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

UNIVERSITE DE LORRAINE
2017

FACULTE DE PHARMACIE

MEMOIRE
du DIPLOME D'ETUDES SPECIALISEES de PHARMACIE

Soutenu devant le Jury Interrégional

Le 27 septembre 2017

Par Sophie ROBERT
née le 14 mars 1990 à Remiremont (88)

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

THESE
pour le DIPLOME D'ETAT de DOCTEUR en PHARMACIE

PRESCRIPTION MEDICAMENTEUSE CHEZ LES ENFANTS HOSPITALISES : EVALUATION DES PRATIQUES DANS LES SERVICES DE PEDIATRIE DU CHRU DE NANCY

Membres du Jury

Président :	Béatrice DEMORE	MCU-PH en Pharmacie clinique, Faculté de Pharmacie, Université de Lorraine et CHRU de Nancy
Directeur :	Sophie MENETRE	Pharmacien, PH, CHRU de Nancy
Juges :	Mathieu BOULIN	MCU-PH en Pharmacie clinique, Faculté de Pharmacie, Université de Bourgogne et CHU de Dijon
	Cyril SCHWEITZER	PU-PH, Faculté de médecine, Université de Lorraine et CHRU de Nancy
	Marie SOCHA	MCU-PH en Pharmacie clinique, Faculté de Pharmacie, Université de Lorraine et CHRU de Nancy

UNIVERSITÉ DE LORRAINE
FACULTÉ DE PHARMACIE
Année universitaire 2016-2017

DOYEN
Francine PAULUS
Vice-Doyen
Béatrice FAIVRE
Directeur des Etudes
Virginie PICHON
Conseil de la Pédagogie
Président, Brigitte LEININGER-MULLER
Collège d'Enseignement Pharmaceutique Hospitalier
Président, Béatrice DEMORE
Commission Prospective Facultaire
Président, Christophe GANTZER
Vice-Président, Jean-Louis MERLIN
Commission de la Recherche
Président, Raphaël DUVAL

Responsable de la filière Officine	Béatrice FAIVRE
Responsables de la filière Industrie	Isabelle LARTAUD, Jean-Bernard REGNOUF de VAINS
Responsable de la filière Hôpital	Béatrice DEMORE
Responsable Pharma Plus ENSIC	Jean-Bernard REGNOUF de VAINS
Responsable Pharma Plus ENSAIA	Raphaël DUVAL
Responsable Pharma Plus ENSGSI	Igor CLAROT
Responsable de la Communication	Marie-Paule SAUDER
Responsable de la Cellule de Formation Continue et individuelle	Béatrice FAIVRE
Responsable de la Commission d'agrément des maîtres de stage	Béatrice FAIVRE
Responsable ERASMUS	Mihayl VARBANOV

DOYENS HONORAIRES
Chantal FINANCE
Claude VIGNERON

PROFESSEURS EMERITES
Jeffrey ATKINSON
Jean-Claude BLOCK
Max HENRY
Alain MARSURA
Claude VIGNERON

PROFESSEURS HONORAIRES
Pierre DIXNEUF
Marie-Madeleine GALTEAU
Thérèse GIRARD
Michel JACQUE
Pierre LABRUDE
Vincent LOPPINET
Janine SCHWARTZBROD
Louis SCHWARTZBROD

MAITRES DE CONFERENCES HONORAIRES
Monique ALBERT
Mariette BEAUD
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
Gabriel TROCKLE
Maria WELLMAN-ROUSSEAU
Colette ZINUTTI

ASSISTANTS HONORAIRES
Marie-Catherine BERTHE
Annie PAVIS

ENSEIGNANTS	Section CNU*	Discipline d'enseignement
PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS		
Danièle BENSOUSSAN-LEJZEROWICZ	*82*	*Thérapie cellulaire*
Jean-Louis MERLIN	*82*	*Biologie cellulaire*
Alain NICOLAS	*80*	*Chimie analytique et Bromatologie*
Jean-Michel SIMON	*81*	*Economie de la santé, Législation pharmaceutique*
Nathalie THILLY	*81*	*Santé publique et Epidémiologie*
PROFESSEURS DES UNIVERSITES		
Christine CAPDEVILLE-ATKINSON	*86*	*Pharmacologie*
Igor CLAROT	*85*	*Chimie analytique*
Joël DUCOURNEAU	*85*	*Biophysique, Acoustique, Audioprothèse*
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*	*Eau, Santé, Environnement*
Isabelle LARTAUD	*86*	*Pharmacologie*
Dominique LAURAIN-MATTAR	*86*	*Pharmacognosie*
Brigitte LEININGER-MULLER	*87*	*Biochimie*
Pierre LEROY	*85*	*Chimie physique*
Philippe MAINCENT	*85*	*Pharmacie galénique*
Patrick MENU	*86*	*Physiologie*
Jean-Bernard REGNOUF de VAINS	*86*	*Chimie thérapeutique*
Bertrand RIHN	*87*	*Biochimie, Biologie moléculaire*
MAITRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS		
Béatrice DEMORE	*81*	*Pharmacie clinique*
Alexandre HARLE	*82*	*Biologie cellulaire oncologique*
Julien PERRIN	*82*	*Hématologie biologique*
Marie SOCHA	*81*	*Pharmacie clinique, thérapeutique et biotechnique*
MAITRES DE CONFÉRENCES		
Sandrine BANAS	*87*	*Parasitologie*
Xavier BELLANGER	*87*	*Parasitologie, Mycologie médicale*
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*
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*
Florence DUMARCAY	*86*	*Chimie thérapeutique*
François DUPUIS	*86*	*Pharmacologie*
Adil FAIZ	*85*	*Biophysique, Acoustique*
Anthony GANDIN	*87*	*Mycologie, Botanique*
Caroline GAUCHER	*86*	*Chimie physique, Pharmacologie*
Stéphane GIBAUD	*86*	*Pharmacie clinique*
Thierry HUMBERT	*86*	*Chimie organique*
Olivier JOUBERT	*86*	*Toxicologie, Sécurité sanitaire*

ENSEIGNANTS (suite)	*Section CNU**	*Discipline d'enseignement*
Alexandrine LAMBERT	*85*	*Informatique, Biostatistiques*
Julie LEONHARD	*86/01*	*Droit en Santé*
Christophe MERLIN	*87*	*Microbiologie environnementale*
Maxime MOURER	*86*	*Chimie organique*
Coumba NDIAYE	*86*	*Epidémiologie et Santé publique*
Marianne PARENT	*85*	*Pharmacie galénique*
Francine PAULUS	*85*	*Informatique*
Caroline PERRIN-SARRADO	*86*	*Pharmacologie*
Virginie PICHON	*85*	*Biophysique*
Sophie PINEL	*85*	*Informatique en Santé (e-santé)*
Anne SAPIN-MINET	*85*	*Pharmacie galénique*
Marie-Paule SAUDER	*87*	*Mycologie, Botanique*
Guillaume SAUTREY	*85*	*Chimie analytique*
Rosella SPINA	*86*	*Pharmacognosie*
Sabrina TOUCHET	*86*	*Pharmacochimie*
Mihayl VARBANOV	*87*	*Immuno-Virologie*
Marie-Noëlle VAULTIER	*87*	*Mycologie, Botanique*
Emilie VELOT	*86*	*Physiologie-Physiopathologie humaines*
Mohamed ZAIOU	*87*	*Biochimie et Biologie moléculaire*
PROFESSEUR ASSOCIE		
Anne MAHEUT-BOSSER	*86*	*Sémiologie*
PROFESSEUR AGREGE		
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

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 :

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

Ð'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.

Ðe 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 Président de jury

Madame Béatrice DEMORE,

Maître de Conférences des Universités, Faculté de Pharmacie de Nancy et Pharmacien, Praticien Hospitalier, Centre Hospitalier Régional Universitaire de Nancy

Pour l'honneur que vous me faites de présider cette thèse, veuillez trouver ici l'expression de ma sincère reconnaissance.

À mon directeur de thèse

Madame Sophie MENETRE,

Pharmacien, Praticien hospitalier, Centre Hospitalier Régional Universitaire de Nancy

Merci de m'avoir accueillie en pharmacotechnie, de m'avoir fait découvrir la pédiatrie et merci pour tout ce que tu m'as appris. Tu es pour moi un exemple. Tu contribues à faire de moi, le pharmacien que je serai demain.

Merci de m'avoir proposé ce travail et d'avoir accepté de le diriger. Merci pour tes relectures nombreuses et attentives de ce travail. Merci pour tes conseils avisés et ta disponibilité. Tu m'as permis de réaliser un travail dont je suis fière. Reçois ici dans cet ouvrage le témoignage de ma gratitude et de mon profond respect.

À mes juges

Monsieur Mathieu BOULIN,

Maître de Conférences des Universités, Faculté de Pharmacie de Dijon et Pharmacien, Praticien Hospitalier, Centre Hospitalier Universitaire de Dijon

Pour avoir accepté de juger ce travail et pour l'intérêt que vous y avez porté, veuillez recevoir l'expression de ma gratitude.

Monsieur Cyril SCHWEITZER,

Professeur des Universités, Faculté de médecine de Nancy et Médecin, Praticien Hospitalier, Centre Hospitalier Régional Universitaire de Nancy

Pour avoir permis la réalisation de ce travail,
Pour l'intérêt que vous y avez porté,
Veuillez trouver dans ce travail, l'expression de mon respect et de ma reconnaissance.

Madame Marie SOCHA

Maître de Conférences des Universités, Faculté de Pharmacie de Nancy et Pharmacien, Praticien Hospitalier, Centre Hospitalier Régional Universitaire de Nancy

Pour ta disponibilité et tes conseils,
Pour avoir accepté de juger ce travail,
Reçois mes sincères remerciements et sois assurée de ma profonde reconnaissance.

Mes remerciements s'adressent également

A ceux qui ont participé à ce travail et sans qui il n'aurait pas abouti : les médecins du groupe de travail, les docteurs Bonneton, Borsa, Girard, Larmure et Zang, ainsi que mesdames Algisi et Ermel, pour leur intérêt et le temps investi dans ce projet.

A mes parents,
Pour m'avoir soutenue tout au long de ces études. Que cette thèse puisse vous apporter une grande fierté. Merci à toi papa, pour cette relecture de dernière minute.

A mon frère,
Merci de faire ce long voyage pour être présent dans l'assemblée lors de cette soutenance.

A ma marraine, mon oncle et mes cousins et cousine,
Pour tous les bons moments passés ensemble et ceux à venir

A mes grands-parents,
Pour leurs encouragements et leur soutien tout au long de mes études et de ma vie et pour m'avoir fait découvrir tant de choses.

A tous mes amis,

A mes amies du lycée, Emilie et Aurélie,
Pour tous ces fous rires et bonheurs partagés passés et à venir. Merci pour votre soutien et votre écoute durant toute ces années.
Que notre amitié dure toujours.

A l'équipe de pharmaciens de l'hôpital de Lunéville, Alexandre, Sébastien, Géraldine …
Un grand merci pour m'avoir accueillie parmi vous, pour avoir participé à ma formation et pour l'expérience que vous m'avez apportée. Vous avez changé ma vision de la pharmacie clinique…

A toutes les belles rencontres que j'ai faites tout au long de mes études de pharmacie,

A tous les internes que j'ai côtoyés pendant mon parcours,

A toute l'équipe de la pharmacie de Brabois, pharmaciens et préparateurs, et notamment les préparatrices de la pharmacotechnie,

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

Et mille excuses à tous ceux que j'ai oubliés, la place manque sur cette page...

Table des matières

Table des matières 1
Liste des abréviations 6
Liste des tableaux 8
Liste des figures 9
Introduction 11
Partie I : Les enjeux de la prescription en pédiatrie 12
1 La prescription en pédiatrie 12
1.1 Définition de la population pédiatrique 12
1.2 Particularités de la pharmacologie chez les enfants 13
1.2.1 Pharmacocinétique chez l'enfant (Kearns et al. 2003; Bartelink et al. 2006) 13
1.2.1.1 Absorption 13
1.2.1.2 Distribution 15
1.2.1.3 Métabolisme 16
1.2.1.4 Elimination 17
1.2.1.5 Recherche de doses pédiatriques 18
1.2.2 Pharmacodynamie chez l'enfant 18
1.3 Problématique des formes galéniques en pédiatrie 20
1.3.1 Généralités 20
1.3.2 Voie orale 20
1.3.2.1 Formes orales solides 22
1.3.2.2 Formes orales liquides 24
1.3.3 Voie parentérale 25
1.3.4 Autres voies 25
1.3.4.1 Voie rectale 26
1.3.4.2 Voie inhalée 27
1.3.4.3 Voie cutanée 27
1.3.5 Problématique des excipients 27

1.4 Utilisation de produits hors AMM 29
1.4.1 L'Autorisation de Mise sur le Marché et le parcours d'un médicament 29
1.4.2 Qu'est-ce qu'une prescription hors AMM ? 30
1.4.2.1 Utilisation « off label » 31
1.4.2.2 Utilisation « unlicensed » 32
1.4.3 Etat du hors AMM en France et dans le monde : en ambulatoire et à l'hôpital 33
1.4.3.1 Prescription hors AMM (off label) 34
1.4.3.2 Prescription sans AMM (unlicensed) 34
1.4.4 Risque d'évènement indésirable médicamenteux et prescription hors AMM . 35
2 Les erreurs de prescription en pédiatrie 37
2.1 Les erreurs médicamenteuses 37
2.1.1 Contexte 37
2.1.2 Définition de l'erreur médicamenteuse 38
2.1.3 Caractérisation des erreurs 40
2.1.4 Erreurs médicamenteuses et circuit du médicament 42
2.2 Erreurs de prescription 43
2.2.1 Définition 43
2.2.2 Méthodes d'études de l'incidence des erreurs de prescription 46
2.2.3 Evaluation de la gravité des erreurs de prescription 48
2.2.4 Causes et facteurs associés aux erreurs de prescription 48
2.3 Erreurs de prescription et événements indésirables médicamenteux en pédiatrie 49
2.3.1 Définition 49
2.3.2 Incidence des erreurs de prescription en pédiatrie 50
2.3.3 Raisons pour lesquelles les enfants sont une population à risque d'erreur médicamenteuse 52
3 Quelles solutions pour une meilleure prescription pour les enfants ? 54
3.1 Initiatives pour de meilleurs médicaments chez les enfants 54
3.1.1 Le règlement pédiatrique européen 54

3.1.2 Autres initiatives à travers le monde 57
3.2 Les logiciels d'aide à la prescription en pédiatrie 58
3.2.1 Qu'est-ce qu'un logiciel d'aide à la prescription ? 59
3.2.2 Avantages des logiciels d'aide à la prescription 59
3.2.3 Limites des logiciels d'aide à la prescription 61
3.2.4 Utilisation des logiciels d'aide à la prescription chez les enfants 63
3.3 Le rôle du pharmacien clinicien 65
3.3.1 Qu'est-ce que la pharmacie clinique ? 65
3.3.2 Les activités de pharmacie clinique 65
3.3.2.1 L'analyse pharmaceutique de l'ordonnance 65
3.3.2.2 Conseil et éducation du patient 68
3.3.2.3 La réalisation d'historiques médicamenteux et d'observations pharmaceutiques 68
3.3.2.4 Information sur le médicament 69
3.4 Rôle du pharmacien clinicien en pédiatrie 70
Partie 2. Evaluation des pratiques de prescription dans les services de pédiatrie de l'hôpital d'Enfants 74
1 Contexte 74
2 Objectifs 75
3 Matériels et méthodes 76
3.1 Organisation du circuit du médicament 76
3.2 Matériel 77
3.2.1 Unités de soins 77
3.2.2 Population 78
3.2.3 Médicaments étudiés 78
3.2.4 Analyse statistique 78
3.2.5 Référentiels thérapeutiques 78
3.3 Méthode 79
3.3.1 Groupe de travail 79
3.3.2 Relevé des non-conformités de prescription 80

3.3.2.1 Définition des non-conformités 80
3.3.2.2 Période de l'étude 81
3.3.2.3 Recueil des données 81
3.3.2.4 Analyse des données 81
3.3.3 Evaluation de l'impact potentiel des non-conformités relevées 82
3.3.3.1 Définition des échelles 82
3.3.3.2 Recueil des données 83
3.3.3.3 Mesure de la fiabilité de l'outil 83
3.3.4 Erreurs de prescription 83
3.3.5 Recueil des interventions pharmaceutiques 84
3.3.5.1 Définition des interventions pharmaceutiques 84
3.3.5.2 Période de l'étude 84
3.3.5.3 Recueil des données 84
3.3.5.4 Analyse des données 84
3.3.6 Restitution des résultats et élaboration du plan d'action 85
4 Résultats 86
4.1 Groupe de travail 86
4.2 Relevé des non-conformités 86
4.2.1 Caractéristiques des patients 86
4.2.2 Caractéristiques des médicaments prescrits 88
4.2.3 Caractéristiques des non-conformités 93
4.2.3.1 Nature des non-conformités (Figure 22) 93
4.2.3.2 Non-conformités causées par l'informatisation 97
4.2.3.3 Expérience des prescripteurs impliqués dans les non-conformités 97
4.3 Evaluation de l'impact potentiel des non-conformités 99
4.3.1 Impact de l'absence du poids sur l'ordonnance 99
4.3.2 Evaluation de la gravité potentielle 99
4.3.3 Evaluation de la facilité de réalisation des prescriptions 101
4.4 Erreurs de prescriptions 102

4.4.1 Erreurs de prescription issues du recueil des non-conformité 102
4.4.2 Erreurs de prescriptions issues de Granit® 103
4.5 Recueil des interventions pharmaceutiques 103
4.5.1 Variations des interventions pharmaceutiques 103
4.5.2 Médicaments concernés par les interventions pharmaceutiques 104
4.5.3 Classification des interventions pharmaceutiques 106
4.5.4 Résolution des interventions pharmaceutiques 110
4.6 Propositions d'améliorations 112
5 Discussion 114
Conclusion 119
Table des annexes 120
Bibliographie 121
Annexes 137

Liste des abréviations

AAQTE : Association d'Assurance Qualité en Thérapeutique et Evaluation

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament

ATU : Autorisation Temporaire d'Utilisation

BPCA : Best Pharmaceuticals for Children Act

CHMP : Committee for Medicinal Products for Human Use

CPOE : Computer Physician Oder Entry

DFG : Débit de Filtration Glomérulaire

EIG : Evènement Indésirable Grave

EMA : European Medicines Agency

ENEIS : Enquête Nationale sur les Evénements Indésirables liés aux Soins

FDA : Food and Drug Administration

HAS : Haute Autorité de Santé

ICH : International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use

IM : Intra-Musculaire

IV : Intra-Veineux

LAP : Logiciel d'Aide à la Prescription

NaCl : Chlorure de Sodium

NCCMERP : National Coordinating Council for Medication Error Reporting and Prevention

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PDCO : Pediatric Comitee

PIP : Pediatric Investigation Plan

PmRN : Paediatric Medicines Regulators' Network

PREA : Pediatric Research Equity Act

PUMA : Paediatric Use Marketing Autorisation

RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit

SC : Sous-cutanée

SFPC : Société Française de Pharmacie Clinique

SIDA : Syndrome d'Immunodéficience Acquise

UE : Union Européenne

VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine

Liste des tableaux

Tableau I : Sous-populations pédiatriques en fonction de l'âge 12
Tableau II : Avantages et inconvénients des formes galéniques destinées à la voie orale modifié d'après Ivanovska (Ivanovska et al. 2014) 21
Tableau III : Adaptation des différentes formes galéniques selon la sous-population pédiatrique d'après l'Organisation Mondiale de la santé (World Health Organization 2017).....23
Tableau IV : Avantages et inconvénients des principales voies d'administration (autre que la voie orale) modifié d'après Sam (Sam et al. 2012) 26
Tableau V : Comparaison des utilisations « unlicensed » en France et au Royaume-Uni.....32
Tableau VI : Exemple d'erreurs médicamenteuses selon la classification basée sur l'approche psychologique modifié d'après Ferner (Ferner et Aronson 2006) 42
Tableau VII : Comparaison des définitions des erreurs de prescription chez les adultes d'après Dean (Dean, Barber, et Schachter 2000) et les enfants d'après Ghaleb (Ghaleb et al. 2005) 44
Tableau VIII : Avantages des logiciels d'aide à la prescription d'après Koppel (Koppel et al. 2005).....60
Tableau IX : Illustration des erreurs ou problèmes liés à l'informatisation des prescriptions .62
Tableau X : Niveaux d'analyse pharmaceutique d'après la SFPC 66
Tableau XI : Echelle de gravité potentielle des non-conformités de prescription relevées 82
Tableau XII : Echelle de facilité de réalisation de la prescription.....82
Tableau XIII : Répartition des prescriptions par classe thérapeutique.....89
Tableau XIV : Répartition de la gravité potentielle selon les échelons 99
Tableau XV : Les 10 médicaments les plus fréquemment concernés par une intervention pharmaceutique.....105

Liste des figures

Figure 1 : Changement de la fonction gastro-intestinale en fonction de l'âge d'après Kearns (Kearns et al. 2003) 13
Figure 2 : Modification de la physiologie de la peau en fonction de l'âge d'après Kearns (Kearns et al. 2003) 14
Figure 3 : Modification des compartiments de distribution en fonction de l'âge d'après Kearns (Kearns et al. 2003) 15
Figure 4 : Profil de maturation des isoenzymes du cytochromes P450 d'après Kearns (Kearns et al. 2003) 16
Figure 5 : Acquisition de la fonction rénale d'après Kearns (Kearns et al. 2003) 17
Figure 6 : Recommandations de doses en l'absence de données pharmacocinétiques chez les enfants d'après Bartelink (Bartelink et al. 2006) 18
Figure 7 : Modifications hypothétiques de la réponse pharmacologique chez les enfants par rapport aux adultes d'après Mulla (Mulla 2010) 19
Figure 8 : Histoire de la mise sur le marché d'après les entreprises du médicament (Les entreprises du médicament 2017) 29
Figure 9 : Diagramme de Venn montrant la relation entre les événements indésirables médicamenteux, les effets indésirables et les erreurs médicamenteuses modifié d'après Ferner (Ferner et Aronson 2006) 39
Figure 10 : Classification des erreurs médicamenteuses basée sur l'approche psychologique modifié d'après Ferner (Ferner et Aronson 2006) 41
Figure 11 : Circuit du médicament d'après la Haute Autorité de Santé 43
Figure 12 : Nombre de médicaments ayant reçu une AMM pédiatrique de 2004 à 2006 et de 2012 à 2014 d'après l'Agence Européenne du médicament (European Medicines Agency 2016) 56
Figure 13 : Pourcentage d'essais cliniques pédiatriques d'après l'Agence Européenne du médicament (European Medicines Agency 2016) 57
Figure 14 : Algorithme simplifié de validation pharmaceutique d'après Calop (Calop et Brion 2008) 67
Figure 15 : Schématisation des étapes de la conciliation d'après la Haute Autorité de Santé (Haute Autorité de Santé 2016) 69
Figure 16 : Répartition de la population en fonction de l'âge 87
Figure 17 : Répartition de la population en fonction du poids 87
Figure 18 : Répartition de la population par unité de soins 88
Figure 19 : Répartition des motifs de prescription hors AMM 90
Figure 20 : Répartition des médicaments par voie d'administration 91

Figure 21 : Répartition des médicaments destinés à la voie orale par forme galénique 92
Figure 22 : Répartition des non-conformités par catégorie 93
Figure 23 : Pourcentages cumulés des prescriptions dans et en dehors de la zone thérapeutique recommandée 94
Figure 24 : Taux, nombre d'interventions pharmaceutiques et nombre de lignes prescrites par mois 103
Figure 25 : Taux d'interventions pharmaceutiques par unité de soins.....104
Figure 26 : Nombre d'interventions pharmaceutiques par classe ATC.....105
Figure 27 : Classification des interventions pharmaceutiques.....107
Figure 28 : Répartition des interventions par type.....111

Introduction

La prescription médicamenteuse est l'un des aspects les plus complexes du travail des médecins. Elle nécessite que les cliniciens intègrent simultanément les informations relatives au patient, au processus physiopathologique et au contexte clinique afin de prescrire le bon médicament, à la bonne dose, au bon moment et selon la bonne voie. La prescription pour un enfant se complique encore par la nécessité de prendre en compte le poids du patient, la maturité des organes et bien d'autres facteurs (capacité à avaler, place des parents…).

La carence en médicaments pédiatriques est une réalité toujours d'actualité. Malgré les différentes réglementations incitant les industriels à développer des médicaments pédiatriques, les besoins en médicaments pédiatriques sont loin d'être couverts et les professionnels de santé souvent démunis.

Pour ces raisons, la population pédiatrique est une population où le risque iatrogène est particulièrement important.

Or, si l'administration des médicaments a fait l'objet de nombreuses recommandations notamment en pédiatrie, ce n'est pas le cas de la prescription. Le rôle de la prescription dans la genèse des erreurs médicamenteuses et des événements indésirables médicamenteux est souvent méconnu et/ou négligé. C'est pourquoi nous nous sommes intéressés aux pratiques et aux problèmes de prescriptions dans les unités de soins. Quelles sont les difficultés rencontrées au quotidien par les médecins dans leurs prescriptions ? Quelles sont les conséquences pour le patient et pour l'équipe soignante ? Comment, et par quels moyens le pharmacien peut-il intervenir afin de faciliter la tâche des médecins et des autres membres de l'équipe soignante ? Mais surtout quel rôle peut-il jouer dans l'amélioration de la sécurité du circuit du médicament chez les enfants, population où le risque iatrogène est particulièrement important ?

Ce travail de thèse essaiera de répondre à ces questions. Dans une première partie sur les enjeux de la prescription en pédiatrie, nous étudierons les particularités de la prescription en pédiatrie, puis nous prendrons la mesure de l'importance du phénomène des erreurs de prescriptions en pédiatrie et essaierons de connaitre les solutions proposées pour les éviter et notamment le rôle que peut jouer le pharmacien clinicien.

Dans une deuxième partie, nous exposerons l'étude réalisée qui caractérise et quantifie les non-conformités de prescription en pédiatrie et évalue leur impact sur le patient puis identifie les erreurs de prescription rencontrées et enfin qui caractérise et quantifie les interventions pharmaceutiques. Nous proposerons ensuite des pistes d'amélioration à mener en coopération avec les équipes soignantes dans le but d'améliorer la qualité et la sécurité des soins.

Partie I : Les enjeux de la prescription en pédiatrie

1 La prescription en pédiatrie

La prescription en pédiatrie est un processus complexe. Les enfants diffèrent des adultes sur de nombreux points comme la pharmacologie ou leur capacité à accepter de prendre un médicament. Cette complexité est renforcée par la pauvreté du nombre de médicaments autorisés dans la population pédiatrique. L'utilisation de médicaments en dehors des termes de leur autorisation, voire même de médicaments n'en possédant pas, est une pratique courante en pédiatrie.

1.1 Définition de la population pédiatrique

La population pédiatrique représente 15,6 % de la population européenne soit environ 80 millions d'enfants. Au niveau français, 18,6 % de la population sont des enfants (Commission Européenne 2017).

Cette population a été divisée en sous-populations par l'International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH) afin de tenir compte du développement et de la pharmacologie chez l'enfant lors des essais cliniques. Les catégories définies sont les suivantes (European Medicines Agency 2001) :

Tableau I : Sous-populations pédiatriques en fonction de l'âge

Sous-population	Ages
Nouveau-nés prématurés	< 38 semaines de gestation
Nouveau-nés à terme	0 à 27 jours
Nourrissons	28 jours à 23 mois
Enfants	2 à 11 ans
Adolescents	12 à 16-18 ans

De plus, dans la classification de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), la catégorie enfant est subdivisée en enfants pré-scolarisés (de 2 à 5 ans) et enfants scolarisés (de 6 à 11 ans) en fonction de leur capacité ou non d'avaler les formes orales solides (gélules, capsules molles et comprimés) (World Health Organization 2017).

La limite supérieure est variable selon les régions du monde. En France et dans l'Union Européenne, la population pédiatrique regroupe les enfants de la naissance jusqu'à l'âge de 17 ans inclus (Agence Nationale de Sécurité du médicament 2017a) ; aux Etats-Unis, la limite est de 21 ans (Food and Drug Administration 2017).

1.2 Particularités de la pharmacologie chez les enfants

1.2.1 Pharmacocinétique chez l'enfant (Kearns et al. 2003; Bartelink et al. 2006)

Les enfants ne sont pas des adultes miniatures. Il existe chez eux des spécificités pharmacologiques ayant des conséquences sur l'effet des médicaments. Ainsi la pharmacocinétique, branche de la pharmacologie qui étudie le devenir du médicament dans l'organisme après son administration, présente certaines particularités. Ses 4 phases, absorption, distribution, métabolisme et élimination, sont affectées par le développement.

1.2.1.1 Absorption

Voie orale

La plupart des médicaments sont administrés *per os* chez les enfants. Plusieurs facteurs peuvent influer sur l'absorption orale des médicaments (Figure 1). Le pH de l'estomac est pratiquement neutre à la naissance ; il va diminuer lentement pour atteindre la valeur adulte à l'âge d'environ 2 ans. Le temps de vidange gastrique est retardé chez les nouveau-nés et atteint les valeurs adultes dans les 6 – 8 premiers mois de vie. Le transit intestinal est ralenti chez les nouveau-nés à cause d'une motilité et d'un péristaltisme réduit mais il est accéléré chez les nourrissons en raison d'une augmentation de la motilité intestinale. D'autres facteurs peuvent également jouer un rôle dans l'absorption des médicaments comme l'immaturité de la muqueuse intestinale qui conduit à une augmentation de la perméabilité, une fonction biliaire immature, une réduction de l'effet de premier passage intestinal, la maturation en cours des systèmes de transport et une flore intestinale immature.

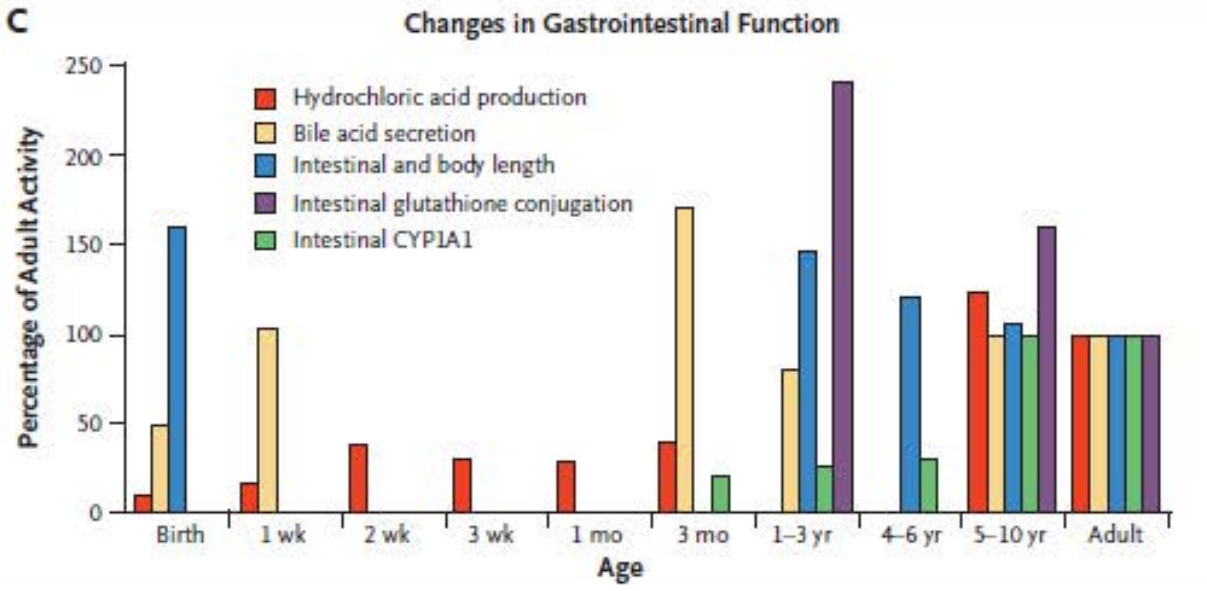


Figure 1 : Changement de la fonction gastro-intestinale en fonction de l'âge d'après Kearns (Kearns et al. 2003)

D’une façon générale, la biodisponibilité des acides faibles (phénobarbital, phénytoïne) et des molécules lipophiles est diminuée alors que celle des molécules instables en milieu acide (benzylpénicilline, érythromycine…), des molécules basiques et celles avec un effet de premier passage important est augmentée.

Voie percutanée

L’absorption percutanée est plus rapide et plus importante chez les nouveau-nés et les nourrissons, en particulier les prématurés en raison d’une peau très fine, peu kératinisée, d’une couche cornée plus hydratée et d’une surface corporelle relativement importante (Figure 2). On estime que l’absorption est 100 à 1000 fois plus élevée chez un prématuré né à 30 semaines de gestation que chez un nouveau-né à terme et 3 à 4 fois plus élevée chez un prématuré né au-delà de 32 semaines de gestation. Une toxicité systémique est possible, durant les 8 à 12 premiers mois de vie, lors de l’application cutanée de certains médicaments comme par exemple la lidocaïne, les corticostéroïdes (West, Worobec, et Solomon 1981). Plusieurs facteurs sont généralement en cause : l’utilisation de topiques sous pansement occlusif, l’utilisation sur une peau lésée, l’importance de la quantité utilisée et de la surface corporelle recouverte.

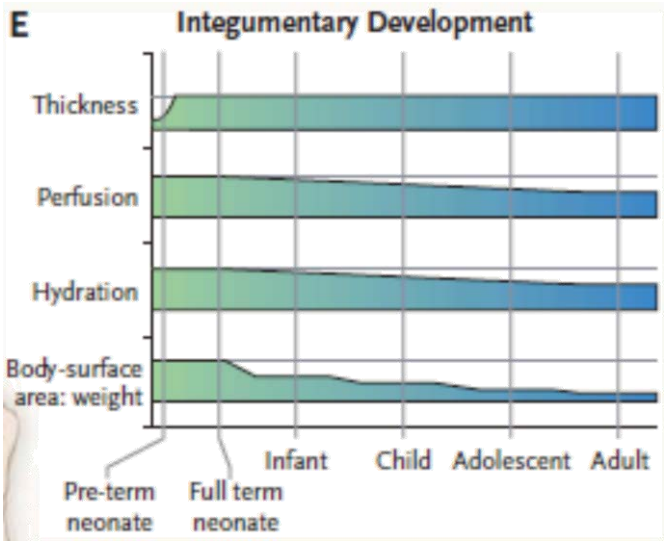


Figure 2 : Modification de la physiologie de la peau en fonction de l’âge d’après Kearns (Kearns et al. 2003)

Voie rectale

La voie rectale est peu modifiée par la maturation mais des questions pratiques affectent l’absorption par voie rectale. En effet, le plus grand nombre de contractions de haute amplitude du rectum chez le nourrisson augmente le risque d’expulsion et l’intensité de l’effet de premier passage va dépendre de la position du médicament dans le rectum. Cette voie est principalement utilisée chez les patients en état de mal épileptique ou pour des médicaments dont la marge thérapeutique est large.

Voie intramusculaire

Un flux sanguin réduit dans les muscles squelettiques et l'inefficacité des contractions (responsable de la dispersion du médicament) peuvent réduire l'absorption intramusculaire chez les nouveau-nés. Cependant l'influence de ces facteurs peut être compensée par une densité relativement plus importante des capillaires dans ces muscles chez cette population. En résumé, l'absorption intramusculaire est imprévisible, la douleur occasionnée par l'injection est importante et le risque de complication est augmenté ; tous ces facteurs font que la voie intramusculaire n'est pas à privilégier chez l'enfant en dehors de l'administration des vaccins.

1.2.1.2 Distribution

La distribution d'un médicament varie en fonction de plusieurs paramètres : la taille des différents compartiments, le taux de liaison aux protéines plasmatiques, la perméabilité des membranes et le débit sanguin.

Taille des compartiments

Chez les nouveau-nés, l'eau corporelle totale représente environ 80 à 90 % du poids corporel alors que la graisse n'en représente que 10 à 15 %. En comparaison chez l'adulte, l'eau corporelle totale s'élève à 55 à 60 %. De plus, l'eau extracellulaire est de l'ordre de 45 % chez le nouveau-né et diminue à 20 % à l'âge adulte (Figure 3). L'importance relativement plus grande de l'eau totale et de l'eau extracellulaire chez le nouveau-né et le nourrisson en comparaison de l'adulte couplée à des réserves adipeuses plus faibles font que le ratio eau / graisse est plus important. Cela entraine donc, à dose égale, un taux plasmatique de médicament inférieur par rapport à l'adulte. D'une manière générale pour les molécules hydrophiles le volume de distribution est augmenté. En revanche, il y a peu de changements pour les molécules lipophiles.

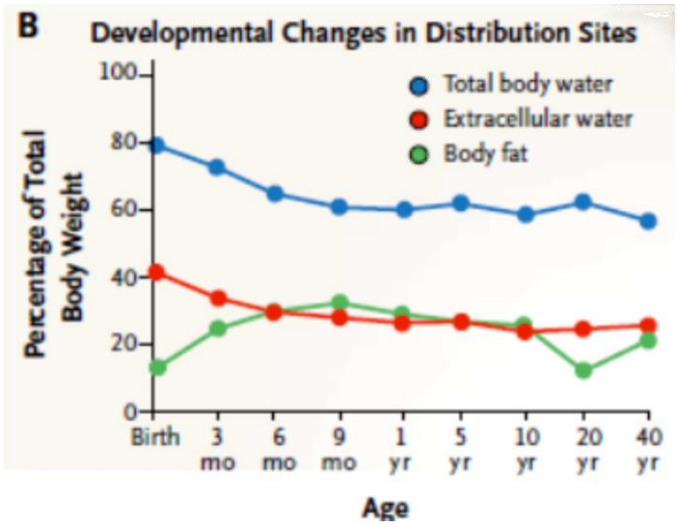


Figure 3 : Modification des compartiments de distribution en fonction de l'âge d'après Kearns (Kearns et al. 2003)

Fixation aux protéines plasmatiques

Le taux de fixation aux protéines plasmatiques tend à être réduit chez les nouveau-nés et les nourrissons car le taux de protéines peut être diminué et les protéines ont en général une capacité de fixation moindre chez les nouveau-nés (exemple de l'albumine fœtale). Ceci conduit à une augmentation de la fraction libre potentiellement active pour les médicaments fortement liés et à marge thérapeutique étroite.

Par ailleurs, deux autres facteurs peuvent expliquer les différences de distribution chez les enfants : la taille du cerveau et la perméabilité augmentée de la barrière hématoencéphalique chez les nouveau-nés.

1.2.1.3 Métabolisme

Le flux sanguin hépatique, le métabolisme hépatique et les systèmes de transport hépatique déterminent la clairance hépatique. À la naissance, les enzymes de phase I (oxydation primaire) et de phase II (conjugaison) sont immatures. Le développement de ces enzymes varie beaucoup selon les nouveau-nés et peut être retardé en cas de prématurité. De plus, chaque isoenzyme a un profil de maturation unique (Figure 4). Ainsi les cytochromes 3A4 et 2C apparaissent durant la première semaine de vie alors que le cytochrome 1A2 est le dernier à apparaitre entre 1 et 3 mois de vie. La maturation des enzymes a une grande influence sur le taux de métabolisme. Par exemple, la clairance de la morphine augmente avec le temps, avec une demi-vie de maturation de 88,3 jours (Bartelink et al. 2006). Une étude portant sur 45 substances chez des enfants de différents âges a montré que la demi-vie d'élimination approche celle des adultes à 2 mois de vie (Ginsberg et al. 2002) et il est admis qu'à 6 mois la plupart des enzymes hépatiques sont matures.

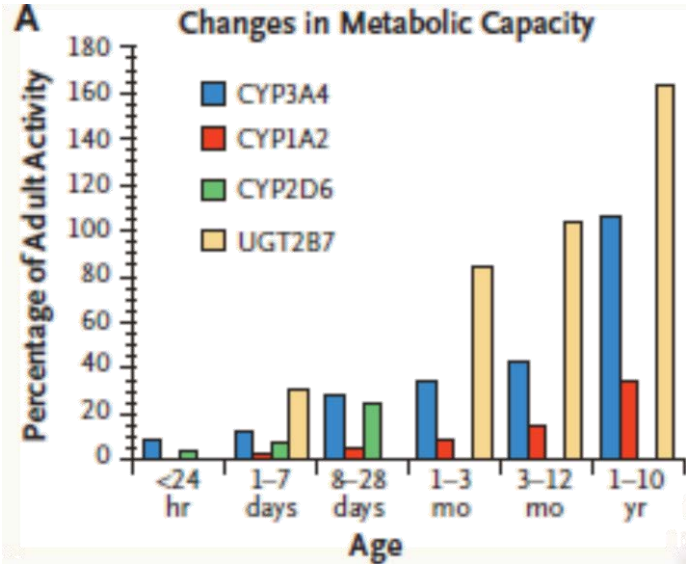


Figure 4 : Profil de maturation des isoenzymes du cytochromes P450 d'après Kearns (Kearns et al. 2003)

Pour résumer entre 0 et 6 mois, la clairance hépatique est diminuée et la demi-vie du médicament est donc augmentée exposant ainsi à un risque d'accumulation et d'intoxication. A l'inverse, chez l'enfant, la clairance hépatique peut être supérieure à celle de l'adulte (exemple : la carbamazépine dont les doses en mg/kg doivent être plus importantes chez les enfants par rapport aux adultes pour atteindre des taux plasmatiques efficaces).

1.2.1.4 Elimination

Le rein est le principal organe impliqué dans l'élimination des médicaments. Plusieurs mécanismes entrent en jeu : la filtration glomérulaire, la sécrétion et la réabsorption tubulaires. La maturation de ces mécanismes se fait à des vitesses différentes.

Filtration glomérulaire

La maturation de la fonction rénale commence durant la vie fœtale et est complète dans la petite enfance. L'organogénèse est complète à 34 semaines de gestation mais le débit de filtration glomérulaire (DFG) augmente dans les premières semaines de vie en raison d'une augmentation du flux sanguin rénal. Chez le nouveau-né à terme, le DFG est de 2 à 4 mL/min/1,73 m² mais peut être de 0,6 à 0,8 mL/min/1,73 m² chez les prématurés. Le DFG augmente rapidement pour atteindre 70 mL/min/1,73 m² chez les enfants après les deux premières semaines de vie (Figure 5). Les valeurs adultes sont obtenues à 2 ans.

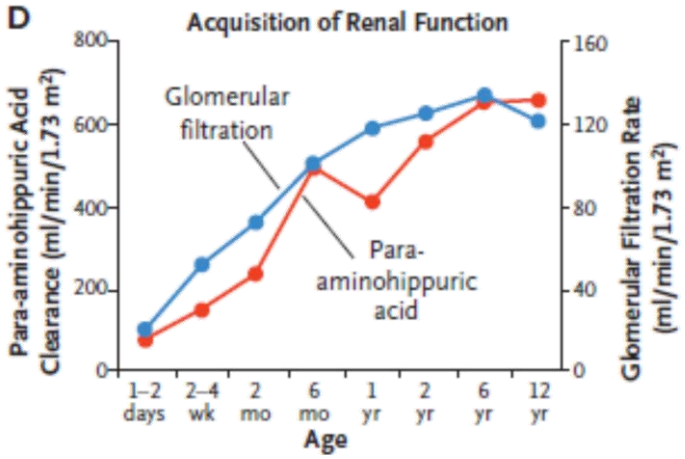


Figure 5 : Acquisition de la fonction rénale d'après Kearns (Kearns et al. 2003)

Sécrétion et réabsorption tubulaires

La sécrétion tubulaire est réduite à la naissance et sa maturation prend environ 1 an.

La réabsorption tubulaire est relativement importante dès la naissance mais la maturation va être continue jusqu'à l'adolescence.

Ainsi chez les enfants de moins de 1 an, la demi-vie des médicaments ayant une excrétion rénale importante par filtration ou sécrétion (aminosides, pénicillines, céphalosporines) est augmentée en raison d'une clairance rénale diminuée.

1.2.1.5 Recherche de doses pédiatriques

La connaissance des spécificités pharmacocinétiques en fonction du développement de l'enfant a permis d'établir des règles pour déterminer les doses à administrer dans la population pédiatrique, en fonction du poids (mg/kg) ou de la surface corporelle (mg/m²), selon le paramètre pharmacocinétique prédominant (Figure 6). Cependant, la relation temps – concentration plasmatique du médicament ne permet pas à elle seule de prédire l'ampleur ou la durée de l'effet pharmacologique.

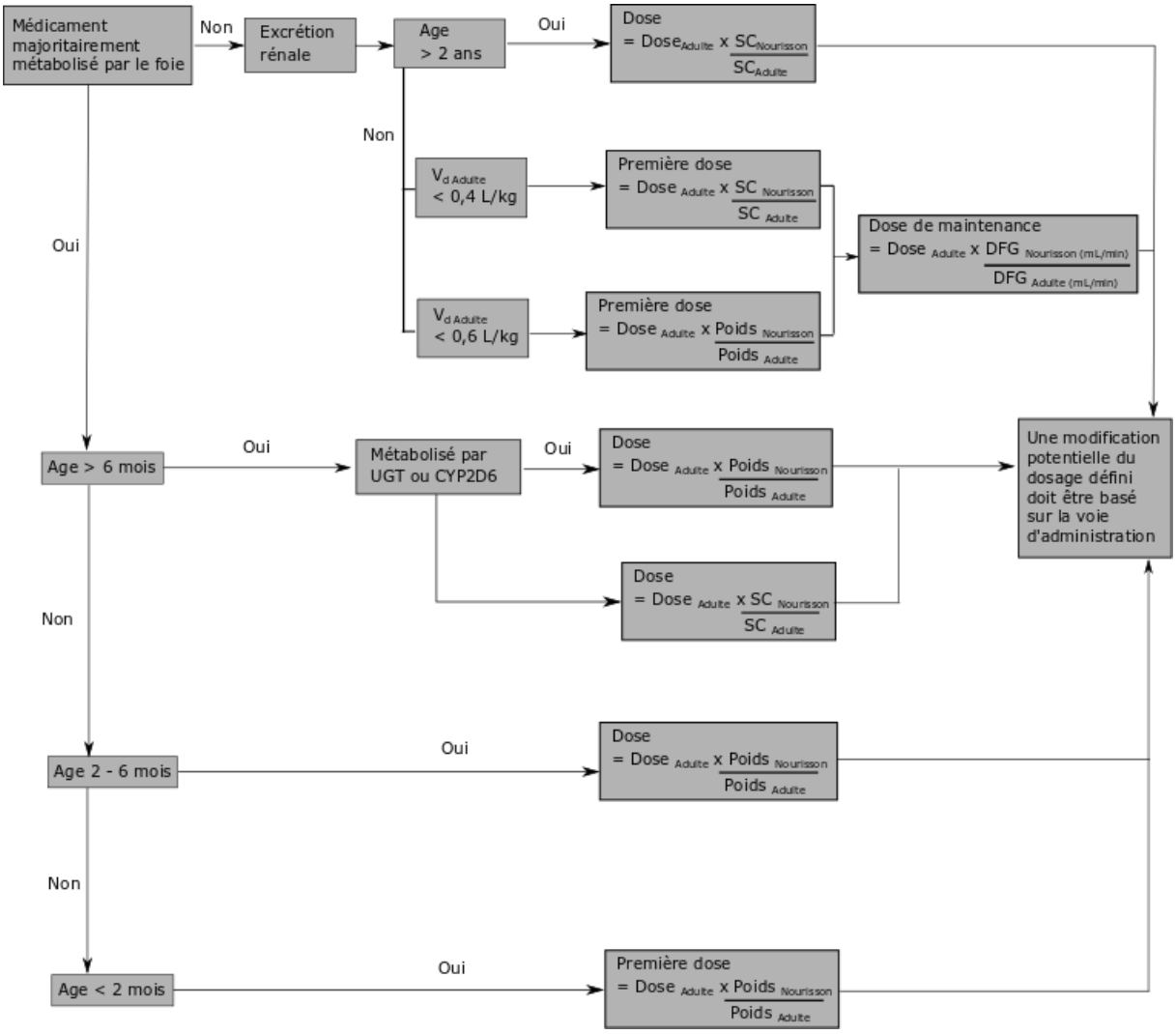


Figure 6 : Recommandations de doses en l'absence de données pharmacocinétiques chez les enfants d'après Bartelink (Bartelink et al. 2006) ; SC = Surface corporelle, DFG = Débit de filtration glomérulaire

1.2.2 Pharmacodynamie chez l'enfant

Lors du développement, à côté des changements du métabolisme et d'autres processus physiologiques affectant la pharmacocinétique, des transformations affectent également les récepteurs des cibles thérapeutiques intermédiaires de l'action pharmacologique, c'est-à-dire la pharmacodynamie, et par conséquent la réponse clinique. La pharmacodynamie

développementale étudie ainsi l'impact sur l'effet pharmacologique du développement et de la maturation des structures et fonctions biologiques. Comprendre la relation pharmacodynamie – pharmacocinétique est essentiel à la compréhension de l'action des médicaments et à l'optimisation des schémas thérapeutiques. La figure 7 montre comment la réponse pharmacologique peut être altérée chez l'enfant par rapport à l'adulte. Ces altérations peuvent être la conséquence de changements dans l'affinité ou la densité d'un récepteur ainsi que dans la transduction du signal. Dans certains cas, récepteurs ou médiateurs peuvent être absents chez les enfants et dans ce cas aucune réponse n'est observée. Dans d'autres cas, l'altération de la réponse est la conséquence de changements plus en aval, dans les voies biochimiques. Cette dépendance vis-à-vis de l'âge ne s'applique pas seulement à l'effet pharmacologique souhaité mais également aux effets indésirables. Il existe également chez les enfants des exemples de réponses paradoxales à des médicaments reflétant les rôles différents joués par les neurotransmetteurs, récepteurs et hormones dans l'enfance par rapport à l'adulte.

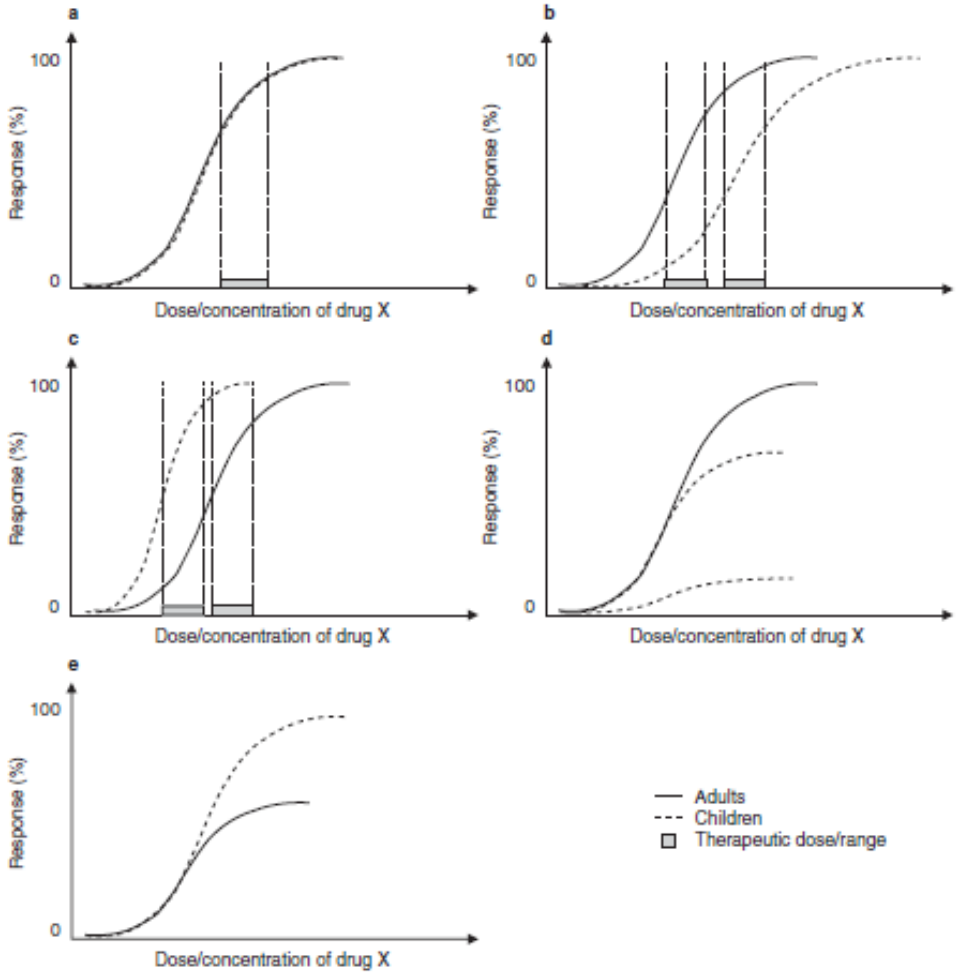


Figure 7 : Modifications hypothétiques de la réponse pharmacologique chez les enfants par rapport aux adultes d'après Mulla (Mulla 2010) ; (a) pas de changement, (b) puissance de l'effet réduite chez les enfants, (c) puissance de l'effet augmentée chez les enfants, (d) efficacité réduite (ligne supérieure) ou minimale (ligne inférieure) chez les enfants, (e) efficacité augmentée chez les enfants

En conclusion, une meilleure connaissance de la relation pharmacocinétique - pharmacodynamie et de la réponse pharmacologique associée est nécessaire pour prescrire efficacement et de manière sécurisée les médicaments à la population pédiatrique. Cela passe notamment par le développement d'études cliniques capables d'évaluer cette relation. Les études cliniques doivent également permettre de déterminer la ou les formes galéniques adaptées à toutes les tranches d'âges.

1.3 Problématique des formes galéniques en pédiatrie

1.3.1 Généralités

Les formes galéniques utilisées dans la prise en charge médicamenteuse des enfants doivent correspondre à leur âge, leur poids, leur état physiologique et aux exigences du traitement. Des médicaments pédiatriques adaptés sont la clé pour atteindre une administration sûre et précise, réduisant le risque d'erreur médicamenteuse et améliorant l'adhésion au traitement. Le développement de formes galéniques adéquates pose, chez les enfants, des problèmes non connus chez les adultes comme la difficulté d'avaler les comprimés et les gélules, des problèmes de sécurité posés par certains excipients utilisés dans les formes adultes ainsi que des problèmes d'observance liés au gout désagréable du médicament. Ainsi pour développer un médicament pédiatrique, il faut considérer au minimum :

- La maladie à traiter
- La durée du traitement
- Les propriétés de la substance active
- La nécessité d'excipients particuliers (et leur sécurité d'utilisation)
- Les données de stabilité
- Les dosages nécessaires
- Le risque d'erreur de dose
- La nécessité de dispositifs de mesure et d'administration adaptés
- Et des aspects liés à l'utilisateur comme la facilité d'administration et l'acceptabilité du médicament par le patient (European Medicines Agency 2013).

Pour assurer un traitement adéquat aux enfants de tous âges, différentes voies d'administration, formes galéniques et dosages sont souvent nécessaires pour une même substance active.

1.3.2 Voie orale

Comme chez les adultes, la voie orale est la plus fréquemment utilisée en pédiatrie. Mais des défis supplémentaires s'ajoutent comme le développement de formes faciles à avaler, avec un goût acceptable.

Le médicament pédiatrique idéal pour la voie orale doit posséder plusieurs caractéristiques :

- Permettre une adaptation facile des doses à administrer,
- Comporter un minimum d'excipients,
- Avoir un goût et un arrière-goût agréable (notion de palatabilité),
- Etre sûr et facile à administrer,
- Etre stable à la lumière, la chaleur et l'humidité.

Or un tel médicament n'existe pas. Beaucoup de formes orales, liquides ou solides, existent chacune avec leurs avantages et inconvénients (tableau II).

Tableau II : Avantages et inconvénients des formes galéniques destinées à la voie orale modifié d'après Ivanovska (Ivanovska et al. 2014)

Formes galéniques	Avantages potentiels	Inconvénients potentiels
Voie orale **Comprimés (non dispersibles) ou gélules**	Stabilité des formes sèches Stratégie de développement similaire au dosage adulte Commodité pour les patients en termes de conditionnement, transport et utilisation Possibilité de formes à libération modifiée Masquage du goût par le pelliculage Gamme de formes, tailles (« minitablets ») et de couleurs disponibles pour l'identification Conditionnement en unidoses ou multidoses	Difficile à avaler pour les jeunes enfants (fonction de la taille de la gélule ou du comprimé et de l'âge de l'enfant) Ecraser ou couper le comprimé pour en faciliter l'administration peut être délétère en cas de pelliculage par exemple Flexibilité de dose limitée
Comprimés (dispersibles, effervescents, lyophilisats …)	Permet de surmonter les problèmes associés aux difficultés d'avaler des jeunes enfants Commodité pour les patients en termes de conditionnement, transport et utilisation Conditionnement en unidoses ou multidoses Stabilité des formes sèches	Moins stables que les comprimés standards Peut nécessiter un conditionnement sophistiqué Cout/brevet pour certaines technologies Nécessité de masquer le goût (palatabilité) Opportunité de formes à libération modifiée Liberté d'exploitation limitée (propriété intellectuelle) Flexibilité de dose limitée

Tableau II (suite) : Avantages et inconvénients des formes galéniques destinées à la voie orale modifié d'après Ivanovska (Ivanovska et al. 2014)

Formes galéniques	Avantages potentiels	Inconvénients potentiels
Granulés / poudres / « minitablets »	Stabilité des formes sèches Mélange possible avec de la nourriture ou une boisson Flexibilité des doses	Développement de gélules, sachets ou flacons avec des systèmes de mesure non sécurisés Nécessité de vérifier la compatibilité avec des boissons ou de la nourriture Nécessité d'un diluant ou d'un agent de mise en suspension (eau potable parfois non disponible) Peut nécessiter de masquer le goût (pour éviter le risque de causer une aversion alimentaire) Contrôle limité sur la dose ingérée
Solutions buvables / sirops / gouttes buvables	Flexibilité maximale des doses Facile à avaler Possibilité d'aromatiser si besoin Conditionnement en unidoses ou multidoses	Limité par la solubilité (nécessité de tampons, solvants …) Problèmes de stabilité physique, chimique et/ou microbiologique Durée de conservation limitée Masquage du goût : arômes et/ou édulcorants souvent nécessaires Utilisation de conservateurs si conditionnement multidose Contrôle limité sur la dose ingérée Opportunité limitée pour des formes à libération modifiée
Suspensions buvables	Comme pour les solutions buvables mais moins susceptibles de nécessiter un masquage du goût	Comme pour les solutions buvables mais susceptibles d'être moins stables

1.3.2.1 Formes orales solides

Poudres et granules

Les poudres et les granules peuvent être donnés dès la naissance et permettent en général une plus grande flexibilité de dose que les formes solides unitaires. Elles peuvent être administrées sous forme de préparation liquide ou données avec un aliment semi-solide pour en améliorer l'acceptabilité. Les risques d'inhalation, d'étouffement et le cas échéant de mastication doivent être pris en compte en fonction de la population cible ainsi que de la taille, de la forme et du volume de poudre ou de granules à administrer. Les poudres et granules nécessitent souvent un dispositif doseur à moins d'être conditionnés en sachets unitaires.

Comprimés

Les comprimés à avaler ne sont pas adaptés aux enfants de moins de 6 ans (tableau III). La taille et la forme des comprimés sont des éléments essentiels à prendre en compte pour que l'enfant puisse les avaler. L'observance peut être améliorée si la co-administration avec un aliment semi-solide (yaourt, compote…) est possible. La flexibilité des doses avec les comprimés est, en général, difficile mais elle peut être optimisée, par exemple par l'ajout d'une barre de sécabilité permettant l'administration d'une fraction de la dose totale du comprimé. Les petits comprimés (concept de « mini-tablets »), ne contenant qu'une fraction de la dose nécessaire et dont plusieurs seront pris simultanément pour obtenir une dose adaptée, sont également une solution.

Tableau III : Adaptation des différentes formes galéniques selon la sous-population pédiatrique d'après l'Organisation Mondiale de la santé (World Health Organization 2017) ; IM : Intramusculaire ; IV : intraveineuse ; SC : sous-cutanée

	Nouveau-né	Nourrisson	Enfant pré-scolarisé	Enfant scolarisé	Adolescent
Orale					
Suspension	X	X	X	X	X
Sirop	X	X	X	X	
Gouttes buvables	X	X	X		
Granulés		X	X	X	
Comprimés dispersibles			X	X	X
Comprimés				X	X
Gélules					X
Sublinguale				X	X
Rectale					
Suppositoire	X	X	X	X	X
Lavement	X	X	X	X	X
Topique	X	X	X	X	X
Parentérale					
IV	X	X	X	X	X
IM	X	X	X	X	X
SC	X	X	X	X	X
Nasale		X	X	X	X
Inhalateur doseur			X	X	X
Nébuliseur	X	X	X	X	X

Les comprimés effervescents, (oro)dispersibles sont destinés à être dissouts ou dispersés avant l'administration et sont adaptés à l'enfant en dessous de 6 ans. La forme et la taille ont peu d'importance mais une attention particulière doit être apportée au goût car cela peut affecter l'acceptabilité du traitement. Prélever une partie du liquide préparé à partir de ces comprimés pour permettre la flexibilité des doses ne devrait pas être une manière d'obtenir des médicaments pédiatriques. Cependant, cela peut se justifier dans certains cas à condition que la sécurité et la facilité d'emploi aient été étudiées (European Medicines Agency 2013). La pertinence de l'utilisation des comprimés effervescents peut être limitée par la quantité de liquide nécessaire pour obtenir une suspension homogène ainsi que la quantité en électrolytes (sodium en particulier) administrée.

Gélules

Les gélules sont généralement destinées à être avalées intactes et ne sont donc pas adaptées à l'enfant de moins de 6 ans. Cependant, dans certains cas, elles peuvent être ouvertes avant administration. Dès lors, elles doivent répondre aux mêmes exigences que les poudres et granules.

Modifications des formes orales solides facilitant l'administration

Des modifications des formes orales solides comme l'écrasement des comprimés, l'ouverture des gélules, le mélange avec de la nourriture ou une boisson sont parfois nécessaires pour permettre une administration à l'enfant. Ce sont des pratiques fréquemment utilisées pour administrer des médicaments aux enfants hospitalisés. Dans l'étude PEDIAD (J. E. Fontan, Mille, et Brion 2004), les gélules étaient ouvertes dans 90,5% des cas et dans 16,9 % des cas seule une fraction de la dose contenue dans la gélule était administrée ; les comprimés étaient écrasés dans 74% des cas.

Ces pratiques peuvent modifier la biodisponibilité du médicament. Des études de bioéquivalence comparant les formes modifiée et non modifiée, des données de la littérature ou des études *in-vitro* sont nécessaires pour justifier ces pratiques et assurer l'efficacité et la sécurité du patient comme de la personne modifiant le médicament.

1.3.2.2 Formes orales liquides

Les formes orales liquides contenant des conservateurs sont généralement utilisables dès la naissance à condition que les conservateurs utilisés n'entrainent pas d'effets nocifs chez les enfants. Le risque de sous- ou surdosage induit par une utilisation incorrecte du dispositif doseur doit être pris en compte. Le volume de liquide à administrer peut avoir un impact négatif sur l'acceptabilité du médicament par les enfants. Les petits volumes sont généralement mieux

tolérés pour les préparations avec un goût acceptable mais une préparation plus diluée permet de mieux masquer un goût désagréable.

Suspensions buvables

Si la sédimentation des suspensions buvables ne peut être évitée, la remise en suspension doit être aisée avec une agitation modérée afin de réduire le risque d'erreur de dose (surdosage ou sous-dosage) causé par une distribution non homogène de la substance active.

Solutions buvables

Les solutions buvables sont utiles pour administrer de petites doses ou de petits volumes. Elles ne sont adaptées que pour des médicaments dont la marge thérapeutique est large. Il existe, avec les flacons compte-gouttes, un risque d'erreur de comptage des gouttes qui peut être évité par l'utilisation d'un dispositif de mesure comme une seringue graduée par exemple.

1.3.3 Voie parentérale

La voie parentérale est la voie d'administration privilégiée pour les enfants gravement malades. Dans la majorité des cas, le fractionnement des dosages adultes permet l'adaptation à des doses pédiatriques. Cependant, le prélèvement de moins du quart de la quantité contenue dans la spécialité et des dilutions en série sont parfois nécessaires pour obtenir la dose requise. Dans l'étude PEDIAD (J. E. Fontan, Mille, et Brion 2004), la fréquence de la double dilution était de 11,32 % pour les médicaments indiqués en pédiatrie et 9,57 % pour les médicaments non indiqués en pédiatrie (différence non significative) ; pour le prélèvement de moins du quart de la quantité contenue dans la spécialité, la proportion est de 35,66 % pour les spécialités indiquées en pédiatrie *versus* 33,03 % pour les médicaments non indiqués en pédiatrie (différence non significative). La double dilution doit rester une exception en raison du risque d'erreur.

Pour les nouveau-nés, les volumes administrés doivent être réduits afin d'éviter la surcharge hydrique et de laisser suffisamment de place pour les solutés de nutrition. Les concentrations élevées parfois nécessaires doivent rester compatibles avec l'utilisation de pompes de perfusion standards.

Les voies sous-cutanée et intramusculaire sont adaptées aux enfants dès la naissance. La voie intramusculaire est cependant à éviter chez le nouveau-né. Le volume de l'injection ne doit normalement pas dépasser 1 mL voire moins chez les nouveau-nés et les nourrissons.

1.3.4 Autres voies

Le tableau IV reprend les avantages et les inconvénients des principales voies d'administration.

Tableau IV : Avantages et inconvénients des principales voies d'administration (autre que la voie orale) modifié d'après Sam (Sam et al. 2012) ; IM : Intramusculaire ; IV : intraveineuse ; SC : sous-cutanée

Voie d'administration Formes galéniques	Avantages potentiels	Inconvénients potentiels
Voie parentérale (IV, IM, SC)	Voie principale pour les nouveau-nés et les cas d'urgence Concentration dans le sang et les tissus rapide, élevée et constante Préparation à libération prolongée possible	Infections, phlébites, embolies Surcharge hydrique, désordres hydro-électrolytiques Diluant inapproprié Mesure des volumes Volume mort des lignes de perfusion Petites veines, douleur, phobie des aiguilles Incompatibilité avec les médicaments co-administrés Incompatibilité avec les matériaux plastiques (désorption de phtalates …)
Rectale **Suppositoires, liquides**	Peut être utilisé chez les enfants gravement malades et ceux incapables d'avaler	Taille Biodisponibilité limitée (zone d'absorption mineure, manque de transporteurs) Défécation fréquente et non contrôlée Observance moins bonne Barrières culturelles et régionales
Topique et transdermique **Patchs, emplâtres, gels, crèmes, pommades, lotions**	Taux sanguin constant Administration simple et non douloureuse Libération prolongée dans le temps	Barrière naturelle empêchant la pénétration de nombreux médicaments Sécurité des excipients Irritation locale de la peau Retrait délibéré du patch
Nasal **Gouttes**	Bonne biodisponibilité au niveau de la muqueuse nasale Accès sans aiguille à la circulation systémique	Effet systémique non voulu Inefficacité si sécrétions abondantes
Pulmonaire **Inhalateur avec chambre d'inhalation, nébuliseur, inhalateur de poudre sèche**	Application sans douleur	Diminution de la quantité déposée dans les poumons (capacité motrice réduite / petit volume d'inspiration) Utilisation critique du dispositif pour améliorer les doses inhalées

1.3.4.1 Voie rectale

Pour les suppositoires, la taille (longueur et diamètre) doit prendre en compte l'âge des enfants. En raison d'une répartition non homogène de la substance active, les suppositoires ne doivent pas être coupés à moins que cela ne soit spécialement prévu.

1.3.4.2 Voie inhalée

Les flacons pressurisés sont adaptés dès la naissance en combinaison à l'utilisation d'une chambre d'inhalation et d'un masque. Les solutions pour nébuliseurs sont adaptées aux enfants de tous âges. Les inhalateurs de poudre peuvent uniquement être utilisés par des enfants plus âgés car l'enfant doit activer le dispositif en inhalant (coordination main bouche).

1.3.4.3 Voie cutanée

Topiques

L'utilisation d'excipients connus pour être allergisants (parfums) doit être évitée. L'impact de l'utilisation sous un pansement occlusif, en cas de fièvre ou d'augmentation de la température cutanée doit être étudiés en raison du risque de surdosage que cela peut induire.

Patchs transdermiques

La taille et la forme des patchs doivent être adaptées au corps de l'enfant. Ils ne doivent pas interférer avec la routine de l'enfant. Le site d'application ne doit pas pouvoir être atteint afin d'éviter à l'enfant de retirer le patch. Certains types de patchs (patch à matrice) doivent être développés pour permettre une adaptation des doses par découpage. Des lignes de découpage doivent alors être clairement présentes et l'uniformité de la dose dans le patch doit être établie. Une attention particulière doit être portée aux adhésifs en raison de leur potentiel allergisant.

1.3.5 Problématique des excipients

La plupart, voire tous les médicaments, contiennent à la fois des substances actives et des excipients. Leurs fonctions sont variées : solvants, diluants, colorants, aromes, conservateurs, stabilisants… Si les excipients n'ont aucune activité pharmacologique, ils peuvent en revanche posséder une toxicité potentielle. Or les formulations pédiatriques nécessitent souvent plus d'excipients que les formes adultes afin de surmonter les problèmes de solubilité et de stabilité et masquer goût et odeur désagréables de la substance active.

L'inclusion d'excipients dans une formulation pédiatrique, même s'ils sont utilisés chez les adultes voire dans d'autres médicaments pédiatriques, n'est jamais anodine. L'exposition à un excipient peut en effet entrainer des effets différents chez les enfants par rapport aux adultes. Les nouveau-nés sont les plus exposés à des excipients aux effets potentiellement néfastes. De Souza a montré que 91,6 % des nouveau-nés recevaient des excipients à effet notoire (méthylparaben, propylparaben, polysorbate 80, propylène glycol, saccharose, alcool benzylique, benzoate de sodium, chlorure de benzalkonium). L'exposition aux excipients contenus dans les produits administrés en perfusion continue est souvent beaucoup plus importante que pour les administrations intermittentes. Ainsi une étude de Shebab en 2009 a

montré que les nouveau-nés gravement malades sous perfusions continues recevaient une dose médiane d'alcool benzylique de 106 mg/kg/jour (soit 21 fois la dose journalière acceptable de 5 mg/kg/jour) et de propylène glycol de 4555 mg/kg/jour (soit 182 fois la dose journalière acceptable de 25 mg/kg/jour) (Shehab et al. 2009).

L'alcool benzylique fréquemment utilisé comme conservateur est toxique chez le nouveau-né en raison de l'immaturité de la voie de détoxification qui transforme l'alcool benzylique en acide benzoïque. Cette toxicité se manifeste par une acidose métabolique, une dépression respiratoire et centrale (« gasping syndrom »). Des cas de décès ont été rapportés en néonatologie (Committee on Fetus and Newborn 1983). Cela a conduit l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament à contre-indiquer les médicaments contenant de l'alcool benzylique aux prématurés et aux nouveau-nés à terme. La contre-indication est étendue aux nourrissons et enfants de moins de 3 ans si l'exposition quotidienne dépasse 90 mg/kg/jour (Agence Nationale de Sécurité du médicament 2009). L'acide benzoïque est également contre-indiqué chez le nourrisson de moins de 8 semaines.

Le propylène glycol est un solvant souvent utilisé dans les produits pharmaceutiques à usage oral ou parentéral. Sa pharmacocinétique n'est pas complétement élucidée chez les prématurés et nouveau-nés à terme. Un cas d'acidose lactique chez l'enfant est décrit dans la littérature (McConnel et al. 1996).

D'autres excipients sont également à surveiller chez l'enfant comme par exemple le sorbitol ou l'éthanol (Nahata 2009). Les excipients peuvent également avoir un impact sur le développement des organes et entrainer des phénomènes de sensibilisation et d'allergie auxquels les enfants sont plus sensibles.

Les excipients ayant tous un potentiel toxique, il est recommandé de limiter leur nombre au strict minimum. La présence de chaque excipient doit être justifié et en adéquation avec les catégories d'âge ciblées. En raison de la sensibilité des enfants aux allergies, il est recommandé aux industriels d'éviter les excipients connus pour être allergisants.

En conclusion il est important que les cliniciens connaissent la problématique des formes galéniques chez les enfants et les avantages et inconvénients de chacune afin de prescrire le médicament le plus adapté à leur patient. Cependant le manque de médicaments pédiatriques conduit souvent à la prescription de médicaments destinés aux adultes en dehors de leur Autorisation de Mise sur le Marché (AMM)

1.4 Utilisation de produits hors AMM

1.4.1 L'Autorisation de Mise sur le Marché et le parcours d'un médicament

Le développement d'un médicament nécessite 10 à 15 ans de recherche pour aboutir à une commercialisation. Le médicament fait l'objet dans son parcours d'études précliniques puis d'études cliniques afin de déterminer son efficacité et sa sécurité d'emploi. Parallèlement des essais relatifs au développement industriel, au mode d'administration (forme injectable, orale …) et à la galénique (gélule, comprimé, sirop …) sont menés. Tous ces travaux sont strictement encadrés par la loi et les essais cliniques sont soumis à une autorisation délivrée par l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM). Les résultats de ces travaux vont permettre de constituer le dossier qui sera soumis à l'autorité compétente en vue d'obtenir l'autorisation de mise sur le marché (figure 8). Cette autorisation est indispensable à tout médicament pour être commercialisé (directive européenne 2001/83/CE) (*Directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain* 2017, 83). Elle est délivrée par la commission européenne après avis de l'Agence Européenne du Médicament (EMA).

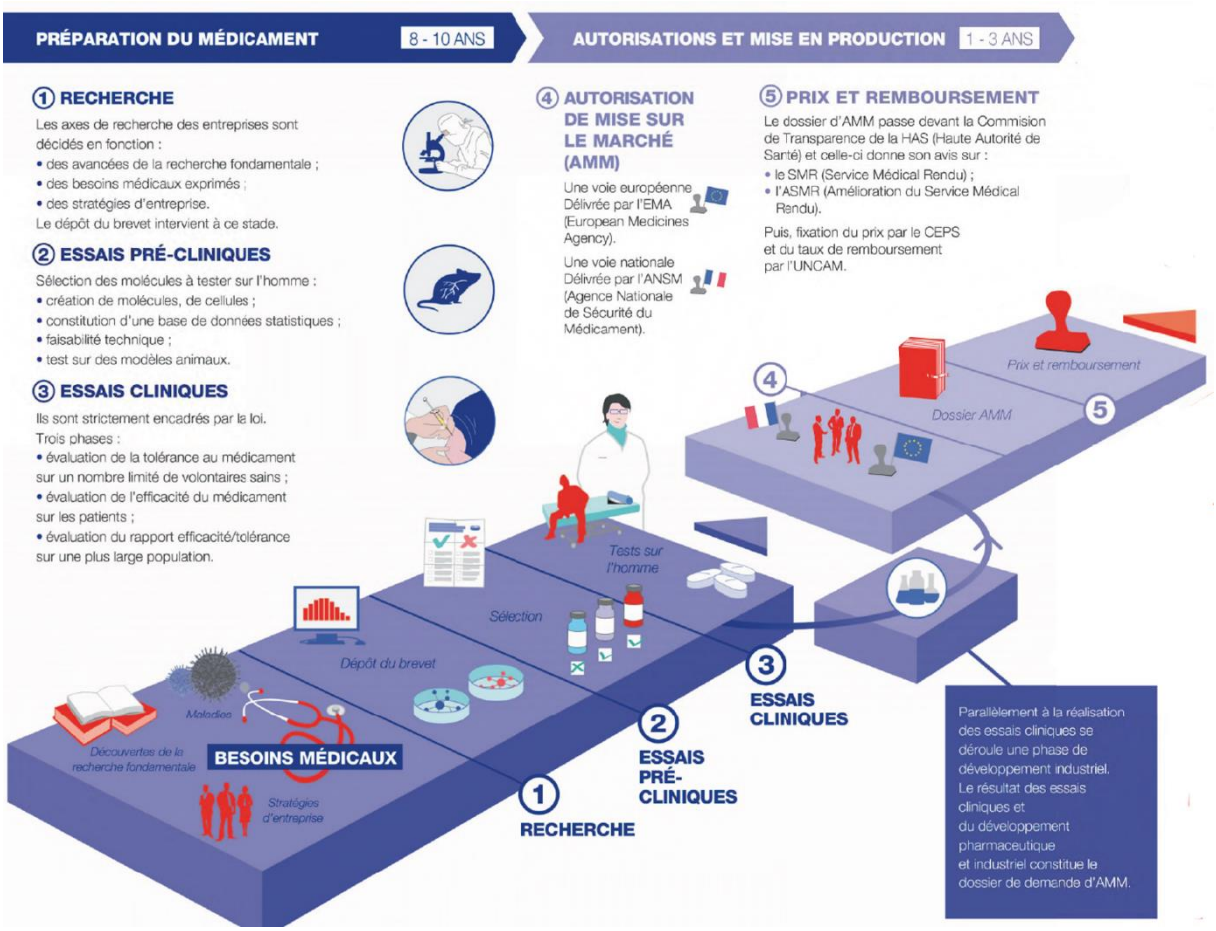


Figure 8 : Histoire de la mise sur le marché d'après les entreprises du médicament (Les entreprises du médicament 2017)

L'AMM peut être délivrée selon 4 procédures différentes :

- Centralisée qui permet d'obtenir une AMM valable dans tous les pays de l'Union Européenne (UE)
- De reconnaissance mutuelle qui permet d'obtenir une AMM dans plusieurs états membres à partir d'une première AMM obtenue dans un état membre de référence
- Décentralisée qui permet d'obtenir une AMM simultanément dans plusieurs états membres lorsque qu'aucune autorisation n'a jamais été délivrée dans l'UE
- Nationale qui permet d'obtenir une AMM dans un seul état membre

La procédure centralisée est gérée et coordonnée par l'EMA et plus particulièrement par le Comité des Médicaments à Usage Humain (CHMP). Le recours à la procédure centralisée est obligatoire pour les médicaments issus des biotechnologies, les médicaments de thérapie innovante, les médicaments contenant une nouvelle substance active indiquée dans le traitement du VIH (Virus de l'Immunodéficience Humaine), du cancer, d'une maladie neurodégénérative, du diabète, des maladies auto-immunes et autres dysfonctionnements immunitaires et maladies virales ainsi que pour les médicaments orphelins (*RÈGLEMENT (CE) No 726/2004 DU PARLEMENT EUROPÉEN ET DU CONSEIL du 31 mars 2004 établissant des procédures communautaires pour l'autorisation et la surveillance en ce qui concerne les médicaments à usage humain et à usage vétérinaire, et instituant une Agence européenne des médicaments*, s. d.). Pour les procédures communautaires, l'ANSM est le rapporteur pour la France auprès de l'agence européenne.

La finalité de l'AMM est d'assurer que la sécurité, l'efficacité et la qualité des médicaments ont été étudiées. En France, la plupart des médicaments administrés aux adultes ont une AMM qui résume ses indications, doses et voie d'administration ainsi que les tranches d'âge pour lesquelles le médicament est autorisé. Quand une demande d'AMM est effectuée pour la première fois par un laboratoire, les informations sur l'utilisation pédiatrique peuvent être limitées voire absentes et conduire à des contre-indications chez les enfants ou à l'impossibilité de recommander l'utilisation chez l'enfant.

1.4.2 Qu'est-ce qu'une prescription hors AMM ?

La réalisation d'essais cliniques chez les enfants est complexe et beaucoup de médicaments n'ont donc pas d'autorisation de mise sur le marché pour la population pédiatrique. En conséquence de nombreux médicaments utilisés en pédiatrie sont prescrits en dehors des termes de l'autorisation de mise sur le marché (« off label ») et certains des médicaments prescrits n'ont pas d'autorisation pour une utilisation chez les enfants (« unlicensed »).

1.4.2.1 Utilisation « off label »

Selon la classification de Turner (Turner, Nunn, et Choonara 1997), la prescription peut être hors AMM pour plusieurs raisons :

1. La dose : les médicaments peuvent être prescrits à des doses qui ne sont pas celles dont le résumé des caractéristiques du produit (RCP) fait état.

> *Exemple : Les nébulisations d'Atrovent® (ipratropium) sont autorisées pour être administrées 3 fois par jour mais, dans les pratiques hospitalières, elles sont fréquemment réalisées 4 à 6 fois par jour.*

2. L'indication : les médicaments peuvent être prescrits dans des indications dont il n'est pas fait état dans l'AMM.

> *Exemple : l'érythromycine par voie injectable ou orale est parfois utilisée pour son activité prokinétique en cas de gastroparésie.*

3. L'âge : Certains médicaments peuvent être utilisés en dehors de la tranche d'âge pour laquelle ils sont indiqués. Ces médicaments peuvent « ne pas être recommandés chez l'enfant ».

> *Exemple : l'usage du Ketoprofène injectable est réservé à l'adulte mais est fréquemment utilisé en post-opératoire chez les enfants.*

Ou être autorisés chez l'enfant mais uniquement dans une certaine classe d'âge

> *Exemple : Seretide® (Fluticasone/salmétérol) est indiqué chez l'enfant à partir de 4 ans mais est fréquemment utilisé en dessous de cet âge.*

> *Exemple : Nalbuphine est indiqué chez l'enfant à partir de 18 mois mais est fréquemment utilisé en dessous de cet âge.*

4. La voie d'administration : un certain nombre de médicaments sont fréquemment administrés selon une voie non autorisée

> *Exemple : Acupan® (Nefopam) 20 mg solution injectable est fréquemment administré par voie orale en l'absence de forme adaptée à cette voie.*

5. Une contre-indication

Beaucoup de médicaments sont contre-indiqués et sont néanmoins utilisés chez les enfants

> *Exemple : Oflocet® (Ofloxacine) n'est pas recommandé chez l'enfant en raison de sa toxicité articulaire mais peut être utilisé exceptionnellement dans certaines situations où la balance bénéfice risque a été jugé favorable* (Agence Nationale de Sécurité du médicament 2017b).

1.4.2.2 Utilisation « unlicensed »

Turner définit également plusieurs catégories d'utilisation « unlicensed » (Turner, Nunn, et Choonara 1997). Cette classification est spécifique au Royaume-Uni mais permet d'établir une classification adaptée à la réglementation française (Tableau V).

Tableau V : Comparaison des utilisations « unlicensed » en France et au Royaume-Uni ; AMM : Autorisation de mise sur le marché ; ATU : Autorisation Temporaire d'Utilisation

Royaume-Uni	France
Modification d'une spécialité existante	
Médicaments fabriqués sous le statut de « specials »	
Utilisation de produits chimiques	Utilisation de produits chimiques
Médicaments utilisés avant l'obtention de leur AMM	
Médicaments importés	

1. Modification d'une spécialité existante

L'AMM d'un produit spécifie sa forme, son apparence et toute modification non prévue par le RCP rend le produit « unlicensed ». Cela inclut les préparations réalisées extemporanément à partir des dosages « adulte » et destinées à les transformer en une forme adaptée à la pédiatrie.

> *Exemple : réalisation de gélules d'acétazolamide à partir des comprimés de Diamox® par la pharmacie à usage intérieur (PUI) de l'établissement*

2. Médicaments fabriqués sous le statut de « specials » au Royaume-Uni.

Les « specials » sont des médicaments qui n'ont pas d'AMM. Ce sont souvent des médicaments orphelins pour lesquels faire une demande d'AMM ne serait pas rentable pour un laboratoire.
Ces médicaments sont fabriqués par des fabricants autorisés par l'autorité compétente du Royaume-Uni (Medicines and Healthcare Regulations Authority). Aucune évaluation de l'efficacité et de la sécurité d'emploi n'est réalisée et le médecin est responsable d'éventuels dommages causés au patient (Smith 2017).

Les « specials » n'ont pas d'équivalent en France.

3. Utilisation de produits chimiques comme médicament

Dans certaines maladies pédiatriques, en particulier les maladies métaboliques, il peut être nécessaire d'utiliser des produits chimiques (à usage pharmaceutique) comme médicament car il n'y a pas de produit autorisé disponible.

Exemple : L-Arginine, L-Lysine …

En France, les pharmacies fabriquent des préparations magistrales, hospitalières et officinales à partir de matières premières à usage pharmaceutique afin de répondre à l'absence de forme galénique ou de dosage adaptés à la pédiatrie pour certains principes actifs.

Les préparations hospitalières présentent quelques similarités avec le régime des « specials » puisque pour les deux une autorisation est requise pour la fabrication et que leur but est de pallier à l'absence de médicaments pédiatriques adaptés.

Exemple : gélules d'amiodarone 50 mg

4. Médicaments utilisés avant l'obtention de leur AMM

Ce sont des médicaments pour lesquels une AMM est attendue. En France, ces médicaments pour lesquels une autorisation est attendue sont sous le régime des ATU (Autorisation Temporaire d'Utilisation).

Exemple : Noyada® (Captopril) 5 mg/5 mL et 25 mg/5 mL solution buvable

5. Médicaments importés

Ce sont des médicaments qui ne sont pas autorisés dans le pays mais qui peuvent l'être dans un autre pays.

Exemple : Diphantoïne 100 mg comprimés mis à disposition pendant la rupture de Di-hydan®

En France, les médicaments importés peuvent être soumis à une ATU.

1.4.3 Etat du hors AMM en France et dans le monde : en ambulatoire et à l'hôpital

Les prescriptions hors AMM et sans AMM sont un sujet qui concerne tous les médecins s'occupant d'enfants à travers le monde. Notre revue de la littérature effectuée dans la base de données Medline en utilisant les mots clés « unlicensed », « off label » et « pediatric » rapporte cinquante-deux études sur ce sujet dans 25 pays différents sur 4 continents. Ces études concernent plus les patients hospitalisés (36 études) que les patients ambulatoires (13 études). Deux études concernent les prescriptions des urgences pédiatriques et une dernière étudie les prescriptions de patients ambulatoires et hospitalisés. Chez les enfants hospitalisés, les études sont réalisées dans des secteurs très variés : soins intensifs néonataux (14 études)

ou pédiatriques (9 études), pédiatrie générale et/ou chirurgie pédiatrique (20 études). Les classes qui sont fréquemment utilisées hors AMM sont les médicaments du système cardiovasculaire, du système respiratoire, du système génito urinaire et hormones sexuelles ainsi que les analgésiques et anti infectieux qui sont très fréquemment prescrits chez les enfants hospitalisés. Les médicaments non systémiques (médicaments dermatologiques et des organes sensoriels) sont également très fréquemment utilisés hors AMM chez l'enfant et il n'existe souvent aucune alternative (Bücheler et al. 2002; Chalumeau et al. 2000).

1.4.3.1 Prescription hors AMM (off label)

La prescription hors AMM en pédiatrie est une pratique répandue. Les résultats des études (annexe 1) montrent une importante proportion de médicaments prescrits hors AMM : 36% en moyenne (minimum = 4,4% ; maximum = 84,4%) en global ; 42% chez les enfants hospitalisés et 22% en ambulatoire. L'écart très important entre les valeurs minimum et maximum s'explique par une définition variable de la prescription hors AMM : par exemple la contre-indication chez l'enfant est, selon les études, off label (Ellul, Grech, et Attard-Montalto 2015; Kimland et al. 2007; Schirm, Tobi, et de Jong-van den Berg 2003) ou unlicensed (Bellis et al. 2013; Gavrilov et al. 2000). De plus dans certaines études, les investigateurs ne disposent pas des indications et/ou des posologies. Il est alors impossible de vérifier si les doses et les indications correspondent aux informations sur le médicament (Résumé des caractéristiques du produit) sous-estimant ainsi la proportion de prescriptions hors AMM. Plusieurs études ont mis en évidence que les nouveau-nés sont les plus exposés aux prescriptions hors AMM devant les nourrissons et les adolescents (Czarniak et al. 2015; Lee, Redzuan, et Shah 2013; Lass, Irs, et al. 2011; Bavdekar et al. 2009; Jain et al. 2008; Neubert et al. 2004). La moyenne est de 54 % pour les 10 études concernant les secteurs de soins intensifs néonataux (Avenel et al. 2000; Barr et al. 2002; Conroy et al. 1999; de Souza et al. 2016; Jain et al. 2014; Laforgia et al. 2014; Lass, Käär, et al. 2011; O'Donnell, Stone, et Morley 2002; Schweigertova et al. 2016; Oguz, Kanmaz, et Dilmen 2012). Les trois facteurs les plus fréquents de prescriptions « off label » sont la dose ou la fréquence, l'âge et l'indication. L'ordre est variable selon les études. Une hiérarchisation des catégories est parfois retenue dans la méthode ce qui peut avoir pour effet de sous-estimer l'importance de certaines catégories (Horen, Montastruc, et Lapeyre-Mestre 2002).

1.4.3.2 Prescription sans AMM (unlicensed)

Les prescriptions de médicaments sans AMM représentent en moyenne 10,65 % des prescriptions (minimum : 0,05 % ; maximum 48%). En ambulatoire, il y a en moyenne 5 % de prescription sans AMM contre 13% pour les enfants hospitalisés. Cette différence s'explique du fait des pathologies plus bénignes traitées en ambulatoire et pour lesquelles des

médicaments pédiatriques existent souvent. La proportion de prescription « unlicensed » peut être très variable selon les études et selon les pays. Ainsi les Pays-Bas réalisent beaucoup de préparations et la moyenne pour les études réalisées dans ce pays est de 27 % (contre 10% en moyenne dans le monde) (’t Jong, Eland, et al. 2002; Schirm, Tobi, et de Jong-van den Berg 2003; ’t Jong, van der Linden, et al. 2002; ’t Jong et al. 2001). La première cause de prescription « unlicensed » est la modification de formes galéniques existantes et la réalisation de préparations extemporanées (’t Jong, van der Linden, et al. 2002). Au Royaume-Uni, l’utilisation des « specials » est un élément qui peut être plus (Turner et al. 1998) ou moins fréquent (McIntyre et al. 2000) que la modification des formes galéniques.

La prescription hors AMM n’est pas forcément une pratique illégale (article L 5121-12-1 du code de la Santé publique), non éthique ou inappropriée (article R 4127-8 du code de la santé publique) puisqu’elle doit s’appuyer sur les données acquises de la science (études cliniques, études de cas) et sur le jugement médical. Cependant, elle fait peser sur le clinicien, le pharmacien et l’infirmier de plus grandes responsabilités puisque le risque d’événements indésirables augmente avec la prescription hors AMM.

1.4.4 Risque d’évènements indésirables médicamenteux et prescriptions hors AMM

L’incidence des évènements indésirables médicamenteux et le lien avec les prescriptions hors AMM est difficile à étudier. L’EMA a mené une étude des rapports reçus par la base EudraVigilance entre décembre 2001 et avril 2004. Huit cent vingt évènements indésirables graves liés au médicament ont été rapportés chez des enfants recevant des médicaments hors AMM. Cent trente ont été fatals et 361 ont causé ou prolongé l’hospitalisation (European Medicines Agency 2004). Comme chez les adultes, il existe une sous-déclaration de ces événements chez les enfants. Cette sous-déclaration pourrait être encore plus importante pour les médicaments sans AMM ou prescrits hors AMM.

Par ailleurs, les études prospectives réalisées montrent une incidence plus élevée des évènements indésirables médicamenteux que chez les adultes. Dans une étude de Turner chez les enfants hospitalisés, 112 (3,9 %) évènements indésirables liés au médicament sont associés à la prescription d’un médicament conformément à son autorisation et 95 (6 %) sont liés à une prescription sans ou hors AMM (augmentation statistiquement non significative) (Turner et al. 1998). Dans une étude chez les pédiatres de ville, la prescription hors AMM est significativement associée aux évènements indésirables médicamenteux (risque relatif de 3,44) (Horen, Montastruc, et Lapeyre-Mestre 2002).

Une étude de la littérature menée par Mason conclut que des études sont encore nécessaires car celles menées jusqu’ici sont petites et utilisent différentes méthodologies et définitions (Mason, Pirmohamed, et Nunn 2012). Des questions demeurent notamment sur les liens

éventuels entre certains types de prescription « off label » ou « unlicensed » et les évènements indésirables liés aux médicaments. Dans tous les cas, ces données montrent que les prescriptions « off label » et « unlicensed » conduisent à une augmentation de l'incidence et de la sévérité des évènements indésirables liés aux médicaments.

En résumé, la prescription en pédiatrie est un processus complexe et de nombreux points doivent être pris en compte afin de s'assurer que la balance bénéfice risque soit favorable et de garantir l'observance. La pharmacologie chez l'enfant varie tout au long de son développement. Les études pharmacocinétiques chez les enfants sont rares. Mais la meilleure connaissance de la pharmacologie de l'enfant permet, grâce à des règles, d'établir la dose adaptée à chaque tranche d'âge en fonction du paramètre pharmacocinétique prédominant. Si ces règles permettent de limiter la toxicité et le risque d'accumulation du médicament dans l'organisme, elles ne garantissent pas l'effet (et donc l'efficacité) du médicament. Les études cliniques sont le seul moyen de s'assurer de l'efficacité et de la sécurité du médicament chez l'enfant comme chez l'adulte. Un médicament ne peut être efficace que s'il est pris correctement. Le choix de la forme galénique joue un rôle primordial dans l'observance. Les formes orales liquides semblent les plus adaptées pour les enfants les plus jeunes et permettent une flexibilité des doses à administrer. Cependant le problème du goût parfois désagréable du médicament pose problème pour l'acceptabilité du médicament par l'enfant. Les formes orales solides ont quant à elles une flexibilité moindre et ne sont souvent utilisables qu'à partir de 6 ans. Trouver la forme galénique adaptée au patient est souvent un défi pour le prescripteur. L'absence de forme galénique ou de dose adaptées à la population pédiatrique obligent souvent les prescripteurs à prescrire des médicaments destinés à l'adulte en dehors du cadre de leur AMM et parfois des médicaments sans AMM. Cette pratique courante n'est ni illégale ni inappropriée mais ne doit pas être banalisée puisqu'elle expose le prescripteur à plus de responsabilité et l'enfant à un risque plus élevé d'évènement indésirable médicamenteux. La prescription chez l'enfant est un défi quotidien pour les médecins et comme dans tout processus complexe le risque d'erreur est omniprésent.

2 Les erreurs de prescription en pédiatrie

Cette partie va tout d'abord s'attacher à décrire le contexte général des erreurs médicamenteuses, leur définition et leur classification avant de s'attarder plus en détail sur les erreurs de prescription et terminer par détailler les particularités et l'épidémiologie des erreurs de prescription en pédiatrie

2.1 Les erreurs médicamenteuses

2.1.1 Contexte

En 1999, le rapport de l'Institut de Médecine américain intitulé « To Err is Human: Building a Safer Health System » a mis sur le devant de la scène le sujet des erreurs médicales tant à cause du grand nombre d'handicaps et de morts évitables que des coûts associés. Le rapport décrit que si l'on extrapolait les données de deux études américaines aux 33,6 millions d'admissions dans les hôpitaux américains en 1997, 44 000 à 98 000 décès seraient dus à des erreurs médicales soit plus que les décès par cancers du sein, SIDA (Syndrome d'Immunodéficience Acquise) ou accidents de la route. Le rapport estime que les coûts directs associés se situent entre 17 et 29 milliards de dollars. Toujours selon ce rapport les erreurs médicamenteuses représenteraient 7000 décès par an et 2% des patients admis à l'hôpital seraient victimes d'un évènement indésirable médicamenteux avec une augmentation du coût d'hospitalisation de 4 700 $ / admission (Institute of Medicine (US) Committee on Quality of Health Care in America 2000). Les erreurs médicales ne concernent pas seulement les établissements de santé mais également les soins réalisés en ambulatoire. Chaque dollar qui est dépensé pour contrecarrer un évènement indésirable médicamenteux ou pour refaire des tests diagnostiques n'est pas disponible pour améliorer la santé des citoyens. Les erreurs coûtent également aux usagers en terme de confiance et de satisfaction dans leur système de santé, aux professionnels de santé en terme de baisse de moral et de frustration de ne pouvoir fournir les meilleurs soins, aux employeurs et à la société en terme de perte de productivité. « To Err is Human: Building a Safer Health System » a permis de lever le silence régnant autour des erreurs médicales et de commencer à mettre en place des mesures pour sécuriser le système de soins.

Par la suite d'autres rapports sur les erreurs médicales ont été publiés. Par exemple, le rapport britannique « Building a Safer NHS for Patients: Improving Medication Safety » constate que même si la plupart des traitements sont fournis avec efficacité et sécurité (600 millions de prescriptions par les médecins généralistes par an et seulement 200 plaintes pour des erreurs concernant les médicaments) 10 % des patients hospitalisés subiront un évènement indésirable qui augmentera la durée d'hospitalisation de 8,5 jours en moyenne avec un surcoût

estimé à 290 000 £. Parmi les erreurs médicales, 10 à 20 % sont des erreurs médicamenteuses et le surcoût est estimé entre 200 et 400 millions de £ (Smith 2004).

En France, L'Enquête nationale sur les événements indésirables liés aux soins (ENEIS) menée en 2004 et 2009 a permis de déterminer l'incidence des évènements indésirables graves (EIG), leur part d'évitabilité et les causes immédiates. Les résultats montrent que l'incidence est de 6,2 EIG pour 1000 admissions dont 2,6 sont évitables soit environ la moitié. Cela représente entre 275 000 et 395 000 EIG par an dont 95 000 à 180 000 seraient évitables. Les EIG sont à l'origine d'une prolongation de l'hospitalisation dans 1,7 cas pour 1000 admissions. Parmi les EIG survenant pendant l'hospitalisation, 26,2 % sont dûs à un médicament et quasiment la moitié (42,9 %) sont évitables (Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques 2011).

Les erreurs médicamenteuses sont donc fréquentes notamment chez les patients hospitalisés. La compréhension des enjeux de la sécurité des patients dans notre système de santé nécessite une définition précise de la terminologie.

2.1.2 Définition de l'erreur médicamenteuse

Dans de nombreuses études internationales, la définition de l'erreur médicamenteuse retenue est celle du National Coordinating Council for Medication Error Reporting and Prevention (NCCMERP) américain : *« A medication error is any preventable event that may cause or lead to inappropriate medication use or patient harm while the medication is in the control of the health care professional, patient, or consumer. Such events may be related to professional practice, health care products, procedures, and systems, including prescribing, order communication, product labeling, packaging, and nomenclature, compounding, dispensing, distribution, administration, education, monitoring, and use. ».* Cette définition a été transposée en français par l'Association d'Assurance Qualité en Thérapeutique et Evaluation (AAQTE) : une erreur médicamenteuse est « tout événement iatrogène médicamenteux évitable, potentiel ou avéré, résultant d'un dysfonctionnement non intentionnel dans l'organisation de la prise en charge thérapeutique du patient. De tels événements peuvent s'avérer secondaires à la prescription ; la communication des ordonnances ; l'étiquetage des médicaments, leur emballage et leur dénomination ; leur préparation, leur délivrance et leur dispensation ; leur administration par un professionnel de santé ; l'information et l'éducation du patient ; le suivi thérapeutique ainsi que les modalités d'utilisation. ». Cette définition était utilisée en France avant la définition proposée en 2006 par la Société Française de Pharmacie Clinique (SFPC).

Cependant, la définition du NCCMERP inclut dans sa définition des scénarii qui ne sont pas des erreurs. La seule définition de l'erreur médicamenteuse qui inclut tous les scénarii possibles d'erreurs et uniquement les erreurs est celle proposée par Ferner : « A medication

error is an unintended failure in the drug treatment process that leads to, or has the potential to lead to, harm to the patient. » (que l'on pourrait traduire par « Une erreur médicamenteuse est un échec non intentionnel dans le circuit du médicament qui conduit ou a le potentiel pour conduire à un dommage pour le patient ») (Ferner et Aronson 2006). La figure 9 montre de quelle façon l'erreur médicamenteuse ainsi définie s'inscrit dans le schéma général des événements indésirables médicamenteux. Cette définition est celle adoptée par l'Agence Européenne du médicament.

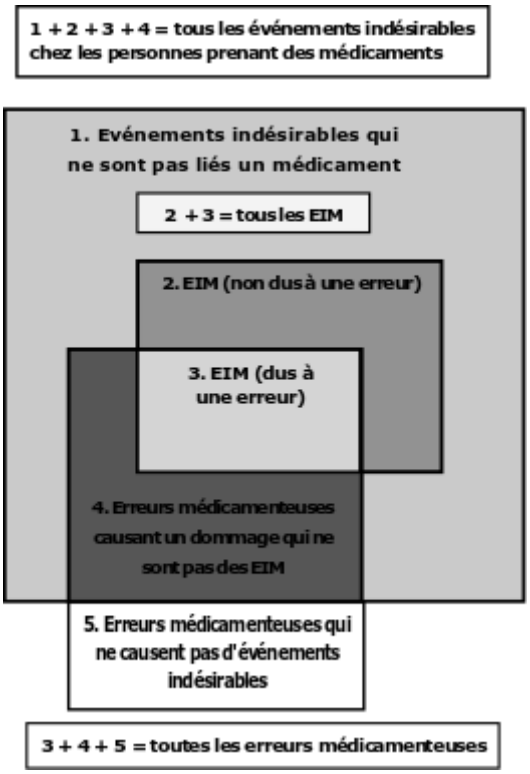


Figure 9 : Diagramme de Venn montrant la relation entre les événements indésirables médicamenteux, les effets indésirables et les erreurs médicamenteuses modifié d'après Ferner (Ferner et Aronson 2006) ; EIM = Evénement indésirables médicamenteux

En 2006, la Société Française de Pharmacie Clinique a proposé dans son dictionnaire français de l'erreur médicamenteuse une définition complète de l'erreur médicamenteuse : « une erreur médicamenteuse est un écart par rapport à ce qui aurait dû être fait au cours de la prise en charge thérapeutique médicamenteuse du patient. L'erreur médicamenteuse est l'omission ou la réalisation non intentionnelle d'un acte relatif à un médicament, qui peut être à l'origine d'un risque ou d'un événement indésirable pour le patient. Par définition, l'erreur médicamenteuse est évitable car elle manifeste ce qui aurait dû être fait et qui ne l'a pas été au cours de la prise en charge thérapeutique médicamenteuse d'un patient. L'erreur médicamenteuse peut concerner une ou plusieurs étapes du circuit du médicament, telles que : sélection au livret du médicament, prescription, dispensation, analyse des ordonnances, préparation galénique, stockage, délivrance, administration, information, suivi thérapeutique ; mais aussi ses

interfaces, telles que les transmissions ou les transcriptions. » (Société Française de Pharmacie Clinique 2006).

L'agence Française du médicament donne une version simplifiée de cette définition : « Dans le domaine de la santé, l'erreur médicamenteuse est l'omission ou la réalisation non intentionnelle d'un acte survenu au cours du processus de soins impliquant un médicament, qui peut être à l'origine d'un risque ou d'un événement indésirable pour le patient » (Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé 2009).

Ces définitions permettent de mieux situer la problématique de l'erreur médicamenteuse dans le schéma général des évènements indésirables. La prochaine étape est la caractérisation des erreurs dans l'objectif de mieux comprendre les erreurs pour mieux les prévenir.

2.1.3 Caractérisation des erreurs

La Société Française de Pharmacie clinique propose de caractériser les erreurs médicamenteuses en fonction de 6 éléments :

- 1ère caractérisation : selon les produits de santé impliqués dans l'erreur médicamenteuse
- 2ème caractérisation : selon la nature de l'erreur médicamenteuse (omission, erreur de patient, erreur de médicament, erreur de dose…)
- 3ème caractérisation : selon le niveau de réalisation de l'erreur
    - Erreur potentielle : risque d'erreur ou évènement susceptible de provoquer une erreur
    - Erreur avérée interceptée avant d'atteindre le patient
    - Erreur avérée et identifiée après atteinte du patient
- 4ème caractérisation : selon la gravité constatée de l'erreur médicamenteuse (de mineure à catastrophique)
- 5ème caractérisation : si l'erreur médicamenteuse est dite porteuse de risque (Est-ce qu'une erreur médicamenteuse de même nature et impliquant le même médicament pourrait avoir des conséquences cliniques graves (majeure, critique, catastrophique) pour le patient ?
- 6ème caractérisation : selon étape initiale de survenue de l'erreur médicamenteuse (prescription, dispensation, administration …)

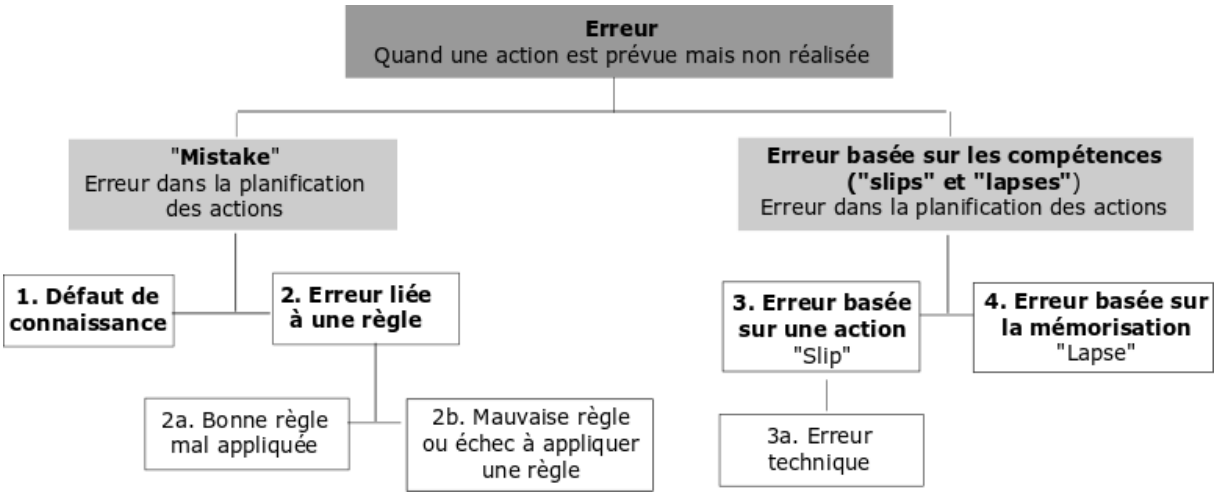


Figure 10 : Classification des erreurs médicamenteuses basée sur l'approche psychologique modifié d'après Ferner (Ferner et Aronson 2006)

Cette caractérisation donne une description complète de l'erreur mais ne présume en rien des causes de cette erreur. Les caractérisations basées sur une approche psychologique comme celle de Ferner permettent de comprendre comment les erreurs arrivent et de mieux les prévenir. Les psychologues définissent les erreurs comme un désordre dans un acte intentionnel et distinguent les erreurs de planification (« mistakes ») et les erreurs d'exécution (« slips » et « lapses ») (figure 10). Les erreurs de planification peuvent être le résultat d'un défaut de connaissance ou d'un échec à suivre une règle. Les erreurs d'exécution peuvent être des « slips » qui se définissent comme « l'exécution d'une action qui n'est pas ce qui était prévu ». Les erreurs techniques sont une sous-catégorie de ces erreurs. Les « lapses » sont des erreurs de mémoire. Des exemples de chaque catégorie d'erreur sont détaillés dans le tableau VI. En fonction de la catégorie d'erreur, Ferner propose des stratégies potentielles pour les éviter (Ferner et Aronson 2006).

Tableau VI : Exemple d'erreurs médicamenteuses selon la classification basée sur l'approche psychologique modifié d'après Ferner (Ferner et Aronson 2006)

Type d'erreur	Exemples
Erreurs de planification	
Défaut de connaissance	Prescrire de la pénicilline sans avoir établi si le patient est allergique
Echec à suivre une règle	
Appliquer par erreur une bonne règle	Injecter du diclofenac à la face latérale de la cuisse (le site préférentiel pour les injections intramusculaires) plutôt que dans les fesses (site préférentiel pour le diclofénac)
Appliquer une mauvaise règle ou ne pas appliquer une bonne règle	Utiliser des doses excessives de captopril (comme c'était le cas dans les premiers temps de l'utilisation)
Erreurs d'exécution	
Slips	Voulant écrire « métoprolol », prescription de « métoclopramide » plus familier ; griffonner « métoprolol » qui est mal lu en « métoclopramide » ; prendre dans les rayons un comprimé de « métoclopramide » au lieu de « métoprolol »
Erreurs techniques	Mettre la mauvaise quantité d'acetylcystéine dans une poche de perfusion
Lapses	Prescrire de l'amoxicilline, sachant que le patient est allergique, mais en oubliant.

2.1.4 Erreurs médicamenteuses et circuit du médicament

Les erreurs médicamenteuses chez les patients hospitalisés sont fréquentes et conduisent souvent pour le patient à des dommages qui auraient pu être évités. Les erreurs médicamenteuses peuvent survenir à toutes les étapes du circuit du médicament : prescription, dispensation, préparation et administration des médicaments ou suivi et évaluation de la pharmacothérapie (figure 11). Cette thèse se concentre sur l'étape de prescription et les erreurs associées.

Les erreurs de prescription sont celles qui touchent les étapes de sélection et de prescription d'un médicament et de surveillance et évaluation de la pharmacothérapie. Une erreur dans l'une de ces étapes est fréquente et peut potentiellement causer de sérieux dommages car, à moins d'être détectée, elle peut être répétée systématiquement pour une période prolongée. De plus, même si elles ne causent pas de dommages, les erreurs de prescription peuvent

influer sur le circuit du médicament en amenant de la confusion lors de la dispensation par la pharmacie ou une interruption du travail de l'infirmière qui administre le médicament.

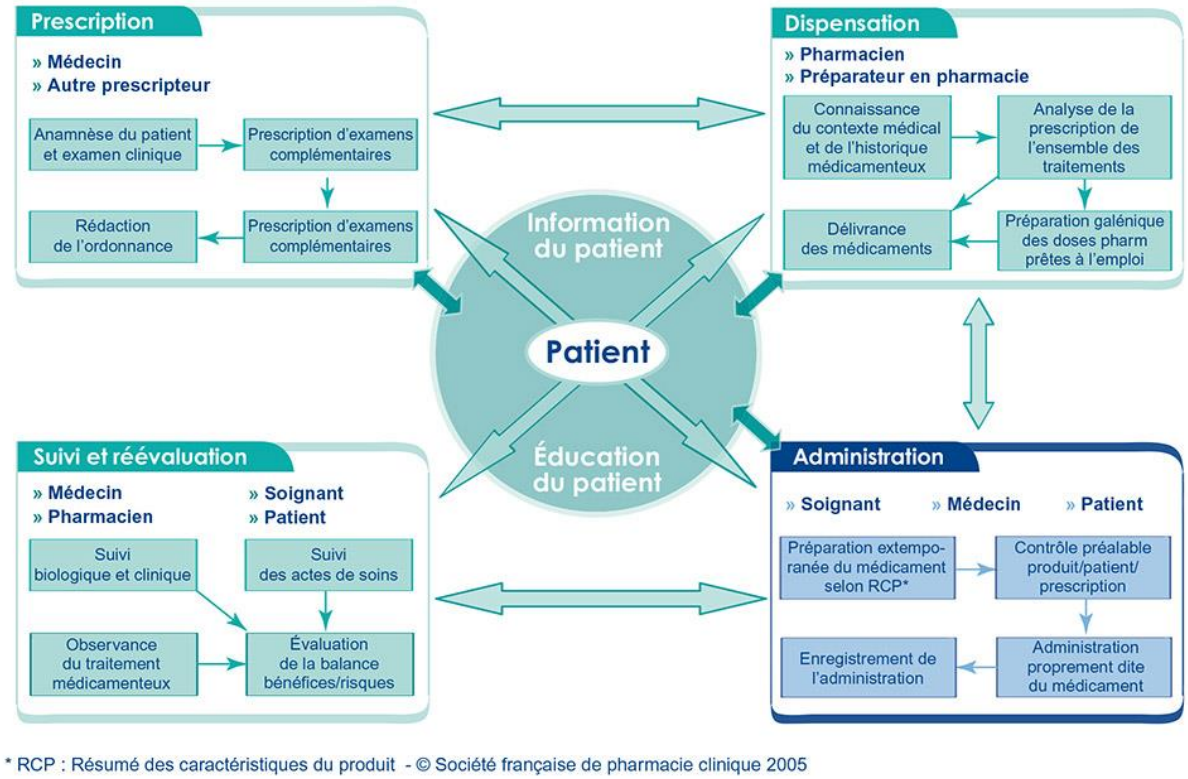


Figure 11 : Circuit du médicament d'après la Haute Autorité de Santé

2.2 Erreurs de prescription

La prescription est l'étape la plus fréquente de survenue d'une erreur médicamenteuse (Kaushal et al. 2001). Afin de pouvoir interpréter les études quantitatives sur les erreurs de prescription il est important d'avoir une définition unique. Or l'un des problèmes majeurs est que la définition de l'erreur de prescription est très variable d'une étude à l'autre et parfois même ambiguë voire absente.

2.2.1 Définition

La prescription médicamenteuse est l'un des aspects les plus complexes des soins médicaux. Elle nécessite que les cliniciens intègrent simultanément une compréhension approfondie des médicaments disponibles, de la maladie et des informations patients dans un contexte clinique particulier. La prescription chez les enfants est encore compliquée par la nécessité de considérer le poids du patient, l'indication clinique, la maturité des organes et bien d'autres facteurs.

En 2000, Dean a utilisé la méthode de Delphi pour définir l'erreur de prescription ainsi que les scénarii qui devraient être inclus ou exclus des erreurs de prescription. L'objectif est d'obtenir une définition consensuelle qui servira pour les futures études sur l'incidence des erreurs de

prescription. La définition retenue est la suivante : « A clinically meaningful prescribing error occurs when, as a result of a prescribing decision or prescription writing process, there is an unintentional significant (1) reduction in the probability of treatment being timely and effective or (2) increase in the risk of harm when compared with generally accepted practice » (Dean, Barber, et Schachter 2000). Le tableau VII reprend les 27 scénarii qui doivent être inclus dans les erreurs de prescription.

Tableau VII : Comparaison des définitions des erreurs de prescription chez les adultes d'après Dean (Dean, Barber, et Schachter 2000) et les enfants d'après Ghaleb (Ghaleb et al. 2005)

Erreurs de prescription chez les adultes	Erreurs de prescription chez les enfants
Erreur dans le processus de décision *Prescription inappropriée pour le patient concerné*	
1. Prescrire un médicament chez un patient chez qui il est contre-indiqué du fait d'une comorbidité	1. Prescrire un médicament chez un patient chez qui il est contre-indiqué du fait d'une comorbidité
2. Prescrire un médicament pour lequel le patient a une allergie connue	2. Prescrire un médicament pour lequel le patient a une allergie connue
3. Ne pas prendre en compte une interaction potentiellement significative	3. Ne pas prendre en compte une interaction potentiellement significative
4. Prescrire un médicament à une dose inadaptée à la fonction rénale du patient	4. Prescrire un médicament sans ajuster à l'insuffisance rénale
5. Prescrire un médicament à une dose inférieure à ce qui est recommandée pour cette indication	
6. Prescrire un médicament à marge thérapeutique étroite à une dose connue pour donner des taux sanguins supérieurs aux valeurs thérapeutiques	5. Prescrire un médicament à marge thérapeutique étroite à une dose connue pour donner des taux sanguins supérieurs aux valeurs thérapeutiques
7. Prescrire un médicament à marge thérapeutique étroite à une dose connue pour donner des taux sanguins inférieurs aux valeurs thérapeutiques	6. Prescrire un médicament à marge thérapeutique étroite à une dose connue pour donner des taux sanguins inférieurs aux valeurs thérapeutiques
8. Ne pas modifier la dose après un dosage sanguin en dehors de la fourchette thérapeutique	
9. Poursuivre un traitement avec un médicament en cas d'événement indésirable significatif	7. Poursuivre un traitement avec un médicament en cas d'événement indésirable significatif
10. Prescrire deux médicaments pour la même indication alors qu'un seul est nécessaire	
11. Prescrire un médicament pour lequel il n'y a pas d'indication chez le patient	
	8. Prescrire un médicament basé sur le poids du patient et ne pas écrire la dose finale calculée sur l'ordonnance
	9. Continuer un médicament plus longtemps que nécessaire
	10. Ne pas prescrire un médicament pour une indication par laquelle un traitement est nécessaire
	11. Prescrire un médicament à une dose potentiellement suprathérapeutique
	12. Prescrire un médicament sans ajuster à la surface corporelle
	13. Prescrire un médicament qui n'est pas dans la fourchette ± 25% de ce qui est recommandé
	14. Prescrire un médicament sur un poids ancien
	15. Prescrire un médicament sans ajuster à l'âge
	16. Prescrire un médicament si besoin sans indiquer la dose maximale journalière

Tableau VII (suite) : Comparaison des définitions des erreurs de prescription chez les adultes d'après Dean (Dean, Barber, et Schachter 2000) et les enfants d'après Ghaleb (Ghaleb et al. 2005)

Erreurs de prescription chez les adultes	Erreurs de prescription chez les enfants
Problèmes pharmaceutiques	
12. Prescrire un médicament devant être administré en perfusion intraveineuse dans un diluent incompatible avec le médicament prescrit 13. Prescrire un médicament perfusé par voie périphérique à une concentration supérieure à ce qui est recommandée sur une voie périphérique	17. Prescrire un médicament devant être administré en perfusion intraveineuse dans un diluent incompatible avec le médicament prescrit 18. Prescrire une posologie (dose / fréquence) qui n'est pas recommandée pour la formulation prescrite
Erreur dans la rédaction de l'ordonnance *Echec à communiquer des informations essentielles*	
14. Prescrire un médicament, une dose ou une voie d'administration qui n'est pas ce qui est voulu 15. Ecrire illisiblement 16. Ecrire un nom de médicament en utilisant des abréviations ou une autre nomenclature non standard 17. Ecrire une prescription ambiguë 18. Prescrire « un comprimé » d'un médicament qui est disponible dans plusieurs dosages 19. Omettre la voie d'administration d'un médicament pouvant être administré par plusieurs voies 20. Prescrire un médicament prévu pour une perfusion intermittente sans préciser la durée de la perfusion 21. Ne pas signer la prescription	19. Ecrire illisiblement 20. Ecrire un nom de médicament en utilisant des abréviations ou une autre nomenclature non standard 21. Ecrire une prescription ambiguë 22. Prescrire un médicament prévu pour une perfusion intermittente sans préciser la durée de la perfusion 23. Ne pas signer la prescription 24. Prescrire un médicament sans documenter le poids de l'enfant sur l'ordonnance 25. Mal orthographier le nom d'un médicament 26. Prescrire un médicament qui doit être pris à un moment spécifique par rapport aux repas sans le préciser sur l'ordonnance 27. Ne pas réécrire entièrement la prescription s'il y a eu un changement (augmentation de dose, changement de fréquence …)
Erreur de transcription	
22. A l'admission, non intentionnellement ne pas prescrire un médicament que le patient prenait avant son admission 23. Continuer une erreur de prescription du médecin généraliste en rédigeant la prescription à l'admission 24. Retranscrire une prescription de manière incorrecte en réécrivant la prescription 25. Ecrire « milligrammes » au lieu de « microgrammes » 26. Ecrire une prescription de sortie qui dévie non intentionnellement du traitement prescrit pendant l'hospitalisation 27. A l'admission, prescrire non intentionnellement un traitement qui diffère du traitement de pré-admission	

En 2006, le dictionnaire français de l'erreur médicamenteuse définit quant à lui l'erreur de prescription comme une « erreur médicamenteuse survenant au niveau de la prescription d'un médicament, qu'il s'agisse de la rédaction de l'ordonnance ou de la décision thérapeutique,

appréciée par toute déviation non intentionnelle par rapport à un référentiel telle que : les données acquises de la science, les pratiques couramment admises, le résumé des caractéristiques du produit, ou les mentions prévues par la réglementation. L'erreur de prescription concerne notamment le choix du médicament (en fonction des indications, contre-indications, allergies connues, interactions de quelque nature que ce soit avec la thérapeutique existante, et d'autres facteurs), la dose, la concentration, la posologie, la forme galénique, la voie d'administration, la durée de traitement et les instructions d'utilisation ; mais aussi l'absence de prescription d'un médicament nécessitée par une maladie diagnostiquée ou à prévenir, ou par la prévention des effets indésirables d'autres médicaments C'est une étape de survenue de l'erreur médicamenteuse. L'erreur de prescription peut s'avérer secondaire à une erreur survenue lors de la prise en charge thérapeutique du patient. » (Société Française de Pharmacie Clinique 2006).

Comme le souligne ces définitions, la prescription est un processus complexe qui comprend non seulement la rédaction de l'ordonnance mais également le processus de décision thérapeutique. Ces deux facettes de la prescription sont prises en compte dans les scénarii de Dean. La meilleure compréhension de l'essence de l'erreur de prescription conduit naturellement à en rechercher l'incidence.

2.2.2 Méthodes d'études de l'incidence des erreurs de prescription

En plus d'utiliser des définitions différentes, les études réalisées sur l'incidence des erreurs de prescription utilisent des méthodes diverses et un dénominateur différent pour le taux d'erreur. Cela rend difficile les comparaisons entre les taux obtenus par les différentes études.

Il n'existe pas de dénominateur standard pour déterminer le taux d'erreur de prescription. Certaines études sont basées sur le nombre d'admissions ou sur le nombre de journées patient, d'autres sur le nombre d'ordonnances ou de médicaments prescrits ou encore sur le nombre de médicaments validés par les pharmaciens. Les taux d'erreurs retrouvés peuvent donc être extrêmement variables : de 0,3 à 39,1 % des prescriptions et de 1 à 100 % des prescriptions (Dean Franklin et al. 2005).

Les études réalisées sont de deux types : basées sur le processus ou basées sur les conséquences. Dans les deux cas, elles peuvent être soit rétrospectives soit prospectives.

1. Les méthodes basées sur les conséquences prennent en compte uniquement les erreurs atteignant le patient. Elles incluent à la fois les événements indésirables médicamenteux évitables et non évitables. Il est souvent difficile de connaitre la part des erreurs de prescription parmi les événements indésirables médicamenteux évitables. Le principal avantage de ces études est de cibler les mesures correctrices qui ont le plus d'impact sur les dommages aux patients. Les erreurs sans dommage

pour le patient (détectées avant d'atteindre le patient ou non détectées mais ne causant pas de dommage) ne sont pas recueillies. C'est le principal inconvénient de ces études. Le recueil des données peut être soit rétrospectif soit prospectif :

   a. Etudes rétrospectives : elles s'appuient sur une revue des notes médicales ou sur l'utilisation de « triggers » (examens de laboratoire ou prescriptions de médicaments indiquant qu'une erreur a eu lieu) pour détecter un événement indésirable médicamenteux. Une insuffisance de la documentation peut être responsable de faux positifs comme de faux négatifs.
   b. Etudes prospectives : elles sont plus rigoureuses et plus robustes. Comme les études rétrospectives, elles s'appuient sur une revue des notes médicales et/ou sur l'utilisation de la déclaration spontanée des événements indésirables. Une étude prospective permet de faire des vérifications et investigations additionnelles en cas d'insuffisance de la documentation.

2. Les méthodes basées sur le processus s'appuient sur des revues des prescriptions souvent par des pharmaciens ou par une équipe de recherche. Elles permettent potentiellement l'identification de toutes les erreurs et il est plus facile de collecter suffisamment de données pour montrer un changement statiquement significatif en cas de mise en place de mesures de réduction des erreurs. Le souci est qu'elles détectent en majorité des erreurs mineures où il n'y a pas de dommage pour le patient. Elles peuvent également être rétrospectives ou prospectives.
   a. Etudes rétrospectives : elles s'appuient sur des revues des prescriptions mais leur fiabilité et leur validité n'a jamais été démontrée
   b. Etudes prospectives : la collection des données s'appuie souvent sur l'identification des erreurs par le pharmacien lors de son travail de routine d'analyse des prescriptions. Aucune étude ne permet de savoir quelle est la part des erreurs qui ne sont pas recueillies ou qui ne sont pas détectées par le pharmacien. A l'inverse, les interventions des pharmaciens ne concernent pas seulement les erreurs mais également des conseils au patient ou les problèmes de livret thérapeutique. Le relevé des déclarations spontanées des événements indésirables est une autre méthode de collecte de données. Elle ne peut toutefois pas servir pour des études quantitatives en raison de la sous-déclaration.

Les méthodes basées sur le processus recueillent sans distinction des erreurs mineures (souvent en grand nombre) et des erreurs plus graves. Et même si les erreurs n'entrainant pas de dommages créent du travail supplémentaire et peuvent affecter la confiance des patients

dans leurs soins, il est souvent nécessaire d'essayer d'évaluer l'impact clinique des erreurs relevées afin de prioriser les actions à mener pour éviter des erreurs plus graves.

2.2.3 Evaluation de la gravité des erreurs de prescription

Selon une revue de la littérature, la fréquence moyenne des erreurs de prescription est de 7 % des prescriptions, de 52 erreurs pour 100 admissions et de 24 erreurs pour 1000 journées d'hospitalisation. Or ces erreurs peuvent être plus ou moins graves et l'évaluation de leur gravité permet d'établir le plan d'action le plus efficient et d'évaluer ensuite son impact.

Une revue de la littérature de Garfield décrit et cherche à évaluer les outils utilisés pour évaluer l'impact des erreurs de prescription. Une majorité des outils utilisés (67 %) est adaptée de quatre outils (Folli (Folli et al. 1987), Dean (Dean et Barber 1999), NCC MERP (National Coordinating Council for Medication Error Reporting and Prevention 2001) et National Patient Safety Agency (National Patient Safety Agency 2007)). Ces outils sont basés sur les dommages potentiels (75 % d'entre eux) plus que sur les dommages réels. L'évaluation des dommages réels est moins subjective que ne l'est le jugement du dommage potentiel que peut causer une erreur de prescription. Cependant, lors d'une étude prospective, il n'est pas éthique que le chercheur ne signale pas l'erreur qu'il a remarquée. D'autre part, dans une étude rétrospective, il est souvent difficile de détecter l'effet clinique de l'erreur à cause des défauts de documentation. Le principal avantage des outils basés sur les dommages potentiels est donc qu'il permet de déterminer la sévérité de l'événement en l'absence de dommage. Le nombre d'échelons est variable selon les outils. Les gammes s'étendent généralement d'erreur (potentiellement) létale à erreur mineure. Cependant certaines échelles peuvent ne pas inclure les erreurs mineures ou s'arrêter à sévère sans distinction des erreurs potentiellement létales. Le nombre d'évaluateurs varie selon les études entre 2 et 5. La fiabilité et la validité sont étudiées pour respectivement 43 % et 12,5 % des outils. La fiabilité inter-évaluateur est meilleure pour les échelles basées sur les dommages réels plutôt que sur les dommages potentiels probablement en raison de la plus grande subjectivité dans l'évaluation de ces derniers (Garfield et al. 2013).

L'évaluation de la sévérité des erreurs est importante puisqu'elle permet de prioriser les actions à mettre en place pour réduire les erreurs. Mais la recherche des causes et facteurs associés est également essentielle à la compréhension des erreurs de prescription et à leur réduction.

2.2.4 Causes et facteurs associés aux erreurs de prescription

Le développement de stratégies efficaces de réduction des erreurs est dépendant de l'identification et de la compréhension de leurs causes et des facteurs associés. Selon la revue de la littérature de Tully, le défaut de connaissance est la cause la plus fréquente d'erreur de

prescription dans 5 études sur 16. Les prescripteurs ont rapporté aux chercheurs que les erreurs se sont produites parce qu'ils ne connaissaient pas suffisamment le médicament ou le patient à traiter. La plupart de ces erreurs concernent la dose. Pour les erreurs concernant une règle, ce sont le défaut de connaissance d'une règle (comme l'adaptation d'une dose à la fonction rénale) ou l'application de la mauvaise règle qui sont le plus souvent cités. Parmi les causes d'erreur d'exécution, les causes les plus fréquemment citées sont l'interruption de tâche ou le surmenage (Tully et al. 2009).

Les conditions favorisant les erreurs sont liées à la tâche à exécuter et à l'environnement de travail. Elles ne causent pas directement les erreurs mais ce sont des facteurs de risque latent qui rendent plus probable une erreur. Ces conditions favorisantes peuvent être relatives au prescripteur, à l'environnement de travail immédiat, à l'équipe soignante, à la tâche de prescrire en elle-même ou au patient. En ce qui concerne le prescripteur, puisque le défaut de connaissance est la première cause d'erreur, il n'est pas surprenant que le manque d'expérience et de formation soit fréquemment rapporté comme facteur favorisant. La privation de sommeil et la fatigue semblent aussi être des facteurs favorisant les erreurs de prescription. D'autres facteurs favorisants sont un processus de prescription non standardisé ou un processus qui ne fait pas partie de la routine. Concernant l'équipe soignante, un manque ou une mauvaise qualité de la communication ou de la documentation sont fréquemment cités comme conditions favorisantes. En ce qui concerne le patient, les conditions favorisantes sont un patient avec une pathologie aigüe ou complexe, des difficultés de langage. Le type de service de soins semble aussi jouer un rôle dans la survenue des erreurs (Tully et al. 2009).

Les erreurs de prescription sont associées à de multiples causes et facteurs favorisants. Les solutions simples ou rapides, qui ne s'adressent qu'à une seule cause n'ont probablement qu'un bénéfice très limité. De multiples barrières sont probablement nécessaires pour prévenir ou minimiser l'impact des erreurs. L'analyse pharmaceutique des ordonnances ainsi que la prescription électronique peuvent faire partie de ces barrières.

2.3 Erreurs de prescription et événements indésirables médicamenteux en pédiatrie

2.3.1 Définition

Les précédentes définitions ont été établies pour une utilisation chez des adultes. Les problèmes spécifiques à la pratique pédiatrique, telle que la prescription basée sur le poids ou l'âge n'ont pas été pris en considération. A l'image de Dean qui a utilisé la méthode de Delphi pour définir, chez les adultes, les erreurs de prescription et les scenarii qui peuvent rentrer dans cette définition, Ghaleb a donc utilisé cette même technique pour définir les scenarii qui doivent être considérés comme des erreurs de prescription en pédiatrie (Tableau VII). Vingt-

sept des 38 événements retenus pour l'étude sont classés comme des erreurs de prescription (Ghaleb et al. 2005).

2.3.2 Incidence des erreurs de prescription en pédiatrie

Le nombre de publications à ce sujet a considérablement augmenté. Cependant la plupart des recherches ont été menées chez les adultes. Les données disponibles sur l'incidence des erreurs médicamenteuses dans la population pédiatrique sont rares et celles sur l'incidence des erreurs de prescription le sont encore plus.

En 2006, Ghaleb a effectué une revue de la littérature des erreurs médicamenteuses dans la population pédiatrique. Elle a inclu 32 études rapportant l'incidence des erreurs médicamenteuses chez les enfants. L'erreur médicamenteuse n'est pas définie dans 10 études (31 %) et la définition est vague dans 4 études. On retrouve 9 définitions des erreurs de prescription, 6 pour les erreurs de dispensation et 6 également pour les erreurs d'administration. La variabilité des définitions limite les possibilités de comparer les différentes études entre elles. Les études sont basées sur la déclaration spontanée des erreurs (10/32), sur une revue des ordonnances (14/32) ou sur l'observation des erreurs d'administration (8/32). Concernant les études basées sur une déclaration spontanée des erreurs, elles sont difficilement comparables en raison de la variabilité des définitions, des dénominateurs utilisés et des lieux d'études également divers (soins intensifs, secteurs spécialisés …). De plus la sous-déclaration connue des erreurs ne permet pas d'obtenir une incidence fiable. Pour les études basées sur une revue des ordonnances, les services sont également divers. Le taux d'erreurs de prescription retrouvé varie de 0,45 à 30,1 erreurs pour 100 prescriptions aux Etats-Unis (Ghaleb et al. 2006). Cette revue de la littérature montre que la revue des prescriptions est la méthode la plus fiable pour déterminer l'incidence des erreurs de prescription. Elle permet un semblant de comparaison entre les études malgré la variabilité des définitions et lieux d'études.

Une recherche bibliographique a été effectuée afin de pouvoir comparer les résultats obtenus à ceux de la littérature. Dix-huit études basées sur des revues de prescription et recensant l'incidence des erreurs de prescription en pédiatrie avec pour dénominateur le nombre de médicaments prescrits ont été trouvées dans la littérature (annexe 2). Ce sont toutes des études prospectives sauf dans deux cas où les études sont rétrospectives (Condren et al. 2014; Machado et al. 2015). Quatre études sont multicentriques : 3 aux Etats-Unis (Cimino et al. 2004; Condren et al. 2014; Kaushal et al. 2001) et 1 au Royaume-Uni (Ghaleb et al. 2010). Le recueil des données est basé sur une revue des prescriptions dans 17 études. Une de ces études (Wang et al. 2007) se base en plus sur les déclarations spontanées des erreurs. La dernière étude est une étude basée sur le recueil des interventions pharmaceutiques

(Fernandez-Llamazares et al. 2012). Un ou plusieurs pharmaciens sont impliqués dans le recueil des données dans 15 études sur 18. Le dénominateur utilisé est le nombre de prescriptions médicamenteuses sauf dans une étude où le dénominateur est le nombre de journées d'hospitalisation pour des raisons de praticité (Booth et al. 2012). Les études incluent une mesure de la sévérité des événements pour 6 d'entre elles (Glanzmann et al. 2015; Fernandez-Llamazares et al. 2012; Condren et al. 2014; Kaushal et al. 2001; Wang et al. 2007; Alagha et al. 2011).

Les résultats de ces études sont peu comparables entre eux en raison de définitions et de méthodologies très variables. Quatre études (Warrick et al. 2011; Pallás et al. 2008; Condren et al. 2014; Burmester et al. 2008) ne donnent pas de définition des erreurs de prescription et deux ne précisent pas les événements inclus comme des erreurs de prescription (Wang et al. 2007; Fernandez-Llamazares et al. 2012). Toutes les études incluent dans leurs catégories les erreurs de dose, les erreurs de fréquence d'administration et les erreurs de voie d'administration ainsi que la prescription illisible et les informations manquantes. En revanche certaines études ne tiennent pas compte des erreurs de décision clinique : mauvais choix de médicament en regard d'une contre-indication, d'une allergie connue … (Pallás et al. 2008; A. Campino et al. 2008; Burmester et al. 2008; Machado et al. 2015). Quelques études incluent également les erreurs concernant les instructions d'administration (Otero et al. 2008; Alagha et al. 2011; Machado et al. 2015; Booth et al. 2012), les erreurs de concentration (Alagha et al. 2011; Booth et al. 2012), les erreurs de débit (Otero et al. 2008; Alagha et al. 2011; Machado et al. 2015; Ghaleb et al. 2010; Booth et al. 2012). L'incidence des erreurs de prescription varient donc de 1,6 % (Potts et al. 2004) à 86,5 % (Alagha et al. 2011)

Les études ont été en majorité réalisées dans un secteur de soins intensifs pédiatriques ou de néonatalogie, exclusivement (10/18) ou en partie (4/18). Les enfants hospitalisés dans ces services sont plus gravement malades et souffrent de pathologies aigües. De plus, ces services sont moins souvent informatisés pour leurs prescriptions que les services de pédiatrie générale. Il est donc possible que l'incidence des erreurs de prescription y soit plus élevée que dans les services de pédiatrie générale. Cela n'est cependant pas retrouvé dans les études qui incluent les deux types de services. Otero ne montre pas de différence significative de l'incidence des erreurs de prescriptions entre les soins intensifs et les secteurs de pédiatrie générale (Otero et al. 2008). Kaushal ne montre pas de différence de l'incidence globale des erreurs entre les deux types d'unités, même si le nombre d'erreurs médicamenteuses avérées et potentielles chez les nouveau-nés est tout de même plus élevé (Kaushal et al. 2001).

La catégorie des prescriptions incomplètes est souvent la plus fréquente. En effet les prescriptions sont totalement ou en partie manuscrites dans 15 études sur 18. L'erreur de dose, surdose ou sous-dose, est la deuxième catégorie d'erreur la plus fréquemment recueillie

suivie de l'erreur de voie d'administration. Les études dont les prescriptions sont informatisées à l'aide d'un logiciel de prescription ne recensent quasiment plus d'erreur du type information manquante ou prescription illisible. Les erreurs de dose y sont donc les plus fréquentes. Si les erreurs de dose sont aussi fréquentes c'est probablement en raison de la nécessité de calculer les doses à partir du poids ou de la surface corporelle. Les erreurs de zéro entrainant des surdoses de l'ordre de 10 à 1000 fois la dose ne sont donc pas rares en pédiatrie et sont directement liées à des erreurs de calcul.

Dix études sont des études de type pré- post-intervention. Elles évaluent l'effet d'une ou plusieurs mesures sur la réduction de l'incidence des erreurs. Deux études évaluent la réduction des erreurs de prescription avec la mise en place de la prescription informatisée. Une réduction de presque moitié est constaté par Warrick et une réduction de 95,9 % est montrée par Potts (Warrick et al. 2011; Potts et al. 2004). Les autres interventions consistent en des programmes d'éducation des médecins aux erreurs médicamenteuses ou aux bonnes pratiques de prescription (Cimino et al. 2004; A. Campino et al. 2008; Pallás et al. 2008; Burmester et al. 2008; Alagha et al. 2011; Otero et al. 2008), à l'amélioration de la structure des ordonnances (Cimino et al. 2004; Burmester et al. 2008; Alagha et al. 2011), à des guides de doses pédiatriques ou des aides au calcul (Cimino et al. 2004; Pallás et al. 2008; Alagha et al. 2011; Booth et al. 2012) et à des interventions pharmaceutiques (Fernandez-Llamazares et al. 2012). Les résultats sur la réduction des erreurs sont variables. L'éducation des médecins sur le sujet des erreurs médicamenteuses a très souvent été étudiée et semble être efficace. La mise en place de tels programmes d'éducation est indispensable pour faire évoluer les mentalités sur la sécurité des soins.

2.3.3 Raisons pour lesquelles les enfants sont une population à risque d'erreur médicamenteuse

Kaushal a montré que la fréquence des erreurs médicamenteuses potentiellement nocives est trois fois plus élevée chez les enfants que chez les adultes (Kaushal et al. 2001). Les raisons sont multiples :

- Plus de calculs sont requis : les médicaments ont des doses variables selon l'âge, le poids et l'indication
- Chez le nouveau-né, les doses sont influencées par l'âge post-natal, l'âge post-conceptionnel ou l'âge gestationnel.
- Le calcul des doses est sujet à des erreurs de calculs et doit prendre en compte les doses maximales adultes.
- Il existe une gamme étendue de doses correctes en fonction de l'indication. Par exemples les doses recommandées d'amoxicilline vont de 20 à 60 mg/kg/prise en fonction de l'indication

- Il y a une large gamme de poids des nouveau-nés aux adolescents
- Certains domaines ou pratiques sont plus à risques comme les perfusions intraveineuses continues ou les chimiothérapies anticancéreuses qui ont une toxicité immédiate et/ou cumulative supérieure aux autres médicaments
- Les médicaments sont fréquemment utilisés en dehors de leur AMM et/ou en l'absence de recommandations de doses précises
- Les formes galéniques et dosages ne sont pas toujours adaptés
- L'absence de communication verbale chez les plus jeunes enfants empêche la prévention de certaines erreurs d'administration (Caldwell et Power 2012)

En résumé, la prise de conscience du problème posé par les erreurs médicales, grâce au rapport « To Err is Human : Building a Safer Health System » de 1999, est relativement récente. La compréhension de cette problématique et de ses enjeux s'est cependant relativement accrue au cours des deux dernières décennies. L'ampleur du phénomène est lui aussi mieux connu. Malgré la variabilité de l'incidence des erreurs médicamenteuses retrouvées dans les différentes études, les enfants sont considérés comme plus à risque de subir un événement indésirable médicamenteux. Kaushal a montré que la fréquence des erreurs médicamenteuses potentiellement nocives est trois fois plus élevée chez les enfants que chez les adultes (Kaushal et al. 2001). Cette différence s'explique en partie par la complexité de la prescription médicamenteuse chez l'enfant avec des doses qui doivent être adaptées au poids ou à la surface corporelle et des formes galéniques qui sont à adapter à l'âge pour faciliter l'observance. Les erreurs de prescription sont les plus fréquentes des erreurs médicamenteuses devant les erreurs d'administration. Elles affectent 7 % des prescriptions, 2 % des journées d'hospitalisation et 50 % des hospitalisations (Lewis et al. 2009). Tout comme les types d'erreurs médicamenteuses chez les enfants peuvent différer de ceux retrouvés chez les adultes, les interventions nécessaires pour les prévenir peuvent être différentes et des solutions efficaces chez les adultes peuvent ne pas convenir à la population pédiatrique. La réduction des erreurs médicamenteuses chez les enfants est donc un défi qui passe par des mesures spécifiques à cette population.

3 Quelles solutions pour une meilleure prescription pour les enfants ?

La prescription chez les enfants est un défi quotidien pour les médecins. Depuis la prise de conscience de l'ampleur du problème des erreurs médicamenteuses qui interviennent majoritairement au stade de la prescription, de nombreuses initiatives ont été prises pour améliorer la prise en charge médicamenteuse des enfants. Tout d'abord au niveau réglementaire, des efforts ont été fait en Europe et dans le monde pour faciliter le développement et l'accès à des médicaments pédiatriques de qualité (sûrs, efficaces et sous une forme adaptée à l'enfant). Ensuite dans les établissements de santé, les systèmes d'information sont de plus en plus présents et permettent de diminuer drastiquement l'incidence de certaines erreurs médicamenteuses. Enfin l'intérêt du pharmacien clinicien dans la réduction des erreurs de prescription bien établi chez les adultes, reste encore peu démontré chez les enfants.

3.1 Initiatives pour de meilleurs médicaments chez les enfants

3.1.1 Le règlement pédiatrique européen

Le renforcement de la réglementation sur l'évaluation des médicaments et des essais cliniques visait à l'origine à protéger les enfants des effets nocifs des médicaments suite aux accidents liés au Thalidomide et au Chloramphénicol. Or les enfants sont les laissés-pour-compte des essais cliniques (50 à 90 % des médicaments pédiatriques n'ont pas été testés et évalués chez l'enfant) et les prescriptions hors AMM en pédiatrie sont fréquentes. Les raisons principales à ce manque d'essais cliniques en pédiatrie sont la difficulté de conduire ces essais cliniques, le nombre relativement faible de patients et la petite taille du marché. Chez les nouveau-nés la situation est un défi encore plus grand en raison de la vulnérabilité et de la taille de cette population. Cependant une amélioration est notable depuis l'entrée en vigueur du règlement pédiatrique européen.

Le règlement pédiatrique européen (n° 1901/2006) est entré en vigueur le 26 janvier 2007. Son objectif est de faciliter le développement et l'accessibilité de médicaments à usage pédiatrique et d'assurer que ces médicaments font l'objet de recherches cliniques de grande qualité. Ce règlement impose aux firmes pharmaceutiques de déposer auprès du Comité Européen Pédiatrique (PDCO) un plan d'investigation pédiatrique (PIP). Ce comité est composé de membres du Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) de l'EMA, de représentants de chaque état membre, des professionnels de santé et des associations de patients. Il se charge de déterminer les essais devant être réalisés dans le cadre d'un PIP. Il est également responsable de la coordination des activités relatives aux médicaments pédiatriques.

Les PIP sont des documents produits par les firmes pharmaceutiques décrivant l'ensemble des mesures pharmaceutiques, précliniques et cliniques à réaliser pour le développement des produits à destination de la population pédiatrique. Ces PIP sont obligatoires avant toute nouvelle demande d'AMM, pour toute modification d'AMM concernant une nouvelle indication, une nouvelle forme ou une nouvelle voie d'administration. Il revient au PDCO d'accorder un report pour la mise en place d'un PIP dans l'attente que la preuve de l'efficacité et de la sécurité ait été faite chez l'adulte ou une dérogation si le développement en pédiatrie n'est pas nécessaire (comme pour certaines pathologies qui n'affectent que la population adultes). En contrepartie, les industriels bénéficient de mesures de protection accrues.

Ce règlement contient également d'autres mesures. La réalisation d'études sur l'utilisation des médicaments chez les enfants dans les pays membres a permis de dresser un inventaire des besoins thérapeutiques chez les enfants non couverts par une AMM. La mise en place d'un réseau européen pour la recherche pédiatrique (European Network for Paediatric Research) chargé de coordonner les réseaux nationaux, d'éviter les essais inutiles et de développer les compétences, ainsi que le développement de bases de données sur les essais et les médicaments pédiatriques permettant l'accès du public aux informations.

Le rapport à 10 ans du Règlement Pédiatrique Européen datant d'octobre 2016 montre des résultats encourageants. Depuis la mise en application du dispositif, de 2007 à 2015, 238 nouveaux médicaments pour une utilisation chez les enfants et 39 nouvelles formes pharmaceutiques adaptées à l'enfant ont été autorisés chez l'enfant. L'augmentation du nombre de médicaments disponibles pour les enfants est illustrée par une comparaison entre le nombre de médicaments autorisés chez les enfants 3 ans avant le règlement et sur les 3 années les plus récentes (de 2012 à 2014). Les années après l'entrée en vigueur du règlement ont été choisies afin d'en démontrer l'impact qui n'était pas attendu immédiatement car le développement de médicament est un processus long. Le nombre de nouveaux médicaments ou indications autorisés dans la deuxième période a plus que doublé : 68 *versus* 31 (Figure 12) (European Medicines Agency 2016).

Le règlement prévoit le dépôt par les firmes de toute donnée pédiatrique disponible sur les médicaments avec AMM. Les données recueillies par les autorités européennes ou nationales ont permis de mettre à jour les informations sur les produits concernés. Le rapport fait état de 140 mises à jour des informations produit et de 16 nouvelles indications pédiatriques dont certaines couvrent un secteur où aucun médicament n'était autorisé chez l'enfant (European Medicines Agency 2016).

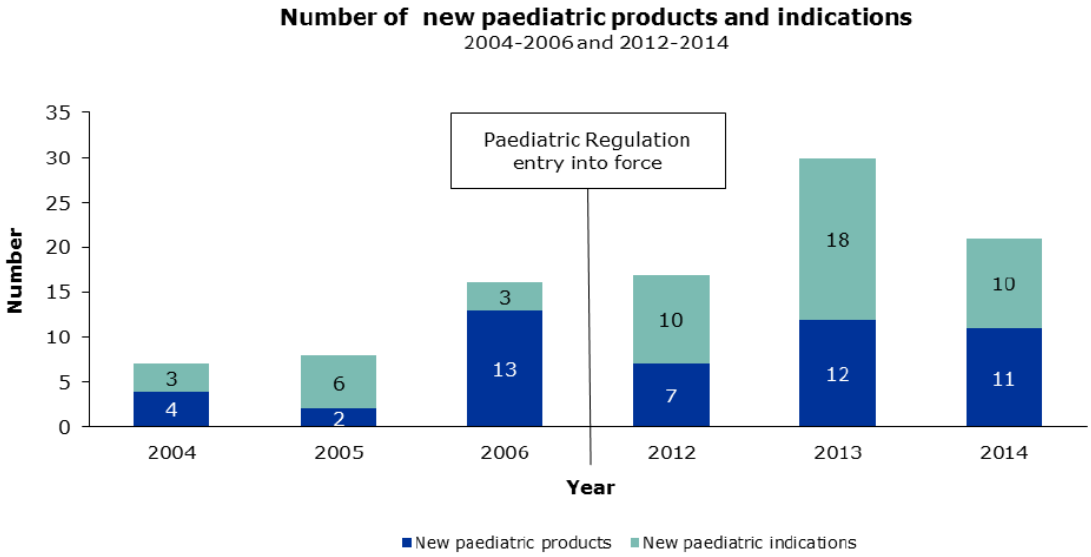


Figure 12 : Nombre de médicaments ayant reçu une AMM pédiatrique de 2004 à 2006 et de 2012 à 2014 d'après l'Agence Européenne du médicament (European Medicines Agency 2016)

De plus ce rapport dresse un premier bilan de l'amélioration de la recherche pédiatrique. Les approches par extrapolation, modélisation et simulation sont une part croissante du développement des médicaments en pédiatrie. Elles permettent d'optimiser les données disponibles et de diminuer le nombre d'études cliniques nécessaires chez les enfants. Cependant les études cliniques chez les enfants sont essentielles pour le développement de médicaments pédiatriques dans la majorité des cas. Les essais cliniques pédiatriques inclus dans un PIP représentent aujourd'hui environ 30 % des essais cliniques pédiatriques (essai incluant au moins un participant de moins de 18 ans). D'une manière plus globale, le pourcentage d'essais cliniques pédiatriques est passé de 9,3 % en 2006 à 11,5 % en 2015 (Figure 13). Le nombre de nouveau-nés inclus dans les essais cliniques a, quant à lui, augmenté plus de 25 fois entre les périodes 2007- 2009 et 2013 – 2015 (European Medicines Agency 2016).

Bien que le Règlement pédiatrique contienne un système d'obligations et de récompenses qui a prouvé son efficacité au travers du nombre de PIP accordés, d'essais cliniques pédiatriques et de nouveaux médicaments pour les enfants, les incitations seules ne sont pas suffisantes. En effet, seuls deux PUMA (Paediatric Use Marketing Authorisation) ont été autorisés depuis l'entrée en vigueur du règlement. Les PUMA visent les médicaments qui ne sont plus couverts par un brevet et permettent d'obtenir une protection des données d'une durée de 8 ans et une exclusivité du marché de 10 ans pour les formes pédiatriques. Autre bémol, parmi tous les médicaments anti-cancéreux, seuls 14 proposaient un PIP dans les cancers spécifiques de l'enfant.

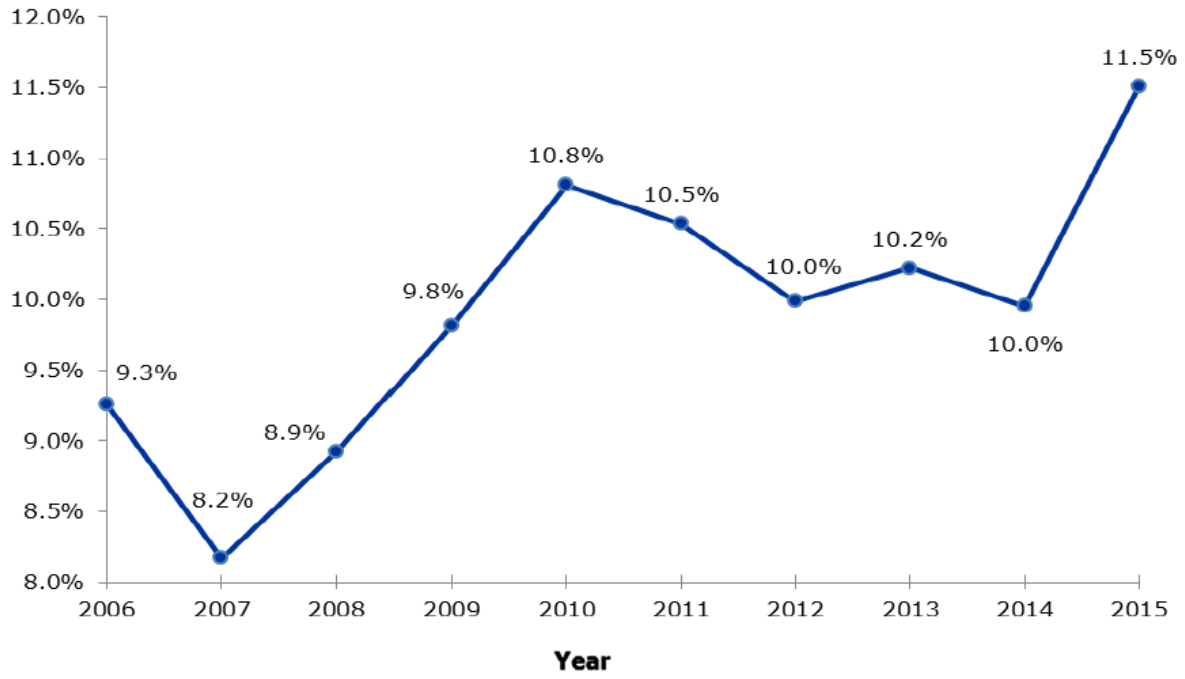


Figure 13 : Pourcentage d'essais cliniques pédiatriques d'après l'Agence Européenne du médicament (European Medicines Agency 2016)

Les nouveau-nés restent une population négligée où de nombreux besoins ne sont pas couverts. Ainsi même si 26 % des PIP acceptés incluent des études chez les nouveau-nés, elles sont souvent reportées dans l'attente de résultats des catégories d'âge supérieures. Ces reports peuvent conduire à la poursuite de l'utilisation hors AMM dans cette population.

L'EMA collabore avec la FDA (Food and Drug Administration) et les autorités japonaise, canadienne et australienne dans le but de développer de meilleurs médicaments pour les enfants. Elle est également engagée dans un partenariat avec l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) et son programme « Better Medicines for Children ».

3.1.2 Autres initiatives à travers le monde

A travers le monde, d'autres initiatives ont précédé ou suivi la mise en place du règlement pédiatrique européen.

Aux Etats-Unis, un programme visant à améliorer les connaissances sur l'utilisation pédiatrique des médicaments a été mis en place dès 1994. La FDA demandait à tous les industriels du médicament d'examiner les données disponibles sur une utilisation pédiatrique afin de les inclure, si elles étaient suffisantes, dans les notices d'informations. Ce programme, qui n'incluait pas d'obligation de mener des études en cas d'insuffisance des données, a été un échec. Mais 10 ans avant le règlement pédiatrique Européen, les Etats-Unis ont lancé un programme d'incitation à la réalisation d'études pédiatriques. Cette législation se compose de deux parties : le Pediatric Rule et le programme d'incitation pour l'exclusivité pédiatrique. Le Pediatric Rule oblige les industriels à inclure des évaluations de l'utilisation pédiatrique pour

toute demande d'autorisation pour une nouvelle molécule, indication, dosage, posologie ou voie d'administration. Quelques années plus tard, en 2002, le Best Pharmaceuticals for Children Act (BPCA) entre en vigueur. Il amende le programme d'incitation et crée de nouveaux mécanismes de financement pour les études que les industriels refusent de mener. Le BPCA permet à la FDA d'envoyer des requêtes écrites aux laboratoires pharmaceutiques pour qu'ils mènent des études en pédiatrie en échange de 6 mois de prolongation de leur exclusivité. En 2003, le Pediatric Research Equity Act (PREA) reprend une grande partie des dispositions du Pediatric Rule. Le bilan de ces programmes est positif puisque, depuis 1997, de nouvelles informations sur l'utilisation pédiatrique sont disponibles pour 600 produits. Comme au niveau Européen, l'évaluation des médicaments chez les nouveau-nés reste un problème même si depuis 2012, toutes les requêtes écrites dans le cadre du BPCA incluent des demandes d'études pédiatriques. Malgré ces programmes, l'évaluation des médicaments dans les cancers de l'enfant pose encore également problème mais des amendements de ces deux textes (BPCA et PREA) doivent être faits pour améliorer la situation. La FDA travaille en étroite collaboration avec l'EMA pour mettre en place des protocoles communs d'études cliniques. L'EMA fait par ailleurs partie avec les Etats-Unis, le Japon, le Canada et l'Australie du « Pediatric cluster ». Ce groupe échange au sujet de la réglementation du développement des médicaments pédiatriques et il a tenu 119 réunions depuis 2007 (Califf 2016).

Par ailleurs, l'EMA est en partenariat avec l'Organisation Mondiale de la Santé et son projet « Better Medicines for Children ». L'objectif de ce projet est d'améliorer l'accès aux médicaments pédiatriques essentiels en résolvant les problèmes de disponibilité, de sécurité, d'efficacité et de prix. L'EMA siège également au Paediatric Medicines Regulators' Network (PmRN) de l'OMS, réseau visant à fournir un forum de discussion et à faciliter la collaboration autour des considérations réglementaires relatives aux médicaments pédiatriques.

3.2 Les logiciels d'aide à la prescription en pédiatrie

Les logiciels d'aide à la prescription incluant un système d'aide à la décision clinique aident à réduire le taux d'erreurs de prescription et même le taux de mortalité s'ils sont bien conçus et bien implantés. Leur implantation peut également avoir des conséquences inattendues : introduction de nouveaux défis et de nouvelles erreurs de prescription. Et parce que prescrire un médicament à un enfant est différent de prescrire à un adulte, on peut suspecter que les logiciels nécessitent des caractéristiques spécifiques pour la prescription pédiatrique et que de tels systèmes introduisent des erreurs différentes de celles des logiciels utilisés dans un environnement adulte.

3.2.1 Qu’est-ce qu’un logiciel d’aide à la prescription ?

Un logiciel d’aide à la prescription (LAP) est un outil informatique servant à élaborer des prescriptions médicales (CPOE : Computer Physician Oder Entry) (Haute Autorité de Santé 2017). Ils peuvent ou non inclure un système d’aide à la décision clinique pouvant inclure :

- Vérification des allergies médicamenteuses,
- Analyse des contre-indications,
- Evaluation des interactions médicamenteuses,
- Détection des redondances,
- Alerte sur les dépassements de posologie,
- Information sur le bon usage des médicaments.

Ces outils permettent de sécuriser la prescription. Certains LAP permettent également d’enregistrer des protocoles thérapeutiques afin de faciliter la prescription.

En France, la loi n°2011-2012 du 29 décembre 2011 (relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé) rend la certification des LAP obligatoire depuis le 1er janvier 2015 dans le but de garantir la conformité des logiciels à des exigences minimales en termes de sécurité, de conformité et d'efficience de la prescription.

3.2.2 Avantages des logiciels d’aide à la prescription

Les logiciels d’aide à la prescription sont un atout pour la sécurisation du circuit du médicament puisqu’ils permettent de faire disparaitre un certain nombre de dysfonctionnements : ils font disparaitre le problème de la lisibilité des prescriptions et permettent d’avoir des prescriptions plus complètes car les informations réglementaires nécessaires sont rendues obligatoires par le logiciel. Dans les études où la prescription est manuscrite, les prescriptions incomplètes et/ou illisibles représentent une part importante des erreurs de prescriptions recueillies Ainsi dans une étude de Ghaleb réalisée dans 5 hôpitaux pédiatriques londoniens, les prescriptions incomplètes et illisibles représentent respectivement 41,2 % et 3,6 % des erreurs de prescription (Ghaleb et al. 2010). L’implantation d’un LAP permettrait donc de faire disparaitre quasiment la moitié des erreurs de prescription. En cas d’association du LAP avec l’informatisation du plan de soins, l’étape de retranscription par l’infirmier disparait évitant ainsi les erreurs de recopiage.

Les logiciels d’aide à la prescription ont prouvé (chez les adultes) leur capacité à réduire les erreurs médicamenteuses. Ainsi Bates a montré dans une première étude qu’un LAP permet de diminuer les erreurs médicamenteuses graves de 55 % (soit de 10,7 / 1000 journées d’hospitalisation à 4,86 / 1000 journées d’hospitalisation) et dans une seconde une diminution de 81 % des erreurs médicamenteuses. Les LAP semblent également diminuer le taux des événements indésirables médicamenteux (EIM) puisque le taux d’EIM potentiels non

interceptés diminue de 84 % avec un LAP dans la première étude de Bates et de 86 % dans la seconde (Bates et al. 1998, 1999). Cependant le taux d'EIM évitable ne diminue pas de manière statistiquement significative (17 % de diminution ; p = 0,37) dans la première étude de Bates, peut-être en raison d'un manque de puissance (Bates et al. 1998, 1999). Mais la diminution est significative dans la seconde : diminution du taux d'événements indésirables médicamenteux de 14,7 à 9,6 pour 1000 journées d'hospitalisation et du nombre d'événements indésirables médicamenteux évitables de 5 à 2 (Bates et al. 1999). Une étude de Longhurst a réussi à montrer une diminution significative de la mortalité de 20 % (p = 0,03) après l'implantation d'un LAP (Longhurst et al. 2010). Dans sa revue de la littérature sur les effets des LAP sur la sécurité des soins, Kaushal recense 3 autres études montrant toutes une amélioration (Kaushal, Shojania, et Bates 2003). Overhage montre une diminution des omissions de 25 % grâce aux rappels sur les prescriptions corollaires intégrés dans le logiciel (Overhage et al. 1997). Teich démontre une amélioration sur 5 pratiques de prescription grâce au LAP (Teich et al. 2000). Enfin Chertow retrouve une diminution de 13 % des doses inappropriées et de 24 % des fréquences inappropriées pour les médicaments néphrotoxiques chez les patients insuffisants rénaux (Chertow et al. 2001).

L'implantation d'un LAP est également intéressante pour l'hôpital puisqu'il permet de réduire la durée de séjour et certains coûts hospitaliers. Selon Tierney, l'implantation d'un LAP dans un service hospitalier permettrait de réduire la durée moyenne de séjour de 0,89 jour et les coûts de 12,7 % (Tierney et al. 1993). Ce résultat est cependant à mettre en regard du coût d'achat et de gestion du LAP. Les avantages des LAP sont récapitulés dans le tableau VIII. Les avantages sont nombreux et l'intérêt des LAP est réel mais les conséquences inattendues qu'ils génèrent le sont tout autant.

Tableau VIII : Avantages des logiciels d'aide à la prescription d'après Koppel (Koppel et al. 2005)

Pas de problèmes de lisibilité de l'écriture manuscrite
Plus rapide pour communiquer avec la pharmacie
Moins sujets à une erreur associée à des noms de médicaments similaires
Intégration plus facile dans les dossiers médicaux et les systèmes d'aide à la décision
Facilement relié à des systèmes d'alerte sur les interactions médicamenteuses
Augmentation de la probabilité d'identifier le médecin prescripteur
Possibilité de liaison avec le système de declaration des événements indésirables
Evite les erreurs de virgule (0 après la virgule …)
Possibilité de formation
Disponible immédiatement pour des analyses de données
Revendique générer des économies
Avec une connexion internet, les logiciels d'aide à la prescription peuvent : - Être reliés à des algorithmes permettant d'améliorer le bon usage des medicaments - Réduire les choix incorrects - Réduire les prescriptions abusives

3.2.3 Limites des logiciels d'aide à la prescription

Le premier à s'être intéressé spécifiquement aux erreurs induites par l'informatisation du circuit du médicament est Koppel. Son étude est basée sur un questionnaire à destination des médecins et des infirmières ainsi que sur des entretiens individuels et de groupe avec les différents utilisateurs des LAP (médecins, pharmaciens, infirmiers …), l'observation de médecins et d'infirmiers dans leur travail et des interviews d'experts du domaine. Elle a permis d'identifier 22 types d'erreurs induites par l'informatisation classées en deux catégories :

- Les défauts d'interaction humain-machine qui comprennent les erreurs de sélection de patient ou de médicament, la perte de temps et de données en cas de dysfonctionnement du système, les erreurs liées à la reprise des médicaments en post-chirurgie…
- Les erreurs d'informations générées par la fragmentation des données et l'impossibilité d'interfacer les différents logiciels du système d'information hospitalier : défaut de renouvellement des antibiotiques, redondance, défaut d'arrêt d'un médicament lié à un examen en cas d'annulation, erreurs de diluant lié à l'obligation d'en saisir un lors de la prescription … (Koppel et al. 2005)

Une étude française de Vialle a cherché à catégoriser les erreurs médicamenteuses induites par l'informatisation. Sur les 2828 interventions pharmaceutiques réalisées au cours de l'étude, 1016 étaient consécutives à des erreurs induites par l'informatisation (35,9 %). Les erreurs les plus fréquentes sont les erreurs de posologie et concentration, les erreurs de dose, les erreurs d'omission et les erreurs de médicaments (Vialle et al. 2011). A titre d'illustration, le tableau IX reprend les différentes problématiques et erreurs médicamenteuses recensées assorties d'un exemple.

Tableau IX : Illustration des erreurs ou problèmes liés à l'informatisation des prescriptions ; PCA : Patient Control Analgesia

Erreur médicamenteuse ou problème constaté	Illustration
Erreur d'identification de patient	Sélection de la mauvaise ligne de patient par « dérapage de souris »
Erreur de sélection de médicament	Amoxicilline 500 mg gélule à la place d'Amoxicilline / Acide clavulanique 500 / 62,5 mg comprimé
Erreur de dosage de médicament	Josacine® 500 mg/5 mL suspension buvable au lieu de Josacine® 125 mg/5 mL suspension buvable
Erreur de forme galénique du médicament	Prescription de Dafalgan® 150 mg suppositoire au lieu de Dafalgan® 150 mg sachet
Erreur d'unité de prescription	Amoxcilline 500 mg injectable, 300 g toutes les 8 heures au lieu de 300 mg toutes les 8 heures
Erreur de fréquence des prises	Méthotrexate 2,5 mg, 1 comprimé tous les jours au lieu de 1 comprimé toutes les semaines
Erreur de moment de prise	Stilnox® 10 mg comprimé, 1 comprimé soir au lieu de 1 comprimé au coucher
Erreur de quantité de médicament prescrite	Morphine 10 mg/mL injectable, 100 mg avant le pansement au lieu de 10 mg
Erreur de mode d'emploi d'un médicament destiné à la voie *per os*	L-thyroxine 150 µg/mL 6 gouttes au milieu du repas au lieu de à jeun
Erreur de mode d'emploi d'un médicament destiné à la voie parentérale	Confusion entre perfusion continue et discontinue
Omission d'arrêt de traitement	Lors d'un relai *per os*
Omission de reconduction de traitement	Pour une prescription initiale d'antibiothérapie de 72 heures
Redondance de prescription	Deux lignes de prescription de Doliprane 500 mg sachet, 1 sachet matin midi et soir
Défaut de prescription	Traitement personnel non prescrit
Excès de prescription	Ne pas supprimer une ligne faisant partie d'un protocole
Mésusage de la prescription conditionnelle	Renseigner « administrer à 19 h » au lieu de sélectionner la bonne heure d'administration
Omission du bouton « tout de suite » ou de la prescription « *a posteriori* »	Doliprane 2,4% suspension buvable 1 dose-kg matin midi soir initié à 9 h et qui ne débutera qu'à 12h
Informatisation des perfusions à débit variable	PCA de morphine, immunoglobuline intraveineuse

Charpiat a publié en 2012 une revue de la littérature présentant des données quantitatives relatives aux risques d'erreurs générés par l'outil informatique et/ou l'emploi de ses

fonctionnalités de manière inappropriée. Cette étude montre que le pourcentage d'interventions pharmaceutiques attribuées à l'informatique s'étend de 5,1 à 35 %. Ce pourcentage est très variable d'un logiciel à l'autre (Bedouch et al. 2012). Il peut même varier du simple au double (Bouchand et al. 2007).

L'informatisation des prescriptions n'est pas remise en cause. Elle offre de nombreux avantages. Cependant il est nécessaire de prendre en compte les erreurs que l'informatisation peut engendrer afin de mieux les prévenir.

3.2.4 Utilisation des logiciels d'aide à la prescription chez les enfants

La prescription aux enfants diffère de la prescription aux adultes pour de multiples raisons.

En 2009, Van Rosse a effectué une revue de la littérature dans l'objectif d'évaluer les effets des logiciels d'aide à la prescription en pédiatrie et aux soins intensifs (adultes et enfants) en termes d'erreur médicamenteuses, d'événements indésirables et de mortalité. Douze études ont été incluses dans cette revue. Les définitions des erreurs médicamenteuses et des événements indésirables sont variables comme souvent dans les études. Les durées d'études sont diverses et certaines études n'incluent pas la période suivant l'implantation du logiciel en raison de la courbe d'apprentissage (7 études/12). Quatre études concernent les soins intensifs adultes et 8 la pédiatrie (4 études pour les soins intensifs pédiatriques et néonataux, 3 pour les secteurs de pédiatrie générale et 1 associant les deux) (van Rosse et al. 2009).

Concernant la population pédiatrique, 5 études s'intéressent aux erreurs médicamenteuses et aux événements indésirables et 3 à la mortalité. Les résultats de 3 études montrent un effet bénéfique statistiquement significatif sur les erreurs médicamenteuses et les événements indésirables ; 1 montre un effet bénéfique mais sans atteindre le seuil de significativité statistique et 1 montre une diminution des erreurs et des événements indésirables mais une augmentation du nombre d'événements indésirables potentiels. Pour la mortalité, deux études montrent une diminution de la mortalité (statistiquement significative pour une seule) et une augmentation de la mortalité dans la troisième étude. Une méta analyse a été réalisée sur les résultats des études incluses. Elle montre une diminution significative des erreurs médicamenteuses, une diminution non significative des événements indésirables et une absence d'influence sur la mortalité (van Rosse et al. 2009).

Cette revue montre l'importance de l'implantation d'un LAP pour réduire les erreurs médicamenteuses. Mais le bénéfice clinique réel reste à établir. La diminution des événements indésirables est en effet hétérogène et non significative. Une implantation sans formation préalable des utilisateurs et sans soutien après l'implantation semble entrainer des résultats défavorables. L'auteur souligne également l'impact très positif des LAP sur la structure et la

lisibilité de l'ordonnance, ainsi qu'une amélioration de la communication entre les médecins, les pharmaciens et les infirmiers.

Cette revue de la littérature ne s'intéresse pas du tout aux problèmes des erreurs induites par l'informatisation alors qu'ils peuvent représenter jusqu'à 35 % des interventions pharmaceutiques réalisées en routine chez les adultes (Charpiat et al. 2012).

Les LAP destinées à la pédiatrie nécessitent des fonctionnalités particulières. Ils doivent permettre la prescription en fonction du poids ou de la surface corporelle avec si possible un calcul automatique de la dose. Mais les doses calculées nécessitent souvent d'être arrondies en fonction du dosage ou de la concentration du médicament pour que la dose prescrite corresponde à une dose que l'infirmier puisse réellement administrer. Mais que se passe-t-il si la dose n'est pas arrondie et que l'administration n'est pas possible sans changer la dose ? Cela ouvre un débat philosophique et réglementaire sur les variations permises autour des instructions prescrites par le médecin. Deux exemples pour illustrer ce problème :

- L'ordonnance de Sarah comporte une solution injectable de paracétamol 100 mg / 10 mL à la dose de 250 mg toutes les 6 h par voie intraveineuse sur 15 minutes si douleur
    - L'infirmier doit-il administrer 25 mL de paracétamol 500 mg / 50 mL puisque le médicament est disponible dans le service ?
      Est-ce pratique, raisonnable et de bon sens ? Est-ce légal ?
- L'ordonnance de Martin comporte Gardenal® (phénobarbital) 10 mg comprimé à la dose de 60 mg par jour par voie orale
    - L'infirmier doit-il administrer 60 gouttes de Kaneuron® (phénobarbital) 5,4 % solution buvable parce que ce dosage est disponible dans le service ? Est-ce pratique, raisonnable et de bon sens ? Est-ce légal ?

Ces deux situations sont différentes parce que le phénobarbital est un médicament à marge thérapeutique étroite et que la solution buvable contient de l'alcool (Caldwell et Power 2012).

Les logiciels de prescription ne sont actuellement pas capables d'arrondir automatiquement les doses mais une étude s'est penchée sur cette question (Johnson et al. 2011). Dans le futur les logiciels devraient être capables d'arrondir la dose automatiquement et de proposer automatiquement la forme galénique la plus adaptée à l'âge et au poids du patient. Mais des recherches sont encore nécessaires pour optimiser les LAP avec des supports de décision clinique adaptés à la pédiatrie.

3.3 Le rôle du pharmacien clinicien

3.3.1 Qu'est-ce que la pharmacie clinique ?

La pharmacie clinique est née dès les années 1960 aux Etats-Unis où les premiers pharmaciens ont commencé à s'implanter dans les services cliniques suite à des affaires d'iatrogénie médicamenteuse. La première définition en a été donnée par Walton : « La pharmacie clinique est l'utilisation optimale du jugement et des connaissances pharmaceutiques et biomédicales du pharmacien dans le but d'améliorer l'efficacité, la sécurité, l'économie et la précision selon lesquelles les médicaments doivent être utilisés dans le traitement des patients ». L'arrivée de cette discipline en France est beaucoup plus récente puisque la Société Française de Pharmacie Clinique (SFPC) n'a été créée qu'en 1983 et ce n'est que dans les années 2000 que la présence de pharmaciens dans les unités de soins a commencé à se développer. La SFPC a actualisé sa définition de la pharmacie clinique en 2016 : « La pharmacie clinique est une discipline de santé centrée sur le patient dont l'exercice a pour objectif d'optimiser la prise en charge thérapeutique, à chaque étape du parcours de soins. Pour cela, les actes de pharmacie clinique contribuent à la sécurisation, à la pertinence et à l'efficience du recours aux produits de santé. Le pharmacien exerce en collaboration avec les autres professionnels impliqués, le patient et ses aidants. ». L'objectif de la pharmacie clinique est double : optimiser le traitement du patient et prévenir le risque iatrogène. Les activités recouvertes par la pharmacie clinique sont variées.

3.3.2 Les activités de pharmacie clinique

Les activités de pharmacie clinique comprennent : l'analyse pharmaceutique de l'ordonnance, la réalisation d'historiques médicamenteux et la conciliation, les conseils au patient et éducation thérapeutique, l'information des professionnels de santé et des patients sur le bon usage des médicaments.

3.3.2.1 L'analyse pharmaceutique de l'ordonnance

Selon la SFPC, l'analyse pharmaceutique est « une expertise structurée et continue des thérapeutiques du patient, de leurs modalités d'utilisation et des connaissances et pratiques du patient ». L'objectif de cette pratique est d'optimiser l'efficacité et la sécurité des thérapeutiques, de minimiser les coûts et de garantir une pharmacoadhérence optimale (Société Française de Pharmacie Clinique 2012a). Pour réaliser cette analyse, le pharmacien doit avoir accès aux éléments cliniques du dossier patient (motif d'hospitalisation, anamnèse, examen clinique, bilans biologiques). Il doit également connaitre les recommandations de pratiques cliniques afin de pouvoir les comparer à la thérapeutique en cours. Au cours de l'analyse, le pharmacien va s'assurer que le choix du médicament est en adéquation avec les

recommandations, vérifier les posologies et les interactions. Le pharmacien va également relever les problèmes liés à la sécurité et à l'efficacité du traitement afin de les corriger et prévenir l'apparition de nouveaux problèmes en s'assurant que les examens complémentaires nécessaires sont programmés. Calop résume cette démarche de validation pharmaceutique grâce à un algorithme simplifié (figure 14). Il existe 3 niveaux d'analyse pharmaceutique (tableau X). La SFPC recommande une prise en charge en suivi pharmaceutique (niveau 3) de tous les patients (Société Française de Pharmacie Clinique 2012b).

Tableau X : Niveaux d'analyse pharmaceutique d'après la SFPC

Type	Contexte	Contenu	Eléments requis
Analyse niveau **1**: **Revue de prescription**	**Patient connu, sans point d'intérêt clinique nouveau**	**Choix et disponibilité des produits de santé, posologies, contre-indications et interactions principales.**	Ensemble des prescriptions, renseignements de base sur le patient
Analyse niveau **2**: **Revue des thérapeutiques**	Patient connu, **situation en évolution**	Choix et disponibilité des produits de santé, posologies, contre-indications et interactions principales. **Adaptations posologiques, liens avec résultats biologiques, évènements traceurs.**	Ensemble des prescriptions, renseignements patient, **données biologiques**.
Analyse niveau **3**: **Suivi pharmaceutique**	**Nouvelle admission d'un patient, évolution en cours et issues non établies**	Choix et disponibilité des produits de santé, posologies, contre-indications et interactions principales. Adaptations posologiques, liens avec résultats biologiques, évènements traceurs. **Respect des objectifs thérapeutiques, monitorage thérapeutique, observance. Liens avec conciliation, conseil et éducation thérapeutique.**	Ensemble des prescriptions, renseignements et dossier patient, données biologiques, **historique médicamenteux, objectifs thérapeutiques.**

L'analyse pharmaceutique va permettre l'identification des problèmes liés à la thérapeutique (drug-related problem chez les anglo-saxons). Le Pharmaceutical Care Network Europe les a définis lors d'une conférence en 1999 comme : « tout événement ou circonstance impliquant un traitement médicamenteux qui interfère ou pourrait interférer avec les objectifs thérapeutiques établis pour le patient » (Pharmaceutical Care Network Europe 2017). Le pharmacien va faire une intervention pharmaceutique pour chaque problème relevé. Une intervention peut se définir comme un changement dans la pharmacothérapie initiée par le pharmacien. Une classification validée a été établie par un groupe de travail de la SFPC. Elle classe les problèmes liés à la thérapeutique en 10 catégories (Annexe 3) et les interventions pharmaceutiques en 7 catégories (Annexe 4) (Allenet et al. 2006). Les interventions pharmaceutiques sont transmises par téléphone, par fax ou directement via le logiciel de prescription informatisé le cas échéant. Par la suite, une échelle permettant d'évaluer la pertinence des interventions pharmaceutiques a été développée afin de permettre la démonstration de la valeur ajoutée du pharmacien clinicien. A la différence d'autres échelles qui se concentrent uniquement sur l'évaluation de l'impact clinique de l'intervention, l'échelle CLEO comporte trois dimensions indépendantes : clinique, économique et organisationnelle (Annexe 5).

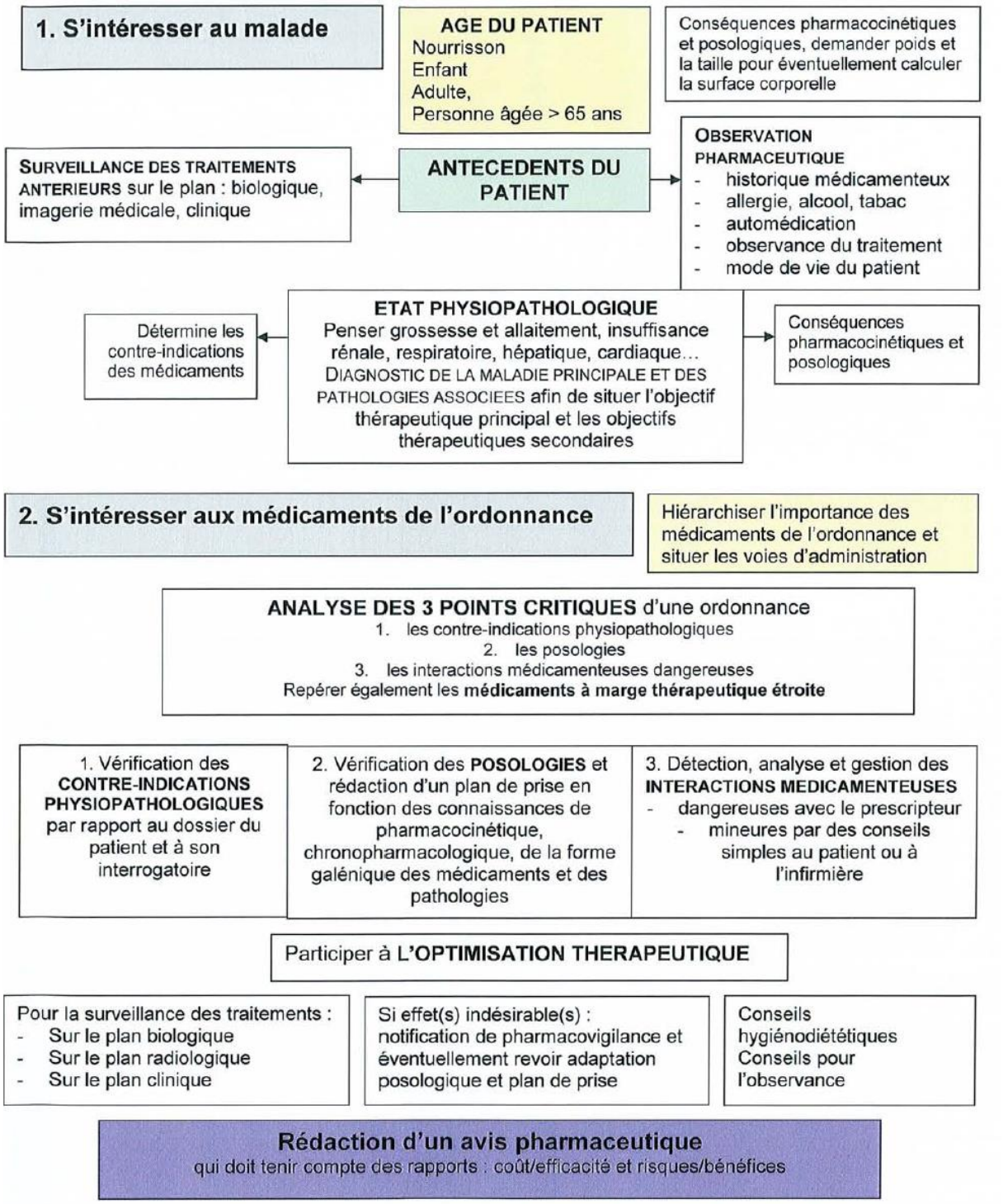


Figure 14 : Algorithme simplifié de validation pharmaceutique d'après Calop (Calop et Brion 2008)

Un certain nombre des problèmes liés à la thérapeutique faisant l'objet d'une intervention pharmaceutique sont des erreurs de prescription. L'analyse pharmaceutique de l'ordonnance permet donc de réduire le risque iatrogène.

3.3.2.2 Conseil et éducation du patient

La présence dans l'unité de soins permet au pharmacien de dialoguer avec le patient, de lui apporter son expertise sur le médicament pour lui permettre d'être acteur de son traitement. L'intervention du pharmacien est complémentaire de l'action des médecins et de l'équipe soignante. A la sortie d'hospitalisation, le pharmacien peut délivrer au patient tous les conseils nécessaires sur sa pharmacothérapie : quels sont les nouveaux médicaments, à quoi servent-ils et comment les prendre, quels en sont les effets indésirables et comment les gérer, des médicaments ont-ils été arrêté et pourquoi.

Dans certaines pathologies chroniques, le pharmacien peut également participer à des programmes d'ETP (éducation thérapeutique du patient).

3.3.2.3 La réalisation d'historiques médicamenteux et d'observations pharmaceutiques

Tout patient qui rentre à l'hôpital et qui suivait un traitement médicamenteux avant son hospitalisation doit en bénéficier. L'historique médicamenteux est un préalable indispensable à la prescription médicamenteuse. Il peut être réalisé par tous les professionnels de santé (médecin, pharmacien, préparateur en pharmacie, infirmier…). La réalisation d'historiques médicamenteux est une activité qui peut être prise en charge par le pharmacien clinicien du service. Le but est de répondre à la question suivante : est-ce que le patient est hospitalisé à cause de ses médicaments et/ou de sa façon de les prendre ? Il s'agit de comprendre la relation du patient à ses médicaments avant son hospitalisation. Cela implique de s'intéresser aux prescriptions médicamenteuses, aux médicaments pris mais non prescrits (automédication) mais également au patient : quelles sont ses attentes, croyances, représentations, habitudes, mode et rythme de vie, motivation à se soigner, degré d'autonomie, prise en charge financière, niveau socio-culturel, connaissance du traitement et de sa gestion, degré d'observance, état cognitif, effets (positifs ou indésirables) ressentis… (Calop, Bedouch, et Allenet 2013). Les problèmes liés au patient (observance…) et aux traitements (effets indésirables mal tolérés, formes galéniques non adaptées…) ainsi que leurs causes doivent être identifiés et des solutions doivent être proposées au médecin et à l'équipe en charge du patient.

La Haute Autorité de Santé (HAS) a publié en décembre 2016 en annexe du guide sur la mise en place de la conciliation médicamenteuse un document intitulé « Guide d'entretien du patient à l'admission en établissement de santé pour l'obtention du bilan médicamenteux optimisé » afin d'optimiser ce temps d'échange avec le patient (Haute Autorité de Santé 2016). Les informations recueillies lors de l'entretien devront être confortées par les autres sources disponibles (ordonnances, lettre du médecin, appels au médecin, au pharmacien d'officine…).

La réalisation d'historiques médicamenteux est un premier pas vers la mise en place du processus de conciliation médicamenteuse où le pharmacien clinicien est souvent fortement impliqué.

La conciliation médicamenteuse est une activité de pharmacie clinique qui se définit comme un « processus formalisé qui prend en compte, lors d'une nouvelle prescription, tous les médicaments pris et à prendre par le patient. Elle associe le patient et repose sur le partage d'informations et sur une coordination pluri professionnelle. Elle prévient ou corrige les erreurs médicamenteuses en favorisant la transmission d'informations complètes et exactes sur les médicaments du patient, entre professionnels de santé aux points de transition que sont l'admission, la sortie et les transferts. ». Un guide publié en décembre 2016 explique comment la mettre en œuvre dans les établissements de santé (Haute Autorité de Santé 2016). La conciliation médicamenteuse est un processus de 4 séquences : recueillir les informations, synthétiser les informations, valider le bilan médicamenteux, partager et exploiter le bilan médicamenteux. Elle peut être rétroactive (le patient a déjà fait l'objet d'une prescription hospitalière) ou proactive (le patient n'a pas encore de prescription). La figure 15 en résume les différentes étapes.

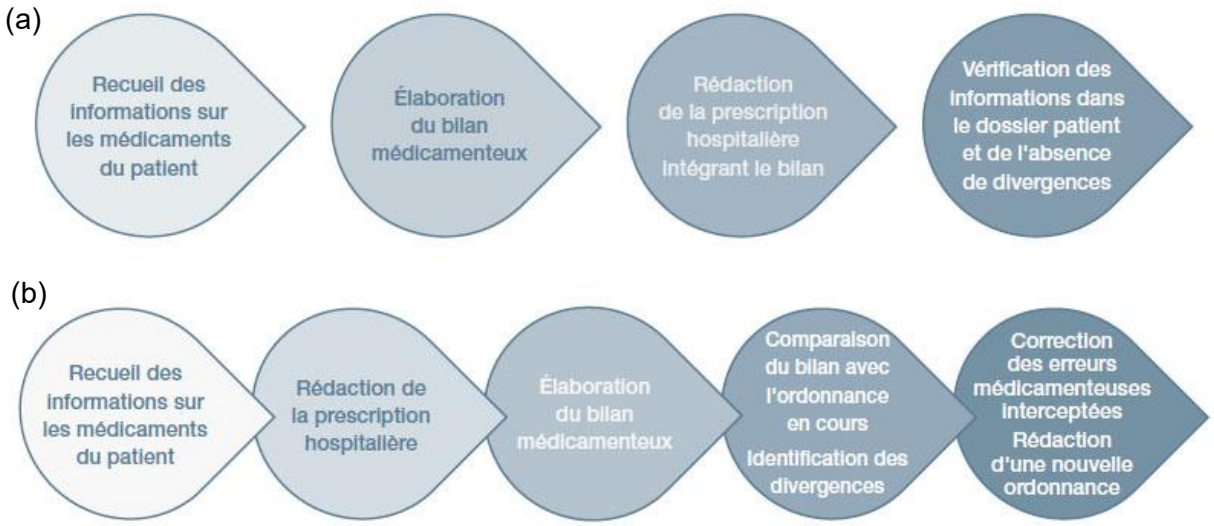


Figure 15 : Schématisation des étapes de la conciliation d'après la Haute Autorité de Santé (Haute Autorité de Santé 2016) ; (a) Conciliation prospective, (b) Conciliation rétrospective

3.3.2.4 Information sur le médicament

Par son statut d'expert du médicament, le pharmacien est le garant de leur bonne utilisation. Un programme d'assistance pharmaceutique peut être développé dans le cadre d'activités de pharmacie clinique. L'assistance pharmaceutique est un ensemble de services qui permet d'optimiser la qualité du processus d'utilisation du médicament et de contribuer à une utilisation rationnelle des médicaments.

Il existe 4 niveaux de service (Bonnabry 2013) :

- Niveau 1, la transmission d'informations : notes d'informations médicaments, bulletins d'information, listes de médicaments (médicaments écrasables, durée de conservation des formes buvables, incompatibilité en perfusion…)
- Niveau 2, la hotline téléphonique : elle permet de joindre en permanence un pharmacien pour des questions :
    - Logistiques (obtention d'un médicament, équivalence thérapeutique, commercialisation, rétrocession…),
    - Pharmaceutiques (modalités de préparation et d'administration, formes galéniques adaptées, compatibilité en perfusion, stabilité après reconstitution, composition…)
    - Thérapeutiques (indication, adaptation à la fonction rénale ou hépatique, effets indésirables, interactions médicamenteuses…)
    - Économiques (coût, consommations…)
- Niveau 3, l'assistance pharmaceutique sur site
- Niveau 4, l'intégration complète du pharmacien dans l'unité

Par ailleurs, la diffusion d'informations sur le bon usage du médicament peut également passer par la rédaction de protocoles thérapeutiques ou l'animation de sessions de formation continue du personnel soignant. Ces activités ne sont pas dirigées vers un patient en particulier mais permettent l'optimisation et la sécurisation de la pharmacothérapie dans une population définie (gériatrie, pédiatrie, patients de réanimation…)

3.4 Rôle du pharmacien clinicien en pédiatrie

La plupart des activités de pharmacie clinique sont bien étudiés chez l'adulte mais les données sont plus limitées en ce qui concerne la pédiatrie.

Selon une revue Cochrane de 2015, seules deux études attestent de la réduction des erreurs médicamenteuses grâce à l'intégration de pharmaciens cliniciens dans l'équipe clinique mais elles sont de bas niveau de preuves (Maaskant et al. 2015). L'étude de Kaushal est une étude contrôlée avant / après intervention. Elle a été conduite dans 6 unités de soins : deux unités de pédiatrie générale, deux unités de chirurgie, une unité de soins intensifs pédiatriques et une unité de soins intensifs cardiologiques. Une unité de chaque type a été sélectionnée au hasard pour être dans le groupe intervention. Le pharmacien était chargé de fournir des informations et des conseils aux médecins, d'assister les infirmiers dans la préparation des médicaments et de fournir des informations sur l'administration et le suivi du traitement. Une infirmière de recherche était chargée du recueil et deux médecins notaient l'évitabilité, la gravité et la cause des erreurs. Les résultats montrent une réduction significative du nombre

d'erreurs médicamenteuses sérieuses de 29 pour 1000 journées d'hospitalisation à 6 pour 1000 journées d'hospitalisation dans l'unité de soins intensifs (79 % de réduction). La réduction des erreurs n'est cependant pas significative dans les unités de chirurgie ou de médecine, peut-être en raison du faible taux d'erreur de base dans ces unités (Kaushal et al. 2008).
La deuxième étude est celle de Zhang, un essai contrôlé randomisé. Dans le groupe intervention, un pharmacien fait la visite avec les médecins et fournit des interventions qui incluent la revue des traitements. Il conseille aussi les infirmiers et les médecins sur les médicaments et surveille les erreurs médicamenteuses. La durée d'hospitalisation est significativement inférieure dans le groupe intervention (7,33 contre 9.06 jours dans le groupe contrôle) mais il n'y a pas de diminution des coûts des médicaments et des erreurs (Zhang et al. 2012).

Le niveau de preuve montrant l'impact de l'intégration d'un pharmacien clinicien à l'équipe soignante est bas mais son intérêt dans la prévention des erreurs notamment des erreurs de prescription est mieux établi (Maaskant et al. 2015).

La première étude montrant l'intérêt du pharmacien clinicien dans la prévention des erreurs en pédiatrie est celle de Folli en 1987. Pendant les 6 mois de l'étude, 27 erreurs potentiellement létales ont été prévenues par les pharmaciens. Les pharmaciens détectent les erreurs avec une spécificité de quasiment 100 % (toutes les erreurs retrouvées par les pharmaciens étaient confirmées par les médecins). Cependant une véritable spécificité basée sur le nombre de prescriptions erronées identifiées par les pharmaciens mais non corrigées par les médecins n'est pas disponible. Folli estime la sensibilité à quasiment 100 % puisque aucun événement indésirable médicamenteux n'a été enregistré pendant la période de l'étude (Folli et al. 1987).

Les activités de pharmacie clinique réalisées dans les différentes études évaluant l'impact d'un pharmacien clinicien en pédiatrie sont :

- L'analyse des prescriptions : choix des médicaments, vérification des interactions, optimisation de la thérapeutique (suivi des antibiotiques, adaptation à la fonction rénale ou hépatique, relai IV / *per os*…) (Condren et al. 2004; Cunningham 2012; Krupicka et al. 2002; Larochelle, Ghaly, et Creel 2012; Tripathi et al. 2015; Ramadaniati, Lee, et Hughes 2014)
- Détection et prévention des événements indésirables médicamenteux et erreurs médicamenteuses* (Condren et al. 2004; Cunningham 2012; Krupicka et al. 2002; Tripathi et al. 2015; Ramadaniati, Lee, et Hughes 2014)
- Le suivi biologique des médicaments* (taux sanguin, INR…) (Condren et al. 2004; Krupicka et al. 2002; Larochelle, Ghaly, et Creel 2012; Ramadaniati, Lee, et Hughes 2014)

- L'historique médicamenteux (Condren et al. 2004; Ramadaniati, Lee, et Hughes 2014)
- Les informations de bon usage des médicaments (Condren et al. 2004; Cunningham 2012; Krupicka et al. 2002; Larochelle, Ghaly, et Creel 2012; Ramadaniati, Lee, et Hughes 2014)
- Le conseil au patient (Ramadaniati, Lee, et Hughes 2014)

* NB : toutes les études ne mentionnent pas cette activité mais il est probable que dans un certain nombre d'études elle soit incluse dans l'analyse des prescriptions.

Le nombre d'interventions réalisées est variable en fonction des études : 21 interventions par jour pour Cunningham (Cunningham 2012), 18 interventions par jour pour Condren (Condren et al. 2004), 13,5 interventions par jour pour Larochelle (Larochelle, Ghaly, et Creel 2012), 5 à 7 interventions par jour pour Ramadaniati (Ramadaniati, Lee, et Hughes 2014) et 35 interventions pour 100 journées d'hospitalisation pour Krupicka (Krupicka et al. 2002).

Les interventions réalisées conduisent presque toujours à une modification de la prescription : 91 % d'acceptation pour Condren (Condren et al. 2004), 98 % pour Larochelle (Larochelle, Ghaly, et Creel 2012) et 91,4 % pour Ramadaniati (Ramadaniati, Lee, et Hughes 2014). Les médicaments impliqués le plus fréquemment dans les interventions pharmaceutiques sont les anti-infectieux, les analgésiques et sédatifs et les médicaments du tractus gastro-intestinal. Ce sont également souvent les médicaments les plus prescrits.

Deux études incluent une évaluation de l'intérêt clinique des interventions. Les échelles utilisées ne sont pas les mêmes mais les résultats sont globalement similaires. Dans ces études l'impact est peu significatif, significatif et très significatif dans respectivement 50 %, 38 % et 4 % pour Condren (Condren et al. 2004) et mineur, modéré et majeur dans respectivement 46 %, 23 % et 17,6 % pour Ramadaniati (Ramadaniati, Lee, et Hughes 2014).

La proportion d'interventions concernant une erreur médicamenteuse ou un événement indésirable est variable selon les études. Pour Cunningham 24 % des interventions concernent une erreur médicamenteuse. Ce sont en majorité des erreurs de prescriptions (7 erreurs de prescription sur les 11 erreurs qui ont atteint le patient) et elles concernent principalement des problèmes de doses ou de débits (Cunningham 2012). Tripathi montre un taux d'erreurs parmi les interventions pharmaceutiques de 13,4 à 31,6 % selon les années. Il estime que les pharmaciens cliniciens ont permis d'éviter 1057 événements indésirables médicamenteux pendant la durée de son étude (Tripathi et al. 2015). Dans l'étude de Condren, seulement 5 % des interventions concernent la prévention d'une erreur ou la correction d'une erreur avérée (Condren et al. 2004). Les différences observées sont probablement en lien avec une définition différente des erreurs médicamenteuses.

Plusieurs études ont essayé d'évaluer les économies réalisées grâce à la présence d'un pharmacien clinicien. Les résultats sont extrêmement variables. Cela s'explique par les coûts considérés. Condren évalue à 458 516 $ d'économie les erreurs évitées pendant la durée de l'étude (Condren et al. 2004). Larochelle estime à 119 700 $ par an les coûts épargnés par les interventions pharmaceutiques (Larochelle, Ghaly, et Creel 2012) et Krupicka à 9 135 $ par an pour un pharmacien à plein temps (mais il ne tient compte que du coût des médicaments) (Krupicka et al. 2002). L'essai contrôlé de Zhang n'a quant à lui pas permis de conclure à une diminution des coûts (Zhang et al. 2012).

Bien que l'impact du pharmacien clinicien dans la réduction des erreurs médicamenteuses en pédiatrie doive encore être prouvé, l'intérêt de la pharmacie clinique semble tout de même bien établi. Le pharmacien clinicien est un rempart de plus pour éviter qu'une erreur n'atteigne le patient. De plus, en optimisant la thérapeutique il facilite l'observance et pourrait réduire le taux de réhospitalisation.

Partie 2. Evaluation des pratiques de prescription dans les services de pédiatrie de l'hôpital d'Enfants

1 Contexte

Le management de la prise en charge médicamenteuse est une pratique exigible prioritaire pour la certification des établissements de santé. Ainsi, selon le manuel de certification de la Haute Autorité de Santé, « La prise en charge médicamenteuse en établissement de santé doit assurer au bon patient l'apport du bon médicament, à la bonne posologie, selon la bonne voie, dans les conditions et au meilleur coût. Elle s'appuie sur la maitrise de la prescription, de la dispensation de l'administration et sur la surveillance thérapeutique du patient » (Haute Autorité de Santé 2014).

La bonne organisation de ce circuit conditionne la réduction des risques notamment iatrogène et la réduction du coût des soins. La sécurisation de l'administration des médicaments passe également par la maitrise de la prescription. En effet la qualité de la prescription évitant toute interprétation potentielle est l'un des points critiques de l'administration (Direction Générale de l'Offre de Soins 2012).

Le Centre Hospitalier Régional Universitaire (CHRU) de Nancy est un établissement public de santé de 1600 lits, assurant des missions de soins de recours et de proximité et également des missions de formation et de recherche. L'hôpital des enfants du CHRU de Nancy a été construit pour accueillir et soigner les enfants. L'ensemble de la prise en charge médico-chirurgicale de l'enfant et de l'adolescent se fait au sein du pôle pédiatrie / néonatologie. Centre de Référence pour la région Grand Est pour plusieurs maladies rares et pour des pathologies lourdes et complexes, l'hôpital d'Enfants accueille des patients au-delà de Nancy et de la Lorraine.

Le bâtiment de l'hôpital d'Enfants comporte 145 lits, répartis dans des unités de soins spécialisées dans la prise en charge médicale (services de pédiatrie générale et de pédiatrie spécialisée, oncohématologie pédiatrique) et chirurgicale (services de chirurgie viscérale, chirurgie orthopédique et neurochirurgie). Il comprend également un service d'accueil des urgences, un service de réanimation médicale, deux unités ambulatoires (médicale et chirurgicale) et un service de consultations.

Un travail de thèse réalisé en 2013 et portant sur l'administration des médicaments en pédiatrie a fait l'objet de plusieurs actions d'amélioration au sein de notre établissement (Weber 2013) :

- Mise à disposition de documents de bon usage (tableau de conservation des formes orales liquides après ouverture, tableau de conversion mg/mL/gouttes pour les formes orales et tableau de conversion mg ou mEq/mL pour les électrolytes)
- Rédaction de protocoles thérapeutiques médicamenteux infirmiers spécifiques à la pédiatrie avec des informations médicales (indications, posologie, doses maximales, effets indésirables), des informations relatives aux modalités de préparation des perfusions (solvants de dilution, concentration à respecter) et d'administration.
- Rédaction de règles de bonnes pratiques relatives à la préparation et à l'administration des médicaments destinées à la voie orale avec intégration des spécificités liées à l'administration en pédiatrie
- Mise à disposition d'étiquettes pré-imprimées pour identifier les perfusions (nom du produit, dose, solvant, volume …)
- Organisation de sessions de formation sur le médicament en pédiatrie (bonnes pratiques d'administration des formes orales, utilisation des solutés massifs en pédiatrie), d'une durée de deux heures, à destination des infirmier(e)s et des puéricultrices des services de pédiatrie et de néonatologie
- Organisation d'une formation en e-learning, obligatoire et destinée à l'ensemble des infirmier(e)s de l'établissement, basée essentiellement sur le calcul de dose.
- Réflexion en cours sur l'extension et la diversification de l'offre de fabrication de la pharmacie

A côté de ces actions, ce travail mettait également en évidence la nécessité de poursuivre le travail de sécurisation de la prise en charge médicamenteuse par l'amélioration de la qualité des prescriptions.

Notre étude portera uniquement sur la partie prescription médicamenteuse du circuit du médicament.

2 Objectifs

L'objectif principal de cette étude est de déterminer la fréquence, la nature et les caractéristiques des problèmes de prescription médicamenteuse en pédiatrie dans notre établissement et de proposer des recommandations afin de faciliter la prescription et améliorer les pratiques.

L'objectif secondaire est de caractériser les prescriptions en pédiatrie (classe médicamenteuse, prescription hors AMM…).

3 Matériels et méthodes

3.1 Organisation du circuit du médicament

Le circuit du médicament est informatisé.

Prescription médicamenteuse

La prescription médicamenteuse est électronique (logiciel PHARMA^{TM}, Computer Engineering) sauf pour le service de réanimation pédiatrique (prescription manuscrite). Le logiciel a graduellement été implanté dans les services de pédiatrie depuis 2013. Les médecins saisissent tous les médicaments par voie électronique de manière standardisée selon un modèle structuré en utilisant des menus déroulant et du texte libre uniquement pour commenter la prescription. Le support d'aide à la prescription inclut : une vérification automatique des allergies médicamenteuses, une vérification des interactions médicamenteuses et un certain nombre de protocoles thérapeutiques (antibiotiques, analgésie post opératoire …) existent pour faciliter la prescription. Le système n'inclut pas de vérification des doses mais les doses maximales adultes des médicaments à risques ont cependant été paramétrées dans le logiciel. Chaque nouvel interne en médecine arrivant dans l'établissement doit suivre une formation obligatoire avant de pouvoir prescrire *via* le logiciel.

Dispensation

Une validation pharmaceutique de niveau 2 (revue des thérapeutiques) est réalisée selon une procédure institutionnelle. Les ordonnances sont validées du lundi au vendredi entre 8h30 et 18h30 pour tous les services de l'hôpital d'enfants par une équipe de pharmaciens dédiés. Les week-ends, jours fériés et les nuits, la prescription est validée par l'interne de pharmacie de garde avant toute dispensation. Le pharmacien dispose pour valider des informations du dossier patient informatisé : bilans biologiques, compte-rendus de consultation et d'examens complémentaires, transmissions infirmières… Des interventions pharmaceutiques sont émises en cas de détection d'un problème lié à la thérapeutique. Elles sont transmises aux médecins via le logiciel et par téléphone en cas de problème grave ne pouvant attendre que le médecin revienne sur l'ordonnance. Les référentiels utilisés pour la validation sont les RCP des médicaments, BNFc (National Institute for Health and Care Excellence 2017), Pediatric & Neonatal Dosage Handbook (Taketomo 2016), cahier de posologies pédiatriques (document interne de la PUI).

Les deux secteurs d'oncohématologie et les deux secteurs de pédiatrie spécialisée disposent de la dispensation journalière individuelle nominative (DJIN). La DJIN est assurée dans l'unité de soins par deux Préparateurs en Pharmacie Hospitalière (PPH). Les PPH préparent

quotidiennement les piluliers des patients et s'occupent de la gestion des armoires de médicaments en dotation.

Pour tous les autres services, la dispensation des médicaments est globale. Les ordonnances sont validées avant dispensation. Des armoires sont disponibles dans les services pour stocker les médicaments en dotation.

La PUI fabrique des gélules et sachets à doses adaptées à la pédiatrie, toutes les préparations de chimiothérapie anticancéreuse, les poches de nutrition parentérale à la carte, des perfusions d'anti-infectieux, d'antalgiques, d'anticorps monoclonaux et d'enzymothérapie.

Administration

Les infirmiers et puéricultrices visualisent les prescriptions et le plan de soins dans le logiciel PHARMA^{TM}. Ils s'assurent que les médicaments à préparer sont disponibles. La préparation des médicaments est réalisée selon les bonnes pratiques d'hygiène et de sécurité. Les médicaments sont administrés dans le respect de la règle des 5B (Bon Patient, Bon médicament, Bonne dose, Bonne voie, Bon moment). L'administration est validée dans le logiciel.

3.2 Matériel

3.2.1 Unités de soins

Le pôle enfants néonatologie dispose de 197 lits dont 145 pour l'hôpital d'Enfants et 834 professionnels s'occupent des enfants hospitalisés au quotidien.
Cette étude concerne les unités de soins médicales et chirurgicales situées au niveau de l'hôpital d'Enfants à l'exception :

- De la réanimation pédiatrique
- De l'unité d'accueil des urgences pédiatriques
- Des unités d'hospitalisation de jour
- Des unités de consultations

La réanimation pédiatrique a été exclue en raison de l'absence de prescriptions informatisées et les autres services car la durée de séjour est inférieure à 24 heures.

Les unités de soins incluses ont été classées dans 2 catégories : médecine et chirurgie. La médecine est elle-même divisée en 2 sous-catégories : oncohématologie et pédiatrie générale ou spécialisée (hors oncohématologie).

3.2.2 Population

Tout enfant ou adolescent âgé de 0 à 18 ans, quel que soit le motif d'hospitalisation, a été inclus dans l'étude si au moins un médicament était prescrit dans le LAP durant son hospitalisation et si la durée d'hospitalisation était supérieure à 24 heures.

Les données des patients recueillies sont la date de naissance, le sexe, le poids, l'unité de soins et les dates d'entrée et de sortie d'hospitalisation.

3.2.3 Médicaments étudiés

Les médicaments inclus dans l'étude sont tous les médicaments prescrits dans le logiciel Pharma™:

- Les médicaments injectables y compris les médicaments utilisés pour la nutrition parentérale (vitamines, oligoéléments, lipides…), les solutés de perfusions (solutions de glucose, de chlorure de sodium, soluté ioniques …) et les électrolytes (chlorure de potassium, chlorure de magnésium …).
- Les formes orales solides (gélules, comprimés, capsules…) et liquides (solutions, suspensions…)
- Tous les médicaments pour la voie inhalée, les voies rectale, cutanée, auriculaire, nasale, oculaire…

Sont exclus les médicaments injectables de chimiothérapies anticancéreuses prescrits dans un autre logiciel.

3.2.4 Analyse statistique

L'analyse statistique a été réalisée à l'aide du logiciel XlStat® (Addinsoft).

3.2.5 Référentiels thérapeutiques

La justesse des informations de la prescription est vérifiée par rapport au RCP du médicament (utilisation des bases de données Vidal (VIDAL 2017) et Thériaque (Thériaque 2017)), au British National Formulary for Children (National Institute for Health and Care Excellence 2017), au Pediatric & Neonatal Dosage Handbook (Taketomo 2016) et au cahier de posologies pédiatriques (document interne de la PUI établi selon les données de la littérature). Ces référentiels sont également utilisés pour l'analyse pharmaceutique.

Lors de l'analyse des données nous avons également déterminé si les médicaments étaient autorisés pour l'usage pédiatrique. Toutes les lignes de prescriptions hormis celles pour les solutés massifs ont été analysées pour déterminer si le médicament était prescrit selon son

AMM. Le RCP du médicament était utilisé pour déterminer si le médicament était prescrit selon son AMM ou non.

Le motif de prescription hors AMM a été évalué selon la classification de Turner (Turner, Nunn, et Choonara 1997) : hors AMM à cause de la dose, l'indication, l'âge, la voie d'administration ou d'une contre-indication. Un même médicament pouvait avoir plusieurs motifs de prescription hors AMM. Les médicaments n'ayant pas d'AMM ont été classés en préparations réalisées par la PUI et médicaments sous ATU.

Les prescriptions hors AMM ont été reprises pour savoir s'il existait des données pédiatriques dans d'autres référentiels (Brittish National Formulary for Children (National Institute for Health and Care Excellence 2017) et Pediatric & Neonatal Dosage Handbook (Taketomo 2016)) ou dans la littérature.

3.3 Méthode

3.3.1 Groupe de travail

Le projet a été présenté et accepté lors d'une réunion du comité de direction du pôle Enfant / Néonatologie de l'hôpital. A l'issue de celle-ci un groupe de travail été créé pour mener à bien le projet. Le groupe de travail se compose de 3 pharmaciens, de 5 médecins (un anesthésiste, un chirurgien, deux pédiatres et un réanimateur) et deux cadres de santé.

Le groupe de travail est piloté par le pharmacien responsable des unités de soins de pédiatrie. Les réunions du groupe de travail se sont tenues à chaque étape afin de déterminer la poursuite du travail et de valider les actions.

La première partie du travail a consisté à dénombrer et caractériser les non-conformités de prescription, puis à évaluer leur impact sur le patient.

Les erreurs de prescriptions ont également été étudiées à partir du relevé des déclarations d'événements indésirables et de celui des non-conformités de prescription.

La deuxième partie comporte une analyse de la fréquence, de la typologie et des caractéristiques des interventions pharmaceutiques et une évaluation de l'acceptation des IP par les prescripteurs.

Enfin des recommandations ont été proposées pour améliorer la qualité de la prescription et participer ainsi à la sécurisation du circuit du médicament.

3.3.2 Relevé des non-conformités de prescription

3.3.2.1 Définition des non-conformités

Les non-conformités relevées sont de deux types :

- Absence d'une information nécessaire à la bonne réalisation de la prescription
- Inexactitude/ambiguïté d'une information figurant sur la prescription

Une ligne de prescription peut comporter plusieurs non-conformités.

Informations manquantes

Les informations devant figurer sur une prescription ont été définies à partir du guide « Qualité de la prise en charge médicamenteuse » de la DGOS (Direction Générale de l'Offre de Soins 2012).

Pour chacune des lignes, la présence ou l'absence des informations suivantes est relevée :

- Modalités de dilution
- Durée de perfusion
- Débit
- Voie d'administration
- Condition d'administration
- Durée de traitement

L'absence d'une information compte pour une non-conformité, l'absence de deux informations pour deux …

Ne disposant pas des informations cliniques lors du recueil des non-conformités, nous n'avons pas pu évaluer la pertinence des prescriptions.

Inexactitude d'une information

La tolérance pour les doses est fixée à ± 10 % des doses recommandées.

Chaque inexactitude/ambiguïté compte pour une non-conformité. Les informations relevées sont :

- La posologie
  - Sous-dose
  - Surdose
  - Rythme d'administration
  - Durée de traitement
- Les modalités d'administration
  - Durée de perfusion
  - Voie d'administration

        - Condition d'administration
        - Moment de prise (par rapport au moment de la journée, aux repas ou aux autres médicaments)
        - Débit prescrit
        - Concentration de la perfusion
    - Le choix du produit
        - Sélection d'un dosage adapté à l'âge et à la dose prescrite
        - Choix de l'unité de prescription (adaptée à la forme et à la dose prescrite)
    - L'ambiguïté de la prescription

3.3.2.2 Période de l'étude

Le recueil a été effectué de façon rétrospective sur une période d'une semaine, du 01/06/2016 au 07/06/2016.

3.3.2.3 Recueil des données

Les données ont été recueillies pour toutes les lignes prescrites dans les 24 premières heures de l'hospitalisation des patients inclus dans l'étude.

Les prescriptions ont été extraites du logiciel de prescription vers un tableur grâce à une requête.

Les données extraites par la requête sont l'unité de soins, la date d'entrée et de sortie, l'identité du patient, (sexe, date de naissance, poids), les médicaments prescrits (dénomination, dosage, et forme pharmaceutique), leur posologie, voie d'administration, unité de prescription, commentaires éventuels et condition d'administration le cas échéant ainsi que les dates et heures de prescription, l'identité du prescripteur et les dates de début et de fin de chaque prescription.

3.3.2.4 Analyse des données

Présence de non-conformités

Pour chaque ligne de prescription extraite, nous avons relevé la présence, ou l'absence des non-conformités définies. Ce travail a été réalisé par un interne en pharmacie et vérifié par un pharmacien.

3.3.3 Evaluation de l'impact potentiel des non-conformités relevées

3.3.3.1 Définition des échelles

Deux échelles à 4 niveaux ont été élaborées.

L'échelle de gravité potentielle pour le patient est une adaptation de l'outil du NCC MERP (échelle à 9 niveaux développée pour évaluer la gravité réelle des erreurs médicamenteuses), elle sera utilisée par les prescripteurs et les pharmaciens.

Tableau XI : Echelle de gravité potentielle des non-conformités de prescription relevées

1	Pas d'erreur de prescription	Il n'y a pas d'erreur de prescription mais la non-conformité a la capacité de générer une erreur médicamenteuse (erreur de dispensation, erreur d'administration) ou de retarder la prise en charge médicamenteuse (dispensation, administration)
2	Impact potentiel mineur	Perte de confort, nuisances
3	Impact potentiel significatif	Nécessité de réaliser une surveillance accrue ou une intervention pour prévenir/traiter le dommage.
4	Impact potentiellement grave	Dommage temporaire, prolongation de l'hospitalisation, dommage permanent, nécessité de mesures de réanimation, décès

La seconde échelle, pour évaluer la facilité de réaliser techniquement la prescription, se base sur la perte de temps pour l'infirmier qui doit réaliser la prescription.

Tableau XII : Echelle de facilité de réalisation de la prescription

1	Facile	Pas de perte de temps, toutes les informations nécessaires figurent sur l'ordonnance
2	Peu difficile	Perte de temps mimine, certaines informations ne se trouvent pas sur l'ordonnance mais sont facilement disponibles
3	Difficile	Perte de temps importante, demande d'informations complémentaires au médecin, à la pharmacie, recherche d'informations (Vidal …)
4	Impossible	Prescription impossible à réaliser, modification de la prescription indispensable

3.3.3.2 Recueil des données

Les lignes comportant au moins une non-conformité ont été évaluées individuellement par chaque membre du groupe de travail. Chaque personne disposait du tableau de toutes les lignes de prescription non-conformes avec les non-conformités relevées pour chaque ligne ; des données patients (date de naissance, sexe, poids) et de l'unité de soins dans laquelle le patient était hospitalisé.

Pour les médecins et pharmaciens du groupe de travail, la consigne donnée était d'évaluer la gravité potentielle des non-conformités décrites pour chaque ligne si elles atteignaient le patient et se poursuivaient pendant 24 heures.

Pour les cadres de santé, la consigne était de déterminer s'il était possible de réaliser techniquement la prescription et si oui, y avait-il une perte de temps générée par la présence de non-conformités sur la prescription.

Les résultats de tous les évaluateurs ont été rassemblés dans un seul tableau pour être analysés.

3.3.3.3 Mesure de la fiabilité de l'outil

La fiabilité de l'outil est évaluée en déterminant la concordance inter-évaluateur par le calcul du coefficient de concordance de Kendall sur un échantillon de 50 lignes de prescription tirées au sort. Le calcul est effectué pour le groupe pharmacien, le groupe médecin et le groupe cadre de santé. La concordance entre le groupe médecin et le groupe pharmacien est également effectuée sur la médiane de chaque ligne pour chacun des deux groupes.

3.3.4 Erreurs de prescription

La définition des erreurs de prescription utilisée est celle de Ghaleb (Ghaleb et al. 2005). La définition est accompagnée de 27 scenarii d'erreurs de prescription. Toutes les non-conformités relevées ont été analysées pour déterminer si elles relevaient d'une erreur de prescription.

Une extraction du logiciel Granit® (logiciel institutionnel de déclaration des événements indésirables) concernant les déclarations d'événements indésirables du pôle Enfants / Néonatologie liés à la prescription et à l'administration des médicaments pour la période du 01/06/2016 au 31/05/2017 a été demandée. Les données extraites sont l'unité de soins concernée, la description de l'événement, la gravité de l'événement (selon l'échelle institutionnelle) et des informations complémentaires le cas échéant.

3.3.5 Recueil des interventions pharmaceutiques

3.3.5.1 Définition des interventions pharmaceutiques

Un problème lié à la thérapeutique se définit comme « tout événement ou circonstance impliquant un traitement médicamenteux qui interfère ou pourrait interférer avec les objectifs thérapeutiques établis pour le patient » (Pharmaceutical Care Network Europe 2017).

Une intervention pharmaceutique est un changement dans la pharmacothérapie initiée par le pharmacien.

3.3.5.2 Période de l'étude

Les problèmes liés à la thérapeutique et les interventions émises par les pharmaciens ont été recueillis sur une période d'un an, du 01/06/2016 au 31/05/2017.

3.3.5.3 Recueil des données

Les interventions pharmaceutiques émises ont été extraites du logiciel de prescription vers un tableur grâce à une requête.

La requête permettait de recueillir le médicament prescrit (dénomination, dosage, forme pharmaceutique), l'unité de soins, le statut du prescripteur (junior ou sénior) et l'intervention rédigée par le pharmacien.

Le nombre de lignes prescrites par mois et par unité de soins a également été extrait.

3.3.5.4 Analyse des données

Calcul de la fréquence des interventions pharmaceutiques

Le calcul de la fréquence des interventions pharmaceutiques (nombre d'interventions pharmaceutiques / nombre de lignes prescrites) a été effectué pour chaque unité de soins, par mois et par statut du prescripteur (junior ou sénior).

Classification des interventions pharmaceutiques

Les problèmes liés à la thérapeutique ont été classés selon la classification de la SFPC (annexe 3). La classification des problèmes liés à la thérapeutique de la SFPC a été enrichie de 2 catégories : Problème/Erreur de manipulation du logiciel et autre.

La catégorie « Problème/Erreur de manipulation du logiciel » contient tous les problèmes de manipulation du logiciel en dehors de ceux qui entrainent une surdose ou un sous-dosage.

La catégorie « Autre » est destinée à tous les problèmes liés à la thérapeutique qui n'entrent dans aucune des catégories précédentes.

Résolution des interventions pharmaceutiques (IP)

Le taux d'interventions pharmaceutiques suivies par les prescripteurs a été calculé uniquement pour le mois de mai 2017. Cette donnée n'étant pas renseignée en routine par les pharmaciens rédigeant les interventions, il était nécessaire de retourner sur chacune des prescriptions pour vérifier si l'intervention du pharmacien avait été vue par un médecin et prise en compte. Les interventions pharmaceutiques non suivies ont été classées en 4 catégories : le patient est sorti dans les 24 heures qui ont suivies l'IP, IP non vues par le médecin, IP non prises en compte et IP refusées mais justifiées.

3.3.6 Restitution des résultats et élaboration du plan d'action

L'ensemble des résultats du recueil des non-conformités, des interventions pharmaceutiques et de l'évaluation de la gravité ont été validés par le groupe de travail.

Les pilotes du groupe ont ensuite présenté les résultats et les propositions lors d'une réunion du comité de direction du pôle Enfants / Néonatologie. Un plan d'action a ensuite été élaboré.

4 Résultats

4.1 Groupe de travail

Le groupe de travail s'est réuni deux fois pendant 2 heures.

La première réunion s'est tenue à l'issue du recueil des non-conformités. Les résultats du recueil ont été présentés. La décision de travail sur l'impact potentiel des non-conformités a été prise. Des mesures à mettre en place pour corriger certaines des non-conformités ont été discutées.

La deuxième réunion s'est tenue à l'issue de l'évaluation de l'impact potentiel et du recueil des interventions pharmaceutiques. Les résultats y ont été présentés. La décision a été prise d'évaluer l'acceptation des interventions pharmaceutiques. Le problème de l'absence du poids sur certaines prescriptions a été débattu.

4.2 Relevé des non-conformités

Le relevé a été effectué du 01/06/2016 au 07/06/2016, sur l'ensemble des prescriptions informatisées des unités de soins de médecine, onco-hématologie et chirurgie.

4.2.1 Caractéristiques des patients

Nombre de patients :
Cent cinquante et un patients ont été hospitalisés dans les unités de soins incluses et sur la période de l'étude. Deux patients ont été hospitalisés deux fois durant la période de l'étude.

Sexe ratio :
Notre échantillon se compose de plus de garçons que de filles (p = 0.011) : 89 garçons (58,9 %) pour 62 filles (41,1 %). Cela représente un sexe ratio H/F de 1,44.

Age :
L'âge moyen de la population est de 6 ans et 10 mois (IC 95% : 5 ans et 10 mois – 7 ans et 9 mois). La répartition en fonction de l'âge est représentée sur la figure 16. La tranche d'âge nourrisson est la plus représentée dans notre échantillon (n = 45 ; 29,9 %).

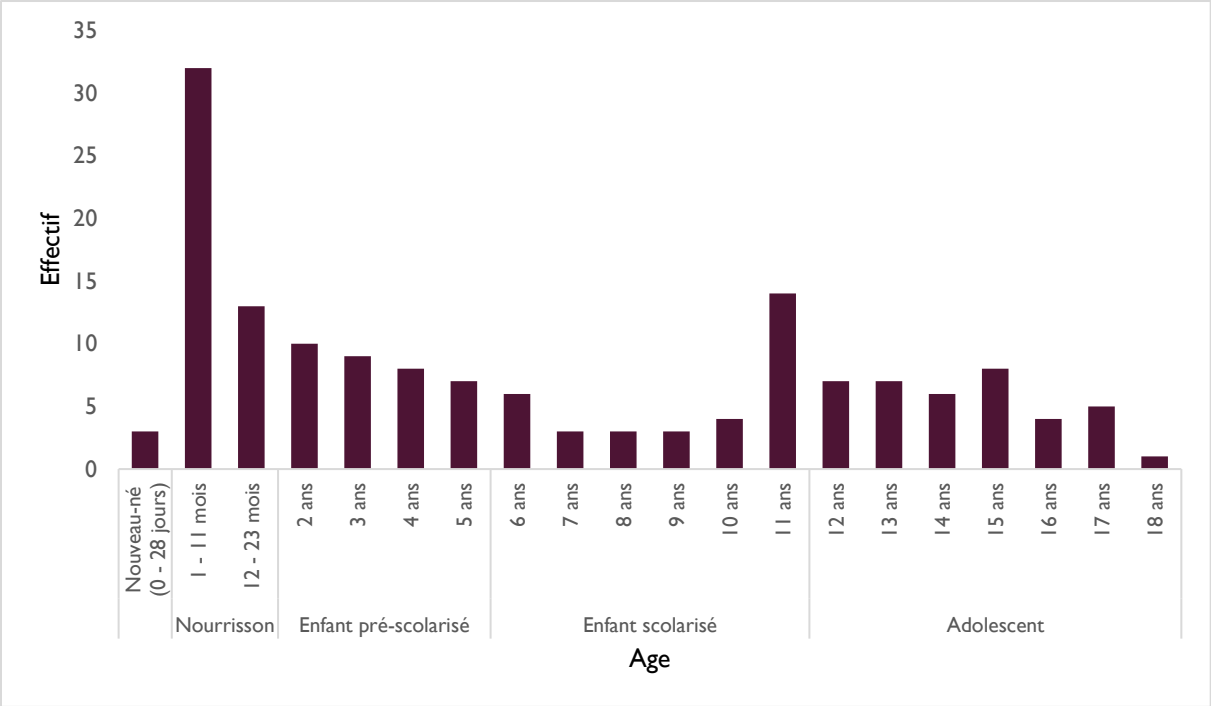


Figure 16 : Répartition de la population en fonction de l'âge

Poids

Le poids moyen est de 25,8 kg (IC 95% : [22,2 kg ; 29,4 kg]) et la médiane de 17 kg. Les poids varient entre 3 et 128 kg (Figure 17). Le poids n'est pas renseigné pour 22 enfants.

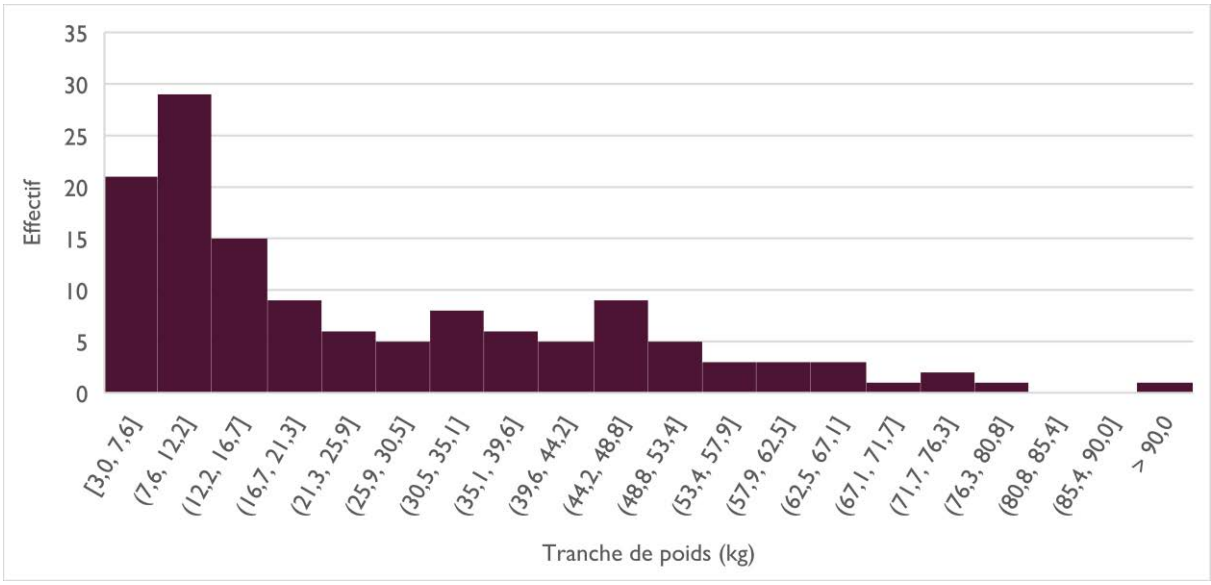


Figure 17 : Répartition de la population en fonction du poids

Unités de soins

Pendant l'étude, 88 patients (57,5 %) ont été hospitalisés dans une unité de soins de chirurgie contre 65 (42,5 %) dans une unité de soins de médecine (p = 0,026) durant l'étude. La répartition par unité de soins est représentée sur la figure 18.

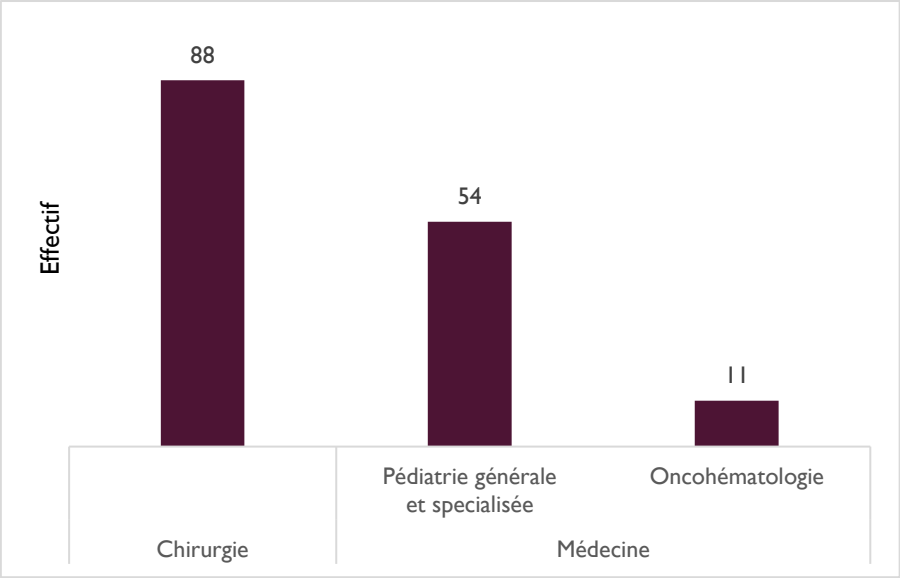


Figure 18 : Répartition de la population par unité de soins

Durée d'hospitalisation

La durée moyenne de séjour est de 4,6 jours (IC 95 % : [3,4 jours ; 5,8 jours]) avec des durées d'hospitalisation variant de 1 à 71 jours. La durée moyenne de séjour est deux fois moins importante en chirurgie qu'en médecine (3,1 jours vs 6,6 jours ; p = 0,003).

4.2.2 Caractéristiques des médicaments prescrits

Nombre de médicaments prescrits par patient

Le nombre de médicaments prescrits par patient varie de 1 à 21 avec une moyenne à 5,2 médicaments (IC 95 % : [4,6 ; 5,8]). Le nombre moyen de médicaments par patient ne varie pas significativement entre les secteurs de médecine et de chirurgie (p = 0.227).

Classification ATC

Le recueil comporte 779 lignes de prescriptions. Toutes les catégories de la classification ATC (classification Anatomique Thérapeutique et Chimique) sont représentées. Les 3 classes les plus représentées sont les médicaments du système nerveux central (n = 298), les médicaments du sang et des organes hématopoïétiques (n = 142) et les médicaments du système digestif et du métabolisme (n = 116). Le tableau 12 reprend pour chaque classe la fréquence de prescription (effectif et pourcentage) et des exemples des médicaments les plus prescrits. Le paracétamol est la molécule la plus prescrite. Il représente à lui seul près de 20 % des prescriptions.

Tableau XIII : Répartition des prescriptions par classe thérapeutique

	Classe	Effectif (%)	Molécules les plus prescrites
A	Système digestif et métabolisme	116 (14,9%)	Ondansétron (n=45) ; Racécadotril (n = 7) ; Uvesterol ADEC® (n = 7) ; Esoméprazole (n = 7)
B	Sang et organes hématopoïétiques	142 (18,2%)	Bionolyte G5® (n = 96) ; Ringer lactate (n = 10) ; NaCl 5% (n = 7)
C	Système cardio-vasculaire	14 (1,8%)	Furosémide (n = 4) ; Amlodipine (n = 3) ; Spironolactone (n = 2)
D	Dermatologie	5 (0,6%)	Chlorhexidine (n = 2)
G	Système génito-urinaire et hormones sexuelles	1 (0,1%)	Nomegestrol (n = 1)
H	Hormones systémiques, à l'exclusion des hormones sexuelles et des insulines	16 (2,0%)	Méthylprednisolone (n = 6) ; Prednisolone (n = 3) ; Prednisone (n = 2)
J	Anti-infectieux (usage systémique)	84 (10,8%)	Amoxicilline/Acide clavulanique (n = 18) ; Immunoglobuline IV (n = 11) ; Sulfaméthoxazole (n = 10) ; Amoxicilline (n = 9) ; Cefotaxime (n = 9)
L	Antinéoplasiques et agents immunomodulants	11 (1,4%)	Mercaptopurine (n = 3) ; Mycophénolate mofetil (n = 3)
M	Système musculo-squelettique	23 (3,0%)	Kétoprofène (n = 16) ; Acide niflumique (n = 3)
N	Système nerveux	298 (38,3%)	Paracétamol (n = 156) ; Nalbuphine (n = 57) ; Tramadol (n = 15) ; Néfopam (n = 9) ; Rivotril (n = 8)
P	Antiparasitaires, insecticides et répulsifs	3 (0,4%)	Pentamidine (n = 3)
R	Système respiratoire	22 (2,8%)	Salbutamol (n = 11) ; Salmetérol/fluticasone (n = 4) ; Budésonide (n = 2) ; Fluticasone (n = 2)
S	Organes sensoriels	18 (2,3%)	Rétinol (n = 7) ; Dexaméthasone/Néomycine (n = 6) ; Ofloxacine (n = 2)
V	Divers	4 (0,5%)	Sévelamer (n = 1) ; Calcium folinate (n = 1)
	Sans	22 (2,8 %)	Sodium bicarbonate bain de bouche (n = 8)

Prescriptions hors AMM

Après exclusion des solutés massifs (n = 135), 644 lignes ont été analysées. Les prescriptions hors AMM représentent 24,5 % des médicaments prescrits (n = 158). Les trois quarts des prescriptions sont hors AMM pour l'âge (n = 124), c'est-à-dire que l'utilisation n'est pas conforme à l'âge indiqué dans l'AMM ou que son utilisation n'est pas recommandée chez l'enfant.

- 84 sont réservés à l'adulte ou l'enfant de plus de 15 ans selon le RCP

  Exemple : Profenid® (Kétoprofène) 100 mg / 4 mL solution injectable, Lepticur® (tropatépine) 10 mg comprimé…

- 40 sont prescrits en dehors de la tranche d'âge pour laquelle ils sont indiqués

  Exemple : Nalbuphine 20 mg / 2 mL solution injectable, Flixotide® (Fluticasone) 50 µg/dose suspension pour inhalation

Parmi les médicaments classés hors AMM pour l'âge, un certain nombre (n = 22) le sont car le mauvais dosage a été prescrit :

Exemple : Debridat® (trimebutine) adulte granulés pour suspension buvable au lieu de Débridat® 4,8 mg/mL enfant / nourrisson[1] granulés pour suspension buvable

Les motifs de prescription hors AMM sont présentés sur la figure 19.

Les médicaments sans AMM représentent 1,1 % (n = 7) des prescriptions. Ce sont des préparations hospitalières (n = 6) et un médicament sous ATU nominative (Ursofalk® 50 mg/mL suspension buvable).

Parmi les 165 médicaments prescrits hors AMM et les médicaments sans AMM, il y a 53 molécules différentes.

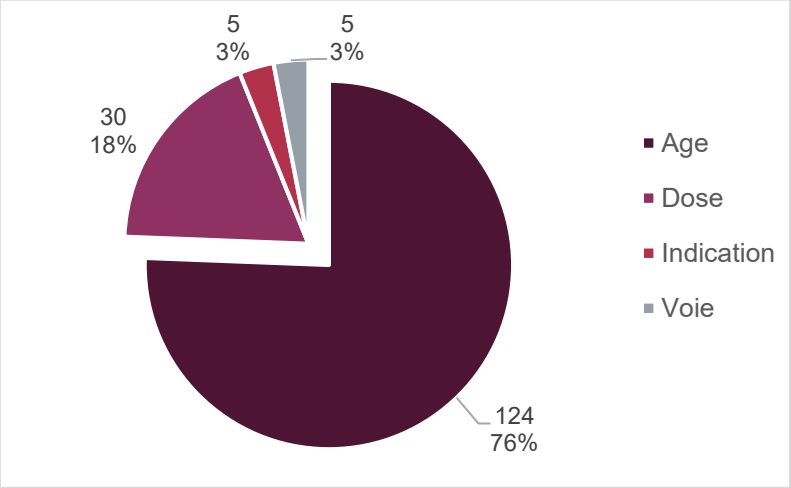


Figure 19 : Répartition des motifs de prescription hors AMM

Pour la majorité des prescriptions hors AMM relevées, les posologies prescrites correspondent à des posologies pédiatriques retrouvées dans le Pediatric & Neonatal Dosage Handbook ou le British National Formulary for Children (n = 109 / 158).

Pour les prescriptions restantes, 33 sont des prescriptions à visée antalgique

- 14 prescriptions de kétoprofène, fréquemment utilisé hors AMM en post-opératoire. Des articles de la littérature validant cette pratique existent

[1] Débridat® 4,8 mg/mL granulés pour buvable est désormais contre-indiqué chez les enfants de moins de 2 ans

- 9 prescriptions de nalbuphine en-dessous de l'âge de 18 mois. Aucune étude n'a été retrouvée à ce sujet
- 7 prescriptions de nefopam, autorisé uniquement chez l'enfant de plus de 15 ans. Aucunes données dans la littérature ne valident cette pratique.
- 3 prescriptions de phloroglucinol, autorisé chez l'enfant en *per os* et uniquement chez l'adulte en IV. Les doses prescrites en *per os* dépassent fréquemment la dose recommandée de 2 comprimés par jour. Les posologies par voie parentérale prescrites dépassent les posologies retrouvées dans la littérature.

Parmi les 23 prescriptions restantes, il y a des médicaments topiques (Vitamine A dulcis® pommade ophtalmique), des gouttes auriculaires (Otipax® gouttes auriculaires), des antiseptiques (Eludrilperio® solution pour bain de bouche, Chlorhexidine aqueuse 0.2 %) principalement.

Il n'y a pas de différence significative de la proportion de médicaments prescrits hors AMM entre les services de médecine et de chirurgie. Aucun lien entre la catégorie d'âge et le taux de prescription hors AMM n'est retrouvé dans cette étude.

Voie d'administration

Sur les 779 médicaments prescrits, 225 spécialités différentes ont été retrouvées. La moitié des médicaments prescrits sont administrés par voie intraveineuse et un peu plus d'un tiers (35 %) sont prescrits pour la voie orale. Aucune voie d'administration n'est renseignée pour 16 prescriptions (2 %). La répartition des voies d'administration est représentée sur la figure 20. En dehors des médicaments injectables et oraux, les médicaments inhalés sont les plus fréquents.

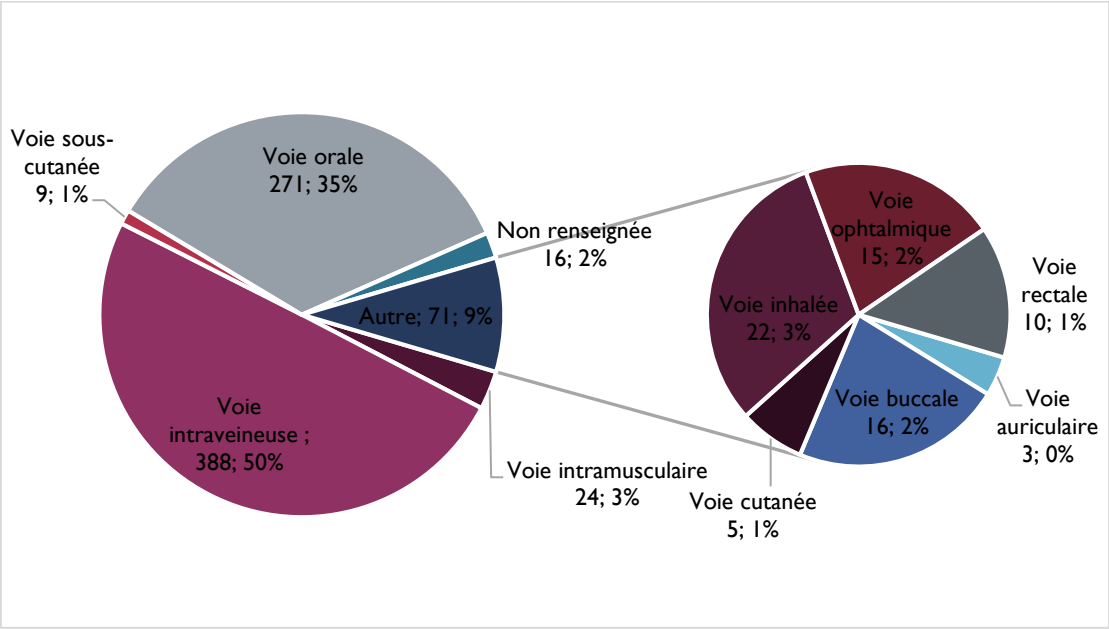


Figure 20 : Répartition des médicaments par voie d'administration

Formes orales

Les formes orales sont réparties entre les formes orales liquides (155/270 soit 57.4%) et les formes orales solides (115/270 soit 42,6 %) (Figure 21). La suspension buvable est la forme orale liquide la plus prescrite : 74 prescriptions dont 57 prescriptions pour du paracétamol. Le comprimé est la forme orale solide la plus prescrite : 69 prescriptions. Vingt-huit des prescriptions de comprimés sont des comprimés pouvant être administrés à l'enfant de moins de 6 ans (comprimés orodispersibles, effervescents…). Parmi les comprimés prescrits chez les enfants de moins de 6 ans (n = 5), 2 sont des formes orodispersibles et 3 sont des comprimés, écrasables selon la liste SFPC (Société Française de Pharmacie Clinique 2015), pour lesquels il n'existe pas de forme adaptée à l'enfant. En ce qui concerne les gélules, celles qui sont prescrites chez des enfants de moins de 6 ans (n = 2) sont des préparations hospitalières réalisées par la PUI pouvant être ouvertes si nécessaire.

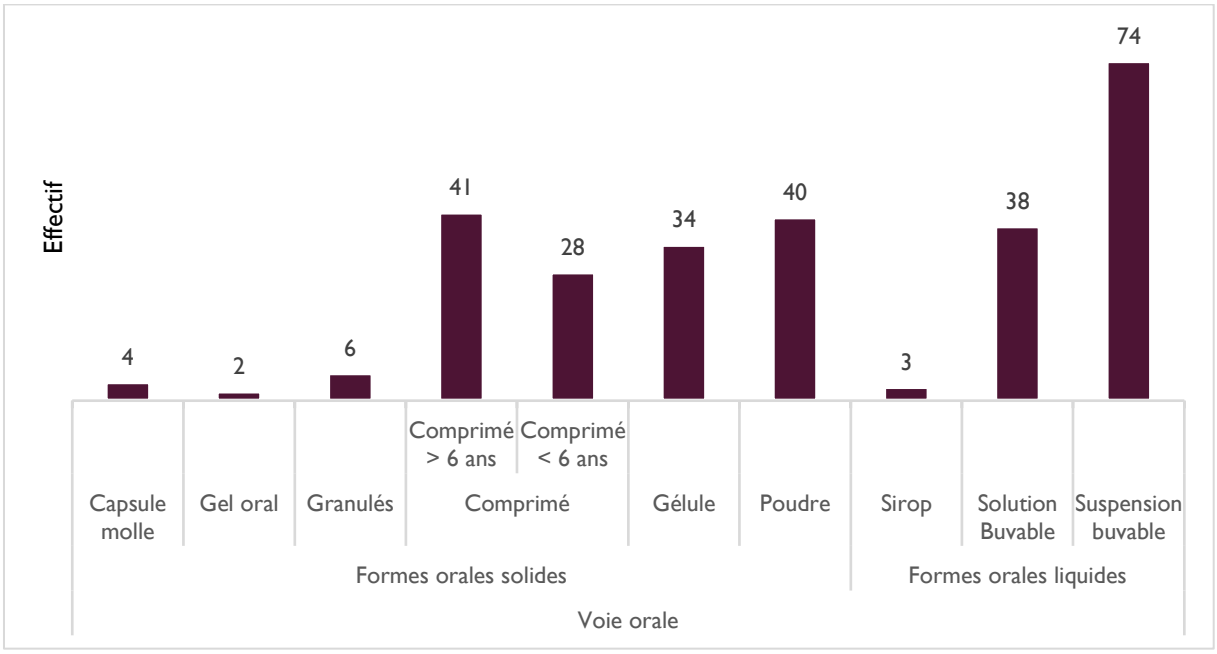


Figure 21 : Répartition des médicaments destinés à la voie orale par forme galénique

Prescripteurs

En global, les internes de médecine réalisent significativement plus de prescriptions que les médecins séniors ($p < 0,001$) avec respectivement 441 et 338 prescriptions. Mais la proportion de prescriptions réalisées par les internes est significativement différente entre les services de médecine et de chirurgie ($p < 0,001$). En chirurgie, les médecins séniors réalisent plus de prescriptions que les internes (268 versus 160) alors que c'est l'inverse en médecine (281 prescription pour les internes et 70 pour les médecins séniors).

4.2.3 Caractéristiques des non-conformités

Les lignes comportant une ou plusieurs non-conformités représentent 475 des 779 lignes analysées soit 61,0 %. Ces 475 lignes peuvent contenir une ou plusieurs non-conformités de prescription. Le nombre total de non-conformités est de 790.

4.2.3.1 Nature des non-conformités (Figure 22)

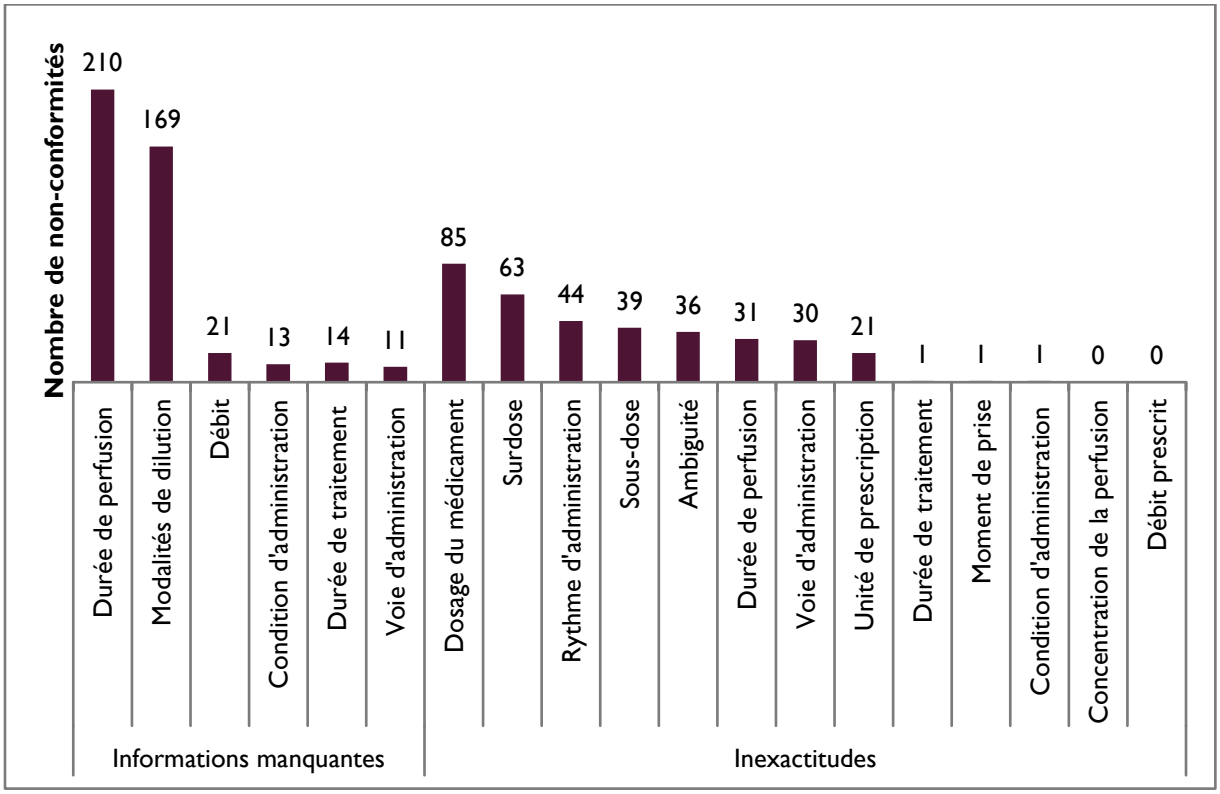


Figure 22 : Répartition des non-conformités par catégorie

Informations manquantes (n = 438)

La non-conformité la plus fréquente est l'absence de la durée de la perfusion ou de l'injection sur la prescription (n = 210 pour 255 médicaments injectables prescrits).

L'absence des modalités de dilution sont également très fréquentes (n = 169). Cela concerne principalement les médicaments administrés par voie parentérale. La dilution n'est pas précisée pour 157 prescriptions d'un médicament injectable ainsi que pour 12 prescriptions d'un médicament destiné à la voie orale.

Sur 19 prescriptions d'hydratation ainsi que sur 2 prescriptions d'immunoglobulines intraveineuses le débit est absent.

Dans 13 cas une prescription conditionnelle est réalisée sans condition d'administration.

Aucune voie d'administration n'est sélectionnée pour 11 prescriptions. Dans 6 cas, ce sont des préparations réalisées par la pharmacie qui n'ont pas de voie par défaut.

Inexactitudes (n = 352)

Problèmes de posologie (n = 147)

- Sous-doses et surdoses

  Notre étude retrouve 63 surdoses allant jusqu'à 60 fois la dose usuelle et 39 sous-doses maximum deux fois inférieures à la dose usuelle (Figure 23). Toutes les surdoses d'un facteur supérieur à 10 (n = 5) sont liées à un problème de manipulation du logiciel de prescription ainsi que tous les sous-dosages d'un facteur inférieur à 1,5 (n = 17).

  Exemple 1 : Surdosage en aspirine par prescription d'Aspegic® (aspirine) 500 mg sachet, 2 sachets par jour en une seule prise au lieu des 4 prises recommandées pour cette indication.

  Exemple 2 : Surdosage de Profenid® (ketoprofène) 100 mg / 4 mL solution pour perfusion (prescription de 50 mL au lieu de 50 mg)

  Exemple 3 : Sous dosage de Bionolyte® G5 solution pour perfusion (prescription de 70 mL/j au lieu de 70 mL/h).

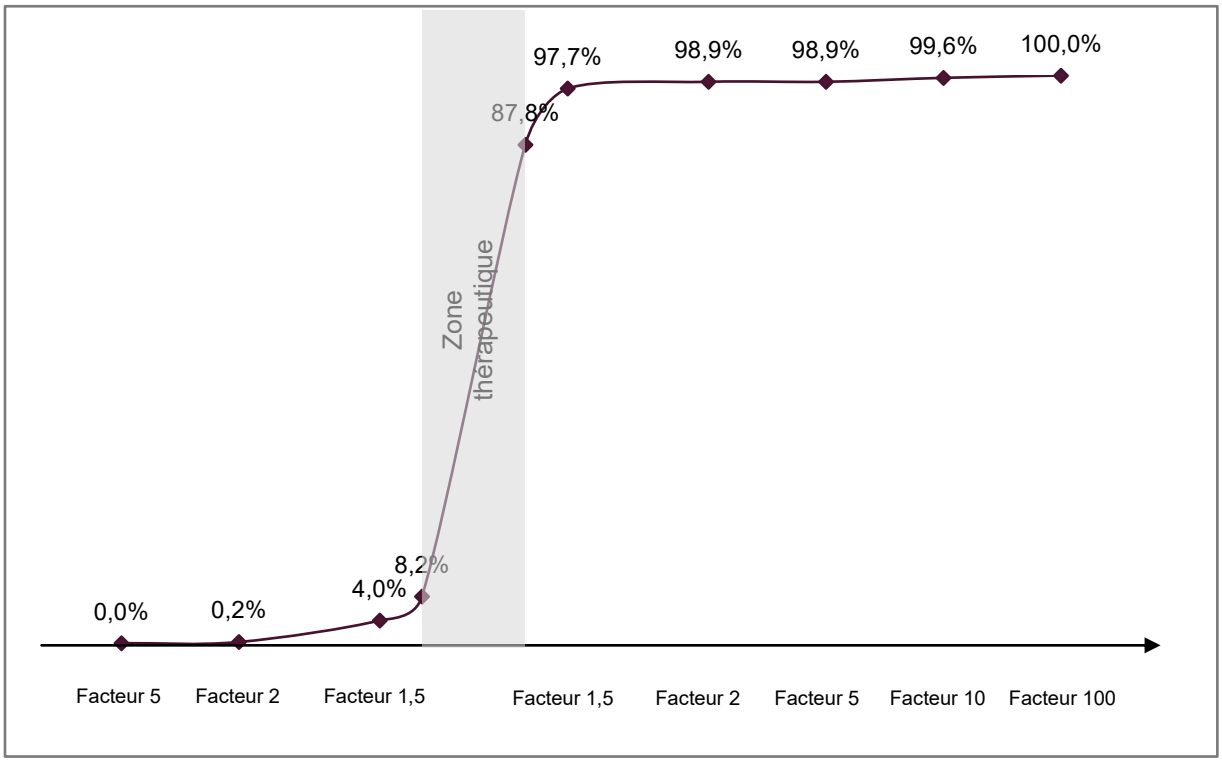


Figure 23 : Pourcentages cumulés des prescriptions dans et en dehors de la zone thérapeutique recommandée

- Rythme d'administration

  Les problèmes de rythme d'administration représentent 44 non-conformités. Ils peuvent être associés à un problème de surdose (n = 18) ou de sous-dose (n = 3).

  Exemple 4 : prescription de Profenid® (ketoprofène) 100 mg / 4mL solution pour perfusion 50 mg toutes les 6 heures au lieu de toutes les 8 heures

  Dans les cas où ils ne le sont pas, la conformité correspond au non-respect de règle de bon usage du médicament.

  Exemple 5 : prescription d'Amikacine 50 mg / 1 mL solution injectable, 130 mg toutes les 8 heures pendant 2 jours alors qu'une dose unique journalière est recommandée par l'ANSM

  Le rythme d'administration peut également ne pas être en adéquation avec la formulation choisie.

  Exemple 6 : Prescription d'Actiskenan® (morphine sulfate) 20 mg gélule, 1 gélule toutes les 12 heures alors que c'est une forme de morphine à libération immédiate.

- Durée de traitement

  La durée de traitement prescrite peut être trop longue ou inhabituellement courte. Dans notre étude une seule non-conformité correspond à cette catégorie

  Exemple 7 : Ferrostrane® 34mg/5mL sirop 1 cuillerée à café par prise par jour pendant 3 jours

Prescriptions ambigües (n = 36)

Les prescriptions ambigües sont sujettes à interprétation par les infirmiers qui les administrent et les pharmaciens qui les valident.

- L'ambiguïté concerne la voie d'administration dans 47 % des cas.

  Exemple 8 : Plitican (alizapride) 50 mg / 2 mL solution injectable, 130 mg en continu sur 24 h avec la voie intramusculaire sélectionnée au lieu de la voie intraveineuse

  Exemple 9 : Nalbuphine 20 mg 2 mL solution injectable 3 milligramme par voie intraveineuse et commentaire « intra rectal »

- C'est également souvent le commentaire ajouté en texte libre qui crée la confusion.

  Exemple 10 : Nalbuphine 20 mg 2 mL solution injectable, 10 mg toutes les 6 heures pendant 4 jours et commentaire « ok toutes les 4h »

Problèmes liés aux modalités d'administration (n = 63)

- Problème de durée de perfusion (n = 31)
  Les solutés d'hydratation représentent 21 des 31 prescriptions de cette catégorie. Le problème est lié à une mauvaise utilisation du logiciel.

  Exemple 11 : Prescription de Bionolyte® G5 solution pour perfusion, 10 mL toutes les heures sur 1 heure au lieu de 10 mL / h en continu sur 24 heures.

- Voie d'administration (n = 30)
  Les non-conformées dans la voie d'administration représentent 30 non-conformités. Toutes sont liées au logiciel de prescription (mauvais paramétrage et problème de formation). Dix-sept de ces non-conformités concernant la voie rendent la prescription ambiguë : 8 prescriptions de perfusions intraveineuses continues avec une voie intramusculaire sélectionnée (exemple 8), 2 prescriptions de nalbuphine intrarectale avec la voie IM sélectionnée (exemple 9) … Dans 13 cas, la voie par défaut n'est pas conforme à l'intention du médecin mais n'est pas modifiée.

- Problème de condition d'administration (n = 1)

  Exemple 12 : Prescription de Zophren 4 mg / 2 mL, 2 mg si douleur au lieu de si nausées/vomissements

- Moment de prise (n = 1)
  Cette catégorie concerne à la fois le moment de la journée et le moment de prise par rapport au repas ou aux autres médicaments. Seul le premier cas de figure est retrouvé dans l'étude.

  Exemple 13 : prescription de Celestène® (betaméthasone) 0.05% solution buvable, 60 gouttes matin et soir. La prise de corticoïdes le soir est habituellement déconseillée en raison des troubles du sommeil que cela peut engendrer.

Problème dans le choix du produit (n = 106)

- Sélection d'un dosage adapté (n = 85)
  Le choix du dosage est très fréquemment inapproprié à la dose prescrite

  Exemple 14 : Prescription d'Inexium® (esoméprazole) 10 mg sachet, 20 mg le soir alors qu'il existe des comprimés à 20 mg

- Choix de l'unité de prescription (n = 21)

  Les problèmes d'unité de prescription représentent 21 non-conformités. Dans 13 cas, ils sont associés à une surdose (n = 7) ou une sous-dose (n = 6) (exemples 2 et 3) et dans 8 cas, l'unité prescrite ne correspond pas au dispositif d'administration.

  Exemple 15 : Doliprane® 2,4 % suspension buvable, 45 mg toutes les 6 heures alors que le flacon est fourni avec une seringue graduée en dose-kg

4.2.3.2 Non-conformités causées par l'informatisation

L'informatisation de la prescription est en partie responsable de 150 lignes non conformes (31,6 %). Les problèmes sont variés :

- Problèmes dans l'unité sélectionnée souvent responsable d'un surdosage ou à l'inverse d'un sous-dosage (exemples 2 et 3)
- Problèmes dans le commentaire précisant la prescription
  - Discordance entre la voie d'administration prescrite et le rythme d'administration (exemples 9 et 10)
  - Détournement de la fonction commentaire pour réaliser une prescription que l'on n'arrive pas à réaliser autrement

    Exemple 16 : Lamictal® (Lamotrigine) 100 mg comprimé à croquer, 200 mg par prise 1 fois / jour et en commentaire « le matin » au lieu d'utiliser le logiciel pour choisir l'horaire de prise

4.2.3.3 Expérience des prescripteurs impliqués dans les non-conformités

Les lignes non conformes sont prescrites par un médecin sénior dans 240 / 475 cas et par un junior dans 235 / 475 cas. En nombre de lignes non-conformes, il n'y a pas de différence entre junior et sénior. Mais rapporté au nombre de lignes prescrites, la différence entre médecins juniors et séniors devient significative.

En effet, le taux de lignes non conformes (nombre de lignes non conformes / nombre de lignes prescrites) chez les médecins séniors et les internes est respectivement de 71,0 % (240 / 338) et 53,3 % (235 / 441) ($p < 0,001$).

La proportion de lignes avec une erreur de dose (surdose ou sous-dose) est identique dans les deux groupes de médecins ($p = 0,132$), tout comme la proportion de lignes avec une erreur pouvant être liée à l'informatisation de la prescription ($p = 0,849$). L'augmentation de la proportion de non-conformités pour les médecins séniors est perceptible dans chacune des catégories mais n'atteint jamais la significativité statistique.

Les différences observées sont probablement liées à l'utilisation moins fréquente du logiciel de prescription par les médecins séniors.

Les prescriptions non conformes paraissant très fréquentes, une évaluation de leur impact potentiel a été conduite.

En résumé

La population se compose de 151 patients.
Le nombre de lignes non-conformes est de 475 sur 779 (soit 61,0 %)
Le nombre total de non-conformités est de 790.
Les informations le plus souvent absentes sont la durée de perfusion et les modalités de dilution.
Les informations le plus souvent inexactes sont les doses (surdose ou sous-dose) et le rythme d'administration.
Le taux de non-conformité des lignes de prescription est plus important chez les médecins séniors que chez les médecins juniors probablement en raison d'une utilisation moins fréquente du logiciel.

4.3 Evaluation de l'impact potentiel des non-conformités

4.3.1 Impact de l'absence du poids sur l'ordonnance

L'impact de l'absence du poids sur la prescription a été débattu lors de la réunion du groupe de travail. Pour les médecins et les infirmiers, l'absence du poids sur la prescription n'est pas un problème puisqu'ils peuvent le retrouver facilement (dans le dossier médical informatisé, dans le compte rendu des urgences, dans le carnet de santé) ou peser le patient. Le pharmacien doit également accéder au poids pour effectuer son analyse pharmaceutique. S'il n'est pas présent sur l'ordonnance, le pharmacien peut accéder au dossier médical informatisé ou au compte-rendu des urgences et en dernier recours, il peut se renseigner auprès de l'équipe soignante. La gravité est donc nulle mais la recherche du poids peut faire perdre du temps.

4.3.2 Evaluation de la gravité potentielle

Les 475 lignes présentant une ou plusieurs non-conformités ont toutes été évaluées par 5 médecins, 2 pharmaciens et un interne en pharmacie. L'évaluation de toutes les lignes a nécessité entre 3 et 4 heures à chaque évaluateur.

Les résultats sont très variables entre les évaluateurs. Les non-conformités dont la gravité potentielle est nulle sont les plus nombreuses. Elles représentent en moyenne 69,1 %. Le tableau XIV reprend les résultats pour chaque échelon.

Tableau XIV : Répartition de la gravité potentielle selon les échelons

Echelon		Moyenne	Minimum	Maximum
1	**Pas d'erreur de prescription**	328 (69,1%)	247 (52,0%)	404 (85,1%)
2	**Impact potentiel mineur**	118 (24,9%)	62 (13,1%)	197 (41,5%)
3	**Impact potentiel significatif**	24 (5,1%)	5 (1,1%)	57 (12,0%)
4	**Impact potentiellement grave**	4 (0,8%)	0 (0,0%)	11 (2,3%)
NR		1 (0,2 %)		

Echelon 1

Exemple : Prescription de paracétamol 1000 mg 100 mL solution pour perfusion à la dose de 700 mg par prise 4 fois / jour en intraveineux pendant 3 jours.

Il manque la durée de perfusion. Mais la gravité de cette erreur serait nulle si elle atteignait le patient.

Echelon 2

Exemple : Prescription de paracétamol 100 mg / 10 mL solution pour perfusion à la dose de 30 mg matin, midi, soir pendant 2 jours par voie intraveineuse chez un enfant de 8 kg (soit 3,75 mg/kg/prise).

La dose est inférieure aux recommandations. Si cette erreur atteignait le patient, sa douleur pourrait ne pas être soulagée par cette dose trop faible.

Echelon 3

Exemple : Prescription de Chlorure de sodium 0,9 % solution pour perfusion à la dose de 20 mL/kg/heure (soit 728 mL/h) chez un enfant de 13 ans (36 kg).

Il existe un risque de surcharge hydrique et de désordre hydro électrolytique nécessitant une surveillance clinique et biologique.

Echelon 4

Exemple : Prescription de Doliprane® 2,4 % suspension buvable, 45 dose-kg toutes les 6 heures si température > 38.5°C

Le risque de ce surdosage en paracétamol est au minimum une prolongation de l'hospitalisation.

Aucune des lignes dont la médiane est 3 ou 4 n'a été administrée telle que prescrite. Les lignes ont été modifiées avant administration et souvent avant l'analyse pharmaceutique car le médecin s'est lui-même rapidement aperçu du problème ou après signalement par l'infirmier.

Concordance inter-évaluateur

L'étude de la concordance inter-évaluateur menée sur un échantillon de 50 prescriptions retrouve un coefficient de concordance de Kendall de 0,67 entre les 3 pharmaciens et de 0,38 entre les 5 médecins. La concordance entre médecins et pharmaciens est moyenne avec un coefficient de concordance de Kendall de 0,77.

Les commentaires laissés par les différents évaluateurs reflètent leur difficulté à évaluer l'impact potentiel d'une administration de la prescription telle qu'elle a été écrite en l'absence du contexte clinique. Cela peut expliquer la faible concordance inter-évaluateur.

Exemple de commentaires :

« 2 voire 3 en fonction de la pathologie »

« en fonction de la pathologie et des traitements associés »

« Surdose selon contexte clinique »

« Tout dépend de l'indication mais si derrière elle fait un OAP ou autre à cause de ça, je mets 4 »

4.3.3 Evaluation de la facilité de réalisation des prescriptions

Deux cadres de santé ont évalué la facilité à réaliser techniquement chacune des 475 lignes comportant des non-conformités. Les résultats ne sont pas exploitables. Le fait de savoir qu'il y avait un problème sur la prescription fausse les résultats.

> *Exemple : la prescription de Paracétamol 1000 mg / 100 mL solution injectable à la dose de 600 mg toutes les 6 heures est évaluée à 1 (pas de problème) par l'un des évaluateurs et à 4 (impossible à réaliser) par le deuxième.*

Malgré une faible concordance, cette évaluation montre que la majorité des non-conformités relevées auraient une gravité faible voire nulle si elles atteignaient le patient. Mais leur fréquence importante nous a conduit à poursuivre ce travail sur une période plus étendue par une analyse des interventions pharmaceutiques

En résumé

La gravité des non-conformités est globalement peu importante : les non-conformités de gravité nulle ou mineure représentent 94 % des non-conformités.
La concordance entre les médecins et entre les pharmaciens est moyenne (les coefficients de concordance sont respectivement de 0,38 et 0,67).
Les résultats de l'évaluation de la facilité de réalisation de la prescription sont ininterprétables en raison d'un problème dans la méthode.

4.4 Erreurs de prescriptions

4.4.1 Erreurs de prescription issues du recueil des non-conformités

Toutes les non-conformités relevées dans notre recueil ne sont pas des erreurs de prescriptions. L'étude retrouve 380 erreurs de prescriptions réparties dans 6 catégories :

- Durée de perfusion manquante (n = 210)
  Si l'administration qui résulte de cette prescription incomplète est réalisée sur un temps trop court, les conséquences sont variables et dépendantes du médicament considéré

  Exemple : L'administration trop rapide de Venofer® 100 mg 5 mL solution pour perfusion peut entrainer jusqu'à une défaillance cardiovasculaire

- Erreur de dose (surdose ou sous-dose dépassant 10 % des doses recommandées) (n = 102)

  Exemple : surdosage en aspirine par prescription d'Aspegic® (aspirine) 500 mg sachet, 2 sachets par jour en une seule prise au lieu des 4 prises recommandées pour cette indication. Ce surdosage pourrait entrainer un risque accru d'hémorragie digestive.

- Prescription ambiguë (n = 36)

  Exemple : Prescription Bionolyte® G5 solution pour perfusion, 500 mL par jour en continu au débit de 45 mL / h. Cette prescription est ambiguë puisque 500 mL par jour correspondent à un débit de 20 mL/h et non de 45 mL/h

- Ordonnances ne mentionnant pas le poids (n = 22)
- Posologie non recommandée pour la spécialité prescrite (n = 7)

  Exemple : Topalgic® LP (Tramadol) 100 mg prescrit toutes les 8 heures alors que cette forme à libération prolongée utilisée en traitement de fond des douleurs a une durée d'action de 12 heures.

- Durée de traitement trop longue (n = 3)

  Exemple : Prescription Oflocet® (ofloxacine) 1,5 mg 0,5 mL Solution pour instillation auriculaire 2 fois par jour sans durée de traitement

4.4.2 Erreurs de prescriptions issues de Granit®

Vingt-trois déclarations en 12 mois concernent des erreurs de prescription. Les déclarations concernent plusieurs types d'erreurs :

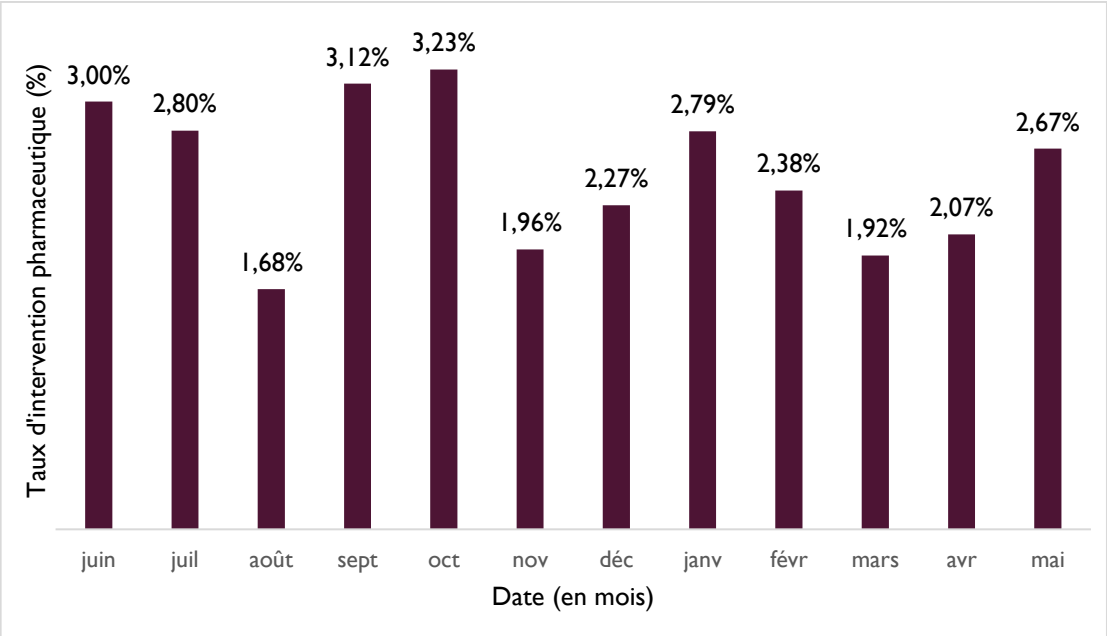
- Omission ou retard de prescription (n = 8)
    - Non prescription d'un traitement chronique débuté avant l'hospitalisation
    - Non prescription d'un traitement débuté aux urgences ou en réanimation.
- Surdose ou sous-dose (n = 12)
    - Double prescription d'un médicament
    - Erreur d'unité de prescription
- Erreur de médicament (n = 2)
- Erreur de patient (n = 1)

4.5 Recueil des interventions pharmaceutiques

4.5.1 Variations des interventions pharmaceutiques

Bilan des interventions pharmaceutiques

Le taux d'intervention pharmaceutique n'est pas constant au cours de l'année. Il est en moyenne de 2,52 % mais il y a eu significativement plus d'interventions pharmaceutiques en octobre et significativement moins en aout (Figure 24).



Nb de lignes de prescription	5 569	4 685	4 512	4 929	5 519	5 858	6 423	6 735	6 230	7 083	5 848	6 818
Nb d'IP	167	131	76	154	178	115	146	188	148	136	121	182

Figure 24 : Taux, nombre d'interventions pharmaceutiques et nombre de lignes prescrites par mois

Répartition des interventions par unité de soins

La proportion des interventions pharmaceutiques n'est pas identique dans toutes les unités de soins. Elle est significativement plus élevée dans les services de chirurgie (Figure 25).

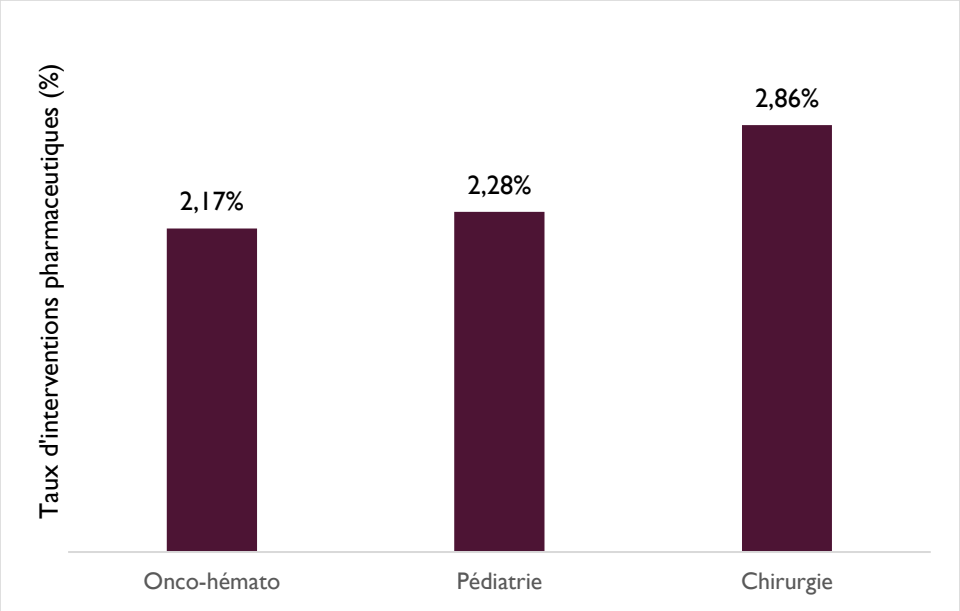


Figure 25 : Taux d'interventions pharmaceutiques par unité de soins

Répartition selon la catégorie de prescripteurs

Les IP concernent plus souvent les internes que les médecins séniors ($p < 0,0001$). En revanche, il n'y a pas de différence dans la répartition des catégories d'OP.

4.5.2 Médicaments concernés par les interventions pharmaceutiques

En 12 mois, 1742 interventions pharmaceutiques ont été émises par les pharmaciens validant les services de pédiatrie au quotidien. Elles concernent 541 spécialités différentes.

Toutes les classes ATC sont représentées. Les 4 classes ATC pour lesquelles le plus d'interventions sont réalisées sont les médicaments du système nerveux, les antiinfectieux à usage systémique, les médicaments des voies digestives et du métabolisme et les médicaments du sang et des organes hématopoïétiques (Figure 26). Les classes médicamenteuses les plus concernés par les interventions pharmaceutiques sont également les plus prescrites.

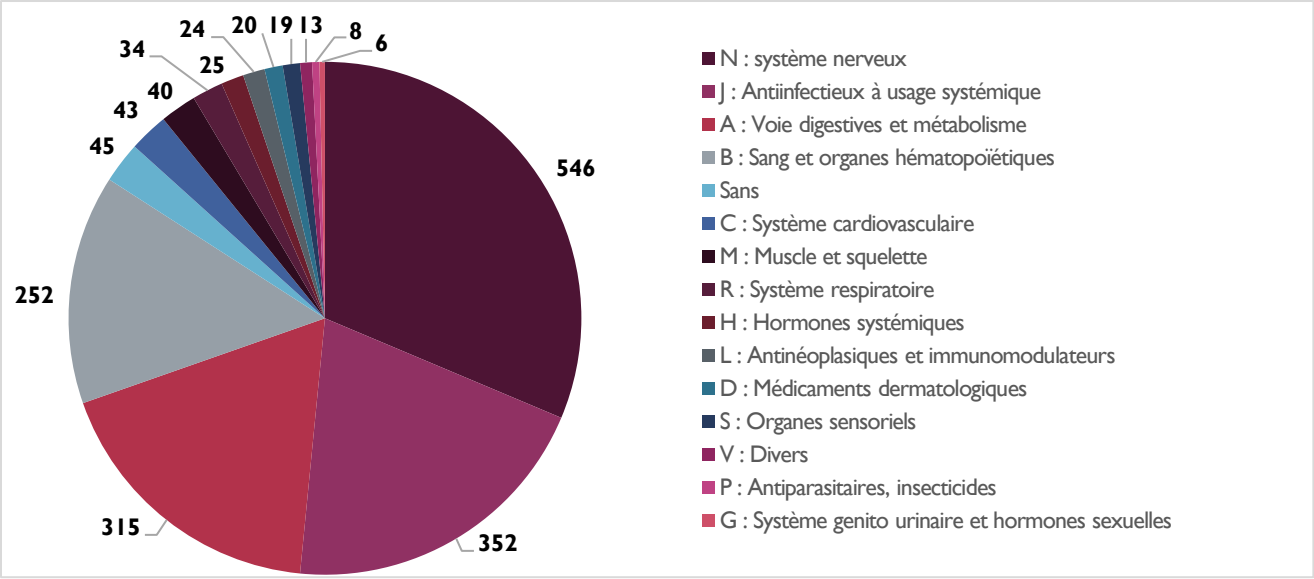


Figure 26 : Nombre d'interventions pharmaceutiques par classe ATC

Les antalgiques sont, selon notre recueil de 7 jours, les médicaments les plus prescrits, 4 molécules (paracétamol, nalbuphine, tramadol et morphine) représentent 30 % des prescriptions. Les interventions pharmaceutiques (IP) sur ces produits sont nombreuses. En effet parmi les 10 médicaments les plus fréquemment concernés par une IP, 3 sont des antalgiques (paracétamol, nalbuphine, tramadol). Ces 3 molécules représentent 50 % des IP réalisées par les pharmaciens.

Tableau XV : Les 10 médicaments les plus fréquemment concernés par une intervention pharmaceutique

ATC	Nombre	%
PARACETAMOL	257	37,14%
ELECTROLYTES AVEC HYDRATES DE CARBONE	66	9,54%
SOLUTIONS POUR NUTRITION PARENTERALE/MELANGES	56	8,09%
AMOXICILLINE ET INHIBITEUR D'ENZYME	56	8,09%
NALBUPHINE	48	6,94%
TRAMADOL	45	6,50%
AMOXICILLINE	39	5,64%
ONDANSETRON	33	4,77%
CEFOTAXIME	30	4,34%
RACECADOTRIL	29	4,19%

Focus sur le paracétamol

Les problèmes concernant le paracétamol sont le plus souvent des surdosages (n = 137) liés notamment à une double prescription (n = 49), à une erreur de sélection de l'unité dans le logiciel (n = 8), à un non-respect de la posologie recommandée en intraveineux chez l'enfant de moins de 10 kg (n = 30). Les IP concernant la voie ou l'administration inappropriée sont la deuxième cause d'IP pour le paracétamol (n = 57).

Les problèmes concernés sont notamment des problèmes de forme galénique inadaptée à l'âge (n = 39) ou des problèmes d'unité de prescription ne correspondant pas au dispositif de mesure (n = 13).

Parmi les 10 premiers médicaments concernés par les IP, on trouve également 3 antibiotiques (Amoxicilline/Acide clavulanique, Amoxicilline et Cefotaxime) (Tableau XV). Les problèmes relevés avec les antibiotiques sont principalement des problèmes de voie et d'administration inappropriée (forme galénique inappropriée à l'âge, mauvaise unité de prescription sélectionnée).

4.5.3 Classification des interventions pharmaceutiques

La figure 27 reprend la classification des IP par fréquence. Les dépassements de posologie et surdosages sont la catégorie la plus fréquemment retrouvée. Dans cette catégorie, un certain nombre d'interventions concernent des surdosages liés à une redondance ou à une mauvaise utilisation du logiciel de prescription (erreur d'unité).

Prescription de Nalbuphine 20 mg/2mL solution injectable en post-opératoire à la dose de 15 mg toutes les 6 h chez un enfant de 7,5 kg.

Intervention : la posologie usuelle est de 0,2 mg/kg. Ici prescrit à 2mg/kg.

Prescription d'Amikacine 50 mg 1 mL solution injectable en traitement d'une pyélonéphrite à la dose de 160 mL une fois par jour pendant 3 jours

Intervention : Erreur d'unité de prescription : 160 mL = 8000 mg.

Prescription pour une péritonite d'Amoxicilline / Acide clavulanique 500 mg poudre pour solution injectable 500 mg toutes les 8 heures puis relai per os 2 jours plus tard par Amoxicilline / Acide clavulanique 100 mg/12,5 mL enfant, 1 dose-kg 3 fois par jour sans arrêt de la ligne injectable

Intervention : Double prescription d'Amoxicilline / Acide clavulanique. Si relai per os est effectif, merci d'arrêter la ligne de la forme injectable

Les interventions liées à une voie d'administration ou à des modalités d'administration inappropriées représentent la deuxième catégorie en fréquence. Les interventions réalisées concernent notamment une inadéquation entre la forme galénique prescrite et l'âge de l'enfant, le nombre de prises quotidiennes, la voie d'administration.

Prescription en post-opératoire de Doliprane® 2,4 % suspension buvable 1 dose-kg toutes les 6 heures chez un enfant de 36 kg

Intervention : Il existe des formes plus adaptées pour les enfants de plus de 26 kg (comprimés effervescents, sachets).

Prescription d'Aspegic® 500 mg sachet, à la dose de 500 mg en une prise par jour dans un Kawasaki chez un enfant de 7 kg

Intervention : Dans le Kawasaki, la posologie est de 80mg/kg/j à répartir en 4 prises

Prescription d'Exacyl® 0,5 g / 5 mL solution injectable à la dose de 100 mg deux fois par jour par voie orale.

Intervention : la forme injectable de l'Exacyl® ne se boit pas (info labo). Merci de prescrire la forme buvable du produit

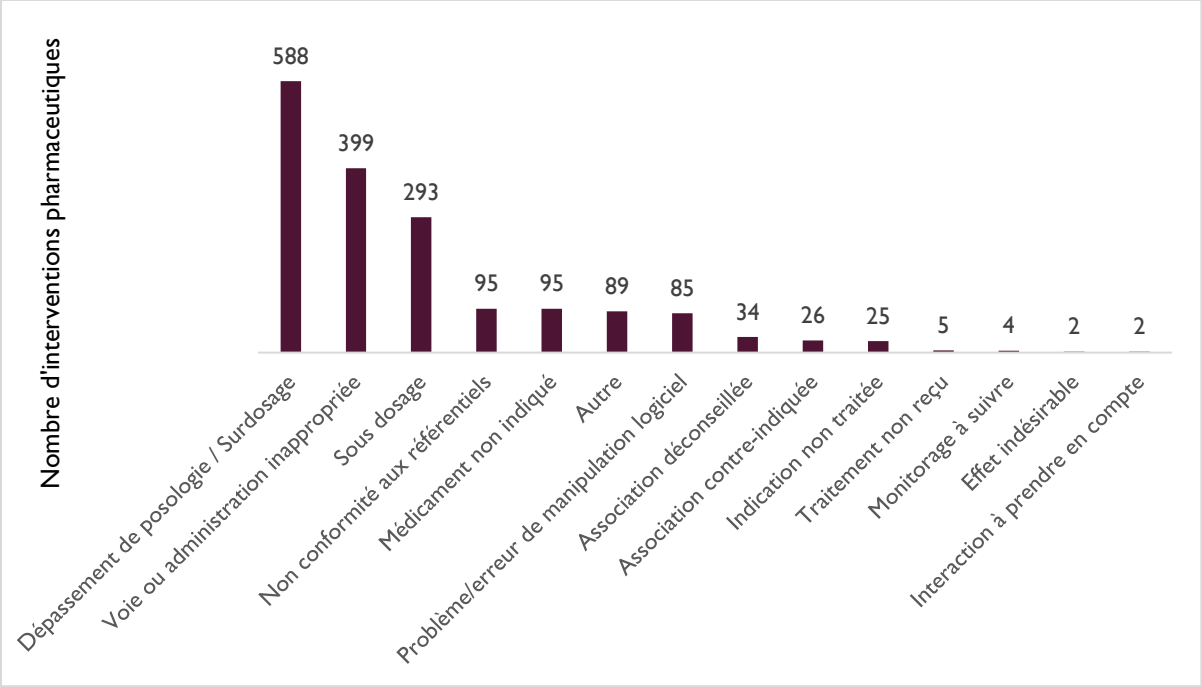


Figure 27 : Classification des interventions pharmaceutiques

Les sous-dosages sont le troisième motif d'IP. Tout comme pour les surdosages, une partie des sous-dosages est liée à une mauvaise utilisation du logiciel.

Prescription de *Doliprane® 2,4 % suspension buvable 0,5 dose-kg si fièvre > 38,5°C, chez un enfant de 6 kg*

Intervention : La posologie *per os* est de 1 dose-kg par prise 4 fois par jour (= 15 mg/kg/prise). La posologie IV est de 7.5 mg/kg/prise chez les enfants < 10 kg

Prescription de Bionolyte® G5 solution injectable en post-opératoire à la dose de 60 mL par jour sur 24 heures chez un enfant de 20 kg.

Intervention : Confirmez-vous la posologie de 60 mL / j ou souhaitiez-vous prescrire 60 mL/h ?

Certains sous-dosages ou surdosages reflètent également une méconnaissance des formes galéniques disponibles.

Prescription en post-opératoire de Contramal® 100 mg / mL Solution buvable 2 gouttes toutes les 8 heures en cas de douleur non soulagée par Paracétamol + Advil® chez une patiente de 19 kg

Intervention : 2 gouttes = 5mg, soit pour un poids de 19kg, une posologie de 0.26mg/kg/prise. Les posologies habituellement observées sont de l'ordre de 1mg/kg/prise. Confirmez-vous cette posologie ?

Prescription en post-opératoire chez un adolescent de 47 kg de (Nurofenpro enfant/nourrisson 20 mg / mL Suspension buvable 1 dose-kg toutes les 8 heures.

Intervention : Pour les enfants > 30 kg, la forme suspension buvable n'est pas adaptée (1 dose poids = 10mg = 0.5mL). Pour cet enfant, 1 dose 47kg = 470mg d'ibuprofène

Les IP de la catégorie « non-conformité aux référentiels ou contre-indication » sont au nombre de 95. Ce sont principalement des non-conformités du choix du médicament au livret thérapeutique.

Prescription de Rulid® 50 mg comprimé pour suspension buvable, 50 mg 2 fois par pendant 6 jours pour une angine chez un patient de 18 kg allergique à l'amoxicilline

Intervention : Rulid® n'est pas référencé Nous pouvons proposer comme autre macrolide Zithromax® ou Josacine®

Prescription de cérat de Galien chez un nourrisson de 1 an comme émollient.

Intervention : Le cérat de Galien contient du borate de sodium et ne doit pas être utilisé avant 3 ans. Proposons Dexeryl®

A nombre d'IP égal avec la catégorie précédente, la catégorie médicament non indiqué regroupe les problèmes de médicaments prescrits a priori sans indication justifiée, les durées de traitement trop longues et les prescriptions de deux médicaments de la même classe thérapeutique créant des redondances pharmacologiques.

Prescription d'Hydrea® 500 mg gélule, 500 mg par prise 1 fois par jour chez un patient drépanocytaire

Intervention : Hydrea® est indiqué dans les pathologies suivantes : Leucémie myéloïde chronique, Splénomégalie myéloïde, Thrombocytémie essentielle, Polyglobulie primitive. Pour les patients drépanocytaires, merci de prescrire le Siklos® (les comprimés à 1000mg sont sécables).

Prescription de Zithromax® 40 mg / mL Poudre pour suspension buvable 1 dose-kg par jour pendant 7 jours pour une angine chez une enfant de 20 kg.

Intervention : La durée d'administration usuelle est de 3 jours (s'expliquant par les propriétés pharmacocinétiques particulières de l'azithromycine et le maintien de l'activité plusieurs jours après la dernière prise).

Prescription d'Augmentin® 1000/200 mg poudre pour solution injectable à la dose de 1000 mg (en amoxicilline) toutes les 8 h et de Flagyl® 500 mg solution injectable 500 mg toutes les 8 heures pour une péritonite chez un adolescent de 50 kg.

Intervention : Amoxicilline / Acide clavulanique et Métronidazole sont 2 molécules ayant une action sur les anaérobies d'où une redondance.

Les problèmes de manipulation du logiciel ne représentent que la septième cause d'interventions pharmaceutiques mais dans cette catégorie n'entrent que les problèmes liés au logiciel qui n'entrent pas dans une autre catégorie de la classification telle que surdosage ou sous-dosage. Ce sont principalement des IP concernant des commentaires ajoutés à la ligne de prescription qui ne correspondent pas à ce qui est prescrit. Les prescriptions concernées par ces interventions traduisent souvent une méconnaissance du logiciel conduisant le prescripteur à contourner le système.

Prescription de céfotaxime 2 g poudre pour solution injectable sur le logiciel à la dose de 2,2 g une fois par jour et un commentaire de la ligne disait « 3 g sur 24 h. »

Intervention : Quand vous modifiez la prescription, le commentaire reste. Que doit administrer l'IDE, 2.2 g comme prescrit ou 3g comme en commentaire ?

Prescription de Zyrtec® 10 mg comprimé, 1 comprimé le matin pour une urticaire chez un adolescent de 13 ans et en commentaire de la ligne « traitement personnel Aerius® 5 mg peut être donné à la place du Zyrtec® »

Intervention : Aerius® 0,5 mg/mL solution buvable est disponible au CHU. Prescrire l'un ou l'autre mais ne pas laisser le commentaire ambigu qui laisse le choix de l'un ou l'autre sans savoir ce qui sera réellement administré.

D'autres types d'IP sont plus marginales comme le signalement d'interactions médicamenteuses potentiellement cliniquement significatives ou les problèmes regroupés dans la catégorie indication non traitée (absence de thérapeutique pour une indication médicale validée, absence d'une prophylaxie ou d'une prémédication, absence d'association d'un traitement synergique ou correcteur)

Prescription Actiskenan® 5 mg gélule, 1 gélule toutes les 4 heures en post-opératoire.

Intervention : Penser à prescrire un laxatif au moins en « si besoin » en association à la morphine

Prescription de Pediaven® AP-HP Enfant G20 solution pour perfusion 250 mL sur 12 h après une opération de chirurgie digestive.

Intervention : Pediaven® ne contient pas de vitamines. En cas de nutrition parentérale stricte, une supplémentation est à envisager

Quand l'intervention ne rentrait dans aucune des catégories elle était classée dans la catégorie autre. Dans cette catégorie sont notamment classées les discordances entre ce qui est prescrit sur le logiciel de prescription et ce qui est noté dans le dossier médical informatisé.

Prescription chez un patient épileptique de Zonegran® 100 mg gélule, 1 gélule le matin. Mais dans le dossier patient informatisé « Zonegran® 75 mg matin »

Intervention : observation d'entrée : "ZONEGRAN 75 mg le matin". Confirmez-vous la prescription à 100mg ?

4.5.4 Résolution des interventions pharmaceutiques

Sur les 182 interventions pharmaceutiques émises en mai 2017, 94 ont été acceptées (51,6 %). Le nombre d'interventions acceptées est inférieur dans les unités de soins de chirurgie par rapport à celle de médecine : 36 / 92 en chirurgie contre 58 / 90 en médecine (p = 0,0007).

Les interventions pharmaceutiques émises sont principalement des demandes d'adaptation de posologie (n = 84) ou de l'optimisation des modalités d'administration (n = 39). La figure 28 reprend la répartition des IP par type.

Les IP les moins suivies concernent les ajouts de traitement et les adaptations posologiques.

Concernant les IP refusées, 23 n'ont pas été vues par un médecin avant la sortie du patient ; dans 17 cas le patient est sorti le jour de l'IP, le lendemain dans un 1 cas et 2 jours ou plus après l'IP dans 5 cas. Le refus de l'IP était justifié par le médecin dans 6 cas. Dans 59 cas, l'IP a été vue par le médecin mais non prise en compte ; le patient est sorti le jour ou le lendemain de l'IP dans 9 cas.

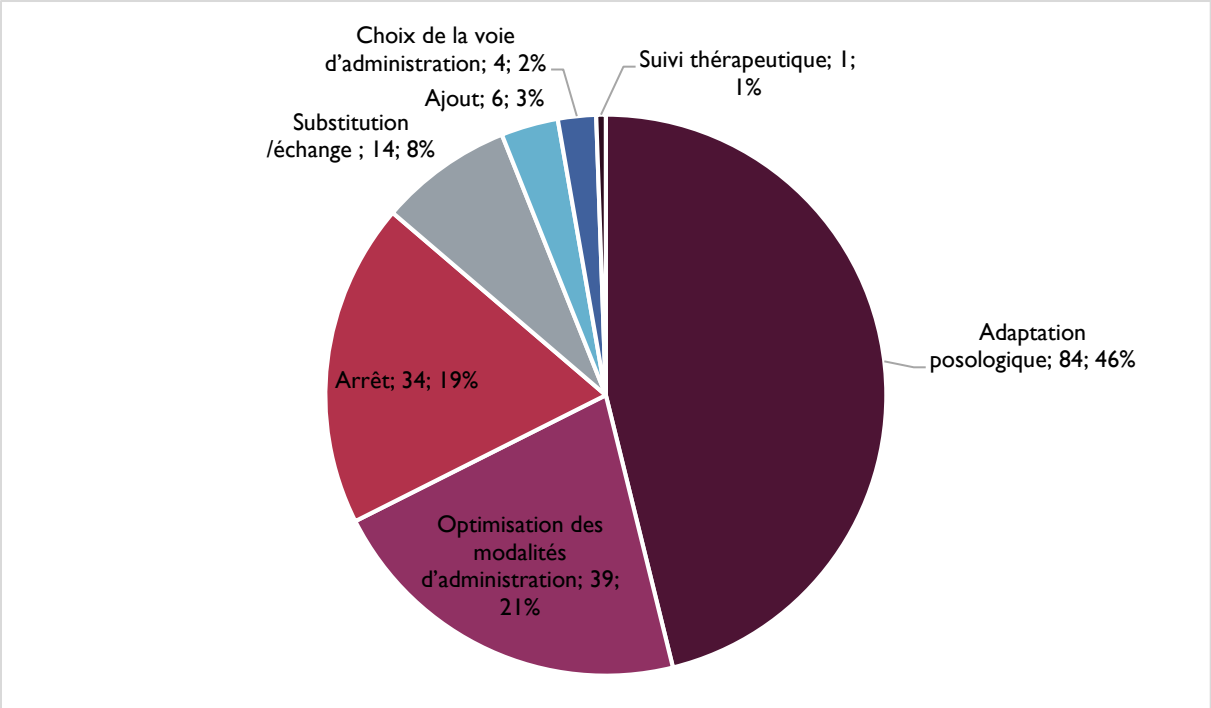


Figure 28 : Répartition des interventions pharmaceutiques par type

En résumé

Le taux d'interventions pharmaceutiques est en moyenne de 2,52 % par mois. Les interventions concernent principalement des dépassements de posologie et des problèmes de modalités d'administration et de formes galéniques inappropriées.

Les prescriptions des médecins juniors sont plus concernées par les IP que celles des médecins séniors.

Le taux de résolution des IP est en moyenne de 51,6 % (64,4 % dans les secteurs de médecine et 39,1 % dans les secteurs de chirurgie).

Les interventions les moins suivies concernent les adaptations de posologie et les ajouts de traitements

Il n'y a pas de justification au refus de l'intervention pharmaceutique pour 50 des 88 IP refusées.

4.6 Propositions d'améliorations

Suite à notre étude, différentes propositions ont été faites par le groupe de travail, en accord avec le chef du pôle et le cadre supérieur coordonnateur du pôle Enfants/néonatologie. Certaines des actions proposées sont rapides et faciles à mettre en œuvre, d'autres en revanche nécessiteront des moyens, en particulier humains.

Les différentes actions sont les suivantes :

- Mise à jour du fichier-produits du logiciel de prescription

  Changement de la voie d'administration par défaut (voie intraveineuse proposée par défaut et non plus voie intramusculaire) : cefotaxime, methylprednisolone

  Renseignement des voies d'administration (chlorure de sodium 0,9 % à usage nasal et ophtalmique, préparations faites par la PUI)

  Correction du code UCD (unité commune de dispensation) mal enregistré : NORDITROPINE simplexx 10 mg / 1,5 mL solution injectable

  Modification du libellé du produit, pouvant être source d'erreur : LEVODOPA/BENZERAZIDE (MODOPAR) 125mg comprimé orodispersible, à modifier en 100/25mg évitant les questionnements sur la teneur en levodopa et en benzerazide, en particulier pour des doses ne correspondant pas à 1 comprimé.

  > *Exemple : Modopar® (levodopa/benzerazide) 125mg comprimé orodispersible, 25mg matin, midi, 16 h et soir, soit 1 comprimé à diluer dans 10 mL d'eau et donner 2 mL par prise.*
  >
  > Dans cet exemple, si 2 mL sont prélevés la dose de lévodopa sera de 20 mg et non de 25 mg.

  Tous ces problèmes ont été signalés et corrigés dans la base de données du logiciel.

- Formation des prescripteurs,

  en complément de la formation institutionnelle obligatoire pour les nouveaux internes en médecine lors de leur arrivée dans l'établissement

  Pour répondre à un constat issu de nos résultats (les prescriptions réalisées par les médecins séniors sont plus souvent non-conformes que celles des médecins juniors) et suite à une demande des prescripteurs qui ne se sentent pas à l'aise avec la prescription sur le logiciel Pharma® et ne savent pas comment prescrire certains médicaments, il a été décidé de mettre en place une formation spécifique aux problèmes de prescription en pédiatrie, à partir des cas concrets extraits des relevés des non-conformités et des interventions pharmaceutiques.

D'ici fin 2017, un groupe spécifique sera mis en place pour déployer cette formation à tous les médecins du pôle (juniors et seniors)

- Création de protocoles de prescription informatisée

  Ces protocoles permettront de prescrire les médicaments injectables avec les informations concernant la dilution et la durée de perfusion (cela palliera au manque de connaissance de ces informations et à l'idée que tout ce qui concerne l'administration du médicament est du ressort de l'infirmier). Ils permettront également de prescrire certains médicaments dont la dose à administrer varie en fonction du temps ou d'autres paramètres (volume des pertes digestives, glycémie …), et de supprimer les mésusages du logiciel pour gagner du temps (utilisation des commentaires pour changer la voie d'administration, pour prescrire des doses de charge)

  Des propositions de protocoles spécifiques pour la prescription chez l'enfant vont être faites au groupe de travail institutionnel sur les protocoles de prescription informatisée

- Communication entre les professionnels de santé, informations sur le rôle du pharmacien

  Présentation en réunion de pôle des modalités de validation pharmaceutique, des interventions pharmaceutiques

  Participation du pharmacien aux réunions de service et aux staffs, pour présenter au sein de chaque service le rôle du pharmacien, et proposer des informations spécifiques

- Informations sur le bon usage des médicaments

  Poursuite du déploiement du thésaurus des Protocoles Thérapeutiques Médicamenteux Infirmiers (PTMI) Un PTMI ne se substitue à la prescription médicale, il contient toutes les informations nécessaires pour la préparation et l'administration du médicament ainsi que les posologies utilisées chez l'enfant et des informations générales sur le médicament (classe thérapeutique, effets indésirables…). Chaque fiche est validée par un pharmacien, un médecin et des soignants avant diffusion.

- Formalisation des interventions pharmaceutiques en pédiatrie

  Rédaction d'une liste d'interventions pharmaceutiques et de leur classification pour homogénéiser les pratiques entre les pharmaciens et faciliter l'analyse ultérieure du taux d'IP

5 Discussion

Ce travail de thèse aura permis de faire un état des lieux des pratiques de prescriptions en pédiatrie et de faire ressortir les difficultés rencontrées par les praticiens au quotidien. Plusieurs insuffisances ont été relevées, dans le paramétrage et dans l'utilisation du logiciel de prescription (méconnaissance de l'outil, mésusages…), dans la connaissance des formes galéniques disponibles ainsi que dans la prescription des médicaments injectables. Il vient en complément du travail amorcé il y a 5 ans concernant la problématique de l'administration des médicaments aux enfants hospitalisés.

En réunissant tous les acteurs concernés par la prescription : médecins, pharmaciens et cadres de santé, des propositions ont été faites pour améliorer la prise en charge médicamenteuse des patients en pédiatrie. Plusieurs travaux vont être menés suite à ce travail : formation au logiciel d'aide à la prescription adaptée à la problématique de la prescription en pédiatrie en complément de la formation institutionnelle, sensibilisation au risque d'erreurs médicamenteuses, interventions dans les différentes réunions de services sur le rôle du pharmacien et les modalités de validation pharmaceutique, protocolisation de certaines prescriptions et résolution des problèmes de paramétrage relevés.

Une des faiblesses de cette étude est que le recueil des non-conformités a été effectué de façon rétrospective sur une période de 7 jours consécutifs. Les variations saisonnières telles que les épidémies de bronchiolites ou de gastro-entérites ne sont pas prises en compte dans l'étude. De plus cette durée est peut-être trop courte pour détecter les erreurs les moins fréquentes.

Autre biais, les non-conformités ont été relevées sur les prescriptions des patients hospitalisés entre le 01/06/2016 et le 07/06/2016. Or une restructuration de l'hôpital d'Enfants a eu lieu en juillet 2016, en particulier avec une réorganisation des unités de médecine pour limiter au maximum l'hébergement des enfants dans les secteurs de chirurgie. Les résultats ne seraient peut-être pas les mêmes si le recueil était réalisé aujourd'hui. Les protocoles de prescription informatisée d'analgésie post-opératoire ont probablement fait diminuer les non-conformités concernant certains produits comme le paracétamol, la nalbuphine ou le tramadol qui sont parmi les médicaments les plus prescrits mais également les médicaments les plus concernés par les non-conformités.

Le relevé des IP a permis d'étendre la période du recueil et de s'affranchir d'une partie de ces biais. Mais les IP ne reflètent pas, à elles seules, l'ensemble des problèmes de prescription car un certain nombre de problèmes récurrents ne font pas l'objet d'interventions pharmaceutiques, probablement en raison d'une gravité jugée négligeable (par exemple

prescription de 8,5 gouttes de Tramadol en solution buvable non arrondi par le médecin) par le pharmacien.

Les relevés des non-conformités et des IP ne concernent que les problèmes détectés par les pharmaciens. Un certain nombre de problèmes ne sont probablement pas détectés et détectables par la méthode utilisée, par exemple les erreurs de patients ou les omissions de traitement. Elles sont également difficilement détectables lors de l'analyse pharmaceutique en l'absence d'une présence dans l'unité de soins. L'intégration de tous les acteurs de la prescription dans le recueil aurait peut-être conduit à la détection de non-conformités supplémentaires.

Concernant l'évaluation de la gravité potentielle des non-conformités, la validité de la méthode employée n'a pas pu être vérifiée. De plus la concordance entre les évaluateurs est moyenne. Cependant, les études évaluant la gravité potentielle semblent avoir une moins bonne fiabilité inter-évaluateur que l'évaluation de la gravité réelle ($\kappa = 0,32 – 0,37$ pour la gravité potentielle et $\kappa = 0,67 – 0,89$ pour la gravité réelle) (Folli et al. 1987; Bates, Leape, et Petrycki 1993). De plus selon une étude de Dean et Barber, le coefficient de généralisation, qui traduit la fiabilité des résultats, devient acceptable à partir de 4 évaluateurs (Dean et Barber 1999) et la gravité a été évaluée dans notre étude par 8 personnes.

Le relevé des IP est exhaustif sur toute la période étudiée. La principale limitation de celui-ci est l'hétérogénéité des interventions émises par les différents pharmaciens. Aussi, afin que le classement soit homogène dans l'étude, toutes les IP ont été classées par une seule personne selon la classification de la SFPC.

Dernière limite, l'étude n'a été menée que dans un seul établissement. Cela limite la possibilité de généralisation des résultats obtenus.

Les enfants font partie d'une population où les erreurs sont fréquentes (3 fois plus que chez les adultes (Kaushal et al. 2001)) et où le risque iatrogène est important. Les erreurs se retrouvent à toutes les étapes du circuit du médicament, mais l'étape initiale est le plus souvent la prescription (74 %) (Kaushal et al. 2001).

Un grand nombre de non-conformités ont été recensées mais toutes ne sont pas des erreurs de prescriptions. Bien que l'impact de la plupart des non-conformités soit peu important pour le patient, un danger potentiel peut, à la faveur d'autres défaillances humaines ou organisationnelles, se transformer en accident (modèle de Reason).

Nous avons essayé d'être exhaustifs au niveau des types d'erreurs rencontrés et représentatifs de la situation globale. Pour cela, nous avons associé :

- Un recueil des non-conformités qui permet de détecter des non-conformités et des erreurs de prescription

- Un recueil des déclarations d'événements indésirables qui recense les erreurs atteignant le patient ou non et permet de détecter des types d'erreurs non détectables dans le recueil des non-conformités (erreur de patient, omission, erreur de médicament).
- Un recueil des interventions pharmaceutiques qui dénombre les problèmes liés à la thérapeutique qui peuvent être des erreurs de prescription pour un certain nombre d'entre eux.

La littérature sur les erreurs de prescriptions est peu abondante en pédiatrie. La définition des erreurs est très hétérogène. Par exemple pour les erreurs de dose, la tolérance est variable selon les études : ± 10 % (Machado et al. 2015; Alagha et al. 2011; Potts et al. 2004; Pallás et al. 2008), ± 25 % (Ghaleb et al. 2005), minimum 1,5 fois les doses recommandées (Fernández-Llamazares et al. 2012). De plus, plusieurs études définissent l'inexactitude du débit (Machado et al. 2015; Booth et al. 2012; Potts et al. 2004; Alagha et al. 2011; Ghaleb et al. 2010), de la concentration de la solution perfusée (Potts et al. 2004; Alagha et al. 2011) ou des modalités d'administration (Machado et al. 2015; Booth et al. 2012; Potts et al. 2004; Alagha et al. 2011; Ghaleb et al. 2010) comme des erreurs mais une seule étude recense l'absence des modalités d'administration comme une erreur (Alagha et al. 2011). La méthodologie est également variable d'une étude à l'autre. Les incidences retrouvées ne sont donc souvent pas comparables entre plusieurs études.

Le taux d'erreur de prescription retrouvé dans notre étude est néanmoins nettement supérieur aux études où les prescriptions sont informatisées. Selon la littérature, l'incidence des erreurs de prescription varie entre 1,6 % et 17,4 % avec l'informatisation de la prescription (Warrick et al. 2011; Potts et al. 2004; J. E. Fontan, Mille, et Brion 2004; Condren et al. 2014) et elle est de 31,6 % dans notre étude. Il est impossible de savoir si cette différence est due uniquement aux différences de méthodologie et de définition ou si le logiciel utilisé et la formation peuvent également en être à l'origine. Cependant le taux de non-conformités liés à l'informatisation n'est pas différent de celui de Vialle (Vialle et al. 2011).

Dans les études qui l'étudie, la gravité des erreurs de prescription est évaluée selon une échelle de risque potentiel comportant de 3 à 8 niveaux (Alagha et al. 2011; Condren et al. 2014; Kaushal et al. 2001; Glanzmann et al. 2015; Wang et al. 2007). Les erreurs graves (jusqu'aux erreurs menaçant le pronostic vital) représentent de 20 à 38 % selon les études (Alagha et al. 2011; Condren et al. 2014; Kaushal et al. 2001) et seulement 0,8 % dans notre étude. Dans l'étude de Glanzmann, les erreurs sans dommage pour le patient représentent 30 % des erreurs contre 69 % dans notre étude. L'évaluation de la gravité a été effectuée sur toutes les non-conformités du recueil, erreur de prescription ou non. Cela peut expliquer l'importance dans notre étude de la cotation en échelon 1.

Certaines erreurs n'ont pas pu, en raison de la méthodologie, être étudiées dans le recueil des non-conformités. C'est le cas par exemple des omissions de traitement. Dans les études sur les erreurs de prescriptions, les omissions de traitement sont rarement prises en compte (une seule étude de notre revue de la littérature les étudie) (Otero et al. 2008). Or les omissions de traitement sont un motif fréquent de déclarations d'événements indésirables puisqu'elles représentent la deuxième cause (22 %) de déclarations liées à la prescription derrières les erreurs de dose.

Le recueil des interventions pharmaceutiques permet à la fois d'obtenir relativement facilement un aperçu global des problèmes liés à la prescription et d'évaluer le travail du pharmacien via le taux d'acceptation des IP.

Les interventions pharmaceutiques recensées concernent pour 46 % des adaptations de dose. Ce pourcentage est similaire à celui retrouvé pour les unités de soins de pédiatrie dans l'analyse sur 30 mois des interventions documentées sur le site internet l'observatoire français Act-IP (42,3 %) (Bedouch et al. 2015).

En France, selon l'analyse de la base Act-IP, le taux d'acceptation moyen est de 68 % en moyenne (82 % si l'on exclut les cas où l'acceptation n'est pas évaluable) et il est significativement supérieur en pédiatrie par rapport aux secteurs d'hospitalisation conventionnelle adultes (83 % contre 76 %) (Bedouch et al. 2015). Le taux d'acceptation retrouvé dans notre étude est inférieur (51, 6 %). Cela s'explique en partie par la durée moyenne de séjour de 3 jours dans les secteurs de chirurgie. Les patients sortent parfois avant que le médecin puisse prendre en compte l'intervention pharmaceutique mais cela n'explique pas toute la différence.

Le taux d'acceptation des IP est un indicateur de l'efficacité de l'intervention du pharmacien (Bedouch et al. 2015). Le taux d'acceptation établi dans notre étude est inférieur au taux moyen retrouvé dans la littérature (Bedouch et al. 2015; Leape et al. 1999; Kucukarslan et al. 2003; Alderman et Farmer 2001; Barber, Batty, et Ridout 1997). L'échelle CLEO est une échelle validée permettant d'évaluer l'impact potentiel des interventions pharmaceutiques (Vo et al. 2016). Il pourrait être intéressant d'évaluer la qualité des IP en utilisant cette échelle afin de déterminer si les IP sont refusées car elles ne sont pas pertinentes.

Le pharmacien joue un rôle important lors de la validation pharmaceutique pour faire modifier toutes les prescriptions de médicament en dehors de leur AMM s'il existe une alternative disponible au livret de l'établissement.

De nombreux articles traitent de l'insuffisance de médicaments pédiatriques et de la fréquence importante des prescriptions hors AMM. Quatre études françaises évaluent la fréquence des prescriptions hors AMM : deux études concernent les patients ambulatoires et une les patients

d'une unité de soins intensifs néonataux (Chalumeau et al. 2000; Horen, Montastruc, et Lapeyre-Mestre 2002; Avenel et al. 2000). Les populations étudiées sont trop éloignées de la nôtre pour que ces résultats soient comparables avec ceux de notre étude. La dernière étude française est celle de Joret-Descout, la population étudiée et la méthode utilisée étant similaires à celles de notre étude. La proportion de patients recevant au moins un médicament hors AMM est la même que dans notre étude (54 %). Mais le taux de prescription hors AMM y est plus élevé : 36,5 % contre 24,5 % dans notre étude. Cela peut s'expliquer par la présence dans l'étude de Joret-Descout d'une unité de soins intensifs où le taux de prescription hors AMM est habituellement plus élevé que dans les secteurs d'hospitalisation conventionnelle. Dans 3 études, le taux de prescription hors AMM est similaire à celui de notre étude (Bellis et al. 2013; Di Paolo et al. 2012; Neubert et al. 2004) : 23,70 % dans l'étude de Bellis réalisée au Royaume-Uni, 25 % dans l'étude de Di Paolo en Suisse et 26,30 % dans l'étude de Neubert en Allemagne. Ces études ont été réalisées toutes les 3 dans des hôpitaux pédiatriques et n'incluent pas d'unité de soins intensifs.

Cette étude permet de prendre conscience de la complexité du processus de prescription. De multiples facteurs doivent être pris en compte. Comme pour tous les processus complexes, le risque iatrogène est important. La qualité de la prescription est un point critique de l'administration selon le guide « Outils de sécurisation et d'auto-évaluation de l'administration des médicaments » de l'HAS (Haute Autorité de Santé 2013). Malgré cela elle ne fait l'objet que de peu de recommandations dans ce guide. La qualité de la prescription n'est pourtant pas seulement l'affaire des médecins mais doit être une préoccupation de l'ensemble des professionnels de santé prenant en charge le patient (pharmacien et infirmière / puéricultrice en particulier). Les actions à mener pour sécuriser la prise en charge médicamenteuse doivent être coordonnées et menées par une équipe pluridisciplinaire dans le but d'administrer le bon médicament au bon patient, à la bonne dose, selon la bonne voie et au bon moment.

Conclusion

L'enfant n'est pas un adulte en miniature. Il existe chez lui des particularités pharmacologiques liées au développement et à la maturation des organes et certaines formes galéniques ne lui sont pas adaptées. La prescription médicamenteuse est un processus complexe. La difficulté augmente encore dans la population pédiatrique en raison de la nécessité de calculer les doses en fonction du poids et de l'âge, la carence en médicament pédiatrique favorisant les prescriptions hors AMM et l'absence de formes et de dosages adaptés. Toutes ces raisons font de la population pédiatrique une population où le risque iatrogène est particulièrement important, environ 3 fois plus que chez l'adulte. Depuis la prise de conscience de l'importance du problème, les autorités ont légiféré pour augmenter le nombre de médicaments pédiatriques sûrs et efficaces ; l'informatisation des prescriptions se développe mais génère son lot d'erreurs spécifiques. En France le rôle du pharmacien clinicien s'est renforcé et le pharmacien participe avec l'équipe soignante à la sécurisation du circuit du médicament.

Notre étude a permis de caractériser et estimer l'incidence des non-conformités et des erreurs de prescription aux enfants hospitalisés dans les unités de pédiatrie dans l'objectif de proposer des actions pour sécuriser la prise en charge médicamenteuse.

Elle met en évidence plusieurs problèmes récurrents :

- La méconnaissance des formes galéniques disponibles et de leurs modalités d'administration. Les médicaments injectables sont particulièrement impactés. Pour remédier à cela, la pharmacie propose des alternatives lorsque le choix de la forme galénique ou le dosage peut être optimisé par le biais d'intervention pharmaceutique. Pour les médicaments injectables, le travail sur le thésaurus des protocoles thérapeutiques médicaments se poursuit.
- L'utilisation inadéquate du logiciel conduisant régulièrement à des erreurs de dose d'un facteur 10 à 1000, des mésusages du logiciel pour pallier la méconnaissance de l'outil de prescription. Une formation à l'utilisation du logiciel axée sur les problématiques de la pédiatrie va être élaborée en collaboration avec les unités de soins.

Bien que la plupart de ces problèmes ne soient pas graves pour le patient, ils peuvent contribuer à la réalisation d'une erreur médicamenteuse et il convient donc d'essayer de les réduire.

La réalisation de cette étude des pratiques de prescription médicamenteuse en pédiatrie aura permis de rassembler autour de la table toutes les personnes rédigeant, analysant ou exécutant les prescriptions dans l'objectif de travailler ensemble pour sécuriser la prise en charge médicamenteuse de l'enfant hospitalisé.

Table des annexes

Annexe 1 : Résultats de la revue de la littérature sur l'utilisation hors AMM et sans AMM des médicaments en pédiatrie

Annexe 2 : Résultats de la revue de la littérature sur les erreurs de prescription en pédiatrie

Annexe 3 : Description des problèmes liés à la thérapeutique médicamenteuse d'après la SFPC

Annexe 4 : Description des interventions pharmaceutiques d'après la SFPC

Annexe 5 : Echelle CLEO d'évaluation des impacts d'une intervention pharmaceutique

Bibliographie

Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé. Guichet Erreurs Médicamenteuses : Présentation et bilan depuis la mise en place ». 2009. Disponible sur http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/b19d8337d620d33327dfaee94c166d9b.pdf (page consultée le 26/08/2017).

Agence Nationale de Sécurité du médicament. Liste des Excipients à Effet Notoire. 2009. Disponible sur http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/29aa941a3e557fb62cbe45ab09dce305.pdf (page consultée le 26/08/2017).

Agence Nationale de Sécurité du médicament. Médicaments en pédiatrie. 2017a. Disponible sur http://ansm.sante.fr/Activites/Medicaments-en-pediatrie/Medicaments-en-pediatrie/(offset)/0) (page consultée le 25/06/2017).

Agence Nationale de Sécurité du médicament. Utilisation exceptionnelle de la ciprofloxacine et de l'ofloxacine en pédiatrie - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. 2017b. Disponible sur http://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Utilisation-exceptionnelle-de-la-ciprofloxacine-et-de-l-ofloxacine-en-pediatrie (page consultée le 29/06/2017).

Alagha H, Badary O, Ibrahim H, Sabri N. Reducing Prescribing Errors in the Paediatric Intensive Care Unit : An Experience from Egypt. Acta Paediatr., 2011,100 (10), pp.169-174.

Alderman C, Farmer C. A Brief Analysis of Clinical Pharmacy Interventions Undertaken in an Australian Teaching Hospital. J Qual Clin Pract., 2001, 21 (4), pp. 99-103.

Allenet B, Bedouch P, Rose F-X, Escofier L, Roubille R, Charpiat B, Juste M, Conort O. Validation of an Instrument for the Documentation of Clinical Pharmacists' Interventions. Pharm World Sci., 2006, 28 (4), pp. 181-88.

Avenel S, Bomkratz A, Dassieu G, Janaud J. C, Danan C. Incidence des prescriptions hors autorisation de mise sur le marché en réanimation néonatale. Arch Pediatr., 2000, 7 (2), pp. 143-47.

Bajcetic M, Jelisavcic M, Mitrovic J, Divac N, Simeunovic S, Samardzic R, Gorodischer R. Off Label and Unlicensed Drugs Use in Paediatric Cardiology. Eur J Clin Pharmacol., 2005, 61 (10), pp. 775-779.

Ballard CDJ, Peterson GM, Thompson AJ, Beggs SA. Off-Label Use of Medicines in Paediatric Inpatients at an Australian Teaching Hospital. J Paediatr Child Health., 2013, 49 (1), pp. 38-42.

Barber ND, Batty R, Ridout DA. Predicting the Rate of Physician-Accepted Interventions by Hospital Pharmacists in the United Kingdom. Am J Health Syst Pharm., 1997, 54 (4), pp. 397-405.

Barr J, Brenner-Zada G, Heiman E, Pareth G, Bulkowstein M, Greenberg R, Berkovitch M. Unlicensed and off-Label Medication Use in a Neonatal Intensive Care Unit : A Prospective Study. Am J Perinatol., 2002, 19 (2), pp. 67-72.

Bartelink IH, Rademaker CMA, Schobben AF, van den Anker JN. Guidelines on Paediatric Dosing on the Basis of Developmental Physiology and Pharmacokinetic Considerations. Clin Pharmacokinet., 2006, 45 (11), pp. 1077-1097.

Bates DW, Leape LL, Cullen DJ, Laird N, Petersen LA, Teich JM, Burdick E et al. Effect of computerized physician order entry and a team intervention on prevention of serious medication errors. JAMA, 1998, 280 (15), pp 1311-1316.

Bates DW, Leape LL, Petrycki S. Incidence and Preventability of Adverse Drug Events in Hospitalized Adults. J Gen Intern Med., 1993, 8 (6), pp. 289-294.

Bates DW, Teich JM, Lee J, Seger DL, Kuperman GJ, Ma'Luf N, Boyle D, Leape LL. The Impact of Computerized Physician Order Entry on Medication Error Prevention. JAMIA, 1999, 6 (4), pp. 313-321.

Bavdekar SB., Sadawarte PA, Gogtay NJ, Jain SS, Jadhav S. Off-Label Drug Use in a Pediatric Intensive Care Unit. Indian J Pediatr., 2009, 76 (11), pp. 1113-1118.

Bedouch P, Sylvoz N, Charpiat B, Juste M, Roubille R, Rose F-X, Bosson J-L, Conort O, Allenet B et French Society of Clinical Pharmacy's Act-IP© Group. Trends in Pharmacists' Medication Order Review in French Hospitals from 2006 to 2009: Analysis of Pharmacists' Interventions from the Act-IP© Website Observatory. J Clin Pharm Ther., 2015, 40 (1), pp. 32-40.

Bedouch P, Tessier A, Baudrant M, Labarere J, Foroni L, Calop J, Bosson J-L, Allenet B. Computerized Physician Order Entry System Combined with on-Ward Pharmacist: Analysis of Pharmacists' Interventions. J Eval Clin Pract., 2012, 18 (4), p 911-918.

Bellis JR., Kirkham JJ, Thiesen S, Conroy EJ, Bracken LE, Mannix HL, Bird KA et al. Adverse Drug Reactions and off-Label and Unlicensed Medicines in Children: A Nested Case-Control Study of Inpatients in a Pediatric Hospital. BMC Med, 2013, 238 (11).

Bonnabry P. Assistance pharmaceutique et pharmacie clinique. 2013. Disponible sur http://pharmacie.g2hp.net/files/dlm_uploads/2015/08/2014.05_05-PharmacieClinique14.pdf (page consultée le 26/08/2017)

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., 2012, 38 (11), pp. 1858-1867.

Bouchand F, Thomas A, Zerhouni L, Dauphin A, Conort O. Interventions pharmaceutiques avant et après informatisation de la prescription dans un service de médecine interne. Presse Med., 2007, 36 (3), pp. 410-418.

Bücheler R, Schwab M, Mörike K, Kalchthaler B, Mohr H, Schröder H, Schwoerer P, Gleiter CH. Off label prescribing to children in primary care in Germany: retrospective cohort study. BMJ., 2002, 324 (7349), pp. 1311-1312.

Burmester MK, Dionne R, Thiagarajan RR, Laussen PC. Interventions to Reduce Medication Prescribing Errors in a Paediatric Cardiac Intensive Care Unit. Intensive Care Med., 2008, 34 (6), pp. 1083-1090.

Caldwell NA, Power B. The Pros and Cons of Electronic Prescribing for Children. Arch Dis Child., 2012, 97 (2), pp. 124-128.

Califf RM. Best Pharmaceuticals for Children Act and Pediatric Research Equity Act - Status report to Congress. 2016. Disponible sur https://www.fda.gov/ScienceResearch/SpecialTopicsPediatricTherapeuticsResearch/ucm509707.htm (page consultée le 26/08/2017).

Calop J, Bedouch P, Allenet B. De l'historique médicamenteux au suivi du patient - Rôle du pharmacien. Bulletin De l'Academie Nationale De Medecine, 2013, 197 (8), pp 1531-1544.

Calop J, Brion F. Guide pédagogique des fonctions hospitalières de pharmacie clinique à l'usage des étudiants de cinquième année hospitalo-universitaire. ANEPC Ed., Grenoble, France, 2008, 158 p.

Campino A, Lopez-Herrera MC, Lopez-de-Heredia I, Valls-I-Soler A. Medication Errors in a Neonatal Intensive Care Unit. Influence of Observation on the Error Rate. Acta Paediatr., 2008, 97 (11), pp. 1591-1594.

Campino A, Lopez-Herrera MC, Lopez-de-Heredia I, Valls-i-Soler A. Educational Strategy to Reduce Medication Errors in a Neonatal Intensive Care Unit. Acta Paediatr., 2009, 98 (5), pp. 782-785.

Carnovale C, Conti V, Perrone V, Antoniazzi S, Pozzi M, Merlino C, Venegoni M, Clementi E, Radice S. Paediatric Drug Use with Focus on off-Label Prescriptions in Lombardy and Implications for Therapeutic Approaches. Eur J Pediatr., 2013, 172 (12), pp. 1679-1685.

Chalumeau M, Tréluyer JM, Salanave B, Assathiany R, Chéron G, Crocheton N, Rougeron C, Mares M, Bréart G, Pons G. Off Label and Unlicensed Drug Use among French Office Based Paediatricians. Arch Dis Child., 2000, 83 (6), pp. 502-505.

Charpiat B, Bedouch P, Conort O, Rose F-X, Juste M, Roubille R, Allenet B. Opportunités d'erreurs médicamenteuses et interventions pharmaceutiques dans le cadre de la prescription informatisée : revue des données publiées par les pharmaciens hospitaliers français. Ann Pharm Fr., 2012, 70 (2), pp. 62-74.

Chertow GM, Lee J, Kuperman GJ, Burdick E, Horsky J, Seger DL, Lee R et al. Guided Medication Dosing for Inpatients with Renal Insufficiency. JAMA, 2001, 286 (22), pp 2839-2844.

Cimino MA, Kirschbaum MS, Brodsky L, Shaha SH, Child Health Accountability Initiative. Assessing Medication Prescribing Errors in Pediatric Intensive Care Units. Pediatr Crit Care Med., 2004, 5 (2), pp. 124-132.

Commission Européenne. « Eurostat ». 2017. disponible sur http://ec.europa.eu/eurostat/fr/data/browse-statistics-by-theme (page consultée le 26/08/2017).

Committee on Fetus and Newborn. Benzyl Alcohol: Toxic Agent in Neonatal Units. Pediatrics., 1983, 72 (3), pp. 356-358.

Condren M, Haase MR, Luedtke SA, Gaylor AS. Clinical Activities of an Academic Pediatric Pharmacy Team. Ann Pharmacother., 2004, 38 (4), pp. 574-578.

Condren M, Honey BL, Carter SM, Ngo N, Landsaw J, Bryant C, Gillaspy S. Influence of a Systems-Based Approach to Prescribing Errors in a Pediatric Resident Clinic. Acad Pediatr., 2014, 14 (5), pp. 485-490.

Conroy S, Choonara I, Impicciatore P, Mohn A, Arnell H, Rane A, Knoeppel C et al. Survey of Unlicensed and off Label Drug Use in Paediatric Wards in European Countries. BMJ., 2000, 320 (7227), pp. 79-82.

Conroy, S., J. McIntyre, I. Choonara, et P. S. Hull. 1999. « Unlicensed and off label drug use in neonates ». *Archives of Disease in Childhood. Fetal and Neonatal Edition* 80 (2): F142-45.

Corny J, Bailey B, Lebel D, Bussières J-F. Unlicensed and off-Label Drug Use in Paediatrics in a Mother-Child Tertiary Care Hospital. Paediatr Child Health., 2016, 21 (2), pp. 83-87.

Craig JS, Henderson CR, Magee FA. The Extent of Unlicensed and off-Label Drug Use in the Paediatric Ward of a District General Hospital in Northern Ireland. Ir Med J., 2001, 94 (8), pp 237-240.

Cunningham KJ. Analysis of Clinical Interventions and the Impact of Pediatric Pharmacists on Medication Error Prevention in a Teaching Hospital. J Pediatr Pharmacol Ther., 2012, 17 (4), pp. 365-373.

Czarniak P, Bint L, Favié L, Parsons R, Hughes J, Sunderland B. Clinical Setting Influences off-Label and Unlicensed Prescribing in a Paediatric Teaching Hospital. *PloS One,* 2015, 10 (3).

Dean B, et Barber ND. A Validated, Reliable Method of Scoring the Severity of Medication Errors. Am J Health Syst Pharm., 1999, 56 (1), pp 57-62.

Dean B, Barber ND, Schachter M. What is a prescribing error ? Qual Health Care., 2000, 9 (4), pp 232-237.

Dean Franklin B, Vincent C, Schachter M, Barber ND. The Incidence of Prescribing Errors in Hospital Inpatients : An Overview of the Research Methods. Drug Saf., 2005, 28 (10), pp. 891-900.

Di Paolo ER, Gehri M, Ouedraogo-Ruchet L, Sibailly G, Lutz N, Pannatier A. Outpatient Prescriptions Practice and Writing Quality in a Paediatric University Hospital Swiss Med Wkly., 2012, 142 (avril).

Di Paolo ER, Stoetter H, Cotting J, Frey P, Gehri M, Beck-Popovic M, Tolsa JF, Fanconi S, Pannatier A. Unlicensed and off-Label Drug Use in a Swiss Paediatric University Hospital. Swiss Med Wkly, 2006, 136 (13-14), pp 218-222.

Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques. Enquête Nationale sur les Événements indésirables graves associés aux Soins - Description des résultats 2009. 2011. Disponible sur http://drees.solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/serieetud109.pdf (page consultée le 26/08/2017)

Direction Générale de l'Offre de Soins. Qualité de la prise en charge médicamenteuse - Outils pour les établissements de santé. 2012. Disponible sur http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/Guide_qualite_de_la_prise_en_charge_medicamenteuse.pdf (page consultée le 26/08/2017).

Directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain. 2017. Disponible sur https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000000518889 (page consultée le 27/06/2017).

Doherty DR, Pascuet E, Ni A, Stewart P, Splinter W, Vaillancourt R. Off-Label Drug Use in Pediatric Anesthesia and Intensive Care according to Official and Pediatric Reference Formularies. Can J Anaesth., 2010, 57(12), pp. 1078-1088.

Ellul IC, Grech V, Attard-Montalto S. Paediatric off-Label and Unlicensed Prescribing in Primary Care in Malta: Prospective Observational Drug Utilisation Study. Int J Risk Saf Med., 2015, 27 (3), pp. 123-134.

European Medicines Agency. Note for guidance on clinical investigation of medicinal products in the paediatric population (CPMP/ICH/2711/99). 2001 Disponible sur http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002926.pdf (page consultée le 26/08/2017).

European Medicines Agency. Evidence of harm from off-label or unlicensed medicines in children. 2004 Disponible sur http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2009/10/WC500004021.pdf (page consultée le 26/08/2017).

European Medicines Agency. Guideline on pharmaceutical development of medicines for paediatric use. 2013 Disponible sur http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/07/WC500147002.pdf (page consultée le 26/08/2017).

European Medicines Agency. 10-year Report to the European Commission - General report on the experience acquired as a result of the application of the Paediatric Regulation. 2016. Disponible sur https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/paediatrics/2016_pc_report_2017/ema_10_year_report_for_consultation.pdf (page consultée le 26/08/2017).

Fernandez-Llamazares CM, Calleja-Hernández MA, 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., 2012, 68 (9), pp. 1339-1345.

Fernández-Llamazares CM, Calleja-Hernandez MA, Manrique-Rodriguez S, Pérez-Sanz C, Duran-García E, Sanjurjo-Saez M. Impact of Clinical Pharmacist Interventions in Reducing Paediatric Prescribing Errors. Arch Dis Child., 2012, 97 (6), pp. 564-568.

Ferner RE, Aronson JK. Clarification of Terminology in Medication Errors : Definitions and Classification. Drug Saf., 2006, 29 (11), pp. 1011-1022.

Folli HL, Poole RL, Benitz WE, Russo JC. Medication Error Prevention by Clinical Pharmacists in Two Children's Hospitals. Pediatrics., 1987, 79 (5), pp. 718-722.

Fontan JE, Mille F, Brion F. L'administration des médicaments à l'enfant hospitalisé. Arch Pediatr., 2004, 11 (10), pp. 1173-1184.

Fontan JE, Maneglier V, Nguyen VX, Loirat C, Brion F. Medication Errors in Hospitals: Computerized Unit Dose Drug Dispensing System versus Ward Stock Distribution System. Pharm World Sci., 2003, 25 (3), pp. 112-117.

Food and Drug Administration. Pediatric Expertise for Advisory Panels ; Guidance for Industry and FDA Staff. 2017 Disponible sur https://www.fda.gov/RegulatoryInformation/Guidances/ ucm082185.htm#references (page consultée le 25/06/2017)

Garfield S, Reynolds M, Dermont L, Dean Franklin B. Measuring the Severity of Prescribing Errors: A Systematic Review. Drug Saf., 2013, 36 (12), pp. 1151-1157.

Gavrilov V, Lifshitz M, Levy J, Gorodischer R. Unlicensed and off-Label Medication Use in a General Pediatrics Ambulatory Hospital Unit in Israel. Isr Med Assoc J., 2000, 2 (8), pp. 595-597.

Ghaleb MA, Barber ND, Dean Franklin B, Wong ICK. What Constitutes a Prescribing Error in Paediatrics ? Qual Saf Health Care., 2005, 14 (5), pp. 352-357.

Ghaleb MA, Barber ND, Dean Franklin B, Wong ICK. The Incidence and Nature of Prescribing and Medication Administration Errors in Paediatric Inpatients. Arch Dis Child., 2010, 95 (2), pp. 113-118.

Ghaleb MA, Barber ND, Dean Franklin B, Yeung VWS, Khaki ZF, Wong ICK. Systematic Review of Medication Errors in Pediatric Patients. Ann Pharmacother., 2006, 40 (10), pp. 1766-1776.

Ginsberg G, Hattis D, Sonawane B, Russ A, Banati P, Kozlak M, Smolenski S, Goble R. Evaluation of Child/Adult Pharmacokinetic Differences from a Database Derived from the Therapeutic Drug Literature. Toxicol Sci., 2002, 66 (2), pp. 185-200.

Glanzmann C, Frey B, Meier CR, Vonbach P. Analysis of Medication Prescribing Errors in Critically Ill Children. Eur J Pediatr., 2015, 174 (10), pp 1347-1355.

Haute Autorité de Santé. Outils de sécurisation et d'auto-évaluation de l'administration des médicaments. 2013. Disponible sur https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application /pdf/2011-11/guide_outil_securisation_autoevalusation_medicaments_complet_2011-11-17_10-49-21_885.pdf (page consultée le 25/08/2017).

Haute Autorité de Santé. Manuel de certification des établissements de santé V2010. 2014. Disponible sur http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2014-03/manuel_v2010_janvier2014.pdf (page consultée le 25/08/2017).

Haute Autorité de Santé. Mettre en œuvre la conciliation des traitements médicamenteux en établissement de santé. 2016. Disponible sur https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/ application/pdf/2017-01/dir1/guide_conciliation_des_traitements_medicamenteux_en_ etablissement_de_sante.pdf (page consultée le 25/08/2017).

Haute Autorité de Santé. Les logiciels d'aide à la prescription : questions-réponses. 2017. Disponible sur https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_590233/fr/les-logiciels-d-aide-a-la-prescription-questions-reponses#c_1349771 (page consultée le 30/07/2017)

Horen B, Montastruc J-L, Lapeyre-Mestre M. Adverse Drug Reactions and off-Label Drug Use in Paediatric Outpatients, Br J Clin Pharmacol., 2002, 54 (6), pp 665-670.

Institute of Medicine (US) Committee on Quality of Health Care in America. To Err Is Human: Building a Safer Health System. National Academies Press, Washington, USA, 2000, 312 p.

Ivanovska V, Rademaker CMA, van Dijk L, Mantel-Teeuwisse A. Pediatric Drug Formulations: A Review of Challenges and Progress. Pediatrics 2014, 134 (2), pp. 361-372.

Jain SS, Bavdekar SB, Gogtay NJ, Sadawarte PA. Off-Label Drug Use in Children. Indian J Pediatr., 2008, 75 (11), pp. 1133-1136.

Jain SS, Saini SS, Chawla D, Kumar P, Dhir S. Off-Label Use of Drugs in Neonatal Intensive Care Units. Indian Pediatr., 2014, 51 (8), pp. 644-646.

Jobanputra N, Save SU, Bavdekar SB. Off-Label and Unlicensed Drug Use in Children Admitted to Pediatric Intensive Care Units (PICU). Int J Risk Saf Med., 2015, 27 (3), pp. 113-121.

Johnson KB. Lee CKK, Spooner SA, Davison CL, Helmke JS, Weinberg ST. Automated Dose-Rounding Recommendations for Pediatric Medications. Pediatrics., 2011, 128 (2), pp. 422-428.

Jong, GW 't, Eland IA, Sturkenboom MCJM, van den Anker JN, Stricker BH. Unlicensed and off Label Prescription of Drugs to Children: Population Based Cohort Study. BMJ. 2002, 324 (7349), pp. 1313-1314.

Jong, GW 't, van der Linden PD, Bakker EM, van der Lely N, Eland IA, Stricker BHC, van den Anker JN. Unlicensed and off-Label Drug Use in a Paediatric Ward of a General Hospital in the Netherlands. Eur J Clin Pharmacol., 2002, 58 (4), pp. 293-297.

Jong, GW 't, Vulto AG, de Hoog M, Schimmel KJ, Tibboel D, van den Anker JN. A Survey of the Use of off-Label and Unlicensed Drugs in a Dutch Children's Hospital. Pediatrics, 2001, 108 (5), pp. 1089-1093.

Joret-Descout P, Prot-Labarthe S. Brion F, Bataille J, Hartmann J-F, Bourdon O. Off-Label and Unlicensed Utilisation of Medicines in a French Paediatric Hospital. Int J Clin Pharm., 2015, 37 (6), pp. 1222-1227.

Kaushal R, Bates DW, Landrigan C, McKenna KJ, Clapp MD, Federico F, Goldmann DA. Medication Errors and Adverse Drug Events in Pediatric Inpatients. JAMA., 2001, 285 (16), pp. 2114-2120.

Kaushal R, Bates DW, Abramson EL, Soukup JR, Goldmann DA. Unit-Based Clinical Pharmacists' Prevention of Serious Medication Errors in Pediatric Inpatients. Am J Health Syst Pharm., 2008, 65 (13), p 1254-1260.

Kaushal R, Shojania KG, Bates DW. Effects of Computerized Physician Order Entry and Clinical Decision Support Systems on Medication Safety : A Systematic Review. Arch Intern Med., 2003, 163 (12), pp 1409-1416.

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), pp. 1157-1167.

Khdour MR, Hallak HO, Alayasa KSA, AlShahed QN, Hawwa AF, McElnay JC. Extent and Nature of Unlicensed and off-Label Medicine Use in Hospitalised Children in Palestine. Int J Clin Pharm., 2011, 33 (4), pp. 650-655.

Kimland E, Bergman U, Lindemalm S, Böttiger Y. Drug Related Problems and off-Label Drug Treatment in Children as Seen at a Drug Information Centre. Eur J Pediatr., 2007, 166 (6), pp. 527-532.

Kimland E, Nydert P, Odlind V, Böttiger Y, Lindemalm S. Paediatric Drug Use with Focus on off-Label Prescriptions at Swedish Hospitals - a Nationwide Stud*. Acta Paediatr., 20*12, 101 (7), pp 772-778.

Koppel R, Metlay JP, Cohen A, Abaluck B, Localio AR, Kimmel SE, Strom BL. Role of computerized physician order entry systems in facilitating medication errors. JAMA., 2005, 293 (10), pp. 1197-1203.

Krupicka MI, Bratton SL, Sonnenthal K, Goldstein B. Impact of a Pediatric Clinical Pharmacist in the Pediatric Intensive Care Unit. Crit Care Med., 2002, 30 (4), pp. 919-921.

Kucukarslan S, Peters M, Mlynarek M, Nafziger D. Pharmacists on Rounding Teams Reduce Preventable Adverse Drug Events in Hospital General Medicine Units. Arch Intern Med., 2003, 163 (17), pp. 2014-2018.

Laforgia N, Nuccio MM, Schettini F, Dell'Aera M, Gasbarro AR, Dell'Erba A, Solarino B. Off-Label and Unlicensed Drug Use among Neonatal Intensive Care Units in Southern Italy. Pediatr Int., 2014, 56 (1), pp. 57-59.

Langerová P, Vrtal J, Urbánek K. Incidence of Unlicensed and off-Label Prescription in Children Ital J Pediatr., 2014, 40 (février), p. 12.

Larochelle JM, Ghaly M, Creel AM. Clinical Pharmacy Faculty Interventions in a Pediatric Intensive Care Unit : An Eight-Month Review. J Pediatr Pharmacol Ther., 2012, 17 (3), pp. 263-269.

Lass J, Irs A, Pisarev H, Leinemann T, Lutsar I. Off Label Use of Prescription Medicines in Children in Outpatient Setting in Estonia Is Common. Pharmacoepidemiol Drug Saf., 2011, 20 (5), pp. 474-481.

Lass J, Käär R, Jõgi K, Varendi H, Metsvaht T, Lutsar I. Drug Utilisation Pattern and off-Label Use of Medicines in Estonian Neonatal Units. Eur J Clin Pharmacol., 2011, 67 (12), pp. 1263-1271.

Leape LL, Cullen DJ, Clapp MD, Burdick E. Demonaco HJ, Erickson JI, Bates DW. Pharmacist Participation on Physician Rounds and Adverse Drug Events in the Intensive Care Unit JAMA., 1999, 282 (3), pp 267-270.

Lee JL, Redzuan A, Shah NM. Unlicensed and off-Label Use of Medicines in Children Admitted to the Intensive Care Units of a Hospital in Malaysia. Int J Clin Pharm., 2013, 35 (6), pp 1025-1029.

Les entreprises du médicament. L'innovation thérapeutique, un processus long et coûteux | LEEM - Les entreprises du médicament. 2017 Disponible sur http://www.leem.org/article/l-innovation-therapeutique-un-processus-long-couteux-0 (page consultée le 27/06/2017)

Lewis, PJ, Dornan T, Taylor D, Tully MP, Wass V, Ashcroft DM. Prevalence, Incidence and Nature of Prescribing Errors in Hospital Inpatients : A Systematic Review. Drug Saf., 2009, 32 (5), pp 379-389.

Longhurst CA, Parast L, Sandborg CI, Widen E, Sullivan J, Hahn JS, Dawes CG, Sharek PJ.. Decrease in Hospital-Wide Mortality Rate after Implementation of a Commercially Sold Computerized Physician Order Entry System. Pediatrics., 2010, 126 (1), pp 14-21.

Maaskant JM, Vermeulen H, Apampa B, Fernando B, Ghaleb MA, Neubert A, Thayyil S, Soe A. Interventions for Reducing Medication Errors in Children in Hospital. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2015, nº 3 (mars).

Machado A, Tomich C, Osme S, Ferreira D, Mendonça M, Pinto R, Penha-Silva N, Abdallah V. Prescribing Errors in a Brazilian Neonatal Intensive Care Unit. Cad Saude Publica., 2015, 31 (12), pp 2610-2620.

Maltz LA, Klugman D, Spaeder MC, Wessel DL. Off-Label Drug Use in a Single-Center Pediatric Cardiac Intensive Care Unit. World J Pediatr Congenit Heart Surg., 2013, 4 (3), pp 262-266.

Mason J, Pirmohamed M, Nunn T. Off-Label and Unlicensed Medicine Use and Adverse Drug Reactions in Children : A Narrative Review of the Literature. Eur J Clin Pharmacol., 2012, 68 (1), pp 21-28.

McConnel JR, Ong CS, McAllister JL, Gross TG. Propylene Glycol Toxicity Following Continuous Etomidate Infusion for the Control of Refractory Cerebral Edema. Neurosurgery., 1996, 38 (1), pp. 232-233.

McIntyre J, Conroy S, Avery A, Corns H, Choonara I. Unlicensed and off label prescribing of drugs in general practice. Arch Dis Child., 2000, 83 (6), pp. 498-501.

Morales-Carpi C, Estañ L, Rubio E, Lurbe E, Morales-Olivas FJ. Drug Utilization and off-Label Drug Use among Spanish Emergency Room Paediatric Patients*. Eur J Clin Pharmacol., 2010*, 66 (3), pp 315-320.

Mulla H. Understanding Developmental Pharmacodynamics. Paediatr Drugs., 2010, 12 (4), pp. 223-33.

Nahata MC. Safety Of “inert” additives or Excipients in Paediatric Medicines. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2009, 94 (6), pp. 392-393.

National Coordinating Council for Medication Error Reporting and Prevention. NCC MERP Index for Categorizing Medication Errors. 2001. Disponible sur http://www.nccmerp.org/sites/default/files/indexColor2001-06-12.pdf (page consultée le 25/06/2017).

National Institute for Health and Care Excellence. BNF for Children British National Formulary - NICE. 2017. Disponible sur https://bnfc.nice.org.uk (page consultée le 25/08/2017).

National Patient Safety Agency. The fourth report from the Patient - Safety Observatory Safety in doses : medication safety incidents in the NHS. 2007. Disponible sur http://www.nrls.npsa.nhs.uk/EasySiteWeb/getresource.axd?AssetID=61626 (page consultée le 25/08/2017)

Neubert A, Dormann H, Weiss J, Egger T, Criegee-Rieck M, Rascher W, Brune K, Hinz B. The Impact of Unlicensed and off-Label Drug Use on Adverse Drug Reactions in Paediatric Patients. Drug Saf., 2004, 27 (13), pp 1059-1067.

O'Donnell C, Stone RJ, Morley CJ. Unlicensed and off-Label Drug Use in an Australian Neonatal Intensive Care Unit. Pediatrics., 2002, 110 (5), p. 52.

Oguz SS, Kanmaz HG, Dilmen U. Off-Label and Unlicensed Drug Use in Neonatal Intensive Care Units in Turkey : The Old-Inn Study. Int J Clin Pharm., 2012, 34 (1), pp. 136-141.

Olsson J, Kimland E, Pettersson S, Odlind V. Paediatric Drug Use with Focus on off-Label Prescriptions in Swedish Outpatient Care - a Nationwide Study. Acta Paediatr., 2011, 100 (9), pp 1272-1275.

Otero P, Leyton A, Mariani G, Ceriani Cernadas JM, Patient Safety Committee. Medication Errors in Pediatric Inpatients: Prevalence and Results of a Prevention Program. Pediatrics., 2008, 122 (3), pp 737-743.

Overhage JM, Tierney WM, Zhou XH, McDonald CJ. A Randomized Trial Of "corollary Orders" to Prevent Errors of Omission. JAMIA., 1997, 4 (5), pp 364-375.

Palčevski G, Skočibušić N, Vlahović-Palčevski V. Unlicensed and off-Label Drug Use in Hospitalized Children in Croatia: A Cross-Sectional Survey. Eur J Clin Pharmacol., 2012, 68 (7), pp 1073-1077.

Pallás CR, De-la-Cruz J, Del-Moral MT, Lora D, Malalana MA. Improving the Quality of Medical Prescriptions in Neonatal Units. Neonatology., 2008, 93 (4), pp 251-256.

Pandolfini C, Impicciatore P, Provasi D, Rocchi F, Campi R, Bonati M, Italian Paediatric Off-label Collaborative Group. Off-Label Use of Drugs in Italy: A Prospective, Observational and Multicentre Study. Acta Paediatr., 2002, 91 (3), pp 339-347.

Pereira Gomes V, Melo da Silva K, Oliveira Chagas S, dos Santos Magalhães IR. Off-Label and Unlicensed Utilization of Drugs in a Brazilian Pediatric Hospital. Farm Hosp., 2015, 39 (3), pp 176-180.

Phan H, Leder M, Fishley M, Moeller M, Nahata M. Off-Label and Unlicensed Medication Use and Associated Adverse Drug Events in a Pediatric Emergency Department. Pediatr Emerg Care., 2010, 26 (6), pp 424-430.

Pharmaceutical Care Network Europe. Classification for Drug related problems V 8.01. 2017 Disponible sur http://www.pcne.org/upload/files/215_PCNE_classification_V8-01.pdf (page consultée le 20/07/2017).

Potts AL, Barr FE, Gregory DF, Wright L, Patel NR. Computerized Physician Order Entry and Medication Errors in a Pediatric Critical Care Unit. Pediatrics., 2004, 113 (1), pp. 59-63.

Ramadaniati HU, Lee YP, Hughes JD. The Difference in Pharmacists' Interventions across the Diverse Settings in a Children's Hospital. PloS One., 2014, 9 (10).

RÈGLEMENT (CE) No 726/2004 DU PARLEMENT EUROPÉEN ET DU CONSEIL du 31 mars 2004 établissant des procédures communautaires pour l'autorisation et la surveillance en ce qui concerne les médicaments à usage humain et à usage vétérinaire, et instituant une Agence européenne des médicaments. s. d.

Ribeiro M, Jorge A, Macedo AF. Off-Label Drug Prescribing in a Portuguese Paediatric Emergency Unit. Int J Clin Pharm., 2013, 35 (1), pp 30-36.

Rosse, F van, Maat B, Rademaker CMA, van Vught AJ, Egberts ACG, Bollen CW. The Effect of Computerized Physician Order Entry on Medication Prescription Errors and Clinical Outcome in Pediatric and Intensive Care: A Systematic Review. Pediatrics., 2009, 123 (4), pp. 1184-1190.

Sam T, Ernest TB, Walsh J, Williams JL. A benefit/risk approach towards selecting appropriate pharmaceutical dosage forms – An application for paediatric dosage form selection Int J Pharm., 2012, 435 (2), pp. 115-123.

Santos DB, Clavenna A, Bonati M, Coelho HLL. Off-Label and Unlicensed Drug Utilization in Hospitalized Children in Fortaleza, Brazil. Eur J Clin Pharmacol., 2008, 64 (11), pp 1111-1118.

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., 2003, 111 (2), pp 291-295.

Schweigertova J, Durisova A, Dolnikova D, Ondriasova E, Balazova M, Slezakova V, Kuzelova M. Off-Label and Unlicensed Use of Medicinal Products in the Neonatal Setting in the Slovak Republic Pediatr Int., 2016, 58 (2), pp 126-131.

Shehab N, Lewis CL, Streetman DD, Donn SM. Exposure to the Pharmaceutical Excipients Benzyl Alcohol and Propylene Glycol among Critically Ill Neonates. Pediatr Crit Care Med., 2009, 10 (2), pp 256-259.

Smith J. Building a safer NHS for patients: improving medication safety. A report by the Chief Pharmaceutical Officer. 2004. Department of Health of the UK.

Smith J. Specials in the UK – A model for Europe ? 2017. Disponible sur http://www.gerpac.eu/specials-in-the-uk-a-model-for-europe (page consultée le 06/07/2017).

Société Française de Pharmacie Clinique. Dictionnaire français de l'erreur médicamenteuse. 2006 Disponible sur http://www.optimiz-sih-circ-med.fr/Documents/Dictionnaire_SFPC_EM.pdf (page consultée le 26/08/2017).

Société Française de Pharmacie Clinique. Recommandation de bonnes pratiques en pharmacie clinique - Analyse d'ordonnance. 2012a. Disponible sur http://sfpc.eu/fr/item1/finish/34-documents-sfpc-public/432-sfpcrecommandationbppharmacie clinqiueanalyseordonnancesept12/0.html (page consultée le 26/08/2017).

Société Française de Pharmacie Clinique. Recommandation de bonnes pratiques en pharmacie clinique - Niveaux d'analyse pharmaceutique. 2012b. Disponible sur http://sfpc.eu/fr/item1/finish/34-documents-sfpc-public/432-sfpcrecommandationbppharmacie clinqiueanalyseordonnancesept12/0.html (page consultée le 26/08/2017).

Société Française de Pharmacie Clinique. La liste nationale sur les médicaments per os concernant l'écrasement des comprimés et l'ouverture des gélules. 2015. Disponible sur http://sfpc.eu/fr/publications-fr/documents-publies-par-la-sfpc/liste-medicaments-ecrasables.html (page consultée le 26/08/2017).

Souza AS de, Dos Santos DB, Rey LC, Medeiros MG, Vieira MG, Coelho HL. Off-Label Use and Harmful Potential of Drugs in a NICU in Brazil : A Descriptive Study. BMC Pediatr., 2016, 16 (janvier).

Taketomo CK. Pediatric & Neonatal Dosage Handbook. 23rd edition. Lexi-Comp Ed. USA. 2016, 2241 p.

Tefera YG, Gebresillassie BM, Mekuria AB, Abebe TB, Erku DA, Seid N, Beshir HB. Off-Label Drug Use in Hospitalized Children: A Prospective Observational Study at Gondar University Referral Hospital, Northwestern Ethiopia. Pharmacol Res Perspect., 2017, 5 (2).

Teich JM, Merchia PR, Schmiz JL, Kuperman GJ, Spurr CD, Bates DW. Effects of Computerized Physician Order Entry on Prescribing Practices. Arch Intern Med., 2000, 160 (18), pp 2741-2747.

Thériaque. 2017. Disponible sur http://www.theriaque.org/apps/contenu/accueil.php (pahe consultée le 25/08/2017).

Tierney WM, Miller ME, Overhage JM, McDonald CJ. Physician Inpatient Order Writing on Microcomputer Workstations. Effects on Resource Utilization. JAMA., 1993, 269 (3), pp 379-383.

Tripathi S, Crabtree HM, Fryer KR, Graner KK, Arteaga GM. Impact of Clinical Pharmacist on the Pediatric Intensive Care Practice : An 11-Year Tertiary Center Experience. J Pediatr Pharmacol Ther., 2015, 20 (4), pp 290-298.

Tully MP, Ashcroft DM, Dornan T, Lewis PJ, Taylor D, Wass V. The Causes of and Factors Associated with Prescribing Errors in Hospital Inpatients: A Systematic Review. Drug Saf., 2009, 32 (10), pp 819-836.

Turner S, Longworth A, Nunn AJ, Choonara I. Unlicensed and off Label Drug Use in Paediatric Wards: Prospective Study. BMJ., 1998, 316 (7128), pp 343-345.

Turner S, Nunn AJ, Choonara I. Unlicensed Drug Use in Children in the UK. Paediatric and Perinatal Drug Therapy., 1997, nº 1, pp 52-55.

Turner S, Nunn AJ, Fielding K, Choonara I. Adverse Drug Reactions to Unlicensed and off-Label Drugs on Paediatric Wards: A Prospective Study. Acta Paediatr., 1999, 88 (9), pp 965-968.

Vialle V, Tiphine T, Poirier Y, Raingeard E, Feldman D, Freville JC. Connaître, comprendre et lutter contre les erreurs médicamenteuses induites par l'informatisation du circuit du médicament. *Ann Pharm Fr.,* 2011, 69 (3), pp 165-176.

VIDAL. 2017. Disponible sur https://www.vidal.fr/ (page consultée le 25/08/2017).

Vo T, Charpiat B, Catoire C, Juste M, Roubille R, Rose F-X, Chanoine S et al. Tools for Assessing Potential Significance of Pharmacist Interventions: A Systematic Review. Drug Saf., 2016, 39 (2), pp 131-146.

Wang JK, Herzog NS, Kaushal R, Park C, Mochizuki C, Weingarten SR. Prevention of Pediatric Medication Errors by Hospital Pharmacists and the Potential Benefit of Computerized Physician Order Entry. Pediatrics., 2007, 119 (1), pp 77-85.

Warrick C, Naik H, Avis S, Fletcher P, Dean Franklin B, Inwald D. A Clinical Information System Reduces Medication Errors in Paediatric Intensive Care. Intensive Care Med., 2011, 37 (4), pp 691-694.

Weber, M. Administration des médicaments aux enfants hospitalisés : évaluation des pratiques de préparation par les infirmier(e)s dans les services de l'hôpital d'enfants du CHU de Nancy ». Thèse de doctorat en Pharmacie, Nancy, Université de Lorraine. 2013, 95 p.

West DP, Worobec S, Solomon LM. Pharmacology and Toxicology of Infant Skin. J Invest Dermatol., 1981, 76 (3), pp. 147-150.

World Health Organization. Position Paper - Paediatric Age Categories to be Used in Differentiating Between Listing on a Model Essential Medicines List for Children. 2017. Disponible sur http://archives.who.int/eml/expcom/children/Items/PositionPaperAgeGroups.pdf (page consultée le 25/06/2017).

Zeleke A, Chanie T, Woldie M. Medication Prescribing Errors and Associated Factors at the Pediatric Wards of Dessie Referral Hospital, Northeast Ethiopia. Int Arch Med., 2014, 7.

Zhang C, Zhang L, Huang L, Luo R, Wen J. Clinical Pharmacists on Medical Care of Pediatric Inpatients : A Single-Center Randomized Controlled Trial. PloS One., 2012, 7 (1).

Annexes

Annexe 1 : Résultats de la revue de la littérature sur l'utilisation hors AMM et sans AMM des médicaments en pédiatrie

NA : Non déterminé ; NR : Non renseigné

Auteur	Pays	Age	Hospitalisé / Ambulatoire / Urgences	Secteur	Nombre de patients	Nombre de médicaments	Off-label N (%)	Unlicensed N (%)
(Turner et al. 1998)	Royaume-Uni	0 - 20 ans	Hospitalisé	Pediatrie	609	2013	367 (18,0 %)	139 (7,0 %)
(Turner et al. 1999)	Royaume-Uni	0 - 18 ans	Hospitalisé	Pédiatrie Soins intensifs pédiatriques	936	4455	ND	ND
(Conroy et al. 1999)	Royaume-Uni	0 - 28 jours	Hospitalisé	Soins intensifs néonataux	70	455	249 (54,7 %)	45 (9,9 %)
(Chalumeau et al. 2000)	France	0 - 15 ans	Ambulatoire	Pédiatrie	1093	2533	745 (29,0 %)	99 (4,0 %)
(Conroy et al. 2000)	5 pays de l'UE	0 - 16 ans	Hospitalisé	Pédiatrie	624	2262	872 (39,0 %)	124 (7,0 %)
(Avenel et al. 2000)	France	0 - 28 jours	Hospitalisé	Soins intensifs néonataux	40	257	161 (62,6 %)	10 (3,9 %)
(Gavrilov et al. 2000)	Israël	0 - 18 ans	Ambulatoire		132	222	58 (26,0 %)	18 (8,0 %)
(McIntyre et al. 2000)	Royaume-Uni	0 - 12 ans	Ambulatoire		1175	3347	351 (10,5 %)	10 (0,3 %)
('t Jong et al. 2001)	Pays-Bas	0 - 17 ans	Hospitalisé	Pédiatrie Soins intensifs pédiatriques Soins intensifs néonataux	237	2139	390 (18,0 %)	1024 (48,0 %)
(Craig, Henderson, et Magee 2001)	Royaume-Uni		Hospitalisé	Pédiatrie	74	237	46 (19,4 %)	8 (3,4 %)
(Horen, Montastruc, et Lapeyre-Mestre 2002)	France	0 - 16 ans	Ambulatoire		1419	NR	(18,9 %)	ND
(Bücheler et al. 2002)	Allemagne	0 - 16 ans	Ambulatoire		NR	1 592 006	210528 (13,2 %)	ND

Auteur	Pays	Age	Hospitalisé / Ambulatoire / Urgences	Secteur	Nombre de patients	Nombre de médicaments	Off-label N (%)	Unlicensed N (%)
(Pandolfini et al. 2002)	Italie	0 - 14 ans	Hospitalisé	Pédiatrie	1461	4265	2547 (60,0 %)	10 (0,2 %)
(O'Donnell, Stone, et Morley 2002)	Australie	0 - 28 jours	Hospitalisé	Soins intensifs néonataux	101	1442	681 (47,0 %)	152 (11,0 %)
('t Jong, van der Linden, et al. 2002)	Pays-Bas	0 - 16 ans	Hospitalisé	Pédiatrie	293	1017	443 (44,0 %)	285 (28,0 %)
(Barr et al. 2002)	Israël	0 - 28 jours	Hospitalisé	Soins intensifs néonataux	105	525	331 (63,0 %)	87 (16,0 %)
('t Jong, Eland, et al. 2002)	Pays-Bas	0 - 16 ans	Ambulatoire		8271	17453	2381 (13,6 %)	2667 (15,3 %)
(Schirm, Tobi, et de Jong-van den Berg 2003)	Pays-Bas	0 - 16 ans	Ambulatoire		18943	66222	13659 (20,6 %)	11288 (16,6 %)
(Neubert et al. 2004)	Allemagne	0 - 18 ans	Hospitalisé	Pédiatrie	178	740	195 (26,3 %)	3 (0,4 %)
(Bajcetic et al. 2005)	Serbie	0 - 17 ans	Hospitalisé	Pédiatrie	544	2037	961 (47,0 %)	236 (11,0 %)
(Di Paolo et al. 2006)	Suisse	0 - 18 ans	Hospitalisé	Pédiatrie Soins intensifs pédiatriques	60	483	122 (25,0 %)	114 (24,0 %)
(Santos et al. 2008)	Brésil	0 - 16 ans	Hospitalisé	Pédiatrie	272	1450	543 (39,6 %)	80 (5,5 %)
(Jain et al. 2008)	Inde	1 mois - 12 ans	Hospitalisé	Pédiatrie	600	2064	1045 (50,6 %)	ND
(Bavdekar et al. 2009)	Inde	28 j - 12 ans	Hospitalisé	Soins intensifs pédiatriques	300	2237	1579 (70,5 %)	ND

Auteur	Pays	Age	Hospitalisé / Ambulatoire / Urgences	Secteur	Nombre de patients	Nombre de médicaments	Off-label N (%)	Unlicensed N (%)
(Morales-Carpi et al. 2010)	Espagne	0 - 14 ans	Ambulatoire		462	667	338 (50,7 %)	ND
(Phan et al. 2010)	Etats-Unis	0 - 18 ans	Urgences		2191	6675	1630 (25,6 %)	82 (1,2 %)
(Doherty et al. 2010)	Canada	0 - 14 ans	Hospitalisé	Soins intensifs pédiatriques Soins intensifs néonataux Salle de réveil	228	3391	ND	ND
(Lass, Käär, et al. 2011)	Estonie	0 - 28 jours	Hospitalisé	Neonatalogie Soins intensifs néonataux	490	1981	1287 (65,0 %)	432 (22,0 %)
(Khdour et al. 2011)	Palestine	0 - 18 ans	Hospitalisé	Pédiatrie Soins intensifs néonataux	387	917	324 (35,3 %)	65 (7,1 %)
(Lass, Irs, et al. 2011)	Estonie	0 - 19 ans	Ambulatoire		151476	467334	144645 (31,0 %)	227 (0,05 %)
(Olsson et al. 2011)	Suède	0 - 18 ans	Ambulatoire		1911417	2197313	295000 (13,0 %)	35157 (1,6 %)
(Oguz, Kanmaz, et Dilmen 2012)	Turquie	0 - 28 jours	Hospitalisé	Soins intensifs néonataux	464	1315	441 (33,5 %)	379 (28,8 %)
(Kimland et al. 2012)	Suède	0 - 18 ans	Hospitalisé	Pédiatrie	2947	11292	3879 (34,0 %)	1640 (15,0 %)
(Palčevski, Skočibušić, et Vlahović-Palčevski 2012)	Croatie	0 - 19 ans	Hospitalisé	Pédiatrie Soins intensifs pédiatriques	691	1643	217 (13,3 %)	195 (11,9 %)
(Bellis et al. 2013)	Royaume-Uni	0 - 16 ans	Hospitalisé	Pédiatrie	1388	10699	2407 (23,7 %)	758 (7,5 %)

Auteur	Pays	Age	Hospitalisé / Ambulatoire / Urgences	Secteur	Nombre de patients	Nombre de médicaments	Off-label N (%)	Unlicensed N (%)
(Ribeiro, Jorge, et Macedo 2013)	Portugal	1 - 18 ans	Urgences		700	724	ND	ND
(Maltz et al. 2013)	Etats-Unis	0 - 18 ans	Hospitalisé	Soins intensifs pédiatriques	82	1090	392 (36,0 %)	ND
(Ballard et al. 2013)	Australie	0 - 11 ans	Hospitalisé	Pediatrie	300	887	283 (32,0 %)	ND
(Carnovale et al. 2013)	Italie	0 - 18 ans	Ambulatoire		1708755	3017299	133619 (4,42 %)	ND
(Lee, Redzuan, et Shah 2013)	Malaisie	0 - 16 ans	Hospitalisé	Soins intensifs pédiatriques Soins intensifs néonataux	194	1295	442 (34,1 %)	353 (27,3 %)
(Langerová, Vrtal, et Urbánek 2014)	République Tchèque	0 - 15 ans	Ambulatoire		4282	8559	771 (9,0 %)	108 (1,2 %)
(Laforgia et al. 2014)	Italie	0 - 28 jours	Hospitalisé	Soins intensifs néonataux	126	483	199 (46,5 %)	55 (11,4 %)
(Jain et al. 2014)	Inde	0 - 28 jours	Hospitalisé	Soins intensifs néonataux	156	568	286 (50,3 %)	ND
(Czarniak et al. 2015)	Australie	0 - 18 ans	Hospitalisé Ambulatoire Urgences	ND	699	2654	681 (25,7 %)	68 (2,6 %)
(Jobanputra, Save, et Bavdekar 2015)	Inde	1 mois - 12 ans	Hospitalisé	Soins intensifs pédiatriques	182	1789	738 (41,2 %)	365 (21,0 %)
(Joret-Descout et al. 2015)	France	0 - 18 ans	Hospitalisé	Pédiatrie	120	315	115 (36,5 %)	10 (3,2 %)

Auteur	Pays	Age	Hospitalisé / Ambulatoire / Urgences	Secteur	Nombre de patients	Nombre de médicaments	Off-label N (%)	Unlicensed N (%)
(Pereira Gomes et al. 2015)	Brésil	0 - 18 ans	Hospitalisé	Pédiatrie	320	1158	422 (36,4 %)	73 (6,3 %)
(Ellul, Grech, et Attard-Montalto 2015)	Malte	0 - 14 ans	Ambulatoire		927	1507	671 (44,5 %)	50 (3,3 %)
(Schweigertova et al. 2016)	Slovaquie	0 - 28 jours	Hospitalisé	Soins intensifs néonataux	202	962	414 (43,0 %)	46 (4,8 %)
(de Souza et al. 2016)	Brésil	0 - 28 jours	Hospitalisé	Soins intensifs néonataux	192	3290	2775 (84,4 %)	370 (11,2 %)
(Corny et al. 2016)	Canada	0 - 18 ans	Hospitalisé	Pédiatrie	308	2145	819 (38,2 %)	178 (8,3 %)
(Tefera et al. 2017)	Ethiopie	0 - 18 ans	Hospitalisé	Pédiatrie	243	800	607 (75,8 %)	ND

Annexe 2 : Résultats de la revue de la littérature sur les erreurs de prescription en pédiatrie

NR : Non renseigné

Référence	Pays	Unité de soins	Type d'étude	Erreurs de prescriptions	Résultats	Evaluation de la gravité
(Alagha et al. 2011)	Egypte	Soins intensifs pédiatriques	Prospectif Monocentrique Pre- post- design	Sélection du médicament (contre-indication, allergie, interaction) Dose Fréquence Concentration Modalités d'administration erronées ou manquantes Prescription ambiguë Informations manquantes	240 patients 2513 prescriptions Erreurs de prescription : - Baseline : 86,5 % - Post-intervention : 31,5%	Oui
(Booth et al. 2012)	Royaume-Uni	Soins intensifs pédiatriques	Prospectif Monocentrique Pre- post- design	Dose Unité de prescription Sélection de médicament Voie d'administration Fréquence Prescription illisible Informations manquantes Informations patients manquantes Débit Dilution Concentration Erreur de calcul	969 erreurs/1000 patient-jours	Non
(Burmester et al. 2008)	Etats-Unis	Soins intensifs cardiologiques	Prospectif Monocentrique Pre- post- design	Informations manquantes Dose Fréquence Voie d'administration Sélection du médicament Unité de prescription	12577 prescriptions Erreurs de prescription - Baseline: 16,9 % - Post-intervention 1 : 8,4 % - Post-intervention 2 : 4,9 %	Non

Référence	Pays	Unité de soins	Type d'étude	Erreurs de prescriptions	Résultats	Evaluation de la gravité
(Ainara Campino et al. 2009)	Espagne	Soins intensifs néonataux	Prospectif Monocentrique Pre- post- design	Dose Unité de prescription Fréquence Voie d'administration Informations manquantes (dose, unité, fréquence et voie d'administration)	5694 prescriptions Erreurs de prescription : - Baseline : 20,7 % - Post-intervention : 3 %	Non
(Cimino et al. 2004)	Etats-Unis	Soins intensifs pédiatriques	Prospectif Multicentrique Pre- post- design Non contrôlé	Sélection du médicament Forme galénique Dose Voie d'administration Débit Concentration Modalités d'administration Informations manquantes	21213 prescriptions Erreurs de prescription - Baseline : 11.1 % - Post-intervention : 7.6 %	Non
(Condren et al. 2014)	Etats-Unis	Pédiatrie	Rétrospectif Multicentrique	Informations manquantes Sélection du médicament Dose Modalités d'administration Prescription inappropriée	1361 prescriptions Erreurs de prescription - Clinique 1 : 11,0 % - Clinique 2 : 17,4 %	Oui
(Fernandez-Llamazares et al. 2012)	Espagne	Pédiatrie	Prospectif Monocentrique	NR	14713 patients 61458 prescription 1357 erreurs de prescription	Oui
(J.-E. Fontan et al. 2003)	France	Néphrologie	Monocentrique Prospectif Pre- post- design	Orthographe du nom du médicament Forme galénique Dose Voie d'administration Informations manquantes (Voie d'administration, forme galénique, dose) Interactions médicamenteuses	511 ordonnances 4532 prescriptions, 937 erreurs de prescription (20,7%) - LAP : 10,6 % (419 / 3943) - Manuscrit : 87,9 % (518 / 589)	Non

Référence	Pays	Unité de soins	Type d'étude	Erreurs de prescriptions	Résultats	Evaluation de la gravité
(Ghaleb et al. 2010)	Royaume-Uni	Soins intensifs pédiatriques Soins intensifs néonataux Pédiatrie	Prospectif Monocentrique	Informations manquantes Abréviations Dose Prescription illisible Débit de perfusion Voie d'administration	444 patients 2955 prescriptions 391 erreurs de prescription (13,2 %)	Non
(Glanzmann et al. 2015)	Suisse	Soins intensifs pédiatriques	Prospectif Monocentrique Observationnel	Sélection du médicament Forme galénique Dose Durée de traitement Modalités d'administration Informations manquantes	153 patients 1129 prescriptions 151 erreurs de prescription (14 %)	Oui
(Kaushal et al. 2001)	Etats-Unis	Soins intensifs pédiatriques Pédiatrie	Prospectif Multicentrique	Dose Fréquence Voie d'administration Sélection du médicament Prescription illisible Allergie connue Poids manquant ou erroné Date manquante ou erronée	1120 patients 10778 prescriptions 454 erreurs de prescription (4,2 %)	Oui
(Machado et al. 2015)	Brésil	Soins intensifs néonataux	Rétrospectif Monocentrique	Dose Voie d'administration Fréquence Dilution Débit de perfusion	150 patients 1491 prescriptions 648 erreurs de prescriptions (43,5 %)	Non
(Otero et al. 2008)	Argentine	Soins intensifs pédiatriques Soins intensifs néonataux Pédiatrie	Prospectif Monocentrique Pre- post- design	Sélection du médicament Dose Omission de traitement Voie d'administration Fréquence Dilution Durée d'administration erronée ou manquante Débit de perfusion Prescription illisible	187 patients 1734 prescriptions Erreurs de prescription : - Baseline : 11,4 % - Post-intervention : 7,3%	Non

Référence	Pays	Unité de soins	Type d'étude	Erreurs de prescriptions	Résultats	Evaluation de la gravité
(Pallás et al. 2008)	Espagne	Soins intensifs pédiatriques	Prospectif Monocentrique Pre- post- design	Dose Fréquence Administration Unité de prescription Abréviation Informations manquantes (dose, unité, fréquence et voie d'administration)	7755 prescription Erreurs de prescription : - Baseline : 39,5 % - Post-intervention : 11,9%	Non
(Potts et al. 2004)	Etats-Unis	Soins intensifs pédiatriques	Prospectif Monocentrique Cohort study Pre- post- design	Redondance Dose Fréquence Voie d'administration Sélection du médicament Unité de prescription Allergie connue Interaction médicamenteuse Prescription illisible Informations manquantes Absence du poids	514 patients 13828 prescription Erreurs de prescription - Baseline : 39.1 % - Post-intervention : 1,6 %	No
(Wang et al. 2007)	Etats-Unis	Soins intensifs pédiatriques Soins intensifs néonataux Pédiatrie	Prospectif Monocentrique	NR	617 patients 16938 prescriptions 464 erreurs de prescription (2,73 %)	Oui
(Warrick et al. 2011)	Royaume-Uni	Soins intensifs pédiatriques	Prospectif Monocentrique Pre- post- design Non contrôlé	Prescriptions incomplète Informations manquantes Prescription illisible Allergie connue Interaction médicamenteuse	54 ordonnances 624 prescriptions Erreurs de prescription - Baseline : 8.8 % - Post-intervention : 4.6 %	Non
(Zeleke, Chanie, et Woldie 2014)	Ethiopie	Soins intensifs pédiatriques	Prospectif Monocentrique	Sélection du médicament Dose Forme galénique Fréquence Dosage	882 prescriptions 359 erreurs de prescriptions (40,7 %)	Non

Annexe 3 : Description des problèmes liés à la thérapeutique médicamenteuse d'après la SFPC

- **L'identification des problèmes** liés à la thérapeutique médicamenteuse se fait au vu de l'ensemble des prescriptions (sous forme ou non d'ordonnance), et en fonction des données cliniques disponibles sur le patient.
- **Un seul choix** : Si la situation thérapeutique du patient fait émerger plusieurs problèmes, remplir autant de fiches que de problèmes.
- **Se poser la question :** Ce patient développe ou est susceptible de développer un symptôme clinique lié à **OU** il existe un problème lié à la thérapeutique médicamenteuse nécessitant une intervention pour éviter une mobilisation inutile de ressources.

	PROBLEME LIE A	DESCRIPTION
1.1	**Non conformité aux référentiels ou Contre-indication**	***- Non conformité du choix du médicament au livret thérapeutique :*** Il existe un équivalent au livret thérapeutique. ***- Non conformité du choix du médicament aux différents consensus :*** Un autre médicament est tout aussi efficace et moins coûteux ou moins toxique pour ce patient conformément aux consensus ou recommandations ou référentiels. ***- Il existe une contre-indication à l'usage de ce médicament :*** Par exemple, le patient présente un terrain qui contre-indique le médicament prescrit : asthme et bêtabloquant.
1.2	**Indication non traitée**	***- Absence de thérapeutique pour une indication médicale valide.*** ***- Un médicament n'a pas été prescrit après un transfert.*** ***- Le patient n'a pas bénéficié d'une prescription de prophylaxie ou de prémédication.*** ***- Un médicament synergique ou correcteur devrait être associé.***
1.3	**Sous-dosage**	***- Posologie infra-thérapeutique*** : le médicament est utilisé à une dose trop faible pour ce patient (dose par période de temps). ***- La durée de traitement est anormalement raccourcie*** (Ex : antibiotique prescrit sur 5 jours au lieu de 10 jours)
1.4	**Surdosage**	***- Posologie supra-thérapeutique :*** . Le médicament est utilisé à une dose trop élevée pour ce patient. . Il existe une accumulation du médicament. ***- Un même principe actif est prescrit plusieurs fois sur l'ordonnance*** (Ex : Doliprane® et Di-antalvic®).
1.5	**Médicament non indiqué**	***- Un médicament est prescrit sans indication justifiée.*** ***- Un médicament est prescrit sur une durée trop longue sans risque de surdosage*** (Ex : antibiothérapie sur 15 jours). ***- Prescriptions de deux médicaments à principe actif différent mais appartenant à la même classe thérapeutique créant une redondance pharmacologique*** (Ex : Josir® et Xatral®).
1.6	**Interaction**	***Un médicament du traitement interfère avec un autre médicament*** et peut induire une réponse pharmacologique exagérée ou insuffisante. ***- D'après le GTIAM de l'AFSSAPS :*** Association à prendre en compte (selon la pertinence clinique), Précaution d'emploi, Association déconseillée, Association contre-indiquée. ***- Interaction publiée mais non validées par le GTIAM de l'AFSSAPS.*** (préciser les références bibliographiques).
1.7	**Effet indésirable**	***Le patient présente un effet indésirable alors que le médicament est administré à la bonne posologie.*** Il peut s'agir d'un effet clinique ou biologique, cinétique.
1.8	**Voie et/ou administration inappropriée**	Le médicament choisi est correct mais la voie d'administration n'est pas adaptée : ***- Autre voie plus efficace, ou moins coûteuse à efficacité équivalente*** ***- La méthode d'administration n'est pas adéquate*** (reconstitution, dilution, manipulation, durée). ***- Mauvais choix de galénique.*** ***- Libellé incomplet*** (absence de dosage…) ***- Plan de prise non optimal*** (répartition horaire et moment).
1.9	**Traitement non reçu**	***- Incompatibilité physico-chimique entre plusieurs médicaments injectables*** : risque de précipitation entre des médicaments incompatibles en cours d'administration par perfusion. ***- Problème d'observance.***
1.10	**Monitorage à suivre**	***Le patient ne bénéficie pas d'un suivi approprié ou suffisant*** pour son traitement : suivi biologique ou cinétique ou clinique (glycémie, ECG, tension artérielle, mesure de concentration d'un médicament…)

Elaboré par le groupe de travail SFPC "Standardisation et valorisation des activités de pharmacie clinique". Juin 2004 et Copyright 2004. Version 1

Annexe 4 : Description des interventions pharmaceutiques d'après la SFPC

un seul choix possible sur la fiche

	INTERVENTION	DESCRIPTIF
2.1	**Ajout (prescription nouvelle)**	***Ajout d'un médicament au traitement d'un patient.***
2.2	**Arrêt**	***Arrêt d'un médicament du traitement d'un patient sans substitution.***
2.3	**Substitution /échange**	***Mise en place d'une alternative générique ou thérapeutique à un médicament du traitement d'un patient :*** - Il peut s'agir d'une substitution générique (application de décisions liées à un marché) ou thérapeutique (formulaire local). - L'échange thérapeutique correspond à la dispensation d'une alternative dans le cadre d'un protocole approuvé. - L'alternative est mieux adaptée au patient.
2.4	**Choix de la voie d'administration**	***- Relais voie injectable /voie orale :*** . Alternative thérapeutique *d'un produit différent* à efficacité équivalente et passage voie injectable vers voie orale. . Alternative voie injectable vers voie orale *du même produit* avec efficacité conservée. ***- Choix d'une voie d'administration plus adaptée au patient.***
2.5	**Suivi thérapeutique**	- ***Suivi*** INR, kaliémie, suivi clinique, suivi cinétique… ***- Demande / arrêt du dosage d'un médicament.*** ***- Demande / arrêt prélèvement biologique.***
2.6	**Optimisation des modalités d'administration**	***- Plan de prise :*** . Répartition des prises par rapport au repas ou aux interactions médicamenteuses sans modification de posologie. . Conseils de prise optimale (Ex : Prise à jeun, à distance des repas, en position debout…). - ***Précisions des modalités d'administration ou du libellé*** (dosage…) (Ex : Modalité de reconstitution, de dilution, durée d'une perfusion…).
2.7	**Adaptation posologique**	***- Adaptation de la posologie d'un médicament à marge thérapeutique étroite*** en tenant compte d'un résultat de concentration de ce médicament dans un milieu biologique, de la fonction rénale (clairance de la créatinine) et/ou de la fonction hépatique ou du résultat d'un autre examen biologique. ***- Adaptation de la posologie d'un médicament par ajustement des doses*** *avec le poids, l'âge, l'AMM ou la situation clinique du patient.* ***- Allongement d'une durée de traitement jugée trop courte.***

Elaboré par le groupe de travail SFPC "Standardisation et valorisation des activités de pharmacie clinique". Juin 2004 et Copyright 2004. Version 1

Annexe 5 : Echelle CLEO d'évaluation des impacts d'une intervention pharmaceutique

EVALUATION DES IMPACTS D'UNE INTERVENTION PHARMACEUTIQUE PAR L'ECHELLE CLEO v3

1. IMPACT CLINIQUE (CL)

Score	Impact	**Définition:** L'impact clinique est évalué selon le scénario prévu le plus probable et non pas le pire/meilleur scénario
-1C	Nuisible	L'IP peut conduire à des résultats défavorables concernant l'état clinique, la connaissance, la satisfaction, l'adhésion médicamenteuse et/ou la qualité de vie du patient.
0C	Nul	L'IP n'a pas d'influence sur le patient concernant l'état clinique, la connaissance, la satisfaction, l'adhésion médicamenteuse et/ou la qualité de vie du patient.
1C	Mineur	L'IP peut améliorer la connaissance, la satisfaction, l'adhésion médicamenteuse, et/ou la qualité de vie OU l'IP peut empêcher un dommage qui ne requiert pas de surveillance/traitement
2C	Moyen	L'IP peut empêcher un dommage qui requiert une surveillance accrue ou un traitement, mais n'entraine pas ou n'allonge pas un séjour hospitalier du patient.
3C	Majeur	L'IP peut empêcher un dommage qui entraine ou allonge un séjour hospitalier OU entraine une incapacité permanente ou un handicap.
4C	Vital	L'IP peut empêcher un accident qui entraine potentiellement un soin intensif ou le décès du patient.
ND	Non-déterminé	Les informations disponibles ne permettent pas de déterminer l'impact clinique.

- L'impact clinique est évalué du point de vue **clinique chez le patient.**
- **Dommage**: dommage corporel - altération des *capacités physiques* et *psychiques* survenant au décours d'un accident ou d'une maladie.
- **Qualité de vie**: fonction *physique* (autonomie, capacités physiques, capacités à réaliser les tâches de la vie quotidienne...), *psychologique* (anxiété, dépression, émotivité...), *sociale* (rapport à l'environnement familial, amical ou professionnel, engagement dans des relations personnelles, participation aux activités sociales et de loisirs...) et *somatique* (symptômes liés à la maladie).
- **Surveillance**: *Suivi clinique (physiologique* ou *psychologique), biologique* pertinent.
- **Traitement**: *Changement* de thérapie ou *ajout* d'un traitement médical/chirurgical supplémentaire.

2. IMPACT ECONOMIQUE (E)

Score	Impact	Definition
-1E	Augmentation du coût	L'IP augmente le coût de la prise en charge médicamenteuse du patient.
0E	Pas de changement	L'IP ne modifie pas le coût de la prise en charge médicamenteuse du patient.
1E	Réduction du coût	L'IP économise le coût de la prise en charge médicamenteuse du patient.
ND	Non-déterminé	Les informations disponibles ne permettent pas de déterminer l'impact économique.

- Le **coût de la prise en charge médicamenteuse** contient deux éléments principaux :
  - *Le coût des médicaments*
  - *Le coût de surveillance de la prise en charge médicamenteuse (par exemple, suivi clinique, cinétique, biologique...).*
- Le **coût de la prise en charge médicamenteuse** se base sur le **coût financier de l'hôpital.**

3. IMPACT ORGANISATIONEL (O)

Score	Impact	Definition
-1O	Défavorable	L'IP diminue la qualité du processus des soins.
0O	Nul	L'IP ne change pas la qualité du processus des soins.
1O	Favorable	L'IP augmente la qualité du processus des soins.
ND	Non-déterminé	Les informations disponibles ne permettent pas de déterminer l'impact organisationnel.

- L'impact organisationnel est codé selon **l'impact global sur la qualité du processus des soins selon la perspective des personnels soignants** (eg, *économies de temps ; amélioration de connaissance, de satisfaction au travail ou de sécurité des personnels soignants ; facilitation des tâches professionnelles ou du travail d'équipe, de continuité des soins ; etc.)*

FACULTE DE PHARMACIE UNIVERSITE DE LORRAINE

DEMANDE D'IMPRIMATUR

Date de soutenance : 27/09/2017

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

présenté par : Sophie ROBERT

Sujet :

Prescription médicamenteuse chez les enfants hospitalises : Evaluation des pratiques dans les services de pédiatrie de l'hôpital d'enfants du CHRU de Nancy

Jury :

Président : Mme Béatrice DEMORE, MCU-PH, Pharmacien
Directeur : Mme Sophie MENETRE, Pharmacien
Juges : M Mathieu BOULIN, MCU-PH, Pharmacien
M Cyril SCHWEITZER, PU-PH, Médecin
Mme Marie SOCHA, MCU-PH, Pharmacien

Vu,

Nancy, le 10/08/2017

Le Président du Jury — Mme Béatrice DEMORE

Directeur de Thèse — Mme Sophie MENETRE

Vu et approuvé,

Nancy, le 31.08.17

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

Francine PAULUS

Vu,

Nancy, le - 5 SEP. 2017

Le Président de l'Université de Lorraine,

Pierre MUTZENHARDT

N° d'enregistrement : 9965

N° d'identification :

TITRE

PRESCRIPTION MEDICAMENTEUSE CHEZ LES ENFANTS HOSPITALISES : EVALUATION DES PRATIQUES DANS LES SERVICES DE PEDIATRIE DU CHRU DE NANCY

Thèse soutenue le 27 septembre 2017
Par Sophie ROBERT

RESUME :

« Paediatrics does not deal with miniature men and women, with reduced doses and the same class of disease in smaller bodies but has its own independent range and horizon »

Dr Abraham Jacobi

Introduction La prescription médicamenteuse est l'un des aspects les plus complexes du travail des médecins. Elle nécessite que les cliniciens intègrent simultanément les informations relatives au patient, au processus physiopathologique et au contexte clinique afin de prescrire le bon médicament, à la bonne dose, au bon moment et selon la bonne voie. **Objectif** L'objectif de notre étude est de déterminer la fréquence, la nature et les caractéristiques des problèmes de prescription médicamenteuse en pédiatrie dans notre établissement et de proposer des recommandations afin de faciliter la prescription et améliorer les pratiques**. Matériels et méthodes** Notre étude a consisté à dénombrer et caractériser les non-conformités de prescription, puis à évaluer leur impact sur le patient et ensuite à étudier les erreurs de prescription à partir du relevé des déclarations d'événements indésirables et de celui des non-conformités de prescription. La deuxième partie de l'étude comporte une analyse de la fréquence, de la typologie et des caractéristiques des interventions pharmaceutiques et une évaluation de l'acceptation des interventions pharmaceutiques (IP) par les prescripteurs. Enfin, à partir des résultats obtenus, des recommandations ont été proposées pour améliorer la qualité de la prescription. Les patients inclus devaient avoir moins de 18 ans, être hospitalisés au minimum 24 h dans les unités concernées (unités de chirurgie et de pédiatrie l'hôpital d'Enfants) et recevoir au moins une prescription. **Résultats** La population se compose de 151 patients. Le nombre de lignes non-conformes est de 475 sur 779 (soit 61,0 %) et le nombre total de non-conformités de 790. Les informations le plus souvent absentes sont la durée de perfusion et les modalités de dilution. Les informations les plus souvent inexactes sont les doses (surdoses ou sous-doses) et le rythme d'administration. Les non-conformités de gravité nulle ou mineure représentent 94 % des non-conformités. Le taux d'IP est en moyenne de 2,52 %. Les IP concernent principalement des dépassements de posologie et des problèmes de modalités d'administration et de formes galéniques inappropriées. Le taux de résolution des IP est en moyenne de 51,6 % (64,4 % dans les secteurs de médecine et 39,1 % dans les secteurs de chirurgie). Les actions proposées sont une mise à jour du fichier produit du logiciel, une formation des prescripteurs, la création de protocoles informatisés, une meilleure communication sur le rôle du pharmacien (notamment sur les modalités de validation et interventions pharmaceutiques). **Discussion et conclusion** La qualité de la prescription est un point critique de l'administration qui concerne l'ensemble des professionnels de santé prenant en charge le patient. Les actions à mener pour sécuriser la prise en charge médicamenteuse doivent être coordonnées et menées par une équipe pluridisciplinaire.

MOTS CLES : Pédiatrie ; Enfant hospitalisé ; Prescription médicamenteuse

Directeur de thèse	Intitulé du laboratoire	Nature	
Sophie MENETRE	**Pharmacien, Praticien Hospitalier, CHRU de Nancy**	**Expérimentale**	☒
		Bibliographique	☐
		Thème	6

Thèmes **1 – Sciences fondamentales** **2 – Hygiène/Environnement**
3 – Médicament **4 – Alimentation – Nutrition**
5 - Biologie **6 – Pratique professionnelle**