linh, Tiphaine, Sarah, Emilie...

Ou durant l'internat : Delphine, Aurélie, Jeany, Joséphine, Stéphanie, les Pauline, Marie, Laurent, les Vladimir, Laure-Anne, Julie, Ludovic, Alexandre, les Amélie, les Camille, Mathilde, Cynthia, Elise, Marion, Anthony, Benoit, Maria, Margaux, Raphaël, Solenne, Philippe, Katia, Julie, Dimitri, Thomas, Aude, Salomé, Claire, Lucie, Mathieu, Jérôme, Florian...

Et tous ceux que j'ai oublié de citer.

Un grand merci à vous tous pour tout ce que vous m'apportez.

TABLE DES MATIERES

REMERCIEMENTS	1
TABLE DES MATIERES	1
LISTE DES ABRÉVIATIONS	3
LISTE DES TABLEAUX	5
LISTES DES FIGURES.....	6
INTRODUCTION	7
PARTIE I : L'ENFANT ET LE MEDICAMENT	8
1. Réglementation.....	8
1.1. Circuit du médicament à l'hôpital	8
1.2. Les erreurs médicamenteuses, un enjeu de sécurité.....	11
1.3. L'infirmier(e), dernier rempart dans la sécurisation du circuit du médicament.....	12
1.4. Arrêté du 6 avril 2011.....	15
2. Particularités des paramètres pharmacocinétiques en pédiatrie	17
2.1. Tolérance.....	17
2.2. Particularités de l'absorption et de la biodisponibilité chez l'enfant.....	18
2.2.1. Voie digestive	18
2.2.2. Voie cutanée.....	19
2.2.3. Voie intraveineuse.....	20
2.2.4. Voie intramusculaire	20
2.2.5. Voie rectale.....	20
2.3. Particularité de la distribution chez l'enfant	20
2.3.1. Compartiments hydriques.....	21
2.3.2. Compartiment adipeux.....	22
2.3.3. Liaison aux protéines.....	22
2.3.4. La barrière hémato-encéphalique.....	22
2.4. Particularités du métabolisme hépatique	23
2.5. Elimination rénale	25
3. Pharmacodynamie.....	26
4. Les essais cliniques en pédiatrie.....	27
4.1. Difficultés de réalisation d'essais clinique chez l'enfant	27
4.2. Organisation en Europe des essais cliniques en pédiatrie	27
4.3. Un retour d'expérience qui s'annonce plutôt positif.....	29
4.4. Trop de prescriptions hors AMM en pédiatrie.....	29
5. Les problèmes de galénique en pédiatrie	30
5.1. Adaptation de la forme galénique à l'administration chez l'enfant.....	30
5.1.1. La voie orale	30
5.1.2. La voie intraveineuse.....	31
5.2. Les solutions proposées par les PUI	32
PARTIE II : PREPARATIONS DES MEDICAMENTS AUX ENFANTS HOSPITALISES AU CHU DE NANCY	34
1. Contexte de l'étude.....	34
2. Objectif de l'étude.....	34
3. Matériels et méthodes	35
3.1. Matériel	35
3.1.1. Lieu de l'étude	35
3.1.2. Patients.....	35
3.1.3. Médicaments à l'étude.....	35
3.1.4. Référentiels thérapeutiques.....	36

3.1.5.	Observateurs	36
3.2.	Méthode	36
3.2.1.	Choix de la méthode et période de l'étude.....	36
3.2.2.	Déroulement de l'étude	37
3.2.2.1.	Création du groupe de travail pédiatrie.....	37
3.2.2.2.	Elaboration de fiches de recueil.....	37
3.2.2.3.	Recueil des données.....	39
3.2.2.4.	Analyse	40
3.2.2.5.	Restitution des résultats et proposition d'améliorations	40
4.	Résultats.....	41
4.1.	Résultats généraux.....	41
4.1.1.	Nombre total de fiches.....	41
4.2.	Services.....	41
4.3.	Horaires de préparation	42
4.4.	Caractéristiques patients.....	42
4.5.	Infirmier(e)	44
4.6.	Médicaments.....	44
4.6.1.	Données générales	44
4.6.2.	Médicaments injectables	46
4.6.2.1.	Lieux et supports de préparation des médicaments.....	47
4.6.2.2.	Mode d'administration	47
4.6.2.3.	Médicament prêt à l'emploi et nécessité de reconstitution par l'IDE	48
4.6.2.4.	Solvant de dilution	48
4.6.2.5.	Part de la fraction administrée.....	48
4.6.2.6.	Devenir de la fraction non utilisée	48
4.6.2.7.	Volume de médicaments prélevés, volume de seringue adapté.....	49
4.6.3.	Médicaments per os liquides	50
4.6.3.1.	Matériel d'administration	50
4.6.4.	Médicaments per os solide	51
4.7.	Existence d'une indication pédiatrique.....	53
4.8.	Difficultés rencontrées	56
4.8.1.	Difficultés générales	56
4.8.2.	Difficultés concernant les médicaments injectables.....	56
4.8.3.	Difficultés concernant les médicaments per os liquides.....	57
4.8.4.	Difficultés concernant les médicaments per os solides	57
4.9.	Propositions d'amélioration	58
4.9.1.	Préconisations générales de l'HAS	58
4.9.2.	Propositions du groupe de travail	59
5.	Discussion.....	61
	CONCLUSION	67
	TABLE DES ANNEXES.....	69
	RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES	70
	ANNEXES.....	76

LISTE DES ABRÉVIATIONS

AFSSAPS	Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (remplacée par l'ANSM)
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
ANSM	Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ex AFSSAPS)
ARS	Agence Régionale de Santé
ATC	Système de classification des médicaments Anatomique, Thérapeutique et Chimique
ATU	Autorisation Temporaire d'Utilisation
CBU	Contrat de Bon Usage
CHU	Centre Hospitalier Universitaire
CME	Commission ou Conférence Médicale d'Etablissement
CODIR	Comité de Direction
COMEDIMS	Commission du Médicament et des Dispositifs Médicaux Stériles
CPOM	Contrat Pluriannuel d'Objectifs et de Moyens
CSP	Code de la Santé Publique
CYP	Cytochrome
DCI	Dénomination Commune Internationale
DGOS	Direction Générale de l'Offre de Soins
EIG	Evènement Indésirable Grave
EMA	European Medicines Agency. Fin 2009, EMA devient l'EMA, mais le nom de l'agence demeure identique
ENEIS	Enquête Nationale sur les Evènements Indésirables liés aux Soins
EPPI	Eau pour Préparation Injectable
EUDRACT	European Union Drug Regulating Authorities Clinical Trials
EUNetPaS	European Union Network for Patient Safety
G6PD	Glucose-6 Phosphate Dehydrogenase
G5%	Glucose 5%
GEP	Gastrostomie Endoscopique Percutanée
HAS	Haute Autorité de Santé
HCSP	Haut Conseil de Santé Publique
HPST	Loi « Hôpital, Patients, Santé et Territoires »
HSHC	Hémi Succinate d'HydroCortisone
IDE	Infirmier(e) Diplômé(e) d'Etat
IGAS	Inspection Générale des Affaires Sociales

IM	Intra-Musculaire
IV	Intra-Veineux
NaCl	Chlorure de sodium
ORL	Oto-Rhino-Laryngologie
PDCO	Pediatric Comitee
PIP	Pediatric Investigation Plan
PSE	Pousse Seringue Electrique
PUI	Pharmacie à Usage Intérieur
PUMA	Pediatric Use Marketting Authorisation
RCP	Résumé des Caractéristiques du Produit
SC	Sous-Cutanée
SFPC	Société Française de Pharmacie Clinique
SVO	Seringue destinée à l'administration par Voie Orale
UF	Unité fonctionnelle
UGT	UDP-Glucuronosyltransférase

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I : Répartition des observations par spécialités médicales	41
Tableau II : Répartition des observations par horaire de préparation.....	42
Tableau III : Répartition des spécialités en fonction de la forme galénique	45
Tableau IV : Propositions d'équivalence pour certains médicaments présentant des restrictions d'utilisation en fonction de l'âge ou du poids de l'enfant.....	54

LISTES DES FIGURES

Figure 1 : Prise en charge médicamenteuse en établissement disposant d'une PUI	9
Figure 2 : Variations physiologiques des fonctions gastro-intestinales en fonction de l'âge	18
Figure 3 : Caractéristiques de l'absorption cutanée aux différents âges	19
Figure 4: Changement dans les sites de distribution en fonction du développement	21
Figure 5 : Activité des cytochromes et de la UDP-glucuronosyltransférase en fonction de l'âge	24
Figure 6 : répartition des observations en fonction du type de médicaments.....	41
Figure 7 : Répartition de la population en fonction de l'âge	43
Figure 8: Répartition des médicaments observés par classe ATC.....	45
Figure 9 : Mode d'administration des médicaments injectables	47
Figure 10: Représentation de la fréquence des volumes de médicaments prélevés	49
Figure 11 : Représentation du matériel d'administration des médicaments per os liquides	50
Figure 12 : Répartition des formes galéniques des médicaments per os solides	51

INTRODUCTION

La carence en médicaments pédiatriques n'est pas un fait nouveau ni même un problème national, car, à des degrés divers elle touche tous les pays du monde. Même si certaines lois promulguées encouragent par des incitations financières les industriels au développement de médicaments adaptés à l'enfant, le retard est loin d'être rattrapé et les prescripteurs ainsi que les infirmiers se trouvent souvent démunis, face à la prescription et l'administration aux enfants hospitalisés de médicaments sans indication, sans posologie pédiatrique et sans forme galénique adaptée.

Le peu d'études cliniques pourtant indispensables rend quasiment impossible l'obtention de données pharmacologiques validées chez l'enfant. La conséquence de ce fait se traduit par l'absence d'indications et de posologies pédiatriques dans les résumés des caractéristiques de produit (RCP). La réalisation des essais cliniques en pédiatrie présente des difficultés sur le plan technique et éthique : l'enfant ne pouvant donner son consentement éclairé, le consentement des deux parents (ou du tuteur légal) qui est nécessaire est souvent difficile à obtenir ⁽¹⁾.

De plus, les études cinétiques chez l'enfant mettent en jeu des techniques de dosages adaptées aux faibles volumes des liquides biologiques et concentrations recherchées.

Les médicaments pédiatriques existant sur le marché ne couvrent pas tous les besoins thérapeutiques, particulièrement à l'hôpital ce qui oblige les prescripteurs, les pharmaciens et les infirmiers des unités de soins à trouver des solutions empiriques permettant d'administrer aux enfants hospitalisés le médicament prescrit à la bonne dose.

C'est pourquoi nous nous sommes intéressés à ce qui se passe en pratique dans les services de soins. Comment les infirmier(e)s font-ils au quotidien lorsque le dosage du médicament prescrit n'est pas adapté à l'enfant ? Quelles sont les difficultés rencontrées ? Comment et par quels moyens la pharmacie peut-elle intervenir afin de faciliter la tâche des infirmiers mais surtout améliorer la sécurité du circuit du médicament chez les enfants, population à risque iatrogène important ?

Ce travail de thèse essaiera de démontrer la nécessité de formuler des médicaments en pédiatrie : dans une première partie sur l'enfant et le médicament, nous décrirons les différences pharmacologiques existantes entre les adultes et les enfants, les particularités des essais cliniques en pédiatrie et la galénique pédiatrique.

Dans une deuxième partie, nous exposerons l'étude que nous avons réalisée et qui identifie les difficultés rencontrées par les infirmier(e)s lors de la préparation des médicaments aux enfants hospitalisés dans les services de pédiatrie du Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Nancy. Quelles pistes d'amélioration et quelles actions peut proposer la pharmacie ?

PARTIE I : L'ENFANT ET LE MEDICAMENT

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

En Europe, cinq catégories classent les enfants selon leur âge :

- le prématuré : < 37 semaines d'aménorrhée
- le nouveau-né : 0 à 27 jours
- le nourrisson : 28 jours à 23 mois
- l'enfant : 2 à 11 ans
- l'adolescent : 12 à 18 ans

L'enfant n'est pas un homme en miniature et son métabolisme évolue considérablement les premières années de vie, les paramètres pharmacocinétiques changent au fur et à mesure de sa croissance ce qui complique la mise en place d'essais cliniques et le développement de médicaments adaptés à l'enfant.

Avant de traiter les notions de l'enfant et du médicament, il faut en premier lieu repositionner la place du médicament au sein des établissements de santé, ainsi que les erreurs médicamenteuses et la place de l'infirmier(e) dans le circuit du médicament.

1. Réglementation

1.1. Circuit du médicament à l'hôpital

La prise en charge médicamenteuse est un processus combinant des étapes pluridisciplinaires et interdépendantes visant un objectif commun : l'utilisation sécurisée, appropriée et efficiente du médicament chez le patient géré en établissement de santé (Cf. Figure 1). La prise en charge médicamenteuse se décline selon les étapes suivantes :

- la prescription (y compris la gestion du traitement personnel du patient à l'admission, les vérifications des prescriptions lors des transferts de patients et la prescription de sortie),
- la préparation des doses à administrer,
- la dispensation des médicaments,

- l'approvisionnement des unités de soins,
- le transport,
- la détention et le stockage des médicaments dans les unités de soins,
- l'administration au patient,
- l'information du patient,
- la surveillance du traitement.

La sécurisation du circuit du médicament est un objectif prioritaire inscrit dans l'ensemble des démarches nationales (tarification à l'activité, certification, contrat de bon usage des médicaments et produits et prestations, Contrats Pluriannuels d'Objectifs et de Moyens(CPOM))^{(2),(3)}.

De la bonne organisation de ce circuit dépend la prise en charge optimale des patients qui associe la réduction des risques, notamment iatrogènes, et la réduction des coûts des soins.

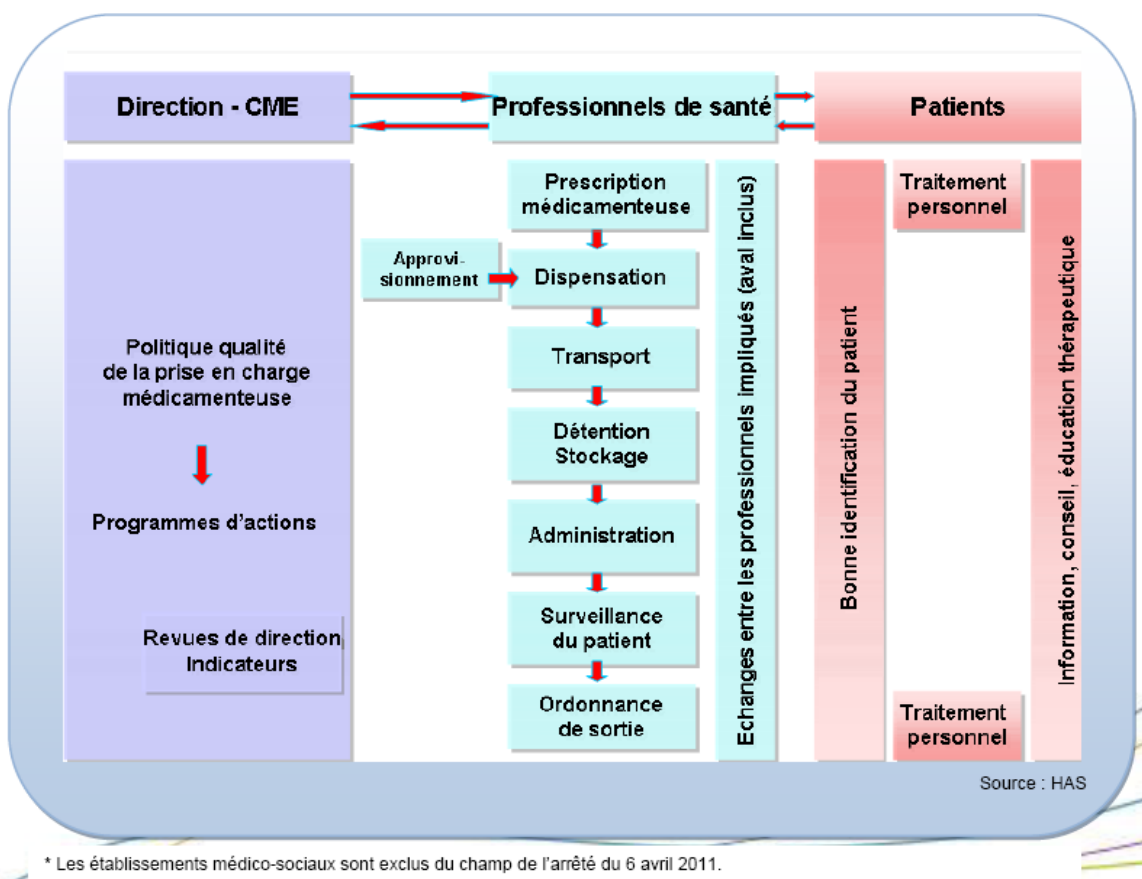


Figure 1 : Prise en charge médicamenteuse en établissement disposant d'une PUI

Avec l'instauration des démarches d'accréditation puis de certification, la démarche qualité a connu une nette accélération. Les progrès accomplis dans le domaine du médicament sont cependant inégaux et imparfaits. Les visites de certification effectuées par la Haute Autorité de Santé (HAS) en 2008, 2009 et 2010 montrent que le médicament est le domaine où le plus grand nombre de recommandations et de réserves sont émises. Le médicament fait désormais partie des domaines où la HAS impose des exigences renforcées et il est l'objet d'une attention particulière de la part des experts visiteurs ⁽³⁾.

Le circuit du médicament est un processus complexe, hétérogène qui implique de nombreux professionnels de santé. Il repose sur des facteurs humains et, de ce fait, comporte d'importants risques d'erreurs. Ces risques sont accrus dans un environnement hospitalier soumis à une obligation de performance, une accélération de la mobilité professionnelle des personnels, une réduction de la durée moyenne de séjour des patients et une augmentation constante du nombre de molécules référencées, parmi lesquelles de très nombreuses molécules innovantes encore mal maîtrisées et souvent très onéreuses.

Afin de progresser en qualité, divers moyens sont mis en place peu à peu dans les hôpitaux tels que les solutions technologiques (informatisation et automatisation)⁽⁴⁾. Toutefois, ces solutions technologiques ou procédurales, avec la standardisation qu'elles introduisent, ne peuvent garantir une sécurisation absolue qui repose d'abord sur l'utilisation optimale des compétences et du temps des professionnels⁽⁵⁾⁽⁶⁾.

1.2. Les erreurs médicamenteuses, un enjeu de sécurité.

La perception du risque est souvent liée à la survenue d'événements graves et médiatisés.

Au-delà de ces erreurs, l'ampleur du risque médicamenteux, reste mal appréhendée. L'Enquête Nationale sur les Evénements Indésirables liés aux Soins (ENEIS), réalisée pour la deuxième fois en 2009⁽⁷⁾ a confirmé l'enjeu que constituait le médicament dans le domaine de la sécurité des soins.

Après les actes invasifs et les infections liées aux soins, les médicaments sont la troisième cause d'événements indésirables graves (EIG) : 60 000 à 130 000 EIG par an en lien avec le médicament, dont 15 à 60 000 seraient évitables. Parmi ces EIG, certains sont liés au produit (problèmes d'étiquetage ou de conditionnement notamment) et d'autres aux pratiques (erreurs de prescription ou d'administration par exemple). Le plus souvent, différents facteurs s'imbriquent pour conduire à l'accident final.

Les recommandations de l'IGAS ⁽³⁾ sur la sécurisation du circuit sont :

- Améliorer les connaissances avec la mise en œuvre d'un circuit de remontée des erreurs médicamenteuses au sein des établissements de santé. Ce circuit doit contribuer à l'analyse des risques en interne, à la mise en place d'actions correctrices et donc à l'amélioration des pratiques.
- Développer la culture de la gestion des risques dans les établissements de santé en privilégiant les actions de terrain, au sein des unités de soins, à vocation pluridisciplinaire et en développant une culture de la déclaration des erreurs et non pas de la faute. La non-déclaration est un frein important à l'analyse des risques. Pour lever ce frein, il importe que les acteurs soient déculpabilisés et qu'ils puissent rapidement percevoir les bénéfices de leur déclaration.
- Poursuivre les actions entreprises en matière d'étiquetage (en particulier pour les médicaments injectables et les solutés massifs) et de conditionnement unitaire des médicaments (pour les formes sèches) pour identifier parfaitement le produit jusqu'au lit du patient et sécuriser son administration.
- Favoriser la dispensation individuelle.

- Informatiser le circuit du médicament. L'informatisation est jugée indispensable pour analyser, calculer, mémoriser, classer et communiquer et donc permettre à l'équipe pharmaceutique de se consacrer aux activités cliniques et scientifiques.

1.3. L'infirmier(e), dernier rempart dans la sécurisation du circuit du médicament

L'infirmier(e) est le dernier professionnel de santé à intervenir dans le circuit du médicament. A ce titre, c'est souvent lui qui est identifié comme étant la cause des erreurs médicamenteuses et sa responsabilité peut être mise en cause.

L'analyse des rapports antérieurs de l'Inspection Générale des Affaires Sociales (IGAS) et des accidents dont la mission a eu connaissance montre qu'il s'agit le plus souvent d'une cascade d'erreurs tout au long du processus qui se concrétisent quand le dernier filet de sécurité ne fonctionne pas.

L'infirmier est celui qui, généralement, prépare les doses à administrer. Très souvent dérangé, il n'est pas toujours le mieux à même pour effectuer cette tâche dans les meilleures conditions de sécurité.

L'administration est donc un moment clé. L'infirmier(e) doit opérer d'ultimes vérifications : il doit s'agir du bon médicament, à la bonne dose conformément à la prescription, selon la bonne voie d'administration et du patient auquel il a été prescrit. La qualité de cet acte est étroitement dépendante de la qualité de la prescription et en premier lieu de sa lisibilité et de la clarté des indications portées sur l'ordonnance. L'informatisation de la prescription est un vecteur d'amélioration de la qualité en permettant d'abolir les retranscriptions et d'améliorer la lecture des prescriptions. L'administration dépend également de la qualité de délivrance des médicaments et en particulier de la capacité de l'infirmier à identifier précisément par rapport à la prescription le nom du médicament, son dosage, son numéro de lot et sa date de péremption.

La présentation en conditionnement unitaire des spécialités pharmaceutiques qu'elle soit industrielle ou élaborée au sein de la Pharmacie à Usage Intérieur (PUI) est un élément majeur qui répond à une demande des établissements de santé, afin de satisfaire aux exigences de développement de la dispensation nominative et de la sécurisation du circuit du médicament. Dans ce cadre, l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) s'est engagée en 2006 auprès du Ministre de la Santé, à rédiger un cahier des charges de bonnes pratiques de conditionnement unitaire⁽⁸⁾ destiné aux industriels afin de les inciter à mettre à disposition des établissements de santé des présentations en conditionnement unitaire, en particulier pour notamment les spécialités pharmaceutiques agréées aux collectivités. L'objectif est de garantir l'identification permanente

d'une spécialité pharmaceutique et sa traçabilité au sein du circuit du médicament à l'hôpital afin notamment de prévenir les erreurs médicamenteuses évitables.

Enfin, l'interruption des tâches est un facteur important d'insécurité. Il est particulièrement sensible en ce qui concerne les infirmiers qui sont le dernier maillon de la chaîne.

Le travail à l'hôpital est source de nombreuses interruptions et quelques études dans des services d'urgence ont ainsi rapporté des taux de 6 à 15 interruptions par heure et par médecin !⁽⁹⁾

À l'Université de Sydney (Australie), J. Westbrook a étudié l'augmentation du risque d'erreur liée aux interruptions pendant l'administration de médicaments⁽¹⁰⁾ : au total, 4271 administrations de médicaments à 720 patients ont été analysées. Seules 20 % d'entre elles se sont déroulées sans aucune erreur, plus de 53% des procédures d'administration ont été interrompues. À chaque interruption, les risques d'échec de procédure et/ou d'erreur clinique augmentent d'environ 12 % et la gravité des erreurs augmente avec la fréquence des interruptions lors de l'administration d'un seul médicament.

La sécurisation du circuit fait partie des actions correctives portées dans le cadre du projet européen European Union Network for Patient Safety (EUNetPaS)⁽¹¹⁾ par la HAS (projet des gilets jaunes).

Confrontés à ce problème, les établissements mettent en œuvre des solutions diverses : la préparation des doses à administrer est par exemple réalisée par l'infirmier de nuit censé être moins dérangé, ou par un infirmier dédié ou par un préparateur. Ces différentes solutions mériteraient d'être auditées et partagées quand elles ont prouvé leur efficacité. Ainsi, l'IGAS s'interroge sur l'habitude très ancrée des établissements de santé qui consiste à faire préparer les médicaments par l'infirmier de nuit, alors qu'il est souvent seul, qu'il ne peut donc surseoir à répondre à un appel. De plus, la nuit est un moment où la vigilance est moindre.

Un autre danger concerne l'étiquetage des médicaments préparés dans les unités de soins, il est très souvent hétérogène et représente un risque spécifique. Il faut poursuivre les travaux entrepris par l'ANSM sur le plan d'harmonisation de l'étiquetage, en y associant étroitement les infirmiers.

Par ailleurs, les infirmiers doivent pouvoir transférer un certain nombre de tâches à risque ou pouvoir s'y consacrer en y apportant l'attention nécessaire. Plusieurs possibilités sont envisageables :

- centraliser les préparations injectables les plus à risque à la Pharmacie à Usage Intérieur (PUI) (sur le modèle de ce qui a déjà été fait pour les poches de chimiothérapie ou les seringues pour injection intra-thécale). Pour autant cette centralisation n'a de valeur que si elle peut être réalisée en continu, y compris fins de semaine et nuits comprises, sinon, elle fait courir le risque d'une perte de savoir-faire de l'infirmier qui sera d'autant plus en difficulté lorsqu'il sera confronté à un acte exceptionnel ;
- libérer du temps infirmier pour la préparation extemporanée des autres injectables en faisant assurer à des préparateurs la préparation des piluliers ou des chariots de distribution des médicaments et la gestion du stock des armoires à pharmacie des unités de soins (ou mettre en place des armoires automatisées) ;
- limiter les interruptions de tâches pour diminuer les risques d'erreurs lors de la préparation et l'administration des médicaments par l'infirmier(e), et auditer les pratiques dans ce domaine afin d'élaborer des règles de bonnes pratiques et d'adapter au contexte français des outils utilisés à l'étranger.

1.4. Arrêté du 6 avril 2011⁽¹²⁾

L'arrêté du 6 avril 2011 abroge l'arrêté du 31 mars 1999 sauf dans les établissements médico-sociaux où l'arrêté du 31 mars 1999 est toujours en vigueur.

Cet arrêté du 6 avril 2011 dit arrêté « RETEX » relatif au management de la qualité de la prise en charge médicamenteuse et aux médicaments dans les établissements de santé est composé de 17 articles. Il concerne les établissements de santé assurant le diagnostic, la surveillance et le traitement des malades, des blessés et des femmes enceintes.

Il matérialise l'engagement d'améliorer la qualité de la prise en charge médicamenteuse. Il s'inscrit également dans la logique de la loi «Hôpital, Patients, Santé et Territoires» (HPST), qui favorise l'élaboration et la mise en œuvre, par les établissements de santé, d'une politique d'amélioration continue de la qualité et de la sécurité des soins, ainsi qu'une gestion avérée des risques.

Cet arrêté met l'accent sur :

- l'engagement de la direction des établissements de santé dans le dispositif ;
- l'élaboration du programme d'actions assorti d'indicateurs de suivi ;
- la désignation d'un responsable du système de management de la qualité de la prise en charge médicamenteuse par la direction après concertation avec le président de la Commission Médicale d'Etablissement (CME) (pour les établissements publics) ou, de la conférence médicale d'établissement (pour les établissements privés) ;
- la formalisation par la direction des responsabilités, autorités et délégations de responsabilité de son personnel à toutes les étapes du processus de la prise en charge médicamenteuse. Elle les communique à tout le personnel impliqué directement ou indirectement dans ce dispositif ;
- la définition d'un plan de formation pluriannuel afin d'assurer la qualité et la sécurité de la prise en charge médicamenteuse ;
- la mise en place du système documentaire relatif à l'assurance qualité de la prise en charge médicamenteuse ;
- la mise en œuvre d'une étude des risques encourus par les patients, donnant lieu à une analyse des risques et à des actions d'amélioration, avec notion de priorisation.

Des conseils sont émis dans le rapport de l'IGAS sur le circuit du médicament à l'hôpital sur le thème de la qualité ⁽³⁾:

- Positionner chaque acteur sur les secteurs où sa plus value est la plus importante pour le patient. L'infirmier(e) doit pouvoir se consacrer à l'administration des médicaments, en particulier les plus à risque tels que les injectables, en s'appuyant sur le préparateur pour la préparation des doses à administrer et la gestion des médicaments.
Le pharmacien doit se rapprocher du soin par l'analyse des ordonnances et plus largement apporter son expertise clinique au médecin. Ce dernier doit pouvoir se consacrer à une prescription de qualité, il doit en avoir les moyens (informatisation ergonomique) et le temps (simplification des tâches administratives).
- Développer et accompagner les solutions technologiques, telles que l'informatisation et l'automatisation, et leur intégration dans le circuit du médicament pour fluidifier et sécuriser les processus. Il faut en évaluer l'efficacité et l'efficience et anticiper les risques futurs que tout nouveau système fait émerger.
- Donner la priorité au développement le plus exhaustif possible de l'analyse pharmaceutique, verrou indispensable du processus clinique, mais également vecteur d'amélioration continue de la qualité de la prise en charge thérapeutique. Le déploiement de la délivrance nominative apparaît moins prioritaire et devrait être ciblé sur les services dont les patients ont des traitements relativement stables et sur les médicaments les plus à risque tels que les injectables.
- Renforcer la continuité du parcours de soins du patient en créant du lien entre professionnels de ville et hospitaliers.

2. Particularités des paramètres pharmacocinétiques en pédiatrie ⁽¹³⁾⁽¹⁴⁾

La connaissance du devenir du médicament chez l'enfant a débuté tardivement, à la fin des années cinquante par celle de ses effets toxiques (malformations des fœtus suite à l'administration de thalidomide à la mère ; membres phocomèles) puis par celle des paramètres cinétiques différents selon la catégorie d'âge. Ainsi, des accidents graves ont attiré l'attention sur le fait que l'organisme d'un enfant, en particulier du fœtus, du nouveau-né et du jeune enfant ne traitait pas les xénobiotiques de la même manière que l'organisme d'un adulte.

Une période d'observations cliniques a permis la prévention primaire de nombreux accidents médicamenteux observés chez l'enfant en croissance et en continuelle maturation structurelle et fonctionnelle.

Les études de cinétique n'ont été possibles que grâce à la mise au point de techniques de dosage sur de petites quantités de plasma, permettant des dosages répétés. Toutefois, les données pharmacocinétiques et pharmacodynamiques chez l'enfant restent encore peu nombreuses.

L'enfant est un organisme humain en maturation. L'administration d'une dose adulte proportionnelle au poids de l'enfant d'un médicament ne permet pas d'obtenir une concentration plasmatique à l'équilibre équivalente car l'enfant n'est pas un adulte en miniature. Il se distingue non seulement par la taille mais également par son état de croissance et la maturation fonctionnelle rapide des différents organes.

Au cours de sa maturation, l'enfant, et qui plus est l'enfant né prématurément, subit des transformations physiologiques complexes qui modifient considérablement le devenir du médicament. La variabilité interindividuelle est maximale entre 0 et 3 mois. C'est pourquoi l'adaptation de la posologie doit se faire également en fonction de la tranche d'âge.

Ces modifications physiologiques portent sur toutes les étapes du devenir du médicament dans l'organisme : l'absorption du médicament, sa distribution, son métabolisme et son élimination. Elles requièrent une attention particulière en raison des changements liés au développement de l'enfant⁽¹⁵⁾.

2.1. Tolérance

Les phénomènes de maturation expliquent également une efficacité et une tolérance particulières de certains médicaments destinés à l'enfant.

La tolérance aux médicaments est en général meilleure chez l'enfant que chez l'adulte en raison de prescriptions et coprescriptions moins nombreuses, de polypathologies moins fréquentes.

2.2. Particularités de l'absorption et de la biodisponibilité chez l'enfant⁽¹⁶⁾

2.2.1. Voie digestive

La fonction gastro-intestinale varie selon l'âge de l'enfant comparativement à l'adulte (Cf. Figure 2). Nous pouvons observer par exemple que la production d'acide chlorhydrique est inexistante à 1 semaine tandis qu'elle est bien présente à 5 ans. Concernant l'administration orale, les nouveau-nés présentent un pH gastrique élevé (situé entre 6 et 8) qui rejoint des valeurs adultes vers la troisième année de vie seulement. L'évacuation gastrique est ralentie et le péristaltisme intestinal est faible et irrégulier. La sécrétion biliaire est diminuée et la flore intestinale encore incomplète. Les systèmes de transport actifs et passifs ne sont pas totalement développés. Ainsi, la biodisponibilité et le taux de résorption d'un médicament peuvent être influencés par ces facteurs et ainsi conditionner la durée et l'intensité de l'effet thérapeutique chez l'enfant.

La vitesse de résorption intestinale réduite chez le nouveau-né laisse prévoir, pour les médicaments à demi-vie courte, une réduction de la concentration maximale et un retard du temps de concentration maximale.

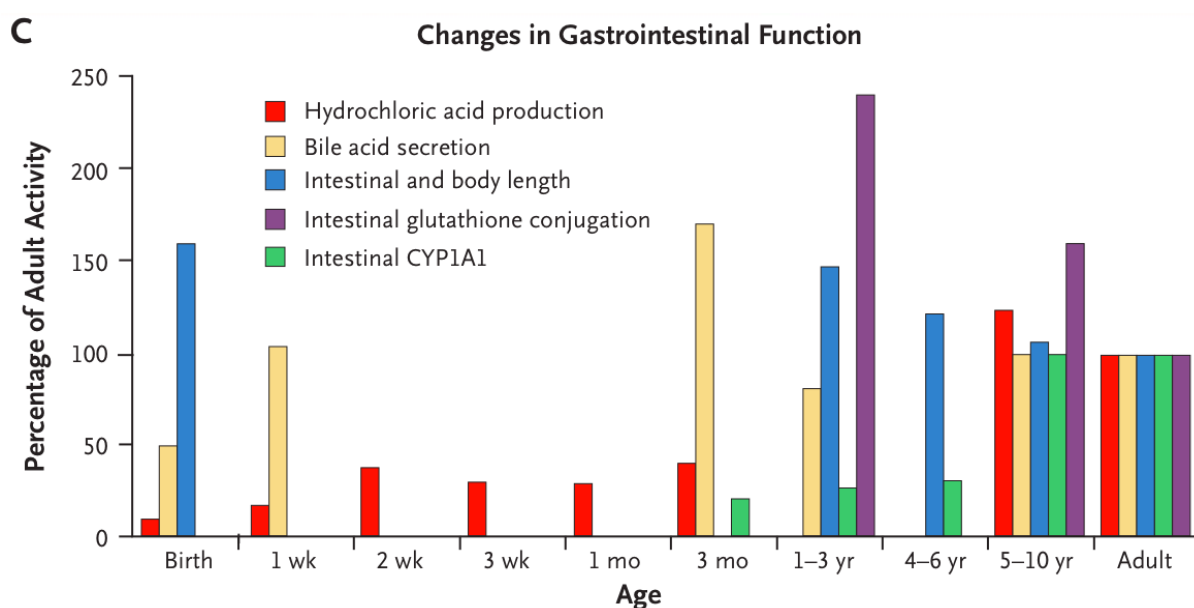


Figure 2 : Variations physiologiques des fonctions gastro-intestinales en fonction de l'âge⁽¹⁶⁾

2.2.2. Voie cutanée

Plusieurs explications sont avancées pour expliquer que la résorption percutanée est plus importante chez le nouveau-né et le nourrisson que chez l'adulte : rapport élevé entre la surface cutanée et le poids et augmentation de l'hydratation de la couche cornée. Cette bonne résorption cutanée des médicaments est utile dans les maladies dermatologiques, en particulier infectieuses. En revanche, l'administration percutanée n'est pas ou peu utilisée dans les affections systémiques. La forte résorption cutanée explique des manifestations cliniques de surdosage après application cutanée de gluco-corticoïdes (syndrome de Cushing, ralentissement de la croissance), de pansements alcoolisés (coma éthylique), de produits iodés (hypothyroïdie), de vaseline salicylée, de camphre, d'hexachlorophène, de mercure. A l'origine de ces intoxications, des facteurs de risque ou un mésusage, tels que l'application de trop grande quantité sur une surface corporelle relativement importante, un pansement occlusif ou une répétition abusive des applications sont souvent retrouvés. Le manque d'informations spécifiquement pédiatriques concernant la posologie de ces médicaments favorise ces erreurs. La prudence incite à limiter les applications au strict nécessaire et à éviter les applications sur une peau lésée.

La figure 3 montre l'évolution de l'absorption cutanée à différents âges (prématuré, nouveau né, nourrisson, enfant, adolescent et adulte) en représentant l'épaisseur de la peau, la perfusion, l'hydratation et le rapport surface cutanée sur le poids.

La perméabilité (inversement proportionnelle à l'épaisseur) de la peau chez le prématuré est 100 à 1000 fois supérieure à celle de l'adulte. Cette perméabilité devient définitive après 15 jours de vie.

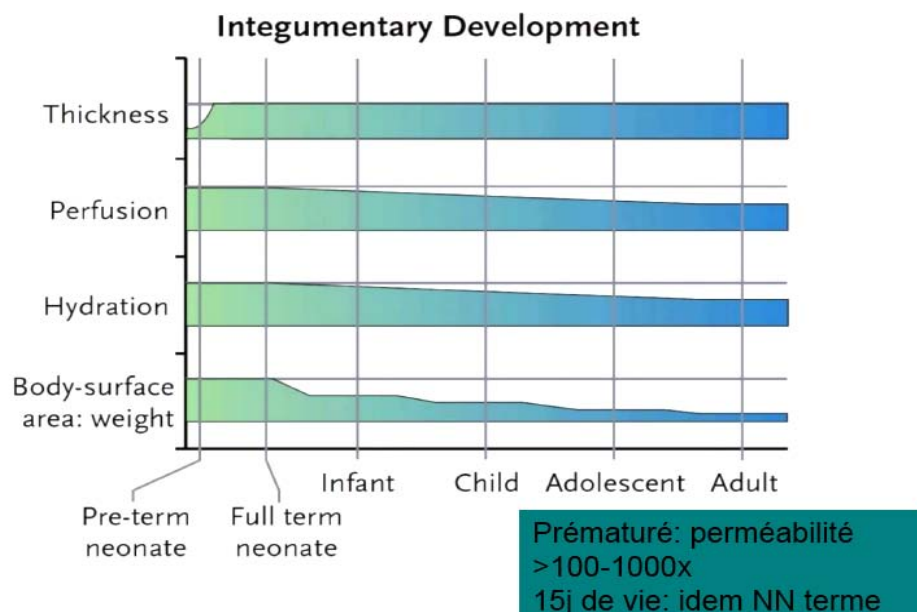


Figure 3 : Caractéristiques de l'absorption cutanée aux différents âges⁽¹⁶⁾

2.2.3. Voie intraveineuse

Il n'y a pas de particularité cinétique lors de la phase d'absorption lors de l'administration par voie intraveineuse chez l'enfant.

2.2.4. Voie intramusculaire

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

Le caractère douloureux de l'injection et le risque de blessure du nerf sciatique ou de rétractions musculaires conduisent à éviter la voie intramusculaire chez le jeune enfant à l'exception des vaccins pour lesquels cette voie est recommandée.

2.2.5. Voie rectale

La résorption des suppositoires est très variable mais est peu influencée par l'âge. La voie rectale est utile en cas d'intolérance ou de refus d'une forme orale.

Seuls les médicaments à large marge thérapeutique et à faible toxicité tels que les antipyrétiques devraient être administrés par cette voie. Cette voie est toutefois avantageuse pour certaines molécules comme le diazépam qui sous forme liquide est résorbé plus rapidement et plus complètement par voie rectale que par voie intramusculaire lors d'un traitement anticonvulsif aigu.

2.3. Particularité de la distribution chez l'enfant

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

2.3.1. Compartiments hydriques ⁽¹⁷⁾

La figure 4 représente la variation des sites de distribution en fonction du développement. La courbe bleue décrit le compartiment d'eau totale, la courbe verte le compartiment adipeux, et la courbe rouge le compartiment d'eau extracellulaire.

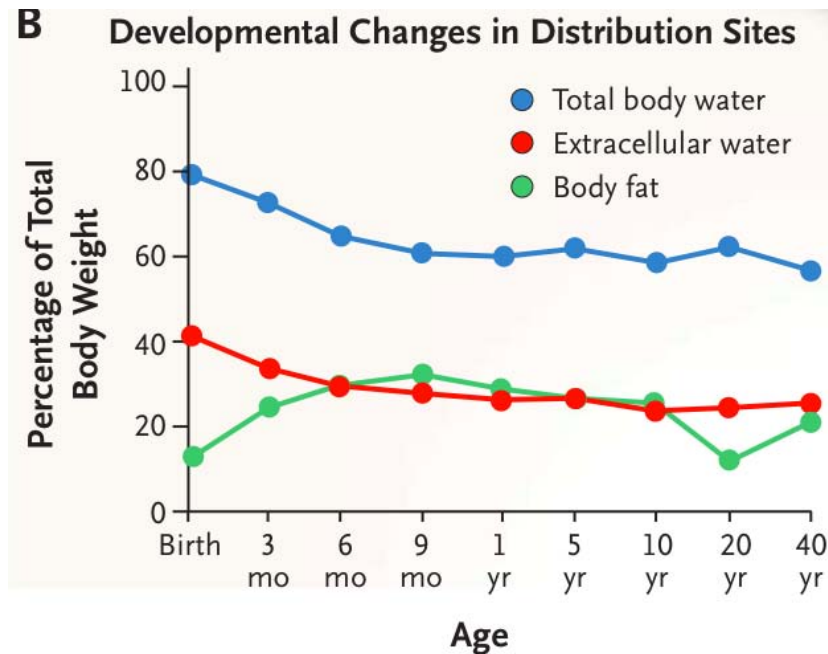


Figure 4: Changement dans les sites de distribution en fonction du développement ⁽¹⁶⁾

La quantité d'eau totale dans l'organisme d'un nouveau-né représente environ 75 à 80% du poids du corps et 85% pour un prématuré. Cette quantité diminue avec l'âge pour atteindre 60% vers 1 an, soit la valeur adulte. L'eau extracellulaire représente environ 45% à la naissance et diminue au cours des premières années de vie pour atteindre 15% à l'âge adulte. Certains médicaments comme la digoxine ou la pénicilline se répartissent dans cet espace extracellulaire et présentent ainsi un volume de distribution plus grand que chez l'adulte. Il faudra donc donner une dose par poids corporel suffisamment élevée, pour qu'un pic plasmatique efficace puisse être atteint. Les variations des volumes liquidiens sont en étroite corrélation avec les modifications de la surface corporelle, de sorte que celle-ci est souvent utilisée pour déterminer la posologie appropriée.

2.3.2. Compartiment adipeux

En ce qui concerne le compartiment adipeux, la graisse varie selon la façon suivante : elle représente environ 15% du poids du nouveau-né (1% chez le prématuré). Elle augmente jusqu'à 30% vers 9 mois, diminue ensuite et représente environ 25% du poids du corps vers 10 ans, puis 10-15% vers 20 ans.

2.3.3. Liaison aux protéines

La liaison moindre des médicaments aux protéines chez le nouveau-né et le nourrisson s'explique par la réduction de la concentration et de l'affinité de l'albumine, la compétition des acides gras non estérifiés et de la bilirubinémie (élevée en période néonatale).

L'augmentation de la fraction libre des médicaments qui en résulte se normalise au cours de la première année de vie pour les quelques médicaments étudiés. La sensibilité accrue du nouveau-né à certains médicaments s'expliquerait par l'augmentation de leur fraction libre. Certains ictères nucléaires s'expliqueraient par un déplacement de la bilirubine de ses sites de liaison par des médicaments co-prescrits (sulfamides).

La prudence est donc de rigueur en période néonatale en cas de prescription de médicaments fortement liés à l'albumine : sulfamides, ceftriaxone.

2.3.4. La barrière hémato-encéphalique

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

2.4. Particularités du métabolisme hépatique ⁽¹³⁾

Chez le nouveau-né l'immaturité des réactions de phase I (oxydation, réduction, hydrolyse) et de phase II (glucuroconjugaison, conjugaison au glutathion et au glycolle, sulfoconjugaison, acétylation, méthylation) est bien documentée. La maturation des voies métaboliques se fait à des vitesses différentes si bien que l'âge auquel l'activité enzymatique atteint le niveau adulte est très variable selon la voie de métabolisation. Certaines arrivent à maturité chez le nourrisson ; d'autres n'y arrivent que plus tard, parfois seulement à la puberté.

En général chez le nourrisson et l'enfant, l'activité métabolique est importante et se traduit par une clairance plus élevée que chez l'adulte d'où la nécessité de rapprocher les doses unitaires après la période néonatale.

L'âge de transition entre le statut d'hypométaboliseur constant du nouveau-né et celui d'hypermétaboliseur du nourrisson ou de l'enfant est établi pour quelques médicaments (caféine vers deux mois d'âge post natal⁽¹⁸⁾).

Les réactions de phase I et II sont, le plus souvent, diminuées chez le jeune enfant. Ainsi, pour les molécules principalement éliminées par le foie, leur clairance est plus faible, leur vitesse d'élimination ralentie et leur demi-vie prolongée par rapport à l'adulte. Parmi les réactions de phase I, on constate qu'à la naissance, le métabolisme oxydatif est peu actif, en particulier chez le prématuré. Par exemple, le foie immature ne peut hydroxyler le diazépam dont la demi-vie normale de 17 heures pour un foie fonctionnel est augmentée à 75 heures chez le nouveau-né.

Chez le nourrisson, l'alcool déshydrogénase n'est presque pas active, son activité à l'âge de 2 mois représente moins de 3% de celle de l'adulte. Ainsi, les médicaments contenant de l'alcool sont contre-indiqués. Le CYP3A7 est le cytochrome (CYP) P450 majeur chez le fœtus (entre 30 et 50%) mais il disparaît après la naissance au profit d'une augmentation de l'activité du CYP3A4. Son rôle n'est pas encore bien compris. (Cf. Figure 5).

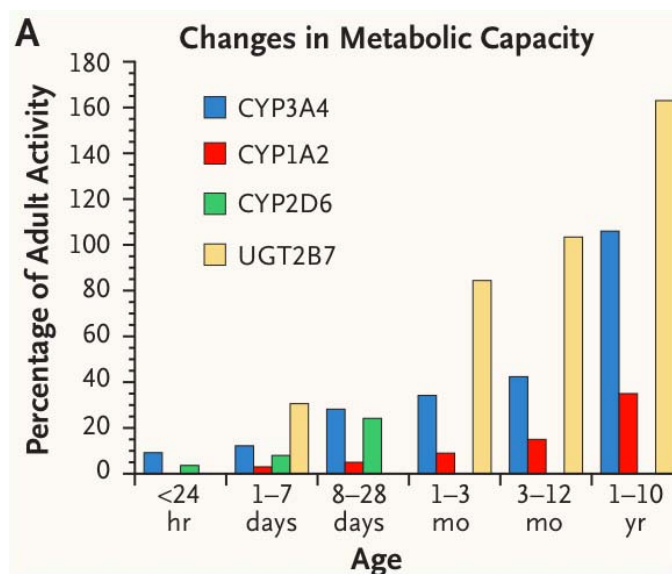


Figure 5 : Activité des cytochromes et de la UDP-glucuronosyltransférase en fonction de l'âge⁽¹⁶⁾

Certaines voies de métabolisation sont parfaitement fonctionnelles et matures dès la naissance, telle que la sulfoconjugaison, qui semble compenser le déficit en glucuroconjugaison pour des molécules métabolisées par les deux systèmes enzymatiques. Le défaut de glucuroconjugaison est à l'origine du « Grey Baby Syndrome », où le chloramphénicol administré à doses pharmacologiques entraîne des toxicités par accumulation dans l'organisme pouvant menacer le pronostic vital. Pour certaines substances médicamenteuses comme le paracétamol, le déficit en glucuroconjugaison est compensé par une sulfatation accrue. La maturation des voies métaboliques se fait à des vitesses différentes si bien que l'âge auquel l'activité enzymatique atteint le niveau adulte est très variable selon la voie. Parfois, l'activité de certaines voies métaboliques est plus importante chez le nourrisson et l'enfant que chez l'adulte. Ceci se traduit par une clairance faible chez le nouveau-né, puis plus élevée chez le nourrisson et l'enfant que chez l'adulte, comme c'est le cas pour la théophylline⁽¹⁹⁾.

Les enfants présentant un déficit génétique de certains systèmes enzymatiques, tel que le déficit en Glucose-6-Phosphate Déshydrogénase (G6PD), ont un risque accru de toxicité qui peut entraîner un ictère hémolytique.

2.5. Elimination rénale

Le rein est le principal organe d'élimination des médicaments et les mécanismes qui sont en jeu sont la filtration glomérulaire, la sécrétion et la réabsorption tubulaire. Ces mécanismes subissent une maturation postnatale mais à des vitesses différentes⁽²⁰⁾.

La filtration glomérulaire mesurée par la clairance de la créatinine, est diminuée chez le nouveau-né (1-3mL/min) ; elle augmente proportionnellement à l'âge gestationnel (0-2mL/min chez le prématuré de 1kg). Elle augmente brutalement au cours des 2 à 3 premiers jours de vie, elle double en 15 jours pour atteindre des valeurs adultes (100-120mL/min) au cours de la 1ère année de vie.

Ces variations de la maturation du système rénal sont illustrées par la gentamicine dont la clairance et la demi-vie varient de façon linéaire avec l'âge gestationnel et de façon exponentielle avec l'âge post-natal⁽²¹⁾. Le faible taux de filtration glomérulaire nécessite une augmentation de la posologie des diurétiques thiazidiques par exemple, pour qu'une concentration suffisante atteigne le tubule distal, lieu d'action de ces diurétiques. Dans ce cas de figure, le nouveau-né se comporte comme un adulte présentant une insuffisance rénale chronique avancée.

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

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

3. Pharmacodynamie

Le but d'un traitement médicamenteux est d'administrer la dose optimale afin d'atteindre l'efficacité, sans entraîner la toxicité.

Les données pharmacodynamiques chez l'enfant sont peu nombreuses. Les doses recommandées pour l'administration sont basées sur un fractionnement des doses usuelles chez l'adulte normal en fonction de l'âge, du poids corporel ou de la surface corporelle de l'enfant. Une posologie qui ne tient compte que du poids corporel doit souvent être adaptée aux différents groupes d'âge afin d'éviter de sous-doser ou au contraire, de surdoser le patient.

Au-delà des deux premières années de vie, les processus d'élimination peuvent être considérés comme pratiquement arrivés à maturité de sorte que la dose pédiatrique peut être calculée en fonction de la dose adulte.

4. Les essais cliniques en pédiatrie

4.1. Difficultés de réalisation d'essais cliniques chez l'enfant

Les essais cliniques chez l'enfant sont difficiles à réaliser car les contraintes imposées par les Comités d'Éthiques sont nombreuses :

- utilisation discutée du placebo,
- limitation des procédures à réaliser dans le cadre du protocole,
- limitation de la douleur,
- accord obligatoire des deux parents.

De plus, le recrutement par tranche d'âge est nécessaire pour que l'étude soit représentative de toute la population pédiatrique mais il est lent (hétérogénéité de la population des 0-18 ans, difficulté d'organiser des essais sur des sous-populations comme celle des nouveau-nés, qui ne représentent que 0,2 % des études pédiatriques).

Au niveau Européen, depuis janvier 1995 sur les 45 nouveaux médicaments ayant obtenu une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) auprès de l'Agence Européenne du médicament (EMA), 29 pouvaient être utiles chez l'enfant mais seulement 10 ont obtenu une AMM pédiatrique⁽²²⁾. Une autre étude montre qu'en 2001 les choses ont peu évolué : seuls 47 des 141 médicaments potentiellement utilisables chez les enfants ont obtenu une AMM pédiatrique de l'EMA. La plupart des médicaments ayant obtenu une AMM étaient des vaccins, avec un large marché pédiatrique et des médicaments anti rétroviraux (pour lesquels une grande incitation financière pour leur développement avait été mise en place)⁽²³⁾.

4.2. Organisation en Europe des essais cliniques en pédiatrie

Depuis janvier 2007, le Règlement CE n°1901/2006⁽²⁴⁾ du Parlement Européen et du Conseil du 12 décembre relatif aux médicaments à usage pédiatrique encadre les essais cliniques pédiatriques.

Il doit permettre d'améliorer la santé des enfants par différents moyens :

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

D'autre part, les essais cliniques ne doivent se faire que si ils sont nécessaires et sans retarder le développement des médicaments pour adultes⁽²⁵⁾.

Le texte réglementaire comprend diverses mesures dont ⁽²⁶⁾

- La création d'un comité d'experts pédiatriques (PDCO : Paediatric Committee) au sein de l'EMA.
Il va établir courant 2009 un inventaire des besoins médicamenteux pédiatriques, basé sur un état des lieux des différents pays membres de l'Union Européenne ;
- Le plan d'investigations pédiatriques (PIP : Paediatric Investigation Plan) qui est soumis par le laboratoire pharmaceutique en vue de toute nouvelle demande d'AMM, ou lorsque pour un produit autorisé une modification de l'AMM est proposée (extension d'indication thérapeutique, nouvelle forme pharmaceutique ou nouvelle voie d'administration). Le laboratoire doit détailler le programme de développement (notamment les essais cliniques) envisagé pour fournir des données visant à démontrer la qualité, la sécurité et l'efficacité du médicament dans les différentes catégories d'âge pédiatriques. Il devra aussi spécifier les mesures envisagées pour adapter la formulation du produit en vue d'améliorer sa sécurité, efficacité, acceptabilité, ou son usage dans les différents sous-groupes d'âge (par exemple mise au point d'une nouvelle forme galénique utilisable chez les nouveau-nés). Il pourra aussi mentionner le plan de suivi de pharmacovigilance ainsi que le plan de gestion de risques à prévoir en fonction des caractéristiques du produit.
- Le PUMA - « Paediatric Use Marketing Authorisation » : demande en vue d'un usage pédiatrique (indication, dosage, forme pharmaceutique ou voie d'administration appropriée). Le PUMA concerne les médicaments déjà autorisés mais n'étant plus couverts par des droits de brevet ou de Certificat Complémentaire de Protection ;
- La vérification de l'adaptation des mécanismes de pharmacovigilance notamment concernant les effets indésirables à long terme;
- L'exigence de soumettre les rapports des études pédiatriques effectuées par les fabricants ;
- L'inventaire des besoins thérapeutiques ;
- La création d'un réseau européen de centres d'essais cliniques ainsi que d'une banque de données centralisée – l'EudraCT - débutée en mai 2004.

4.3. Un retour d'expérience qui s'annonce plutôt positif

Le retour d'expérience fondé sur 13 000 PIPs (dont environ 1/3 avec arrêt de développement) validés en 5 ans (2007-2012), montre que le règlement pédiatrique a déjà favorisé le développement de 52 médicaments spécifiquement adaptés aux besoins des enfants et a ainsi permis de répondre à des besoins thérapeutiques non couverts ⁽²⁷⁾.

Il a aussi permis d'améliorer l'information à disposition des médecins et des familles pour les médicaments déjà disponibles.

Le développement de médicaments pédiatriques s'est accéléré, mais a aussi fait ressortir l'hétérogénéité de la population des 0-18 ans. Cette complexité n'a cependant pas empêché les industriels de mener à bien davantage d'essais cliniques pour les enfants : 32 études pédiatriques ont été initiées en France par les industriels en 2012 contre 15 en 2010.

4.4. Trop de prescriptions hors AMM en pédiatrie ⁽²⁸⁾

Les enfants font partie d'une population fragile aux besoins spécifiques. Le problème de la prescription hors autorisation de mise sur le marché (AMM) chez l'enfant est évoqué régulièrement depuis de nombreuses années. La population pédiatrique européenne représente plus de 100 millions d'individus (20% de la population mondiale a moins de 18 ans).

En pédiatrie, une grande partie des médicaments (de 11% à 80 % en fonction des classes médicamenteuses) sont prescrits ⁽²⁹⁾ en dehors du cadre de l'AMM, c'est-à-dire dans une indication, une posologie, avec une forme galénique ou à un âge différents de ceux précisés dans l'AMM, en extrapolant à partir des données disponibles chez l'adulte, et sans que des essais cliniques spécifiques chez l'enfant n'aient été conduits.

Le danger pour les enfants est le possible sous-dosage entraînant un manque d'efficacité ou le possible surdosage pouvant provoquer une toxicité ⁽²²⁾.

En l'absence d'essais cliniques, 60 % des contre-indications pédiatriques dans les RCP ne s'appuient sur aucune base scientifique. Les industriels et les Agences du médicament reportent celles-ci dans le seul souci de protection en cas d'incident ou accident. Cependant soulignons que malgré le manque d'essais cliniques, il est indispensable de soigner les enfants d'où une utilisation importante des médicaments hors AMM en pédiatrie.

5. Les problèmes de galénique en pédiatrie

Les critères nécessaires à la commercialisation d'un médicament adapté à la population pédiatrique sont notamment : l'adaptation de la forme galénique à l'administration chez l'enfant et l'ajustement de la dose du médicament à une posologie pédiatrique. Ces médicaments pédiatriques doivent s'adapter à toutes les catégories d'âge et à tous les enfants en fonction de son stade de développement.

5.1. Adaptation de la forme galénique à l'administration chez l'enfant

Les principales difficultés sont rencontrées lors des administrations par les voies orales et injectables, ce sont donc les médicaments de ces voies là qui nécessitent le plus d'adaptation des formes galéniques.

5.1.1. La voie orale

Selon les recommandations de l'ANSM, la prise de comprimé est contre-indiquée chez l'enfant avant 6 ans car il ne peut avaler et les risques de fausse route sont majorés.

Par ailleurs, le comprimé est difficilement fractionnable de manière précise. De plus, si ce dernier est revêtu d'un enrobage gastro-résistant ou formulé de manière à libérer de façon retardée le principe actif, il ne faut ni le casser ni l'écraser car les propriétés pharmacocinétiques du comprimé deviennent aléatoires, l'activité et/ou la stabilité du principe actif peuvent être modifiées.

Les formes galéniques liquides doivent être privilégiées, comme les solutions, les sirops, les suspensions, les gouttes ou les émulsions, à condition que la préparation présente une concentration homogène. Les poudres et les granulés pour suspensions résolvent le problème de l'instabilité des principes actifs en milieu aqueux.

De plus, l'étape de désagrégation est supprimée et ces formes galéniques présentent l'avantage d'une action plus rapide par rapport aux formes solides. Par contre, les principes actifs sensibles au pH acide et administrés par voie orale ne sont pas protégés de l'action des sucs gastriques contrairement à l'administration parentérale, à moins d'un artifice protecteur.

Le médicament pédiatrique idéal doit être une forme orale, efficace, bien tolérée, devant être administrée un minimum de fois, pour toute catégorie d'âge, peu coûteuse et avoir une bonne saveur, c'est-à-dire un goût acceptable, sans arrière-goût, une bonne odeur et si possible un aspect agréable ⁽³⁰⁾.

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

L'innocuité de ces ingrédients n'est pas toujours garantie et des accidents sont survenus chez l'enfant⁽³¹⁾.

Des réactions de type allergique peuvent survenir lors d'administration de chlorure de benzalkonium, un agent conservateur souvent retrouvé dans les préparations antiasthmatiques. Le lactose, utilisé comme diluant dans la fabrication de formes orales, peut provoquer des diarrhées, des crampes abdominales et des flatulences chez des enfants déficients en lactase.

Le récipient est également important : il doit permettre un prélèvement facile et précis mais ne doit pas pouvoir être facilement ouvert par un enfant. Il doit rester inerte vis-à-vis de son contenu.

Afin de garantir l'efficacité et la sécurité du médicament, les compte-gouttes, pas toujours fiables devraient être remplacés par un dispositif de prélèvement gradué en volume. La prescription devrait être faite en mg et convertie en ml à administrer.

5.1.2. La voie intraveineuse

L'administration intraveineuse est beaucoup plus coûteuse que l'administration par voie orale mais représente la voie la plus précise et fiable en terme de disponibilité du médicament, elle offre les avantages d'éliminer le problème d'intolérance gastrique, de mauvaise absorption intestinale ou d'instabilité en milieu acide. La biodisponibilité est maximale et quasi instantanée et c'est la voie d'administration qu'on privilégie chez les patients nécessitant des traitements en phase aigue comme aux soins intensifs.

En revanche l'administration par voie intraveineuse pose des problèmes d'ordre technique : difficulté d'abord chez le nourrisson en raison de son panicule adipeux, chez le nouveau-né en raison du petit calibre des veines ; erreurs de dilution en raison des petits volumes à prélever si la forme pharmaceutique est destinée à l'adulte.

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

5.2. Les solutions proposées par les PUI

Face au manque de spécialités en pédiatrie, il est nécessaire d'adapter la forme galénique. Cette adaptation se fait en pratique de deux façons :

- Par les infirmiers lors de la préparation extemporanée (préparation réalisée au moment de l'emploi, conformément au résumé des caractéristiques du produit), avant l'administration des médicaments à l'enfant. Ils préparent les injectables (reconstitution, dilution) mais interviennent aussi sur les formes orales (fractionnement, broyage des comprimés, dilution de la poudre,...)

- Par la PUI de l'établissement qui a l'obligation de recourir aux préparations.

La préparation des médicaments fait partie du monopole des pharmaciens et les différentes notions de préparations sont définies à l'article L.5121-1 du Code de la Santé Publique (CSP).

On définit ainsi les préparations hospitalières et les préparations magistrales :

- Préparation hospitalière

Tout médicament, à l'exception des produits de thérapie génique ou cellulaire, préparé selon les indications de la pharmacopée et en conformité avec les bonnes pratiques mentionnées à l'article L. 5121-5 du CSP, en raison de l'absence de spécialité pharmaceutique disponible ou adaptée dans une pharmacie à usage intérieur d'un établissement de santé (...). Les préparations hospitalières sont dispensées sur prescription médicale à un ou plusieurs patients par une pharmacie à usage intérieur dudit établissement. Elles font l'objet d'une déclaration auprès de l'ANSM, dans des conditions définies par arrêté (...).

- Préparation magistrale

Tout médicament préparé extemporanément au vu de la prescription destinée à un malade déterminé soit dans la pharmacie dispensatrice, soit, dans des conditions définies par décret, dans une pharmacie à laquelle celle-ci confie l'exécution de la préparation par un contrat écrit et qui est soumise pour l'exercice de cette activité de sous-traitance à une autorisation préalable délivrée par le représentant de l'Etat dans le département après avis du directeur régional des affaires sanitaires et sociales (1^{er} de l'article L.5121-1 du CSP).

Pour les médicaments destinés à la voie orale, le pharmacien est souvent obligé de déconditionner de nombreuses spécialités, afin de préparer des formes prêtes à l'emploi utilisables en pratique pédiatrique . Il réalise :

- Des gélules de faibles dosages qui devront être ouvertes au moment de l'administration
- Des suspensions buvables par intégration de principe actif dans des véhicules de suspension type Ora-Sweet^{®(32)} ou InOrpha^{®(33)}
- Des seringues destinées à l'administration par voie orale à doses adaptées

Sans cette intervention pharmaceutique, le personnel infirmier a trop souvent recours à des pratiques non évaluées, sources d'imprécision ou d'erreurs: broyage des comprimés, mise en solution et/ou en suspension dans un liquide variable, administration par une voie différente de celle indiquée dans le RCP, ... La prescription est parfois difficile, voire impossible à appliquer par le personnel infirmier, pour des raisons pratiques de volume à prélever, de diamètre de sonde, etc. Ces difficultés sont une source potentielle d'accidents iatrogènes.

En ce qui concerne les médicaments injectables, la PUI peut proposer la centralisation de la fabrication des préparations les plus à risque telles que :

- Les chimiothérapies anti cancéreuses
- La préparation de certains anti-infectieux (aciclovir, cefotaxime...)
- Les poches de nutrition parentérale
- D'autres médicaments injectables tels que les médicaments de l'urgence cardiovasculaire, des antalgiques ...

PARTIE II : PREPARATION DES MEDICAMENTS AUX ENFANTS HOSPITALISES

AU CHU DE NANCY

1. Contexte de l'étude

L'hôpital d'Enfants du CHU de Nancy dispose d'une capacité de plus de 300 lits. Les différents services permettent une prise en charge adaptée aux jeunes patients et pour toutes les pathologies pédiatriques médicales et chirurgicales : pédiatrie générale, oncologie, cardiologie, chirurgie viscérale, génétique et maladies rares, neurochirurgie, ophtalmologie, ORL et maxillo-facial, orthopédie, pédopsychiatrie, urgences pédiatriques.

La pharmacie fabrique des préparations pour la voie orale (seringues destinées à la voie orale et gélules à doses adaptées), et des préparations injectables (chimiothérapie anticancéreuses, nutrition parentérale, perfusions d'anti-infectieux, anticorps monoclonaux, antalgiques, enzymothérapie ...).

Les préparations magistrales sont fabriquées d'après la prescription du médecin.

Les préparations hospitalières (gélules) sont dispensées sur ordonnance aux unités de soins.

Notre étude porte sur une partie du circuit du médicament : la préparation des médicaments par les infirmières et les difficultés rencontrées par le personnel soignant, souvent démuni face à des prescriptions de médicaments sans indication pédiatrique et sans forme galénique adaptée.

2. Objectif de l'étude

L'objectif de cette étude est dans un premier temps de faire un état des lieux sur les pratiques des préparations des médicaments aux enfants par les infirmiers dans les services pédiatriques de notre établissement ; de mettre en évidence leurs difficultés au quotidien, puis dans un second temps, de proposer des recommandations afin de faciliter et d'améliorer les pratiques.

3. Matériels et méthodes

3.1. Matériel

3.1.1. Lieu de l'étude

Cette étude est monocentrique et a concerné tous les services de l'hôpital d'enfants du CHU de Nancy à l'exception :

- des unités d'hospitalisation de jour
- de l'unité d'accueil des urgences pédiatriques
- des unités de consultations.

Nous avons classé les services en cinq catégories : oncologie/hématologie, médecine infantile, réanimation, chirurgie, cardiologie/neurologie.

À l'heure actuelle seuls quelques services disposent de la prescription informatisée et au moment de l'étude, aucun service ne disposait d'une dispensation nominative journalière des médicaments, la dispensation des médicaments aux services par la pharmacie était globale.

3.1.2. Patients

Tout enfant ou adolescent âgé de moins de 18 ans, quelle que soit le motif d'hospitalisation, a été inclus dans l'étude, s'il recevait au moins 1 médicament durant son hospitalisation.

La durée d'hospitalisation est supérieure ou égale à 24 heures.

Les données des patients (âge, sexe, poids, diagnostic, nombre de médicaments prescrits...) sont rassemblées sur une fiche de recueil récapitulative.

3.1.3. Médicaments à l'étude

Les médicaments qui ont fait l'objet d'observation sont :

- **Les médicaments injectables** à l'exception des médicaments utilisés pour la nutrition parentérale (DECAN[®], CERNEVIT[®],...) ou des solutés de perfusion (solutés ioniques pour perfusion type BIONOLYTE[®], solutés de chlorure de sodium...) et électrolytes

- **Les formes utilisées par voie orale, solides** (sachet, gélule, comprimés, capsule molle...) **ou liquides** (sirops, suspensions buvables, gels oraux).

Sont exclus de l'étude les médicaments administrés par voie inhalée, rectale ou cutanée.

Trois fiches différentes (médicaments injectables, per os liquides et per os solides) ont été créées pour le recueil des données.

3.1.4. Référentiels thérapeutiques

Lors du traitement des données, nous avons déterminé si les médicaments étudiés étaient adaptés et autorisés pour un usage pédiatrique. Les référentiels ont été le dictionnaire Vidal⁽³⁴⁾ et les RCP des différentes spécialités, les bases de données Thériaque⁽³⁵⁾, les informations des dossiers d'Autorisation temporaire d'utilisation (ATU), ainsi que Pediatric dosage Handbook⁽³⁶⁾ ou diverses publications.

Toute spécialité possédant au moins une indication chez l'enfant (présence d'une AMM pédiatrique dans les RCP, avec ou sans restriction d'âge) a été classée comme indiquée pour l'usage pédiatrique.

Toute molécule utilisée ayant au moins une référence d'utilisation en pédiatrie et une posologie pédiatrique a été considérée comme indiquée à l'usage pédiatrique.

3.1.5. Observateurs

L'observation des Infirmier(e)s Diplômé(e)s d'Etat (IDE) a été effectuée par les étudiants en pharmacie en 5^{ème} année hospitalo-universitaire et les internes en pharmacie. Les observateurs ont reçu une formation préalable sous la forme d'une réunion avec présentation power point et explication de chacune des fiches. Un guide d'observation leur a été remis avec des exemplaires vierges de chaque fiche.

3.2. Méthode

3.2.1. Choix de la méthode et période de l'étude

Nous avons opté pour une étude prospective et observationnelle de l'IDE pendant son « tour de préparation et d'administration » des médicaments aux enfants hospitalisés. Nous avons comparé a posteriori les pratiques de préparation des médicaments avec les résumés des caractéristiques du produit.

La durée totale de l'étude est de 3 mois, du 23 avril au 24 juillet 2013

Cette étude a concerné les enfants présents en hospitalisation complète dans les services cités supra lors de cette période.

Les patients recrutés peuvent avoir été hospitalisés avant la date du début de l'étude (23 avril 2013) et peuvent également être sortis après la date de fin de l'étude (24 juillet 2013).

3.2.2. Déroulement de l'étude

L'étude peut se diviser en 5 grandes phases : la création du groupe de travail, la création des fiches, le recueil des données, l'analyse et la restitution des résultats avec les propositions d'améliorations.

3.2.2.1. Création du groupe de travail pédiatrie

Un groupe de travail en pédiatrie a été formé afin de répondre aux besoins de cette spécialité. Tous les intervenants sont représentés (pédiatres, infirmier(e)s et pharmaciens), et l'analyse des résultats et des propositions d'amélioration est faite globalement de la prescription jusqu'à l'administration. Le projet de l'étude a été présenté en réunion au pôle pédiatrie.

3.2.2.2. Elaboration de fiches de recueil

Afin de mener notre étude quatre fiches de recueil de données ont été élaborées (cf. Annexes 1 à 4). Elles ont été testées au préalable sur un échantillon de 5 observations chacune.

Fiche de renseignement récapitulative sur l'enfant et l'infirmier(e) (cf. Annexe 1)

La fiche renseigne sur :

- les données générales : la date de l'observation, le service, l'Unité Fonctionnelle (UF) du service, le nom de l'observateur
- les données sur l'infirmier(e) : numéro d'anonymisation, statut (diplômé(e) ou élève, l'ancienneté (moins de 1 an, entre 1 et 3 ans, ou plus de 3 ans d'ancienneté), le diplôme de puériculture
- les données sur l'enfant: nom prénom, numéro patient (pour l'anonymisation), sexe, poids, diagnostic d'admission, l'état d'éveil (éveillé, sommeil ou coma), la présence de vomissements, d'une sonde entérale, nutrition parentérale ou problème de compliance, le nombre de médicaments observés chez l'enfant et le nombre de médicaments prescrits chez l'enfant par 24h. Le recueil de l'étude n'est pas exhaustif et l'observation a concerné seulement une partie des médicaments préparés et administrés d'où un nombre de médicaments observés inférieur au nombre de médicaments prescrits.

Fiche de recueil des formes liquides et gels pour la voie orale (cf. Annexe 2)

La fiche mentionne des données

- générales : la date, l'heure de l'observation, le numéro d'IDE, le nom de patient (ou numéro de patient)
- sur le médicament observé : le nom du médicament prescrit, le dosage, la posologie ; le nom commercial et le dosage de la spécialité ayant servi à la préparation. Le type de contenant (monodose, multidose), si il est préparé par la pharmacie, si le médicament est prêt à l'emploi ou nécessite une modification (reconstitution de poudre...)
- sur la nature du matériel d'administration : seringue pour voie parentérale, seringue orale, cuillère-mesure, biberon, cuillère de table, tétine, compte-gouttes, autres
- sur la conservation du médicament (frigo, à l'abri de la lumière)

Si le flacon était multidose, la date d'ouverture était-elle reportée sur le flacon ou son emballage ?

- sur le stockage de l'unité thérapeutique : passe de chambre en chambre, reste au poste de soin, reste dans la chambre du patient
- sur le délai entre la fin de la préparation par l'infirmier(e) et l'administration
- sur l'existence ou non d'un détournement de voie : médicament injectable administré par voie orale.

Fiche de recueil des médicaments per os solide (cf. Annexe 3)

La fiche renseigne sur des données :

- générales : la date, l'heure de l'observation, le numéro d'IDE, le nom de patient (ou numéro de patient)
- sur le médicament observé : le nom du médicament prescrit, le dosage, la posologie ; le nom commercial et le dosage de la spécialité ayant servi à la préparation. Si le médicament présente un conditionnement unitaire ou non, s'il est préparé ou non par la pharmacie,
- sur le type du contenant : blister unitaire ou réétiqueté, blister non unitaire, sachet, flacon de comprimés ou gélules en vrac
- sur l'administration éventuelle par sonde entérale
- sur l'adaptation de la forme galénique : gélule, comprimé, sachet,....etc. avalés dans leur totalité tels quels avec un verre d'eau ou autre (jus de fruits...) ; ou prescription nécessitant une adaptation de la forme galénique : comprimé coupé, sachet de poudre à reconstituer, gélule à ouvrir et diluer, comprimé effervescent ou dispersible, comprimé broyé, ou prélèvement du liquide d'une capsule molle.
- sur le devenir de la fraction non utilisée (en cas d'administration d'une partie de la dose)
- sur la dilution de la poudre ou du contenu
- sur le délai entre la fin de la préparation par l'infirmier(e) et l'administration.

Fiche de recueil des médicaments injectables (cf. Annexe 4)

La fiche mentionne des renseignements

- généraux : la date, l'heure de l'observation, le numéro d'IDE, le nom de patient (ou numéro de patient)
- sur le médicament observé : nom du médicament prescrit, le dosage, la posologie ; le nom commercial et le dosage de la spécialité ayant servi à la préparation ; si le médicament est préparé par la pharmacie ou non, prêt à l'emploi ou nécessite une modification (reconstitution de poudre...). Nous avons considéré que le médicament injectable était prêt à l'emploi lorsque l'infirmier(e) n'avait plus qu'à connecter la tubulure pour l'administration.
- sur la préparation de la dose à administrer
 - * la reconstitution : la nécessité de reconstitution d'un lyophilisat et avec quel solvant ; la prise en compte du facteur de déplacement, le respect du solvant de reconstitution préconisé
 - * le devenir de la fraction non utilisée : médicament restant jeté ou conservé pour l'administration suivante, étiqueté, administré à un autre patient, ...
 - * le volume prélevé (inférieur à 0,1 ml, compris entre 0,1 et 1ml, supérieur à 1ml), volume de la seringue adapté au volume prélevé ? Préparation d'une solution mère (double dilution)
 - * la dilution : nature du solvant de dilution (chlorure de sodium, glucose, autre), la compatibilité du solvant.
- sur le lieu de préparation de la dose à administrer : flux d'air laminaire, salle de soins, chambre.
- sur la surface de préparation : champ, plateau, paillasse, chariot
- sur le délai entre la fin de la préparation par l'infirmier(e) et l'administration
- sur le mode d'administration du médicament : seringue directement dans un cathéter, pompe, pousse seringue, régulateur de débit,

3.2.2.3. Recueil des données

L'observateur (interne ou externe en pharmacie) suit l'IDE pendant son « tour de préparation » des médicaments. Aucun travail supplémentaire n'est demandé à l'IDE. L'observation est directe et l'observateur n'intervient pas sauf s'il aperçoit une erreur manifeste qui pourrait être néfaste pour l'enfant (mauvais médicament, mauvaise dose, mauvais patient...).

Sont remplies une fiche d'observation par médicament et une fiche récapitulative par jour d'observation et par IDE.

Le recueil est non exhaustif car l'observateur ne peut suivre chaque IDE en continu et dans tous les services de soins. Nous avons cependant essayé d'être le plus représentatif possible de la situation globale.

3.2.2.4. Analyse

Les données sont saisies et analysées sur le logiciel Excel[®].

3.2.2.5. Restitution des résultats et proposition d'améliorations

Une restitution des résultats a été réalisée lors d'une réunion avec présentation power point au groupe de travail. Les difficultés observées ont été mises en avant avec propositions d'améliorations pour de nombreux points.

4. Résultats

4.1. Résultats généraux

4.1.1. Nombre total de fiches

Nous avons obtenu lors de la période de recueil de 3 mois un nombre total d'observations égal à 197 qui se répartissent en trois catégories :

- médicaments injectables : n = 66
- médicaments per os solides : n = 71
- formes liquides et gels pour la voie orale : n = 60

La figure 6 présente la répartition des observations en fonction du type de médicaments.

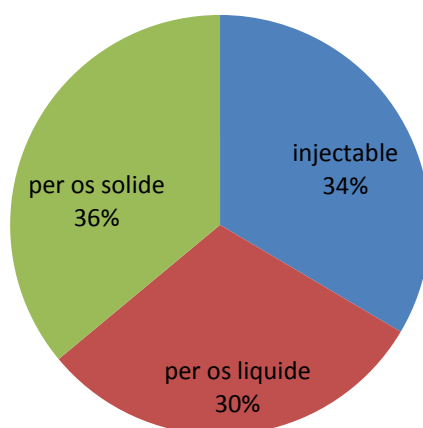


Figure 6 : répartition des observations en fonction du type de médicaments

4.2. Services

Le tableau I présente la répartition des observations par spécialité médicale.

Tableau I : Répartition des observations par spécialités médicales

Spécialités médicales	Médecine infantile	Réanimation	Onco-hématologie	Chirurgie	Cardiologie/neurologie
médicaments injectables	11	32	15	5	3
médicaments p.os solides	55	4	8	3	1
médicaments p.os liquides et gels pour la voie orale	51	1	4	3	1
Total	117	37	27	11	5

Pour l'ensemble des services « médicaux » (médecine infantile, onco/hématologie et cardio/neurologie), nous obtenons un total de 149 observations ; 11 pour les services de chirurgie et 37 pour les services de réanimation.

4.3. Horaires de préparation

Le tableau II présente la répartition des observations par horaire de préparation

Tableau II : Répartition des observations par horaire de préparation

Horaires de préparation	Matin 6h-12h	Après-midi 12h-18h30	Soir 18h30-20h	Nuit 20h-6h
Médicaments injectables	41	25	0	0
Médicaments p.os solides	58	13	0	0
Médicaments p.os liquides et gels pour la voie orale	35	9	0	16
Total	134/197 (68%)	47/197 (24%)	0 (0%)	16/197 (8%)

68% des observations ont été faites le matin entre 6h et 12h, 24% l'après midi entre 12h et 18h30 et 8% la nuit (entre 20h et 6h).

4.4. Caractéristiques patients

Nombre de patients observés :

Sur la période de l'étude nous avons recueilli 197 observations pour **91 patients** différents.

Sexe ratio :

Nous retrouvons dans notre échantillon 55 garçons (60.4%) et 36 filles (39.6%), ce qui représente un sex ratio H/F de 1,53.

Âge :

L'âge moyen de notre population (n = 91) est de 6,3 ans [0,03 -17,9]. L'âge médian est de 4,9 ans.

La répartition de la population en fonction de l'âge est représentée sur la figure 7.

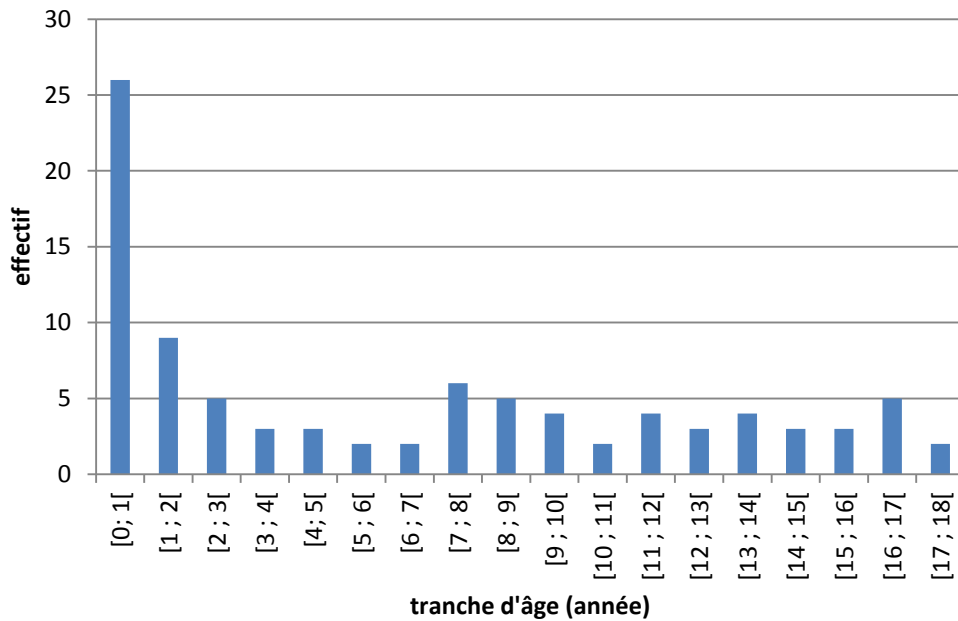


Figure 7 : Répartition de la population en fonction de l'âge

Poids :

Le poids moyen est de 20 kg et le poids médian de : 15 kg. La distribution des poids s'étendait de 1,7 à 72 kg.

Nombre d'observation par patient :

Le nombre d'observations par patient varie de 1 à 15, avec une moyenne de 2,16 et une médiane de 1 observation par patient. Le nombre moyen de médicaments par ordonnance est de 7,11 [extrêmes 1-14].

Diagnostic

Pour les 91 patients, nous avons déterminé les motifs d'hospitalisation ; cela représente

- 20 patients hospitalisés pour une cause chirurgicale
- 68 patients hospitalisés pour une cause médicale
- 3 patients avaient un motif chirurgical (exemple : pose de GEP) et médical.

Au moment du recueil, 3 enfants étaient alimentés par nutrition parentérale exclusive (8 fiches de recueil), et 15 enfants étaient nourris avec une sonde entérale (55 fiches).

4.5. Infirmier(e)

59 personnes ont préparé et administré les médicaments :

-55 IDE diplômé(e)s dont

- 5 avec une ancienneté inférieure à 1 an,
- 6 avec une ancienneté comprise entre 1 et 3 ans,
- 40 avec une ancienneté supérieure à 3 ans,
- 4 avec une ancienneté non renseignée.

-3 élèves infirmiers

-1 auxiliaire de puériculture, dans son rôle propre d'aide à l'administration des médicaments per os.

4.6. Médicaments

4.6.1. Données générales

Nous avons classé les médicaments par **classe ATC** (classification Anatomique, Thérapeutique et Chimique). Nous retrouvons 10 classes ATC différentes :

- Classe A, Voies digestives et métabolisme : ondansetron, esomeprazole, pantoprazole, trimebutine, acide ursodesoxycholique, acide alginique, vitamine ADEC, colecalciferol, ranitidine, zinc, diosmectite, ...
- Classe B, Sang et organes hématopoïétiques : acide folique, acetylsalicylate de lysine, sodium ferredetate, ...
- Classe C, Système cardiovasculaire : spironolactone, captopril, propranolol, acide acetylsalicylique...
- Classe H, Hormones systémiques, hormones sexuelles exclues : hydrocortisone, prednisolone, levothyroxine, ...
- Classe J, Anti infectieux généraux à usage systémique : amoxicilline, amoxicilline-acide clavulanique, ticarcilline-acide clavulanique, ceftriaxone, piperacilline-tazobactam, vancomycine, aciclovir, josamycine, cotrimoxazole, erythromycine, azithromycine, cefpodoxime, phenoxymethylpenicilline, oxacilline, ...
- Classe L, Antineoplasiques et immunomodulateurs : methotrexate, hydroxycarbamide, ciclosporine, mycophénolate mofetil, ...
- Classe M, Muscle et squelette : pamidronate, thiocolchicoside, ibuprofene, baclofene,...
- Classe N, Système nerveux : paracetamol, nalbuphine, sufentanyl, levetiracetam, clonazepam, morphine, tramadol, phénytoïne, hydroxyzine, lamotrigine, vigabatrin, gabapentine, ...
- Classe R, Système respiratoire : montelukast
- Classe V, Divers : sevelamer

La figure 8 présente la répartition des différentes classes ; les principales sont les médicaments du système nerveux, des voies digestives et du métabolisme et les anti-infectieux généraux à usage systémique.

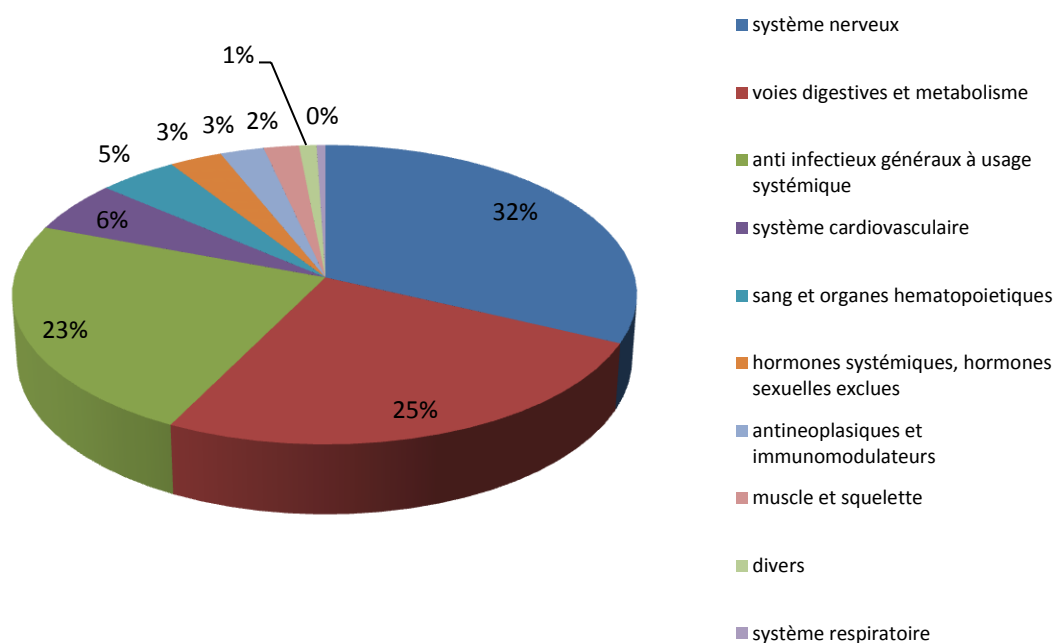


Figure 8: Répartition des médicaments observés par classe ATC

Sur les 197 observations, nous retrouvons **125 spécialités** différentes. Le tableau II présente la répartition des spécialités en fonction de la forme galénique

Tableau III : Répartition des spécialités en fonction de la forme galénique

formes galéniques	nombre de spécialités
injectable	43
per os liquide	31
per os solide	4551
total	125

Sur 197 observations de médicaments, **29 ont été préparés par la PUI** soit 15% (6 destinées à la voie injectable ; 12 pour la voie orale sous forme liquide et 11 sous forme solide)

Sur 66 médicaments injectables 6 sont préparés par la pharmacie soit 9% des injectables (6/66). Les spécialités étaient : piperacilline-tazobactam, asparaginase, methotrexate et aciclovir.

Sur 60 médicaments per os liquide, 12 sont préparés soit 20% (12/60) et tous sous forme de Seringue destinée à l'administration par Voie Orale (SVO) unitaire, exemple domperidone, clonazepam, valproate de sodium...

Onze fiches sur 71 soit 15,5% des observations ont été des médicaments per os solides préparés par la PUI et uniquement des gélules à doses pédiatriques adaptées, exemple spironolactone 5mg, acide acetylsalicylique 10 mg, hydrocortisone 2mg, ranitidine 25 mg ...

Délai entre la préparation et l'administration à l'enfant :

Ce délai est supérieur à 30 minutes dans 47 cas pour les observations per os liquides (les doses sont préparées par l'infirmière de nuit ou de l'après midi pour le lendemain) et 18 pour les observations per os solides.

Les SVO qui sont conditionnées à l'avance présentent pour la plupart un étiquetage sommaire à l'aide d'un adhésif mentionnant le nom de l'enfant et le produit. Cet étiquetage n'est pas standardisé et ne mentionne jamais la date, l'heure de préparation ni le nom de l'IDE ayant préparé la SVO.

En revanche, les médicaments injectables sont eux systématiquement préparés extemporanément, au moment de l'administration.

4.6.2. Médicaments injectables (N= 66 observations ; 43 spécialités)

Nous retrouvons entre autres :

- Des anti-infectieux : amoxicilline, piperacilline-tazobactam, vancomycine, aciclovir ...
- Des médicaments du système nerveux : paracetamol, nalbuphine, sufentanyl, levetiracetam, clonazepam, morphine...
- Des médicaments pour les voies digestives : ondansetron, pantoprazole...

4.6.2.1. Lieux et supports de préparation des médicaments

Les médicaments injectables sont majoritairement préparés dans la salle de soins (59/66). Pour une seule observation, celui-ci a été préparé dans la chambre du patient (ondansetron en réanimation) ; et il n'y a pas eu de préparation par l'IDE dans 6 cas (préparation par la PUI).

Les supports de préparation sont la paillasse de l'office infirmier dans 65 cas et le plateau dans la chambre du patient (1 cas/66).

4.6.2.2. Mode d'administration

La figure 9 présente les modalités d'administration des médicaments injectables

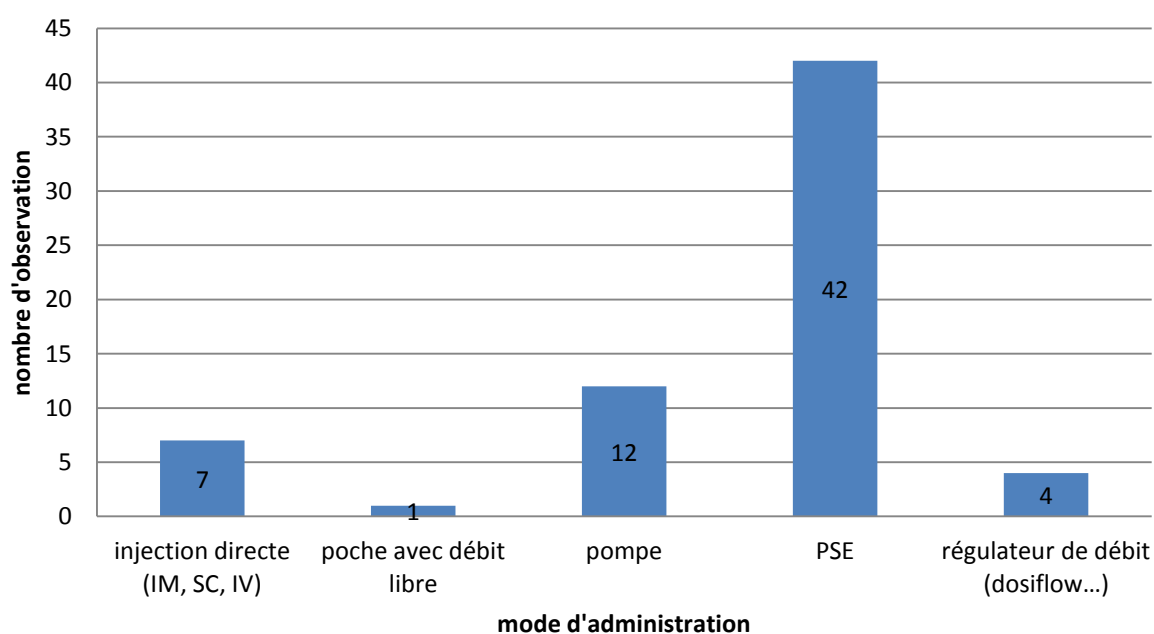


Figure 9 : Mode d'administration des médicaments injectables

Le mode d'administration principal est le pousse seringue électrique dans 64% (42/66)

4.6.2.3. Médicament prêt à l'emploi et nécessité de reconstitution par l'IDE

Les médicaments prêts à l'emploi ont représenté 6 observations sur 66, tous, étaient préparés par la pharmacie.

Près de la moitié des injectables (31/66) était déjà sous forme liquide. Il y avait nécessité de reconstituer un lyophilisat dans 29 des 66 observations (44%). Le solvant de reconstitution était de l'eau pour préparation injectable EPPI (7) ou du NaCl 0,9% (chlorure de sodium) (22).

Il y a eu prise en compte du facteur de déplacement dans seulement 4 cas, ce critère n'était pas applicable dans 3 cas car il a eu prélèvement de la totalité de la dose du flacon.

Pour 3 fiches, le solvant de reconstitution n'était pas conforme aux mentions légales : 2 concernaient la vancomycine et une la méthylprednisolone. Ces produits ont été reconstitués avec du NaCl 0,9% au lieu d'EPPI.

4.6.2.4. Solvant de dilution

Le solvant de dilution utilisé par les IDE était principalement du chlorure de sodium 0,9% (42/66) ou du glucose 5% (3/66).

Dans les 21 autres cas, cet item n'était pas applicable : les doses étaient préparées par la PUI (6/66), ou aucune dilution n'était nécessaire (paracetamol, enoxaparine ...) (15/66).

4.6.2.5. Part de la fraction administrée

La fraction administrée est inférieure à la moitié de la dose de la spécialité dans 27 cas sur 66 (40,9%) et inférieure au quart dans 13 cas (19,7%).

4.6.2.6. Devenir de la fraction non utilisée

La fraction non utilisée est conservée et administrée à un autre patient dans 2 cas (2/66) (paracetamol injectable) soit 3% des cas et jetée pour 48 fiches soit dans 73% des cas.

Dans les autres cas (16/66), cet item n'est pas applicable car il y a eu administration de la dose totale au patient.

4.6.2.7. Volume de médicaments prélevés, volume de seringue adapté

La figure 10 présente la répartition des volumes de médicament prélevés par l'IDE au moment de la préparation des doses, les résultats sont présentés pour 60 observations (6 préparés par la PUI).

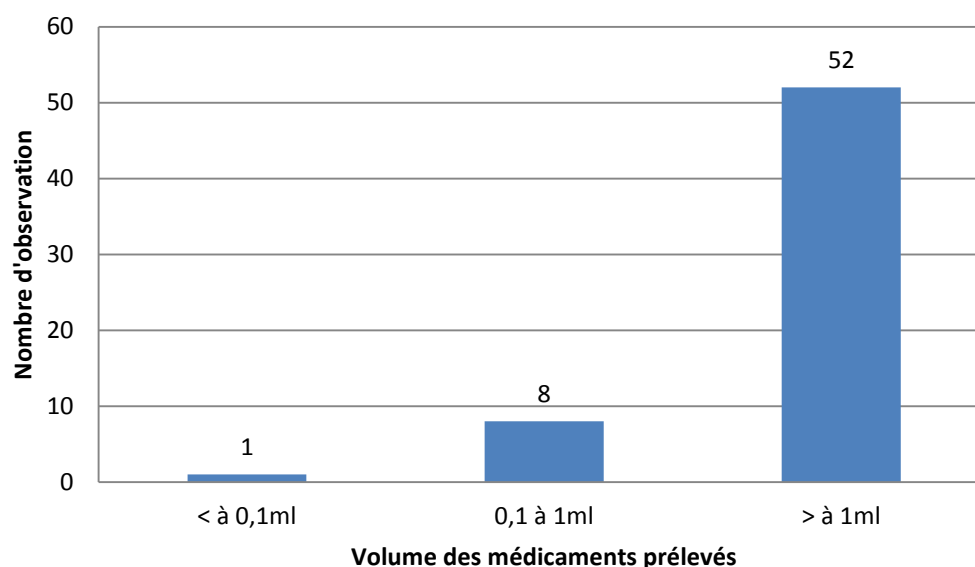


Figure 10: Représentation de la fréquence des volumes de médicaments prélevés

Sur les 61 injectables préparés dans les services de soins, 1 seul représente un volume à prélever inférieur à 0,1ml ; 8 ont un volume de 0,1 à 1 ml à prélever et 52 (soit 85%) ont un volume supérieur à 1 ml.

Le volume de la seringue utilisée pour prélever le médicament n'est pas adapté dans 14/66 observations, soit 22,9% : les prélèvements sont effectués dans une seringue de 60mL, qui servira à l'administration.

Seules 4 doubles dilutions sur 61 ont été observées (caféine, furosemide, amoxicilline et clonidine).

4.6.3. Médicaments per os liquides (n = 60 observations ; 31 spécialités)

Les médicaments observés sont, entre autre:

- Des anti-infectieux : amoxicilline, amoxicilline-acide clavulanique, josamycine, cotrimoxazole ...
- Des médicaments du système nerveux : paracetamol, tramadol, levetiracetam, phénytoïne, hydroxyzine...
- Des médicaments pour les voies digestives : trimebutine, acide ursodesoxycholique, acide alginique, vitamine ADEC, colecalciferol...

Globalement, les 2/3 des observations de médicaments per os liquides proviennent de forme multidose (16 observations de médicaments monodoses, 44 médicaments multidoses).

La date d'ouverture sur le flacon multidose est inscrite dans 37 observations sur 44 (84%).

4.6.3.1. Matériel d'administration

La figure 11 présente les différents dispositifs utilisés par les IDE pour l'administration des médicaments per os liquides.

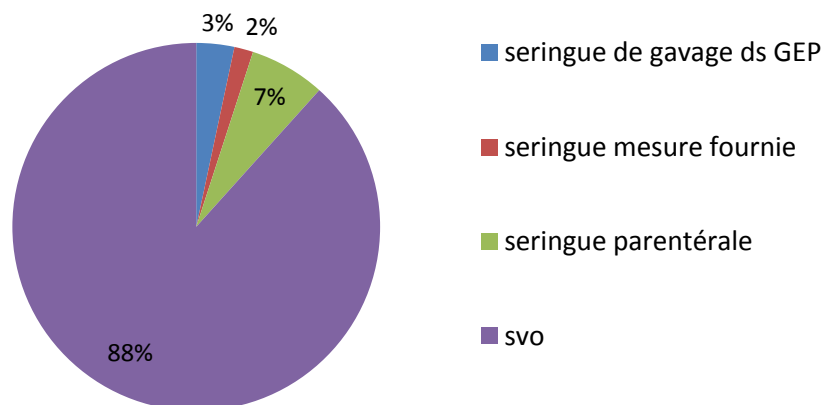


Figure 11 : Représentation du matériel d'administration des médicaments per os liquides

Les médicaments sont administrés avec des SVO dans 88% (53/60) des cas. Dans les services d'onco hématologie, les médicaments destinés à la voie orale sont administrés via des seringues parentérales. L'argument du service est que contrairement aux SVO disponibles dans l'établissement, les seringues parentérales sont stériles et le risque est moindre pour les patients immunodéprimés.

En ce qui concerne le lieu de conservation des médicaments, 59/60 sont conservés au poste de soins et 1 seul dans la chambre du patient (calcifediol DEDROGYL®).

4.6.4. Médicaments per os solide (n = 71 observations, 51 spécialités)

Les classes thérapeutiques observées sont :

- Anti-infectieux : erythromycine, azithromycine, cefpodoxime ...
- Médicament du système nerveux : paracétamol, lamotrigine, vigabatrin, gabapentine...
- Voies digestives : esomeprazole, ranitidine, zinc, diosmectite, acide ursodesoxycholique...
- Système cardiovasculaire : spironolactone, captopril, propranolol...

Les observations ont été faites pour des comprimés (26/71), des gélules (24/71), des sachets (20/71) et des capsules molles (1/71). La figure 12 présente cette répartition.

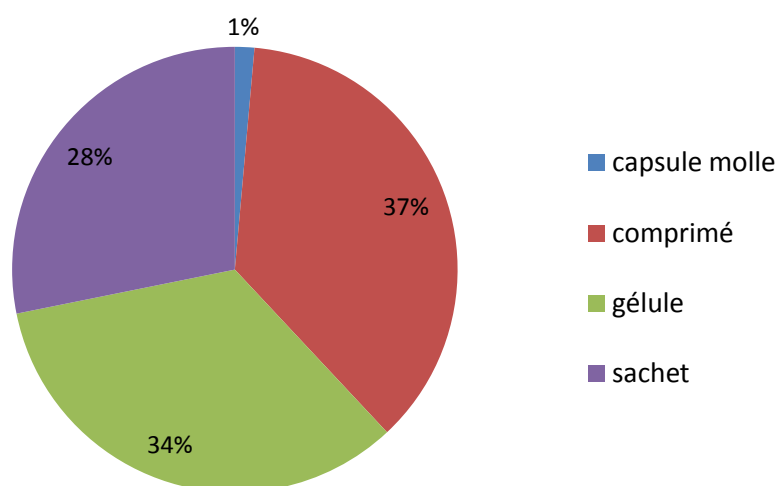


Figure 12 : Répartition des formes galéniques des médicaments per os solides

Les formes per os solides ont un conditionnement unitaire dans 69 cas/71 soit 97,2%. Les deux observations avec un conditionnement non unitaire correspondent à des gélules de propranolol dans un flacon (traitement personnel du patient) et des comprimés d'hydroxycarbamide (flacon de comprimés en vrac).

Pour 16/71 observations soit 22,5%, la dose administrée est inférieure ou égale à la moitié du dosage de la spécialité (5 formes comprimé, 3 formes gélule, 8 formes sachet) ; dans 7 cas, la dose administrée est inférieure ou égale au quart du dosage de la spécialité (1 forme comprimé, 1 forme gélule, 5 formes sachets).

Nous avons observé une administration à l'enfant après modification de la forme pharmaceutique (comprimé coupé, broyé, gélule ouverte, poudre diluée...) dans 65% des cas (46/71).

Comprimés modifiés (n=11)

Sur l'ensemble des 11 comprimés modifiés, 4 ont été coupés, tous à main nue , dont un cytotoxique (hydroxycarbamide). Parmi les 4 comprimés coupés, 3 ont été coupés en 2 et un en 4 alors que tous n'étaient que bisécables.

Sur les 11 comprimés, 8 ont été broyés, tous avec des broyeurs mis à disposition dans les services de soins. Dans une observation, un comprimé de lamictal a été broyé alors que c'était une forme dispersible.

Dix comprimés ont été dispersés dans de l'eau dans 90% des cas ou dans de la compote pour 10% des cas (le 11^{ème} comprimé a seulement été coupé en 2 puis administré tel quel avec un verre d'eau.)

Gélules ouvertes (n= 15)

Concernant la forme galénique en gélule qui a concerné 24 observations, 15 ont nécessité une modification par remise en suspension dans un liquide (14/15 dans de l'eau et 1/15 avec une ampoule de G5%) puis réaspiration et conditionnement dans une SVO pour administration à l'enfant.

Sachets (n=20)

Tous ont nécessité une mise en solution en vue de l'administration.

50% des sachets ont été utilisés entièrement, pour 10 cas (50%) seule une fraction a été administrée, le reste de la fraction non administré a été jeté dans 5 cas (50%) et conservé dans 5 cas (50%) (calcium, sevelamer, colestyramine, erythromycine). Plusieurs SVO ont été préparées avec les sachets reconstitués et administrées aux prises médicamenteuses suivantes.

Dispersion

La poudre issue des comprimés, sachets ou gélules a été dispersée dans 49 observations /71:

- dans un liquide (47/49), eau, cola ou glucose 5%
- dans un solide (2/49), compote ou yaourt

4.7. Existence d'une indication pédiatrique

Les 197 observations de l'étude correspondent à 125 spécialités et à 90 molécules différentes.

Sur les 125 spécialités étudiées,

- ⇒ 87 soit 70 % ont une AMM pédiatrique, dont 25 avec des restrictions d'âge
- ⇒ 38 soit 30 % n'ont pas d'AMM chez l'enfant dont
 - 2 spécialités sous ATU (suspension ou solution buvable : EPANUTIN[®] et URSOFALK[®])
 - 12 sont des préparations
 - 16 avec la mention « réservé à l'adulte » dans les RCP : CLAVENTIN[®] 5g/200mg, DAFALGAN CODEINE[®] comprimé à 500/30mg, KARDEGIC[®].
 - 8 où rien n'est précisé : QUESTRAN[®] 4g sachet poudre orale, URSOLVAN[®] 200 mg gélule, DERMORELLE[®] 200mg capsule molle, PAMIDRONATE ACIDE HOSPIRA[®] solution injectable 90mg/6ml, POTASSIUM CHLORURE[®] 10% solution injectable 2g/20ml, SUFENTA[®] solution injectable 250µg/5ml et 50µg/10ml.

Certaines spécialités sont indiquées chez les adultes (AMOXICILLINE/ACIDE CLAVULANIQUE SANDOZ[®] 1000/200mg injectable) ou avec une restriction d'âge (CLAVENTIN[®] 5g/200mg indiqués chez l'enfant de plus de 14 ans, il faut privilégier la forme injectable dosée à 3g/200mg pour les enfants d'âge inférieur).

Certains médicaments sont contre indiqués chez l'enfant, par exemple CATAPRESSAN[®] ampoule 0,15mg/1ml mais ce produit est fréquemment utilisé par les anesthésistes ou les réanimateurs comme antalgique.

Le tableau IV présente des propositions d'équivalence pour certains médicaments présentant des restrictions d'utilisation en fonction de l'âge ou du poids du patient.

Tableau IV : Propositions d'équivalence pour certains médicaments présentant des restrictions d'utilisation en fonction de l'âge ou du poids de l'enfant.

Spécialités	Forme	Restriction d'âge ou de poids	Proposition de remplacement
Amoxicilline/acide clavulanique Sandoz[®] 1000/200mg	Injectable	Réservé à l'adulte	Amoxicilline/acide clavulanique Sandoz [®] 500/50mg
Erythrocin[®] 1000mg	granulés pour solution buvable	Réservé à l'adulte	Sachets de granulés à 500 mg : enfant > 25 kg ou environ 8 ans.
Claventin[®] 5g/200mg	Injectable	Enfant > 14 ans	Claventin [®] 3g/200mg.
Atarax[®] 25 mg	Comprimé	Enfant > 6 ans (risque de fausse route)	Atarax [®] sirop 2 mg/ml
Baclofene Zentiva[®] 10mg	Comprimé		Lioresal Solution buvable sous ATU nominative
Cortancyl[®] 20 mg	Comprimé		Pas d'équivalent
Dafalgan[®] 500mg	Gélule		Doliprane sirop 2,4% [®]
Gabapentine Arrow[®] 600mg	Comprimé		Gélules de gabapentine à ouvrir
Oraciline[®] 1 MUI	Comprimé		Oraciline [®] suspension buvable 250000UI/5ml
Sabril[®] 500mg cp	Comprimé		Sabril [®] 500mg granulés pour solution buvable
Propranolol EG[®] 40mg	Comprimé		Syprol différents dosage, Propranolol Pierre Fabre, sirops sous ATU
Zithromax[®] 250mg	Comprimé		Zithromax [®] poudre pour suspension buvable 40 mg/ml
Dafalgan codeine[®] 500/30mg	Comprimé pelliculé	Adulte et enfant > 15 ans	Codenfan [®] 1mg/ml (enfant > 12ans) ou Codoliprane [®] 500/300 mg comprimé effervescent (enfant > 15kg ou 3ans)
Creon[®] 25 000 UI	Gélule	Enfant > 5 ans	Gélules dosées à 12 000 UI peuvent être ouvertes et les granulés gastrorésistants mélangés à du lait. Kreon fur Kinder sous ATU nominative
Ibuprofène Arrow[®] 400mg	Comprimé	Enfant > 12 ans	Advil [®] suspension buvable 20mg/ml (nourrisson et enfant) ou Ibuprofene comprimé à 200 mg (enfant > 20 à 30kg environ 6 à 11 ans)
Inexium[®] 20mg	Comprimé	Enfant > 12 ans	Inexium [®] sachet 10 mg (enfant > 1an)
Piperacilline/tazobactam Panpharma[®] 4g/500mg	Injectable	Enfant > 12 ans	Piperacilline-tazobactam Panpharma [®] 2g/250mg (enfant > 2 ans)
Paracétamol Macopharma[®] 1000mg/100ml	Injectable	Enfant > 33 kgs	Paracétamol Macopharma [®] 500mg/50ml adapté aux nouveau-nés, aux nourrissons et à l'enfant de moins de 33 kg.
Singulair[®] 5mg	Comprimé à croquer	Enfant de 2 à 5 ans et qui n'ont pas de problème pour croquer les comprimés	Sachet de Singulair [®] granulés 4mg pour les enfants de 6 mois à 5 ans
Thiocolchicoside Sandoz[®] 4 mg	Comprimé	Enfant > 15 ans	Pas d'équivalent

Les motifs de contre indication des médicaments dans les RCP chez l'enfant sont les suivants⁽³⁷⁾ : toxicité particulière (7%, voire 19% chez les enfants de moins de 2 ans), l'absence d'étude (7%), une galénique inadaptée (6.5%, voire 15% chez les moins de 1 an), un dosage inadapté (1%), dans 19% des cas le motif n'est pas précisé.

La plupart du temps les médicaments sont contre-indiqués chez les enfants parce qu'aucune étude n'a été faite, privant ainsi la population pédiatrique d'un traitement.

Sur les 90 molécules étudiées dans le cadre de notre travail, toutes ont des posologies adaptées à l'enfant validées soit par l'AMM (78/90), soit par l'ATU (2/90) ou par le Paediatric Dosage Handbook⁽³⁶⁾ ou des publications (10/90).

4.8. Difficultés rencontrées

4.8.1. Difficultés générales

Lors de notre étude, plusieurs difficultés ont été mises en avant lors des observations :

- Discordance dans les unités de prescriptions : exemple du fer FERROSTRANE[®] prescrit en cuillère mesure alors que l'unité de prescription est en cuillère à café ;
- Prescription en DCI / spécialité, exemple Baclofène LIORESAL[®], prescription de HSHC gélule (hémisuccinate d'hydrocortisone disponible seulement par voie injectable) à la place d'hydrocortisone ;
- Etiquetage des perfusions et des SVO qui n'est ni standardisé ni réglementaire. Il est souvent réduit à un morceau de sparadrap avec le prénom de l'enfant, le nom de la spécialité médicamenteuse et parfois la dose mais jamais de date de préparation ou le nom de l'infirmière qui a réalisé la préparation ;
- Mélanges multiples dans les seringues de gavage. Exemple d'une observation avec mélange d'un comprimé de lamotrigine associé à des gouttes de clonazepam et d'acide valproïque, dans la même seringue de gavage.

4.8.2. Difficultés concernant les médicaments injectables

Il arrive qu'afin d'éviter le gaspillage, le médicament injectable soit conservé pour une administration future, parfois il est même administré à un autre patient ; c'est l'exemple des poches de paracétamol injectable, qui sont utilisées comme contenant multidose.

D'autres difficultés sont également rencontrées :

- les petits volumes à prélever : volumes de 1 ml prélevés dans une seringue de 60 ml, peu précise pour le volume mais qui s'adapte aux pousse seringues électriques PSE ;
- le réglage des débits de perfusions des PSE et pompes avec les formes injectables préparées par la PUI à concentration fixe, exemple de cefotaxime à 50mg/mL ;
- le choix des volumes et des solvants de reconstitution ou de dilution ;
- la non prise en compte des volumes de déplacement de poudre lors de la reconstitution des lyophilisats entraînant un sous dosage lié au volume prélevé ;
- les calculs de dose, notamment la mesure des faibles volumes, la double dilution. Certains petits volumes auraient parfois nécessité une double dilution qui n'a pas été faite (exemple

de la prescription de 0,8 mg de nalbuphine qui a engendré le prélèvement d'un volume inférieur à 0,1 ml).

4.8.3. Difficultés concernant les médicaments per os liquides

Les difficultés rencontrées sur les médicaments per os liquides concernent surtout

- les interrogations des IDE quant au mode de conservation des flacons buvables (température, abri de la lumière, durée de conservation après ouverture)
- l'absence de date d'ouverture sur le flacon
- la correspondance ml/mg/gouttes/dose-poids
- l'utilisation des dispositifs d'administration non adaptés
- l'administration de très faibles volumes : exemple de prescription de 1 goutte, soit un volume de 0,04 ml de clonazepam.

4.8.4. Difficultés concernant les médicaments per os solides

Les difficultés retrouvées, spécifiques aux médicaments solides pour la voie orale sont

- Le déconditionnement du médicament : fractionnement, dilution de la poudre issue du broyage des comprimés, des sachets ou de l'ouverture des gélules : dans quel liquide ou solide peut-on la mélanger? Exemple d'une observation où de l'esomeprazole a été dilué dans une boisson gazeuse à base de cola.
- Le choix du dispositif d'administration de la forme solide qui est remise en solution : SVO, cuillère, pilulier, seringues parentérales...
- La dissolution de la poudre des comprimés broyés et des gélules (exemple de gélule de zinc ouverte et dont la poudre remise en suspension dans l'eau se mélange très mal et reste en surface).
- Le problème de galénique : peut-on broyer tous les comprimés? (comprimé à libération prolongée, formes gastrorésistantes,...) et le mode d'utilisation du broyeur.
- Les précautions de manipulation pour certains médicaments, cas des cytotoxiques avec l'exemple de comprimé d'hydroxycarbamide coupé à main nue.

4.9. Propositions d'amélioration⁽³⁸⁾⁽³⁹⁾

Le guide de recommandations de la Haute Autorité de Santé (HAS) « Sécurisation et autoévaluation de l'administration des médicaments » s'inscrit dans un projet global de sécurisation de la prise en charge médicamenteuse qui accompagne le référentiel de management de la qualité et de la sécurité de la prise en charge médicamenteuse de la Direction Générale de l'Offre de Soins (DGOS). Ce guide concourt à renforcer les exigences liées aux critères du manuel de certification V2010 et répond à une attente forte des professionnels de santé et des usagers.

Ce guide n'a pas vocation à être opposable, il appartient à chaque établissement de santé de s'approprier les différentes préconisations proposées et de les adapter à sa propre organisation.

Une fiche sur l'administration en pédiatrie présente des préconisations générales et des préconisations selon les formes.

4.9.1. Préconisations générales de l'HAS

Il est possible d'agir à sur la prescription et les prescripteurs:

- en prenant en compte les exigences du domaine pédiatrique dans la formulation de la prescription et en adaptant la prescription aux dosages et formes galéniques existantes quand c'est possible
- en développant la prescription des formes orales liquides par rapport aux formes sèches et en précisant la concentration de la spécialité médicamenteuse car il existe souvent plusieurs concentrations.
- en inscrivant systématiquement sur la prescription le poids et/ou la surface corporelle et l'âge de l'enfant.

Il est également possible d'opérer sur l'ensemble des acteurs (plus particulièrement les IDE) impliqués dans la prise en charge pédiatrique, sur le risque médicamenteux et leur assurer une formation sur l'administration médicamenteuse chez l'enfant. Les préconisations sont de :

- Mettre à disposition du personnel un thésaurus des protocoles thérapeutiques médicamenteux pédiatriques.
- Mettre en œuvre un processus de double vérification des préparations et du calcul de doses.
- Fournir des abaques pour les médicaments les plus couramment utilisés et/ou utilisés en cas d'urgences.
- Tracer le calcul réalisé pour établir la dose à administrer sur une fiche réservée à cet effet.

La pharmacie peut également agir par divers moyens :

- En organisant les préparations centralisées pour la pédiatrie (doses orales, conditionnement aseptique des médicaments injectables...)
- En favorisant le conditionnement unitaire
- En limitant le nombre de concentrations des médicaments à risque.

4.9.2. Propositions du groupe de travail

Les résultats de notre travail ont été présentés au groupe de travail. La réunion a duré deux heures, elle a rassemblé 2 prescripteurs, 6 IDE et 3 pharmaciens.

Les propositions d'amélioration faites lors de cette réunion sont conformes aux recommandations de l'HAS :

Afin de faciliter l'administration en pédiatrie, nous centralisons la fabrication d'un certain nombre de préparations telles que :

- les chimiothérapies anticancéreuses,
- les anti-infectieux injectables : aciclovir, cefotaxime...,
- les poches de nutrition parentérale,
- les préparations liquides sous forme de SVO,
- les gélules à dosages pédiatriques.

Afin d'aider les IDE dans leur travail de préparation des médicaments, nous avons également rédigé deux documents :

- Reconstitution et dilution des anti-infectieux injectables (Cf. Annexe 5). Ce tableau regroupe les solvants de dilution, les conditions de conservation et la durée de stabilité d'un grand nombre de molécules antibiotiques, antivirales et antifongiques.
- Stockage et conservation des solutions et suspensions buvables après ouverture (cf. Annexe 6)

Ces documents sont rédigés, le premier est en cours de validation et le second a déjà été validé par la Commission du Médicament et des Dispositifs Médicaux Stériles (COMEDIMS) et diffusé aux unités de soins.

Le groupe de travail pédiatrie a également décidé de rédiger des recommandations sur :

- les bonnes pratiques de préparation et d'administration des médicaments per os : dilution, étiquetage des préparations, modalités d'utilisation du broyeur.
- les bonnes pratiques de préparation et d'administration des médicaments injectables : dilution (cf tableau précédemment cité), étiquetage des perfusions pendant l'administration (nom de l'IDE, heure, ...), rinçage de la tubulure ...

Ces documents seront rédigés dans le cadre du groupe de travail « Circuit du médicament ». Ce groupe de travail pluridisciplinaire a vocation à rédiger les procédures et encadrer le circuit du médicament, il est piloté par le responsable du système de management de la qualité de la prise en charge médicamenteuse au sein de notre établissement.

Les documents seront ensuite validés par la COMEDIMS avant d'être diffusés.

Enfin, la pharmacie va diversifier son offre de fabrication de sous dosage pédiatrique avec un essai de fabrication de suspensions buvables. Ces formes liquides ont l'avantage d'être plus pratiques que l'ouverture de gélule à remettre en suspension dans un liquide et permettent une plus grande flexibilité lors d'une augmentation progressive de posologie en initiation de traitement ou lors de la décroissance des doses lors des arrêts de traitement.

Pour les enfants n'avalant pas les gélules, il est nécessaire de les ouvrir et de dissoudre leur contenu dans un volume d'eau, générant des problèmes de goût plus ou moins bien accepté, mais aussi de solubilisation du principe actif et donc de dose réellement administrée, sans compter les pertes éventuelles lors de l'ouverture des gélules... De ce fait, la mise à disposition par les pharmacies à usage intérieur de formes liquides buvables prêtes à l'emploi et ayant un dosage adapté est une solution de choix pour la pédiatrie, réduisant ainsi les risques d'erreurs.

La présentation des médicaments sous forme buvable multidose facilite les adaptations de dose, en évitant de devoir refaire des gélules à chaque modification de posologie. De plus, les formes buvables sont aussi très intéressantes lors des phases de titration nécessaire dans le cas de certains traitements tels que le sildénafil, le captopril, avec des adaptations de posologies très fréquentes.

Cet essai est programmé par la PUI pour novembre 2013.

5. Discussion

Notre étude a pour but de faire ressortir les difficultés au quotidien des IDE lors de la préparation des médicaments aux enfants hospitalisés et de proposer des solutions.

Lors de l'étude, aucune « erreur grave » n'ayant entraîné de conséquence néfaste pour l'enfant n'a été observée, il n'y a pas eu d'erreur de médicaments, d'erreur de doses, d'administration au mauvais patient... En revanche, nous avons relevé de nombreuses « insuffisances » mais très diverses telles que : la préparation à l'avance (voire plus de 12 heures avant la prise) des doses de médicaments, un étiquetage sommaire et non standardisé de ces préparations, le prélèvement de petits volumes (moins de 1mL) dans des seringues de grands volumes mais adaptables aux poussettes seringues...

Afin d'améliorer la qualité de la prise en charge médicamenteuse en particulier au sein du pôle pédiatrie, plusieurs travaux sont menés parallèlement : modalités de reconstitution des anti-infectieux injectables, durée de conservation après ouverture des flacons multi doses liquides...

Certains travaux sont terminés et ont déjà été validés par les différentes commissions (CODIR, COMEDIMS), d'autres sont en cours, enfin certains sont programmés d'ici la fin de l'année.

Nous avons par exemple prévu la rédaction par le groupe de travail « circuit du médicament » de bonnes pratiques de préparation et d'administration des médicaments injectables (solvant et modalités de dilution, étiquetage des perfusions pendant l'administration (nom de l'IDE, heure, ...), rinçage de la tubulure ...) et la rédaction de bonnes pratiques de préparation et d'administration des formes orales (quelles formes peuvent être écrasées, modalités de dilution si nécessaire, utilisation du broyeur de comprimé ...). Le programme de formation continue pour les infirmières du Pôle intégrera ces thèmes.

Ce travail de thèse aura permis en réunissant tous les acteurs concernés, médecins, cadres de santé, infirmiers, pharmaciens, de faire un état des lieux des procédures et documents qui existent déjà (et qui pour certains nécessitent une mise à jour) et de ceux qui restent à rédiger.

Une des faiblesses de notre étude est sa non exhaustivité. En effet, le recueil ne concerne qu'une partie des administrations de médicaments. Pour obtenir des résultats plus significatifs, il aurait fallu un nombre d'observateurs disponibles en continu, difficile à réaliser en pratique. Pour compenser cette faiblesse et augmenter le nombre d'observations, l'étude a duré 3 mois, prolonger cette durée au-delà aurait sans aucun doute permis d'affiner nos résultats, mais était peu réalisable en pratique.

La plupart de nos observations ont été faites dans la matinée sur l'horaire 8h30-12h30 et nous avons peu d'observations réalisées l'après midi, la nuit et le week-end. Cela correspond aux horaires de présence de la majorité des observateurs (étudiants en pharmacie de 5ème année hospitalo-universitaire). Des observations la nuit ou le week-end auraient sans aucun doute mis en évidence d'autres difficultés (stress lié aux conditions de préparation, non possibilité de contrôle des doses ...). Ces difficultés ont pu être mises en évidence lors des entretiens avec les personnels soignants et lors de la présentation au groupe de travail.

Autre biais, les observateurs étaient nombreux, 8 observateurs différents au total qui n'ont pas la même façon de remplir les grilles de recueil même si une présentation et des explications leur ont été données sur chaque fiche de recueil avant le démarrage de l'étude et tout au long de son déroulement.

En ce qui concerne la répartition des observations par service, nous avons beaucoup plus d'observations dans les services de médecine que dans les services de chirurgie : en post chirurgie les enfants sont encore à jeun, reçoivent surtout des antalgiques à la demande et sont rapidement transférés par la suite dans les secteurs de médecine, les prescriptions de médicaments sont peu nombreuses. De même, nous avons une répartition des types de fiches inégale dans les services : la majorité des observations de préparation de médicaments injectables est faite dans le service de réanimation et la plupart des observations de médicaments destinés à la voie orale (solide ou liquide) dans le service de médecine infantile.

Nous pouvons également penser que l'IDE peut être influencée par l'observation de ses gestes et ne va peut être pas préparer les médicaments de manière naturelle ou exactement comme elle l'aurait fait si elle avait été seule.

Nous avons essayé d'être représentatif de la situation globale et nous avons dans nos résultats des proportions équivalentes dans la répartition des fiches (1/3 de fiches injectables, 1/3 de fiches per os solides, 1/3 de fiches per os liquides). Nous sommes également représentatifs dans le nombre et le type de services ayant participé à l'étude. La mise en place de l'étude a été prévue et tous les cadres de santé des unités de soins prévenus de la présence des observateurs. Il n'y a eu aucun refus et tous les services de pédiatrie ont participé.

D'autre part, ce travail aura permis de voir les spécialités pédiatriques qui faisaient vraiment défaut et pour lesquelles la solution était simple à trouver : par exemple sevelamer, forme comprimé pelliculé dosé à 800 mg RENAGEL[®] seule disponible sur l'établissement, la forme sachet RENVELA 2,4g[®] apportée par les patients est maintenant référencée et l'administration de fraction de doses est facilitée.

L'observation directe dans les services de soins aura favorisé un dialogue entre la pharmacie et les services de soins et cette « enquête » a été perçue non pas comme une inspection avec sanctions mais avec bienveillance. D'autres problèmes sous jacents n'ayant pas fait l'objet de critères étudiés ont ainsi été mis en évidence : par exemple les doses de ZYMAD[®] préparées par la PUI dans des piluliers ne correspondaient pas aux besoins des IDE ; suite à cela, la PUI les conditionne sous forme de SVO, plus pratiques pour l'administration aux jeunes enfants.

Ce travail aura permis d'engager la discussion lors des réunions du groupe de travail pédiatrie entre les différents personnels soignants avec un intérêt unique pour tous : améliorer la prise en charge médicamenteuse de l'enfant à l'hôpital.

Dans la littérature, de nombreux articles traitent du sujet de la carence des médicaments pédiatriques et de l'utilisation chez l'enfant de médicaments dans des conditions hors AMM ⁽⁴⁰⁾⁽⁴¹⁾⁽⁴²⁾⁽⁴³⁾⁽⁴⁴⁾⁽⁴⁵⁾⁽⁴⁶⁾⁽⁴⁷⁾ : Autret-Lecat et al. décrivent une prescription en pédiatrie hors AMM pour 94% des médicaments prescrits en soins intensifs, 67% à l'hôpital et 30% de ceux prescrits en pratique de ville. Combeau et al. dans leur analyse des RCP des spécialités du livret thérapeutique de l'Hôpital pédiatrique Robert Debré ⁽⁴¹⁾ montrent que 56 % d'entre elles n'ont pas d'AMM pédiatrique, 8,1 % sont contre-indiquées chez l'enfant ou réservées à l'adulte et 38,6 % sont sans aucune indication pédiatrique ou non recommandées en l'absence de données. Les 9,6 % restant ne disposent pas de RCP. Une étude britannique a analysé le statut des médicaments administrés à 609 patients sur une période de trois mois dans un hôpital pédiatrique. Le pourcentage de médicament sans indication pédiatrique était de 25% ⁽⁴²⁾. Ce taux est du même ordre de grandeur que dans notre étude.

Une étude transversale, menée par l'équipe de pharmacologie clinique de Saint Vincent de Paul et le groupe SFPC de pédiatrie a été réalisée dans 59 services de réanimation pédiatrique afin d'évaluer les prescriptions d'une seule journée en mars 1998 ⁽⁴⁸⁾, sur 2383 prescriptions, 588, patients, 94% ne sont pas conformes à l'AMM dont 28% de médicaments utilisés dans une indication hors AMM, 2% étaient contre indiquées chez l'enfant et dans 73% des cas, la forme galénique n'était pas adaptée et avait dû être modifiée.

L'étude PEDIAD ⁽⁴⁹⁾ réalisée en 2001 dans 14 hôpitaux français sous l'égide de la Société Française de Pharmacie Clinique (SFPC), a essayé d'identifier et de quantifier pour chaque forme médicamenteuse administrée par voie orale ou injectable, les difficultés rencontrées par les infirmières pour administrer les médicaments à l'enfant hospitalisé et de proposer des recommandations de bon usage. Cette étude a révélé l'inadaptation des médicaments à l'enfant.

L'inadéquation à la pédiatrie des dosages et des formes disponibles suppose la préparation par les pharmacies de formes plus adaptées comme les gélules, malgré les difficultés techniques et réglementaires. Une enquête multicentrique, initiée en 1998 par Fontan et al., sous l'égide de la SFPC a permis de connaître les besoins insatisfaits en médicaments pédiatriques hospitaliers⁽⁵⁰⁾ en recensant les préparations pédiatriques fabriquées en 1997 dans 53 pharmacies de centres hospitaliers français. Elle a permis d'identifier et quantifier les préparations pédiatriques réalisées dans les pharmacies hospitalières. Les résultats de cette étude montrent qu'il était principalement fabriqué des gélules, qu'il fallait rationaliser les principes actifs et les dosages prescrits et optimiser les stratégies thérapeutiques en choisissant de préférence des médicaments évalués chez l'enfant.

Depuis 2001, cette insuffisance en médicaments pédiatriques a un peu diminué grâce au développement et à la diffusion des spécialités sous ATU (Autorisation Temporaire d'Utilisation) de molécules telles que : indométacine, captopril, propranolol, acide ursodesoxycholique, ... et à la législation européenne sur les essais cliniques pédiatriques qui depuis 2007 incite les industriels à développer de nouveaux médicaments ou de nouvelles formes adaptés à l'enfant.

Les solutions buvables sont les formes galéniques qui conviennent le mieux en pédiatrie mais il faut toutefois faire attention aux erreurs liées aux instruments de mesure⁽⁵¹⁾ : les confusions entre les termes cuillère à café, cuillère mesure, cuillère à soupe... ou encore la mauvaise lecture des tableaux de posologie quand le poids et l'âge de l'enfant sont discordants. De même que les doses administrées par les parents sont souvent imprécises⁽⁵²⁾, en fonction de l'instrument d'administration utilisé (compte goutte, seringues orales, cuillère,...) il est recommandé d'utiliser le dispositif d'administration fourni avec le flacon.

L'enfant fait partie d'une population à risque iatrogène important, les erreurs sont fréquentes et se retrouvent à toutes les étapes du circuit du médicament dont la prescription, la préparation des doses et l'administration.

Une étude américaine a relevé des prescriptions de posologies jusqu'à 10% supérieures à la dose usuelle et, que cela n'était pas du à l'ancienneté du prescripteur ⁽⁵³⁾ ; une autre étude réalisée dans le

Michigan décrit des taux d'erreurs de dose administrée chez 17,8% des enfants hospitalisés aux urgences ⁽⁵⁴⁾, ceci est imputé au fait que le personnel infirmier avait moins l'habitude des patients pédiatriques.

Le bureau de la collégiale de pédiatrie de l'APHP a également suscité une enquête prospective multicentrique en service de pédiatrie sur ces erreurs de prescription médicamenteuse⁽⁵⁵⁾. Cette étude comptabilisait un taux d'erreurs de prescription de 28%.

Concernant les erreurs de préparation de dose, les erreurs relevées sont des erreurs liées aux petits volumes à prélever⁽⁵⁶⁾⁽⁵⁷⁾, en particulier dans les services de réanimation et de soins intensifs de néonatalogie, des erreurs de solvant de dilution⁽⁵⁵⁾⁽⁵⁸⁾, ou encore des erreurs de calcul de dose⁽⁵⁵⁾⁽⁵⁹⁾.

Les erreurs d'administration peuvent être de différents types : erreurs dans les horaires d'administration, erreur de voie d'administration, erreur de patient, erreur de débit de perfusion⁽⁵⁸⁾⁽⁵⁴⁾.

Une étude réalisée en 2004 au CHU de Nancy en réanimation médicale pédiatrique⁽⁶⁰⁾, sur 1035 lignes d'administration a détecté 180 différences soit 17,4% (63 erreurs d'omission, 44 erreurs de débit, 42 administrations non prescrites, 20 erreurs d'horaire, 7 erreurs de dose, 2 erreurs de forme, 2 erreurs d'un autre type et aucune erreur de voie d'administration).

Une étude brésilienne réalisée dans un service de soins intensifs pédiatriques pour patients cancéreux⁽⁶¹⁾ relève que les erreurs d'omission sont les plus fréquentes (22.7%) suivi des erreurs d'administration (18,2%).

Certains médicaments sont plus à risque que d'autres, c'est le cas des médicaments injectables et particulièrement de la voie intraveineuse⁽⁶²⁾ et de certains produits comme la morphine⁽⁵⁹⁾ et l'épinephrine⁽⁵⁴⁾.

Les études sur les erreurs liées au médicament sont nombreuses et variées, on retrouve des taux d'erreur globaux très variables allant de 5% ⁽⁶³⁾ jusqu'à 21%⁽⁶⁴⁾.

Outre ces taux d'erreurs, il est intéressant d'évaluer l'impact de ces erreurs sur l'enfant. Heureusement il est très rare que les erreurs médicamenteuses soient mortelles, par contre elles peuvent entraîner des dommages comme le prolongement de l'hospitalisation ou des manifestations secondaires⁽⁵⁵⁾.

Dans une analyse des erreurs de prescription réalisée au CHU de Tours⁽⁶⁵⁾, l'impact clinique des erreurs a été coté de 0 (impact nul) à 3 (impact léthal). Globalement 15% des erreurs de prescriptions n'ont pas eu d'impact clinique (niveau 0). 44% ont eu un impact minime (niveau 1 : affecte uniquement le confort du patient sans allonger la durée d'hospitalisation) et 41% ont été considérées

comme ayant un impact clinique important (niveau 2 : entraîne une prolongation du séjour du patient, la mise en place d'une thérapeutique adaptée ou une surveillance particulière). Aucune erreur n'a eu un impact clinique potentiellement létal (niveau 3).

Ces études cliniques auront pour conséquence de faire prendre conscience de la dangerosité de l'administration médicamenteuse chez l'enfant et de la nécessité de mettre en place des moyens de prévention tels que :

- Lister les médicaments les plus à risques⁽⁶²⁾⁽⁶⁶⁾⁽⁶⁷⁾
- Protocoliser l'administration des médicaments les plus fréquemment prescrits⁽⁶⁴⁾⁽⁶⁸⁾
- Centraliser les préparations dans les PUI pour diminuer les erreurs que ce soit pour les préparations injectables ou les préparations pour la voie orale⁽⁶⁹⁾
- Informatiser la prescription⁽⁴⁾, mais attention aux dangers de l'informatisation qui peut générer d'autres types d'erreurs⁽⁵⁾⁽⁶⁾⁽⁷⁰⁾
- Former, encadrer, les IDE⁽⁷¹⁾⁽⁷²⁾, les prescripteurs^{(64) 68) (73)(74)}
- Créer des équipes pluridisciplinaires, où le pharmacien a sa place dans la lutte contre la iatrogénie médicamenteuse et la diminution de l'erreur médicamenteuse⁽⁷⁵⁾⁽⁷⁶⁾⁽⁷⁷⁾⁽⁷⁸⁾⁽⁷⁹⁾

La prévention de l'erreur est un travail de tous les instants et pour réduire le taux d'erreur médicamenteuse et maintenir ce taux bas, il faut répéter et pérenniser les actions entreprises⁽⁸⁰⁾. Plusieurs études montrent que c'est la répétition des informations qui permet de diminuer de façon durable les risques d'erreurs⁽⁶⁴⁾⁽⁸⁰⁾.

CONCLUSION

« L'enfant n'est pas un adulte en miniature et sa mentalité n'est pas seulement quantitativement mais qualitativement différente de celle des adultes, de sorte qu'un enfant n'est pas seulement plus petit mais aussi différent. »

Claparède, La psychologie de l'intelligence , Scientas,1937.

Légitimé sur le plan éthique par son cadre législatif, organisé sur des bases claires, représentant un enjeu économique non négligeable et un moyen de faire progresser la médecine, le système européen des essais cliniques chez l'enfant est construit sur des fondements solides. Cependant le nombre d'études cliniques chez l'enfant reste faible par rapport à la proportion que représente cette population. L'incapacité à obtenir des données pharmacologiques chez l'enfant se traduit par l'absence d'indications et de posologies pédiatriques dans les résumés des caractéristiques du produit ; étant données les singularités de la population pédiatrique, les hôpitaux pédiatriques sont particulièrement exposés au risque iatrogène médicamenteux.

La pédiatrie manque cruellement de spécialités médicamenteuses et quand elles existent, la galénique en particulier pour les enfants petits, reste souvent inadéquate. De ce fait les infirmières dans les services de soins et les pharmacies hospitalières consacrent une partie importante de leur activité à préparer des médicaments pédiatriques de manière à répondre aux prescriptions des médecins hospitaliers.

Notre étude, réalisée par la pharmacie a ainsi identifié les difficultés rencontrées par les infirmier(e)s lors de la préparation des médicaments aux enfants hospitalisés dans les services de pédiatrie du CHU de Nancy afin de proposer des actions et des pistes d'amélioration. Elle concerne les médicaments destinés à la voie injectable et à la voie orale.

Elle met en évidence de nombreuses « insuffisances » et soulève entre autre :

- Pour les formes orales solides : la modification par l'IDE de la forme galénique pour obtenir la dose voulue est fréquente (65%) et entraîne le fractionnement et le broyage « sauvage » des comprimés. Pour éviter cela, la pharmacie propose des gélules sous dosées des molécules les plus utilisées (ranitidine, nadolol, topiramate,...)
- Pour les formes orales liquides : les dates de conservation après ouverture des flacons sont très souvent méconnues des infirmières et non inscrites sur le flacon. La PUI propose un tableau sur le stockage et la conservation des solutions et suspensions buvables.
- Pour les médicaments injectables, le prélèvement de volumes souvent petits dans des seringues de volumes non adaptés est fréquent (22,9%), la reconstitution des poudres

injectables n'est pas toujours effectuée avec le bon solvant, l'étiquetage de la préparation est souvent sommaire et non réglementaire. La PUI propose de participer à la rédaction de protocoles thérapeutiques médicamenteux pour l'administration des médicaments les plus prescrits, avec mention des solvants et volumes de dilution. Elle propose aussi d'étendre son offre de préparation centralisée.

Ce travail de sécurisation est loin d'être terminé et peut être étendu par l'amélioration de la qualité de la prescription (prescription informatisée) Outre l'erreur typique d'écriture de médicaments illisible, la prescription informatique permettrait de préciser la forme galénique, la posologie (dose, volume...) ainsi que pour les injectables le solvant de reconstitution et de dilution, le débit et la durée de l'administration (perfusion...).

La réalisation par l'équipe pharmaceutique de cet état des lieux sur la préparation médicamenteuse en pédiatrie aura permis la création d'un groupe de travail pédiatrique et l'implication des soignants afin d'améliorer la sécurité pour une administration plus simple et plus sûre chez l'enfant hospitalisé. Ajouté aux nombreuses autres études sur les erreurs médicamenteuses, associé à la volonté de déclarer les événements indésirables graves en pédiatrie, ce travail pourra permettre de relancer l'alarme de la carence en spécialités pédiatriques auprès des industriels pharmaceutiques.

TABLE DES ANNEXES

- Annexe 1 :** Fiche de renseignement récapitulative sur l'enfant et l'infirmier(e)
- Annexe 2 :** Fiche de recueil des formes liquides et gels pour la voie orale
- Annexe 3 :** Fiche de recueil des médicaments per os solide
- Annexe 4 :** Fiche de recueil des médicaments injectables
- Annexe 5 :** Tableau de reconstitution et dilution des anti-infectieux injectables
- Annexe 6 :** Tableau de stockage et conservation des solutions et suspensions buvables
- Annexe 7 :** Sécurisation et autoévaluation de l'administration des médicaments. Fiche 2 : Administration en pédiatrie.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Loi n°88-1138 du 20 décembre 1988 dite Huriet relative à la protection des personnes qui se prêtent à des recherches biomédicales. 88-1138 déc 20, 1988.
2. Décret n° 2005-1023 du 24 août 2005 relatif au contrat de bon usage des médicaments et des produits et prestations mentionné à l'article L. 162-22-7 du code de la sécurité sociale (troisième partie : Décrets) | Legifrance [Internet]. [consulté le 10 sept 2013]. Disponible sur: <http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000000631121&dateTexte=&categorieLien=id>
3. Inspection générale, des affaires sociales, RM2011-063P. Le circuit du médicament à l'hôpital. Rapport : Tome I [Internet]. 2011 [consulté le 10 sept 2013]. Disponible sur: <http://www.ladocumentationfrancaise.fr/var/storage/rapports-publics/114000684/0000.pdf>
4. 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 J Am Med Assoc. 21 oct 1998;280(15):1311-1316.
5. 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. sept 2003;112(3 Pt 1):506-509.
6. Vialle V, Tiphine T, Poirier Y, Raingeard E, Feldman D, Freville J-C. Connaître, comprendre et lutter contre les erreurs médicamenteuses induites par l'informatisation du circuit du médicament. Ann Pharm Françaises. mai 2011;69(3):165-176.
7. L'enquête nationale sur les événements indésirables liés aux soins (...) - Drees - Ministère des Affaires sociales et de la Santé [Internet]. [consulté le 13 sept 2013]. Disponible sur: <http://www.drees.sante.gouv.fr/l-enquete-nationale-sur-les-evenements-indesirables-lies,6507.html>
8. Cahier des charges des bonnes pratiques relatives au conditionnement unitaire des spécialités pharmaceutiques destinées en particulier aux établissements de santé - cahier-des-charges-conditionnement-unitaire_200707(1).pdf [Internet]. [consulté le 09 sept 2013]. Disponible sur: [http://www.synprefh.org/Data/upload/Images/Design/pdf/cahier-des-charges-conditionnement-unitaire_200707\(1\).pdf](http://www.synprefh.org/Data/upload/Images/Design/pdf/cahier-des-charges-conditionnement-unitaire_200707(1).pdf)
9. Chisholm CD, Collison EK, Nelson DR, Cordell WH. Emergency department workplace interruptions: are emergency physicians « interrupt-driven » and « multitasking »? Acad Emerg Med Off J Soc Acad Emerg Med. nov 2000;7(11):1239-1243.
10. Westbrook JI, Woods A, Rob MI, Dunsmuir WTM, Day RO. Association of interruptions with an increased risk and severity of medication administration errors. Arch Intern Med. 26 avr 2010;170(8):683-690.
11. Haute Autorité de Santé - Réseau EUNetPaS (European Union Network for Patient Safety), Colloque « La Sécurité des Soins en Europe » [Internet]. [consulté le 28 sept 2013]. Disponible sur: http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_694861/fr/reseau-eunetpas-european-union-network-for-patient-safety-colloque-la-securite-des-soins-en-europe

12. Arrêté du 6 avril 2011 relatif au management de la qualité de la prise en charge médicamenteuse et aux médicaments dans les établissements de santé | Legifrance [Internet]. [consulté le 09 sept 2013]. Disponible sur: <http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000023865866&dateTexte=&categorieLien=id>
13. Aujard Y, Autret E, Lenoir G. Pharmacologie et thérapeutique pédiatriques. Paris: Médecine-Sciences Flammarion; 1993.
14. Rakhmanina NY, van den Anker JN. Pharmacological research in pediatrics: From neonates to adolescents. *Adv Drug Deliv Rev.* 20 avr 2006;58(1):4-14.
15. Morselli PL. Clinical pharmacology of the perinatal period and early infancy. *Clin Pharmacokinet.* 1989;17 Suppl 1:13-28.
16. 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):1157-1167.
17. Friis-Hansen B. Water distribution in the foetus and newborn infant. *Acta Paediatr Scand Suppl.* 1983;305:7-11.
18. Aranda JV, Collinge JM, Zinman R, Watters G. Maturation of caffeine elimination in infancy. *Arch Dis Child.* déc 1979;54(12):946-949.
19. Kraus DM, Fischer JH, Reitz SJ, Kecskes SA, Yeh TF, McCulloch KM, et al. Alterations in theophylline metabolism during the first year of life. *Clin Pharmacol Ther.* oct 1993;54(4):351-359.
20. Bourrillon A, Chouraqui J, Dehan M. Pédiatrie pour le praticien. 5ème édition. Paris: Masson; 2008.
21. Pons G; d'Athis P; Rey E; de Lauture D; Richard MO; Badoual J; Olive G. Gentamicin monitoring in neonates. *Ther Drug Monit.* 1 janv 1988;10(4):421-427.
22. Delhinger-Kremer M, Kreutz C, Cournot A. Testing medicines for children in Europe. *GCPj;* juill 2009;10-15.
23. Paediatric clinical pharmacology. New York : Lausanne, Switzerland: Taylor & Francis ; Fontis Media; 2005.
24. Règlement CE N°1901/2006 du parlement européen et du conseil du 12 décembre 2006 relatifs aux médicaments à usage pédiatrique [Internet]. [consulté le 13 août 2013]. Disponible sur: http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-1/reg_2006_1901/reg_2006_1901_fr.pdf
25. European Medicines Agency - Paediatric medicine - Paediatric Regulation [Internet]. [consulté le 08 sept 2013]. Disponible sur: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document_listing/document_listing_000068.jsp&mid=WC0b01ac0580025b8b

26. Better medicines for children - WC500026493.pdf [Internet]. [consulté le 08 sept 2013]. Disponible sur: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2009/12/WC500026493.pdf
27. LEEM Les Essentiels-7.pdf [Internet]. [consulté le 15 sept 2013]. Disponible sur: <http://www.leem.org/sites/default/files/Essentiels-7.pdf>
28. Académie Nationale de Pharmacie. Séance thématique: pédiatrie - Recommandations_mEdicaments_pEdiatriques_VF_2012.06.14.pdf [Internet]. 2012 [consulté le 09 sept 2013]. Disponible sur: http://www.acadpharm.org/dos_public/Recommandations_mEdicaments_pEdiatriques_VF_2012.06.14.pdf
29. Pandolfini C, Bonati M. A literature review on off-label drug use in children. Eur J Pediatr. sept 2005;164(9):552-558.
30. Pawar S, Kumar A. Issues in the formulation of drugs for oral use in children: role of excipients. Paediatr Drugs. 2002;4(6):371-379.
31. Di Paolo E. Effets indésirables des excipients et adjuvants pharmaceutiques chez les patients pédiatriques ? GSASA News.2002 ; 16(1) :10-1
32. Fagron - Fiche produit Ora-sweet SF® [Internet]. [consulté le 13 août 2013]. Disponible sur: <http://www.fagron.fr/fr/47114>
33. InOrpha.indd - InOrpha.pdf [Internet]. [consulté le 13 août 2013]. Disponible sur: <http://www.inresa-pharma.fr/InOrpha.pdf>
34. Dictionnaire Vidal, RCP [Internet]. [consulté le 27 août 2013]. Disponible sur: <http://www.vidalpro.net>
35. Thériaque [Internet]. [consulté le 1 août 2013]. Disponible sur: http://www.theriaque.org/apps/recherche/rch_simple.php
36. Taketomo C. Pediatric Dosage Handbook with International Trade Names Index : Including Neonatal Dosing, Drug, Administration. Lexi-Comp; 2008.
37. Autret-Leca E. Congrès de la Société Française de Pédiatrie d'octobre 2003 portant sur les besoins d'essais cliniques en pédiatrie et aspects éthiques [Internet]. [consulté le 8 août 2013]. Disponible sur: http://sftox.com/congres/sft2003/posters/Elisabeth_Autret.pdf
38. Fiche 2. Administration en pédiatrie HAS [Internet]. [consulté le 15 sept 2013]. Disponible sur: http://www.has-sante.fr/guide/SITE/documents/Guide/METTRE_EN_OEUVRE_FICHE2.pdf
39. HAS. Sécurisation et autoévaluation de l'administration des médicaments. Améliorer ses pratiques : administration en pédiatrie [Internet]. [consulté le 15 sept 2013]. Disponible sur: <http://www.has-sante.fr/guide/SITE/pediatrie.htm>
40. Autret-Leca E, Bensouda-Grimaldi L, Le Guellec C, Jonville-Béra AP. L'enfant et les médicaments : application à la prescription en pédiatrie. Arch Pédiatrie. févr 2006;13(2):181-185.

41. Combeau D, Fontan J-E, Brion F. Analyse du livret thérapeutique d'un hôpital pédiatrique. *J Pharm Clin*. 14 mai 1999;18(1):5-10.
42. Turner S, Longworth A, Nunn AJ, Choonara I. Unlicensed and off label drug use in paediatric wards: prospective study. *BMJ*. 31 janv 1998;316(7128):343-345.
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*. 8 janv 2000;320(7227):79-82.
44. Cuzzolin L, Zaccaron A, Fanos V. Unlicensed and off-label uses of drugs in paediatrics: a review of the literature. *Fundam Clin Pharmacol*. févr 2003;17(1):125-131.
45. Chalumeau M, Tréluyer JM, Salanave B, Assathiany R, Chéron G, Crocheton N, et al. Off label and unlicensed drug use among French office based paediatricians. *Arch Dis Child*. déc 2000;83(6):502-505.
46. McIntyre J, Conroy S, Avery A, Corns H, Choonara I. Unlicensed and off label prescribing of drugs in general practice. *Arch Dis Child*. déc 2000;83(6):498-501.
47. Schirm E, Tobi H, de Jong-van den Berg LTW. Risk factors for unlicensed and off-label drug use in children outside the hospital. *Pediatrics*. févr 2003;111(2):291-295.
48. Pons G, Lassale E, Eschwege E. Comment mieux développer et utiliser les médicaments en pédiatrie? 1999;(54):423-432.
49. Fontan JE, Mille F, Brion F. L'administration des médicaments à l'enfant hospitalisé. *Arch Pédiatrie*. oct 2004;11(10):1173-1184.
50. Fontan JE, Combeau D, Brion F. Les préparations pédiatriques dans les hôpitaux français. *Arch Pédiatrie*. août 2000;7(8):825-832.
51. Madlon-Kay DJ, Mosch FS. Liquid medication dosing errors. *J Fam Pract*. août 2000;49(8):741-744.
52. Yin HS, Mendelsohn AL, Wolf MS, Parker RM, Fierman A, van Schaick L, et al. Parents' medication administration errors: role of dosing instruments and health literacy. *Arch Pediatr Adolesc Med*. févr 2010;164(2):181-186.
53. Pacheco GS, Viscusi C, Hays DP, Woolridge DP. The effects of resident level of training on the rate of pediatric prescription errors in an academic emergency department. *J Emerg Med*. nov 2012;43(5):e343-348.
54. Hoyle JD, Davis AT, Putman KK, Trytko JA, Fales WD. Medication dosing errors in pediatric patients treated by emergency medical services. *Prehospital Emerg Care Off J Natl Assoc EMS Physicians Natl Assoc State EMS Dir*. mars 2012;16(1):59-66.
55. Stheneur C, Armengaud J-B, Castro C, Chéron G, Chevallier B. Erreurs de prescription médicamenteuse en pédiatrie hospitalière : enquête prospective multicentrique. Implications pour la prévention. *Arch Pédiatrie*. oct 2006;13(10):1294-1298.

56. Popescu M, Vialet R, Loundou A, Peyron F, Buès-Charbit M. [Imprecision of vancomycin prepared for intravenous administration at the bedside in a neonatal intensive care unit]. *Ann Françaises Anesthésie Rénanimation*. oct 2011;30(10):726-729.
57. Uppal N, Yasseen B, Seto W, Parshuram CS. Drug formulations that require less than 0.1 mL of stock solution to prepare doses for infants and children. *CMAJ Can Med Assoc J J Assoc Medicale Can*. 8 mars 2011;183(4):E246-248.
58. Zribi Triki E, Belmabrouk R, Keskes H, Sfar S. Erreurs de préparation et d'administration de médicaments injectables dans un hôpital tunisien : étude prospective. *Pharm Hosp Clin*. déc 2011;46(4):226-230.
59. Doherty C, Mc Donnell C. Tenfold Medication Errors: 5 Years' Experience at a University-Affiliated Pediatric Hospital. *PEDIATRICS*. 2 avr 2012;129(5):916-924.
60. Steckmeyer C, Henn-Ménétré S, Le Tacon S, May I. Erreurs d'administrations médicamenteuses en réanimation médicale pédiatrique. *Arch Pédiatrie*. août 2007;14(8):971-977.
61. Belela ASC, Peterlini MAS, Pedreira MLG. Medication errors reported in a pediatric intensive care unit for oncologic patients. *Cancer Nurs*. oct 2011;34(5):393-400.
62. Franke HA, Woods DM, Holl JL. High-alert medications in the pediatric intensive care unit. *Pediatr Crit Care Med J Soc Crit Care Med World Fed Pediatr Intensive Crit Care Soc*. janv 2009;10(1):85-90.
63. Gouyon J-B, Cransac A, Sgro C. Medication errors in neonatal medicine: from prescription to administration. *Arch Pédiatrie Organe Off Société Française Pédiatrie*. sept 2012;19(9):976-983.
64. Martinez-Anton A, Sanchez JI, Casanueva L. Impact of an intervention to reduce prescribing errors in a pediatric intensive care unit. *Intensive Care Med*. sept 2012;38(9):1532-1538.
65. Pourrat X, Antier D, Doucet O. identification et analyse des erreurs de prescription, de préparation et d'administration des médicaments en réanimation, médecine et chirurgie au CHU de Tours. *Presse Med*. 2003;32(19).
66. Cotrina Luque J, Guerrero Aznar MD, Alvarez Del Vayo Benito C, Jimenez Mesa E, Guzman Laura KP, Fernández Fernández L. A model list of high risk drugs. *An Pediatr Barc Spain* 2003. 6 juin 2013;
67. Colquhoun M, Orrbine E, Sheppard I, Stromquist L, Koczmara C, Cheng R, et al. National collaborative: Top five drugs reported as causing harm through medication error in pediatrics. *Dyn Pemb Ont*. 2009;20(4):20-22.
68. Kaufmann J, Laschat M, Wappler F. Medication errors in pediatric emergencies: a systematic analysis. *Dtsch Ärzteblatt Int*. sept 2012;109(38):609-616.
69. Mackay MW, Cash J, Farr F, Holley M, Jones K, Boehme S. Improving Pediatric Outcomes through Intravenous and Oral Medication Standardization. *J Pediatr Pharmacol Ther JPPT Off J PPAG*. oct 2009;14(4):226-235.

70. Levin HI, Levin JE, Docimo SG. « I meant that med for Baylee not Bailey! »: a mixed method study to identify incidence and risk factors for CPOE patient misidentification. *AMIA Annu Symp Proc.* 2012;2012:1294-1301.
71. Pauly-O'Neill S, Prion S. Using integrated simulation in a nursing program to improve medication administration skills in the pediatric population. *Nurs Educ Perspect.* juin 2013;34(3):148-153.
72. Parshuram CS, To T, Seto W, Trope A, Koren G, Laupacis A. Systematic evaluation of errors occurring during the preparation of intravenous medication. *CMAJ Can Med Assoc J J Assoc Medicales Can.* 1 janv 2008;178(1):42-48.
73. Booth R, Sturgess E, Taberner-Stokes A, Peters M. Zero tolerance prescribing: a strategy to reduce prescribing errors on the paediatric intensive care unit. *Intensive Care Med.* nov 2012;38(11):1858-1867.
74. Kidd L, Shand E, Beavis R, Taylor Z, Dunstan F, Tuthill D. Prescribing competence of junior doctors: does it add up? *Arch Dis Child.* mars 2010;95(3):219-221.
75. Watts RG, Parsons K. Chemotherapy medication errors in a pediatric cancer treatment center: prospective characterization of error types and frequency and development of a quality improvement initiative to lower the error rate. *Pediatr Blood Cancer.* août 2013;60(8):1320-1324.
76. Cunningham KJ. Analysis of clinical interventions and the impact of pediatric pharmacists on medication error prevention in a teaching hospital. *J Pediatr Pharmacol Ther JPPT Off J PPAG.* oct 2012;17(4):365-373.
77. Benavides S, Huynh D, Morgan J, Briars L. Approach to the pediatric prescription in a community pharmacy. *J Pediatr Pharmacol Ther JPPT Off J PPAG.* oct 2011;16(4):298-307.
78. Fernandez-Llamazares CM, Calleja-Hernández M-Á, Manrique-Rodríguez S, Pérez-Sanz C, Durán-García E, Sanjurjo-Sáez M. Prescribing errors intercepted by clinical pharmacists in paediatrics and obstetrics in a tertiary hospital in Spain. *Eur J Clin Pharmacol.* sept 2012;68(9):1339-1345.
79. Costello JL, Torowicz DL, Yeh TS. Effects of a pharmacist-led pediatrics medication safety team on medication-error reporting. *Am J Heal-Syst Pharm AJHP Off J Am Soc Heal-Syst Pharm.* 1 juill 2007;64(13):1422-1426.
80. Gazarian M, Gaudins LV. Long-term reduction in adverse drug events: an evidence-based improvement model. *Pediatrics.* mai 2012;129(5):e1334-1342.

ANNEXES

Annexe 1 : Fiche de renseignements récapitulative sur l'enfant et l'infirmier(e)

Date :
Infirmier(e) :
Titulaire d'un diplôme de puériculture : ☐ oui ☐ non

Service :

UF :

Observateur :
☐ Diplômé(e)
☐ moins de 1 an ☐ entre 1 et 3 ans ☐ plus de 3 ans

N° patient

Statut de l'infirmier(e):
Ancienneté :

Etat d'éveil :
-éveillé (E),
-sommeil (S),
-coma (C),
-vomissement (V)
-sonde entérale (SE)
-nutrition parentérale exclusive (NPE)
-pb compliance (PC)

Diagnostic d'admission

Nbre de médicaments observés = nb de fiche

Nbre de médicaments prescrits sur 24h

Remarque

Nom Prénom

Sexe :
(F/M)

Date de naissance

Poids
(mettre
NR si non
retrouvé)

Nbre de médicaments observés = nb de fiche

Nbre de médicaments prescrits sur 24h

Remarque

RECOPIER L'ORDONNANCE AU DOS D'UNE FEUILLE D'OBSERVATION

Annexe 2 : Fiche de recueil des formes liquides et gels pour la voie orale

FICHE FORMES LIQUIDES ET GELS POUR LA VOIE ORALE

DATE :

HEURE...../.....

N° infirmière :

Nom patient :

Médicament prescrit, dosage, posologie :

Nom commercial et dosage de la spécialité ayant servi à la préparation :.....

.....

Type du contenant Monodose ☐ Multidose ☐

Préparation par la pharmacie ? Oui ☐ Non ☐

Médicament prêt à l'emploi ☐ Nécessitant une modification (reconstitution poudre...) ☐

Nature du matériel d'administration

Seringue pour voie parentérale ☐ seringue orale ☐ cuillère-mesure ☐ biberon ☐

cuillère de table ☐ tétine ☐ compte-gouttes ☐ autres : ☐.....

Conservation :

Le médicament (*ex flacon de sirop multidose*) est-il conservé au frigo ? Oui ☐ Non ☐

A l'abri de la lumière Oui ☐ Non ☐

La forme finale (*SVO, ...*) est-elle conservée au frigo Oui ☐ Non ☐

A l'abri de la lumière Oui ☐ Non ☐

Si flacon multidose, la date d'ouverture est-elle inscrite Oui ☐ Non ☐

L'unité thérapeutique passe de chambre en chambre ☐

reste au poste de soin ☐

reste dans la chambre du patient ☐

Délai entre la fin de la préparation par l'infirmier(e) et l'administration: /...../H. /...../min.

☐ Variable, expliquer pourquoi :

.....

Détournement de voie :

Médicament injectable administré par voie orale ? Oui ☐ Non ☐

Remarque :

(port de gants, existence de procédure pour effectuer le fractionnement dans le service,

existence de tableau de conservation des médicaments, ...) :

.....

.....

.....

Annexe 3 : Fiche de recueil des médicaments per os solides

FICHE DE RECUEIL MEDICAMENTS P.O.S SOLIDE

Date : / / / /

Heure d'administration : / /

Nom de l'enfant :

N° Infirmière :

Médicament prescrit Préciser nom, dosage, forme galénique posologie :

Médicament administré : Préciser nom, dosage, forme galénique :

Préparation par la PUI (SVO...)

☐ oui ☐ non

Type du contenant

☐ blister unitaire ou réétiqueté ☐ blister non unitaire ☐ sachet ☐ flacon de cps ou gélules en vrac

Adaptation de la forme et administration :

Administration par sonde entérale ? ☐ oui ☐ non

① ☐ **Pas de modification de la forme galénique** : gélule, comprimé, sachet,....etc, avalés dans leur totalité tels quels avec un verre d'eau ou autre (jus de fruits...). volume

② Adaptation de la forme			
☐ Comprimé coupé ☐ couteau ☐ scalpel ☐ appareil spécifique ☐ ciseau ☐ autre : préciser comprimé coupé : ☐ en 2 ☐ en 3 ou 4 ☐ en plus de 4 Comprimé sécable ? ☐ oui ☐ non	☐ Sachet de poudre Sachet administré ☐ en entier ☐ fraction de sachet Si fractionnement : Comment le contenu a-t-il été divisé ? 1-Dilut° ds un liquide, puis mesure volumétrique par : ☐ seringue ☐ cuillère ☐ autre : 2-Répartit° en « tas » de poudre ☐	☐ Gélule ouverte et diluée ☐ main nue ☐ gants ☐ ciseau ☐ autre? Précisez : ☐ Capsule molle Contenu prélevé comment ? ☐ seringues+ aiguille, ☐ autre, préciser :	☐ Comprimé effervescent ou dispersible Le médicament a-t-il été dissous dans un volume connu, suivi d'un prélèvement d'une fraction de ce volume ? ☐ oui ☐ non Instrument de mesure : ☐ seringue ☐ pas d'instrument ☐ Autre, préciser :
☐ Comprimé broyé ☐ mortier, ☐ appareil spécifique, ☐ autre, préciser :			
Devenir de la fraction non utilisée (en cas d'administration d'une partie de la dose) ? ☐ Jetée ☐ Conservée pour l'administration suivante ☐ Administrée à un autre patient ☐ Conservée dans emballage d'origine ☐ Etiquetage réglementaire ☐ Pas d'étiquetage			
Dilution de la poudre ou du contenu -Si dilution, comment ? ☐ dans l'alimentation solide laquelle ? ☐ dans un liquide lequel ? -Le médicament a-t-il été dissous dans un volume connu, suivi d'un prélèvement d'une fraction de ce volume ? ☐ oui ☐ non -Instrument de mesure : ☐ seringue ☐ pas d'instrument ☐ Autre, préciser :			

Délai entre la fin de la préparation par l'infirmier(e) et l'administration: /...../H. /...../min.

☐ Variable, expliquer pourquoi :

REMARQUE :

(port de gants, existence de procédure pour effectuer le fractionnement dans le service, conservation des médicaments, ...) :

Annexe 4 : Fiche de recueil des médicaments injectables

FICHE MEDICAMENT INJECTABLE

DATE :

HEURE :/.....

N° infirmière :

Nom patient :

Médicament prescrit, dosage et voie d'administration :

Nom, dosage et type du contenant de la spécialité ayant servi à la préparation (poche, ampoule, flacon, seringue prête à l'emploi, cartouche prête à l'emploi, autre...) :

Préparation par la pharmacie ? Oui ☐ Non ☐

Médicament prêt à l'emploi (c'est à dire directement administrable sans modification de la forme ni d'adaptation de la dose) Oui ☐ Non ☐

PREPARATION DE LA DOSE A ADMINISTRER

Reconstitution

Nécessité de reconstitution d'un lyophilisat Oui ☐ Non ☐ Si oui, quel solvant :

Prise en compte du facteur de déplacement Oui ☐ Non ☐

Respect du solvant de reconstitution préconisé Oui ☐ Non ☐ (à remplir au retour à la pharmacie)

Devenir de la fraction non utilisée du flacon, de l'ampoule ?

Jeté ☐ Conservé pour l'administration suivante ☐ Etiqueté : Oui ☐ Non ☐

Administré à un autre patient ☐

Volume prélevé :

Inférieur à 0,1 ml ☐ Compris entre 0,1 et 1ml ☐ supérieur à 1ml ☐

Volume de la seringue utilisée :

Préparation d'une solution mère (double dilution) Oui ☐ Non ☐

Dilution :

-Nature du solvant de dilution : Pas de dilution ☐ NaCl ☐ Glucose ☐ Autre ☐ :

Ce solvant est-il compatible avec le médicament à cette concentration et dans ce conditionnement ? (à remplir au retour à la pharmacie) Oui ☐ Non ☐

Volume :

-Lieu de préparation de la dose à administrer : flux d'air laminaire ☐ salle de soins ☐ chambre ☐

-Surface de préparation : champ ☐ plateau ☐ paillasse ☐ chariot ☐

Délai entre la fin de la préparation par l'infirmier(e) et l'administration : /...../H. /...../min.

☐ Variable, expliquer pourquoi :

ADMINISTRATION DU MEDICAMENT

Administration à l'aide :

D'une seringue directement dans un KT ☐ d'une pompe ☐ D'un pousse seringue ☐
d'un régulateur de débit ☐ Autre ☐

REMARQUE

(port de gants, existence de procédure pour effectuer le fractionnement dans le service, existence de tableau de conservation des médicaments, ...) :

MAJ mai 2013

100

Annexe 6 : Tableau de stockage et conservation des solutions et suspensions buvables (extrait)

Stockage et conservation des solutions et suspensions buvables

SPECIALITES	DCI	DUREES DE STOCKAGE APRES OUVERTURE	CONDITIONS DE STOCKAGE APRES OUVERTURE
Aerius	Desloratadine	3 mois	À conserver dans l'emballage extérieur d'origine
Atarax	Hydroxyzine	1 mois	Température ne dépassant pas + 25°C Conserver le conditionnement primaire dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière
Augmentin	Amoxicilline - Acide clavulanique	7 jours	Température comprise entre + 2°C et + 8°C (au réfrigérateur)
Bactrim	Sulfamethoxazole + Trimethoprime	20 jours à température ambiante ou 30 jours au réfrigérateur	/
Capoten	Captopril	1 mois	À conserver à une température ne dépassant pas 25°C
Cellcept	Mycophenolate	2 mois	Température ne dépassant pas 30°C
Ciflox	Ciprofloxacine	14 jours	Peut être conservé au réfrigérateur (2°C - 8°C) ou à une température ne dépassant pas 30°C
Clamoxyl	Amoxicilline	7 jours	Température ne dépassant pas + 25°C
Codenfan	Codeine	1 mois	/
Debridat	Trimebutine	4 semaines	/
Depakine	Valproate de sodium	1 mois 2 mois	À conserver à une température ne dépassant pas 25°C
Doliprane	Paracetamol	6 mois	À conserver à une température ne dépassant pas 30°C
Ebixa	Memantine	3 mois	À conserver à une température ne dépassant pas 30°C. Conserver et transporter le flacon avec la pompe fixée uniquement en position verticale
Epivir	Lamivudine	1 mois	/
Exelon	Rivastigmine	1 mois	À conserver à une température ne dépassant pas 30°C. Ne pas mettre au réfrigérateur
Ferrostrane	Sodium feredetate	1 mois	/
Flagyl	Metronidazole	15 jours	Température ambiante
Fucidine	Fusidique acide	28 jours	Température ambiante
Fumafer	Fumarate ferreux	60 jours (2 mois)	Température inférieure ou égale à 25°C
Fungizone	Amphotericine B	10 jours	À conserver à une température ne dépassant pas 25°C
Gaviscon	Alginate de sodium + carbonate de sodium	1 mois	Température ambiante
Imodium	Loperamide	1 mois	Température ambiante
Josacine	Josamycine	7 jours	/
Keppra	Levetiracetam	7 mois	/

Fiche 2. Administration en pédiatrie

Les bonnes pratiques spécifiques complètent les bonnes pratiques générales de l'administration des médicaments.

Les erreurs médicamenteuses ont des conséquences plus importantes dans la population pédiatrique.

Principaux enjeux

- **La bonne dose** : les erreurs de doses peuvent être consécutives à un défaut d'interprétation de la prescription, une mauvaise lecture de la position de la décimale, une confusion des unités de dosage, une confusion des unités de mesure, des calculs inexacts dus à un calcul de poids, voire une inadéquation de la programmation de la perfusion et/ou du pousse seringue, etc.
- **Le bon produit** : certains médicaments sont à haut niveau de risque pour l'enfant, notamment le chlorure de potassium (KCl), la morphine, l'insuline, le fentanyl, le salbutamol (2).
- **La bonne voie**, en particulier pour l'insuline, avec comme facteur principal, la confusion entre les différents accès intraveineux (3).
- **Le bon patient**, car souci d'identification possible, notamment pour les jeunes enfants ne parlant pas.

Éléments contributifs majeurs

- La dose de médicaments chez l'enfant est adaptée à son poids. Or la plupart des médicaments utilisés en pédiatrie sont présentés et conditionnés pour les adultes. Il est donc nécessaire de fractionner les doses de médicaments disponibles, de préparer la dose à administrer à un volume ou à une concentration calculés à partir d'un dosage réservé à l'adulte. Ces opérations préalables présentent un risque majeur pour le professionnel comme pour le petit patient. **Une attention particulière doit leur être apportée.**

Préconisations (2,4-7)

➤ L'hygiène porte sur

- Les mains.
- Les locaux (la chambre).
- Les équipements.
- La tenue professionnelle.

➤ Dispositions générales

- Assurer une formation de tous les acteurs impliqués dans la prise en charge pédiatrique sur le risque médicamenteux.
- Former le personnel infirmier à l'administration médicamenteuse chez l'enfant.
- Mettre à disposition du personnel, un répertoire des protocoles thérapeutiques médicamenteux pédiatriques.
- Prendre en compte les exigences du domaine pédiatrique dans la formulation de la prescription.
- La prescription contient systématiquement le poids et/ou la surface corporelle et l'âge.
- Favoriser les formes orales liquides par rapport aux formes sèches et préciser la concentration de la spécialité médicamenteuse car il existe souvent plusieurs concentrations.
- Organiser les préparations centralisées pour la pédiatrie.
- Limiter le nombre de concentrations des médicaments à risque.
- Mettre en œuvre un processus de double vérification des préparations et du calcul de doses. Fournir des abaques pour les médicaments les plus couramment utilisés et/ou utilisés en cas d'urgences.
- Tracer le calcul réalisé pour établir la dose à administrer sur une fiche réservée à cet effet.

➤ Les parents doivent être associés

- Encourager les parents à poser des questions sur les médicaments pris par leur enfant.
- Faire répéter par les parents afin de s'assurer de la bonne compréhension (médicament, posologie, horaire, etc.).

Points clés

	Favoriser le conditionnement unitaire
	Utiliser le dispositif d'administration fourni
	Former le personnel

Les outils

	Protocoles thérapeutiques médicamenteux réservés aux IDE de pédiatrie
	Liste des médicaments adaptés à la pédiatrie
	Liste des comprimés pouvant être broyés
	Guide d'administration des médicaments injectables
	Guide sur le choix d'une seringue
	Double vérification

Préconisations selon les formes (6,8)



Les formes orales liquides (sirop, soluté buvable, gouttes buvables)

Les problèmes

- Le flacon multi dose.
- L'utilisation de présentation adulte alors qu'une présentation enfant existe.
- L'instrument de mesure volumétrique non adapté.
- L'utilisation des dispositifs d'administration non adaptés dans l'unité de mesure.
- La conservation.
- L'absence de date d'ouverture sur le flacon.
- Prescription en unité différente de l'unité figurant sur le dispositif d'administration.

Les préconisations

- développer la prescription des formes orales liquides mieux adaptées à l'enfant,
- éviter l'utilisation de flacon multi doses pour le conditionnement des flacons pédiatriques liquides.
 - ▶ **Utiliser le dispositif d'administration fourni avec le médicament**
- inscrire la date d'ouverture sur le flacon Respecter les conditions de conservation du flacon entamé,
- garder le flacon dans le poste de soins,
- fournir des tables de conversion dosage/volume et des abaques,
- utiliser une seringue spécifique « voie orale » étiquetée selon les préconisations citées précédemment,
- fournir au personnel l'unité de mesure adaptée.



Les formes orales sèches (cp/gélule/sachet)

Les problèmes

- Liée à la prescription du ½ ou du ¼ de comprimé.
- La forme galénique peu ou non adaptée à l'âge de l'enfant.
- Le déconditionnement des médicaments :
 - ouverture des gélules, dispersion dans un aliment semi solide, dissolution dans un liquide, broyage des comprimés, fractionnement.

Les préconisations

- Réaliser la préparation à la pharmacie,
- Adapter la prescription aux dosages et formes galéniques existantes quand c'est possible,
- Assurer l'information des prescripteurs quant aux formes galéniques existantes les mieux adaptées à l'enfant.
 - ▶ **Liste de spécialités pédiatriques.**
 - ▶ **Substitution éventuelle par le pharmacien.**
- Fournir la liste de comprimés qui ne doivent pas être coupés, broyés et dissous.
- Mettre à disposition l'instrument pour couper.
- Mettre en place une procédure de gestion des médicaments non administrés.
- Fournir un protocole de préparation spécifique à la pédiatrie qui respect les RCP.
- Si dispersion ou dissolution, veiller à la prise « complète » de la préparation.



Les formes injectables

Les problèmes

- Le fractionnement de dose.
- Le calcul de dose, notamment la mesure des faibles volumes.
- La double dilution.
- La préparation pour pousse-seringue.

Les préconisations

- Fournir des protocoles thérapeutiques médicamenteux pour l'administration des médicaments les plus prescrits,
- Double vérification obligatoire pour les calculs de dose pour certains médicaments,
- Guide d'administration des médicaments injectables,
- Guide sur le choix de la seringue,
- Privilégier l'utilisation de pousse-seringues acceptant les seringues de faibles volumes.

DEMANDE D'IMPRIMATUR

Date de soutenance : 25 octobre 2013

**DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR
EN PHARMACIE**

présenté par : Marie WEBER

Sujet : Administration des médicaments aux enfants
hospitalisés – Evaluation des pratiques de préparation par les
infirmier(e)s dans les services de pédiatrie de l'hôpital
d'enfants du CHU de Nancy

Jury :

Président : M. Stéphane GIBAUD (MCU, PH)
Directeur : Mme Sophie MENETRE (PH)
Juges : M. Mathieu BOULIN (MCU-PH)
M. Serge LE TACON (PH)
Mme Marie SOCHA (MCU-PH)

Vu,

Nancy, le

Le Président du Jury

M. Stéphane GIBAUD

19/09/2013
Directeur de Thèse

Mme Sophie MENETRE

Vu et approuvé,

Nancy, le 3. 10. 13

Doyen de la Faculté de Pharmacie
de l'Université de Lorraine,

Vu,

Nancy, le

15 OCT. 2013

Le Président de l'Université de Lorraine,



Pierre MUTZENHARDT

N° d'enregistrement :

6660.

N° d'identification :

TITRE

**ADMINISTRATION DES MÉDICAMENTS AUX ENFANTS HOSPITALISÉS –
ÉVALUATION DES PRATIQUES DE PRÉPARATION PAR LES INFIRMIER(E)S DANS LES SERVICES DE
PÉDIATRIE DE L'HÔPITAL D'ENFANTS DU CHU DE NANCY**

Thèse soutenue le 25 octobre 2013

Par Marie WEBER

RESUME :

La carence en médicaments pédiatriques est un problème récurrent pour les personnels soignants hospitaliers et les infirmiers se trouvent souvent démunis, face à la préparation et l'administration aux enfants de médicaments sans indication, sans posologie pédiatrique et sans forme galénique adaptée.

L'objectif de notre étude est de faire un état des lieux sur les pratiques de préparation des médicaments aux enfants par les infirmiers dans les services pédiatriques de notre établissement, de mettre en évidence leurs difficultés au quotidien, puis de proposer des recommandations afin de faciliter et d'améliorer les pratiques.

Notre étude est monocentrique, prospective par observation directe des infirmiers lors de la préparation des médicaments par voie injectable (excepté la nutrition parentérale et les solutés de perfusions) et par voie orale (sachet, gélules, comprimés sirop,...). Elle a duré 3 mois.

Les services concernés sont les services de médecine, de chirurgie et de réanimation de l'hôpital d'enfants.

Les patients doivent être âgés de moins de 18 ans et avoir une durée de séjour supérieure à 1 jour.

Les patients inclus sont 91, l'âge moyen est de 6,3 ans [10jours-18ans], le poids moyen de 20 kg [1,7-72]. Le nombre d'observations par patient est de 2,16 [1-15].

Nous avons recueilli 197 fiches d'observation (66 médicaments injectables, 71 per os solide et 60 per os liquide). Les principales classes médicamenteuses sont les médicaments du système nerveux (63/197, exemple : paracetamol, clonazepam, sufentanyl), des voies digestives et du métabolisme (50/197, exemple : esomeprazole, calcium) et les anti infectieux (46/197, exemple : cefotaxime, vancomycine). La PUI a préparé 29/197 doses (6 injectables, 12 per os liquide et 11 per os solides)

Le délai entre la préparation des doses et l'administration au patient est supérieur à 30 minutes dans 65/107 observations (uniquement les médicaments per os, les injectables sont préparés extemporanément),

Notre étude met en évidence les difficultés : modifications des formes galéniques solides (fractionnement, broyage) pour obtenir les doses prescrites, non connaissance des conditions de conservation des formes orales liquides, prélèvement de faibles volumes de médicaments injectables, méconnaissance des modalités de reconstitution (volume, solvant), étiquetage sommaire et non réglementaire des préparations.

La PUI propose des tableaux de conservation des solutés buvables, sa participation à la rédaction de protocoles thérapeutiques, de bonnes pratiques de préparation et d'administration des médicaments per os et injectables. Elle propose également d'étendre son offre de préparation centralisée.

La réalisation par l'équipe pharmaceutique de cet état des lieux aura permis la création d'un groupe de travail pédiatrique et l'implication de tous les soignants afin d'améliorer la sécurité pour une administration plus simple et plus sûre chez l'enfant hospitalisé. C'est un maillon dans la sécurisation du circuit du médicament, en particulier en pédiatrie, car « *L'enfant n'est pas un adulte en miniature et sa mentalité n'est pas seulement quantitativement mais qualitativement différente de celle des adultes, de sorte qu'un enfant n'est pas seulement plus petit mais aussi différent.* »

Claparède, La psychologie de l'intelligence, Scientas, 1937.

MOTS CLES : Pédiatrie, Préparation des médicaments, Enfant hospitalisé

Directeur de thèse	Intitulé du laboratoire	Nature
<u>MENETRE Sophie</u>	<u>Pharmacien, Praticien Hospitalier, Hôpital d'enfants, CHU de Nancy</u>	Expérimentale ☒ Bibliographique ☐ Thème 6

Thèmes

1 – Sciences fondamentales
3 – Médicament
5 – Biologie

2 – Hygiène/Environnement
4 – Alimentation – Nutrition
6 – Pratique professionnelle