

**MEMOIRE
POUR LE DIPLOME D'ETUDES SPECIALISEES
DE PHARMACIE HOSPITALIERE**

**Soutenu publiquement le vendredi 03 septembre 2021
Par Monsieur CRAMETZ Henri**

**Conformément aux dispositions réglementaires en vigueur
tient lieu de**

THESE EN VUE DU DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

**Evaluation du besoin en formes prêtes à l'emploi dans les
services de médecine d'urgence et de réanimation d'un
CHU : exemple de la noradrénaline**

Membres du jury :

Président :

Monsieur le Professeur Pascal ODOU, Professeur des Universités – Praticien Hospitalier, Faculté de pharmacie, Université de Lille - CHU de Lille

Directeur de mémoire :

Madame le Docteur Stéphanie GENAY, Maître de conférences des Universités - Praticien Hospitalier, Faculté de pharmacie, Université de Lille - CHU de Lille

Assesseurs :

Monsieur le Docteur Patric MAZAUD, Pharmacien Praticien Hospitalier - CHU de Lille

Monsieur le Docteur Étienne BROCHOT, Maître de conférences des Universités - Praticien Hospitalier, Faculté de pharmacie, Université d'Amiens - CHU d'Amiens



Faculté de Pharmacie de Lille

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX

☎ 03.20.96.40.40 - 📠 : 03.20.96.43.64

<http://pharmacie.univ-lille2.fr>



Université de Lille

Président :	Jean-Christophe CAMART
Premier Vice-président :	Nicolas POSTEL
Vice-présidente formation :	Lynne FRANJIE
Vice-président recherche :	Lionel MONTAGNE
Vice-président relations internationales :	François-Olivier SEYS
Vice-président stratégie et prospective	Régis BORDET
Vice-présidente ressources	Georgette DAL
Directeur Général des Services :	Pierre-Marie ROBERT
Directrice Générale des Services Adjointe :	Marie-Dominique SAVINA

Faculté de Pharmacie

Doyen :	Bertrand DÉCAUDIN
Vice-doyen et Assesseur à la recherche :	Patricia MELNYK
Assesseur aux relations internationales :	Philippe CHAVATTE
Assesseur aux relations avec le monde professionnel :	Thomas MORGENROTH
Assesseur à la vie de la Faculté :	Claire PINÇON
Assesseur à la pédagogie :	Benjamin BERTIN
Responsable des Services :	Cyrille PORTA
Représentant étudiant :	Victoire LONG

Liste des Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie et Santé publique
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie
M.	DÉCAUDIN	Bertrand	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
M.	DEPREUX	Patrick	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
M.	DINE	Thierry	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie

Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie - Virologie
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	ODOU	Pascal	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
Mme	POULAIN	Stéphanie	Hématologie
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	STAELS	Bart	Biologie cellulaire

Liste des Professeurs des Universités

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie - Biologie animale
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Biophysique et Laboratoire d'application de RMN
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	CHAVATTE	Philippe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences Végétales et Fongiques
M.	CUNY	Damien	Sciences Végétales et Fongiques
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Biophysique et application de RMN
Mme	DEPREZ	Rebecca	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	DEPREZ	Benoît	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences Végétales et Fongiques
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie
M.	FOLIGNÉ	Benoît	Bactériologie - Virologie
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie et Santé publique
Mme	GAYOT	Anne	Pharmacotechnie industrielle
M.	GOOSSENS	Jean-François	Chimie analytique
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie
M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie thérapeutique

M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie cellulaire
Mme	LESTRELIN	Réjane	Biologie cellulaire
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie thérapeutique
M.	MILLET	Régis	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
Mme	MUHR-TAILLEUX	Anne	Biochimie
Mme	PERROY	Anne-Catherine	Législation et Déontologie pharmaceutique
Mme	ROMOND	Marie-Bénédicte	Bactériologie - Virologie
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie
M.	SERGHERAERT	Éric	Législation et Déontologie pharmaceutique
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie industrielle
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie industrielle
M.	WILLAND	Nicolas	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants

Liste des Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
Mme	BALDUYCK	Malika	Biochimie
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie et Santé publique
Mme	GENAY	Stéphanie	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
M.	LANNOY	Damien	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
Mme	ODOU	Marie-Françoise	Bactériologie - Virologie

Liste des Maîtres de Conférences

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
M.	AGOURIDAS	Laurence	Chimie thérapeutique
Mme	ALIOUAT	Cécile-Marie	Parasitologie - Biologie animale
M.	ANTHÉRIEU	Sébastien	Toxicologie et Santé publique

Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie
M.	BANTUBUNGI-BLUM	Kadiombo	Biologie cellulaire
Mme	BARTHELEMY	Christine	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie - Virologie
M.	BELARBI	Karim-Ali	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	BERTHET	Jérôme	Biophysique et Laboratoire d'application de RMN
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie
M.	BOSC	Damien	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie
Mme	CARON-HOUDE	Sandrine	Biologie cellulaire
Mme	CARRIÉ	Hélène	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie - Biologie animale
Mme	CHARTON	Julie	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	CHEVALIER	Dany	Toxicologie et Santé publique
Mme	DANEL	Cécile	Chimie analytique
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie - Biologie animale
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques
M.	DHIFLI	Wajdi	Biomathématiques
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire
M.	EL BAKALI	Jamal	Chimie thérapeutique
M.	FARCE	Amaury	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
M.	FLIPO	Marion	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
Mme	FOULON	Catherine	Chimie analytique

M.	FURMAN	Christophe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie
Mme	GOOSSENS	Laurence	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie et Santé publique
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques
Mme	HAMOUDI-BEN YELLES	Chérifa-Mounira	Pharmacotechnie industrielle
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie et Santé publique
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie
M.	KAMBIA KPAKPAGA	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	KARROUT	Younes	Pharmacotechnie industrielle
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie analytique
Mme	LEHMANN	Hélène	Législation et Déontologie pharmaceutique
Mme	LELEU	Natascha	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie analytique
Mme	LOINGEVILLE	Florence	Biomathématiques
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie
M.	MOREAU	Pierre-Arthur	Sciences Végétales et Fongiques
M.	MORGENROTH	Thomas	Législation et Déontologie pharmaceutique
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie et Santé publique
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques
M.	PIVA	Frank	Biochimie
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie et Santé publique

M.	POURCET	Benoît	Biochimie
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques / service innovation pédagogique
Mme	RAVEZ	Séverine	Chimie thérapeutique
Mme	RIVIÈRE	Céline	Pharmacognosie
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie - Virologie
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie - Biologie animale
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	WELTI	Stéphane	Sciences Végétales et Fongiques
M.	YOUS	Saïd	Chimie thérapeutique
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques

Professeurs Certifiés

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
Mme	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	HUGES	Dominique	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

Professeur Associé - mi-temps

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
M.	DAO PHAN	Haï Pascal	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	DHANANI	Alban	Législation et Déontologie pharmaceutique

Maîtres de Conférences ASSOCIES - mi-temps

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques
M.	DUFOSSEZ	François	Biomathématiques
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	GILLOT	François	Législation et Déontologie pharmaceutique
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques

AHU

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
Mme	CUVELIER	Élodie	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
Mme	DEMARET	Julie	Immunologie
M.	GRZYCH	Guillaume	Biochimie
Mme	HENRY	Héloïse	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
Mme	MASSE	Morgane	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière

ATER

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
M.	GHARBI	Zied	Biomathématiques
Mme	FLÉAU	Charlotte	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
Mme	N'GUESSAN	Cécilia	Parasitologie - Biologie animale
M.	RUEZ	Richard	Hématologie
M.	SAIED	Tarak	Biophysique et Laboratoire d'application de RMN
Mme	VAN MAELE	Laurye	Immunologie

Enseignant contractuel

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
M.	MARTIN MENA	Anthony	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière

Faculté de Pharmacie de Lille

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX
Tel. : 03.20.96.40.40 - Télécopie : 03.20.96.43.64
<http://pharmacie.univ-lille2.fr>

L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.

À Monsieur le Professeur Pascal ODOU,

Je vous remercie de me faire l'honneur de présider ce jury et d'accepter de juger ce travail. Soyez assuré de ma reconnaissance et de mon profond respect.

À Madame le Docteur Stéphanie GENAY,

Je te remercie pour tes précieux conseils et pour les nombreuses connaissances que tu m'as transmises tout au long de mon internat. Merci pour ta disponibilité et ta gentillesse.

À Monsieur le Docteur Patric MAZAUD,

Je vous remercie pour tout ce que vous m'avez appris durant ces 5 mois passés dans le secteur achat/approvisionnement du CHU de Lille. Ce fut un semestre à la fois court, intense et très formateur. Merci pour votre confiance et pour avoir accepté de juger ce travail.

À Monsieur le Docteur Étienne BROCHOT,

Vous me faites l'honneur de juger ce travail, soyez assuré de ma reconnaissance.

À toute l'équipe du laboratoire de Biopharmacie,

Je vous remercie d'avoir réalisé l'ensemble des dosages de l'étude. Merci Anthony pour ton aide précieuse.

À tous les pharmaciens et préparateurs rencontrés pendant mes stages,

Je vous remercie pour votre accueil et pour m'avoir appris votre métier.

À tous mes co-internes,

Merci pour les bons moments partagés ensemble.

À ma famille,

Je vous remercie infiniment de m'avoir soutenu depuis le premier jour ainsi que de m'avoir donné l'envie et les moyens de réussir.

À mes amis,

Même si vous avez tenté de me détourner du droit chemin à maintes reprises, sachez que je ne vous en veux pas et je vous remercie d'être toujours là pour moi.

À ma Napnap des îles,

Je te remercie de me supporter au quotidien (c'est déjà une perf'). Je te dédie ce travail.

« Au fil des années, j'ai parlé à beaucoup de personnes qui avaient perdu une personne proche à la suite d'une erreur médicamenteuse. Leur témoignage, leur dignité calme et leur acceptation de situations qui n'auraient jamais dû se présenter m'ont profondément ému. »

Sir Liam Donaldson, Envoyé spécial de l'OMS pour la sécurité des patients

TABLE DES MATIERES

LISTE DES ABREVIATIONS	18
LISTE DES FIGURES	19
LISTE DES TABLEAUX	19
LISTE DES ANNEXES	20
1 Introduction	21
1.1 La qualité des soins en France	21
1.1.1 La sécurisation du processus de prise en charge médicamenteuse	21
1.1.2 L'erreur médicamenteuse	21
1.1.3 L'évènement indésirable médicamenteux	21
1.1.4 Incidence et conséquences de l'erreur médicamenteuse	22
1.1.5 La prévention des évènements indésirables associés aux soins	22
1.1.6 Classification des types d'erreurs selon l'ANSM	23
1.1.7 L'initiative mondiale du 29 mars 2017	24
1.2 Les erreurs médicamenteuses en médecine intensive/réanimation	24
1.2.1 Incidence et conséquences des erreurs médicamenteuses dans ces unités	24
1.2.2 Facteurs favorisant la survenue d'erreur dans ces services	25
1.2.2.1 Les facteurs liés à l'état clinique des patients	25
1.2.2.2 Les modifications pharmacocinétiques	25
1.2.2.3 Les facteurs liés à l'environnement et au contexte	26
1.2.3 Les erreurs médicamenteuses associées aux médicaments injectables	27
1.2.4 Les risques associés à la manipulation des thérapeutiques injectables lors des étapes de préparation	29
1.2.4.1 Le non-respect des recommandations en matière d'identification des préparations	29
1.2.4.2 L'erreur de calcul	29
1.2.4.3 Les incompatibilités	30
1.2.4.4 La contamination particulière	30
1.2.4.5 La contamination microbiologique	31
1.3 Perspectives d'améliorations	31
2 Matériels et méthodes	35
2.1 Sélection de la molécule à utiliser	35
2.2 Sélection des services participant à l'étude	35
2.3 Sélection de la forme prête à l'emploi	36
2.4 Mise en place de l'étude	36
2.4.1 Chronologie de l'étude	36

2.4.1.1	Première partie : Recueil des seringues et de l'avis des équipes concernant les ampoules de noradrénaline à diluer _____	36
2.4.1.2	Deuxième partie : Dosage du contenu des seringues et mise à disposition de la forme prête à l'emploi _____	37
2.4.1.2.1	Méthode de dosage utilisée _____	37
2.4.1.2.2	Mise à disposition de la forme prête à l'emploi de noradrénaline diluée _____	38
2.4.1.3	Troisième partie : Questionnaire de fin d'étude et analyse des résultats _____	38
2.4.2	Analyses des dosages _____	40
2.4.3	Évaluation de l'impact financier du passage à une forme prête à l'emploi _____	41
2.4.4	Évaluation de l'impact organisationnel du passage à une forme prête à l'emploi _____	41
3	Résultats _____	42
3.1	Services participants et choix de la forme à tester _____	42
3.2	Questionnaires à destination des soignants _____	42
3.3	Chronologie de l'étude _____	43
3.4	Données issues des recueils de questionnaires _____	43
3.4.1	Avis des services, <i>a priori</i> , sur les formes prêtes à l'emploi _____	44
3.4.1.1	Remarques libres des médecins réanimateurs _____	44
3.4.1.2	Remarques libres des IDE sur les formes prêtes à l'emploi _____	44
3.4.2	Résultats des questionnaires IDE _____	45
3.4.2.1	Recueil de début d'étude _____	45
3.4.2.2	Recueil de fin d'étude _____	47
3.4.3	Résultats des questionnaires médecins _____	48
3.4.3.1	Recueil de début d'étude _____	48
3.4.3.2	Recueil de fin d'étude _____	49
3.4.4	Résultats des dosages _____	50
3.4.4.1	Validation gamme étalonnage _____	50
3.4.4.2	Résultats dosages par méthode spectrophotométrique _____	51
3.4.5	Remarques sur les questionnaires de fin d'étude _____	52
3.4.5.1	Remarques médecins _____	52
3.4.5.2	Remarques IDE _____	52
3.4.5.3	Évaluation du besoin en formes prêtes à l'emploi _____	53
3.5	Calcul du coût du passage à la forme prête à l'emploi _____	53
3.6	Estimation du temps IDE gagné sur 1 an d'utilisation _____	54
4	Discussion _____	54
4.1	Les limites de l'étude _____	54
4.2	Analyse des questionnaires _____	55
4.2.1	Remarques avant étude _____	55
4.2.2	Analyse des questionnaires _____	56
4.2.2.1	Au début de l'étude _____	56
4.2.2.2	A la fin de l'étude _____	57
4.2.3	Remarques sur les questionnaires de fin d'étude _____	59

4.3	Analyse des dosages _____	60
4.4	Analyse économique et organisationnelle _____	61
4.5	Bilan sur l'utilisation des flacons de noradrénaline prêt à l'emploi _____	62
4.6	Perspectives _____	62
CONCLUSION _____		67
BIBLIOGRAPHIE _____		68
ANNEXES _____		73

Liste des abréviations

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé

BMR : Bactérie Multi-Résistante

CCV : Chirurgie Cardio-Vasculaire

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

CIVAS : *Centralized IntraVenous Additive Service*

Cl : Clairance

COMEDIMS : COMmission du Médicament et des Dispositifs Médicaux Stériles

COVID-19 : COronaVirus *Disease* 2019

DCI : Dénomination Commune Internationale

DM : Dispositif Médical

EIG : Effet Indésirable Grave

EIM : Effet Indésirable Médicamenteux

ENEIS : Enquête Nationale sur les Evénements Indésirables liés aux Soins

G5% : Glucose 5%

GHT : Groupement Hospitalier de Territoire

HAS : Haute Autorité de Santé

HUG : Hôpitaux Universitaires de Genève

IDE : Infirmier Diplômé d'Etat

ISO : Organisation internationale de normalisation

MERVEIL : Étude Multicentrique pour l'Évaluation de la ReVue des Erreurs et de leur Iatrogénie Liées aux médicaments

NA : Noradrénaline

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PK : Pharmacocinétique

PSE : Pousse Seringue Electrique

PUI : Pharmacie à Usage Intérieur

RNC : Réanimation Neuro-Chirurgicale

SAMU : Service d'Aide Médicale Urgente

SAP : Seringue AutoPulsée

SFPC : Société Française de Pharmacie Clinique

SFSTP : Société Française des Sciences et Techniques Pharmaceutiques

UADM : Unité d'Accueil de Déchoquage Médical

USC : Unité de Surveillance Continue

USI : Unité de Soins Intensifs

UV : Ultraviolet

Vd : Volume de distribution

Liste des figures

<u>Figure 1</u> : Administration multiple à risque_____	28
<u>Figure 2</u> : Les combinaisons d'erreurs entraînant l'EIM_____	32
<u>Figure 3</u> : Gamme d'étalonnage de la noradrénaline diluée_____	37
<u>Figure 4</u> : Frise récapitulative de la chronologie de l'étude_____	43
<u>Figure 5</u> : Avantages des formes prêtes à l'emploi selon les médecins réanimateurs_____	44
<u>Figure 6</u> : Inconvénients des formes prêtes à l'emploi selon les médecins réanimateurs_____	44
<u>Figure 7</u> : Avantages des formes prêtes à l'emploi selon les IDE_____	45
<u>Figure 8</u> : Inconvénients des formes prêtes à l'emploi selon les IDE_____	45
<u>Figure 9</u> : Intérêt des services pour les formes pré-diluées, prêtes à l'emploi_____	46
<u>Figure 10</u> : Droite d'étalonnage de la noradrénaline diluée dans le G5%_____	50
<u>Figure 11</u> : Comparaison des coûts directs et des coûts indirects dans chaque cas_____	64
<u>Figure 12</u> : Midazolam turc importé pendant la crise COVID_____	66

Liste des tableaux

<u>Tableau 1</u> : Les principaux facteurs modifiant les paramètres pharmacocinétiques chez le patient de réanimation_____	26
<u>Tableau 2</u> : Barème du questionnaire de satisfaction concernant les ampoules_____	39
<u>Tableau 3</u> : Barème du questionnaire de satisfaction concernant les flacons, en comparaison aux ampoules de noradrénaline (médecins)_____	39
<u>Tableau 4</u> : Barème du questionnaire de satisfaction IDE (ampoules et flacons de noradrénaline) _____	40
<u>Tableau 5</u> : Temps moyen de préparation estimé pour une seringue de noradrénaline à 0,5 mg/mL_____	46
<u>Tableau 6</u> : Note moyenne de l'utilisation des ampoules de noradrénaline par service_____	47

<u>Tableau 7</u> : Gain de temps estimé grâce à l'utilisation du flacon de noradrénaline pré-diluée par rapport aux ampoules à diluer (IDE)	47
<u>Tableau 8</u> : Note moyenne de l'utilisation du flacon de noradrénaline par service (IDE)	48
<u>Tableau 9</u> : Les services souhaitant conserver le flacon après l'étude	48
<u>Tableau 10</u> : Intérêt des médecins par rapport aux formes pré-diluées	49
<u>Tableau 11</u> : Note moyenne de l'utilisation des ampoules de noradrénaline par service (médecins)	49
<u>Tableau 12</u> : Note moyenne de l'utilisation du flacon de noradrénaline par service (médecins)	50
<u>Tableau 13</u> : Validation de la gamme d'étalonnage	51
<u>Tableau 14</u> : Ecart observés par rapport à la concentration cible	51
<u>Tableau 15</u> : Répartition des écarts de concentration dans les seringues	52

Liste des annexes

<u>Annexe 1</u> : Questionnaire IDE (début de l'étude)	73
<u>Annexe 2</u> : Questionnaire médecin (début de l'étude)	74
<u>Annexe 3</u> : Questionnaire IDE (fin de l'étude)	75
<u>Annexe 4</u> : Questionnaire médecin (fin de l'étude)	76

1 Introduction

1.1 La qualité des soins en France

En 2008, l'OMS disait que la France avait l'un des meilleurs systèmes de santé au monde. Malgré cela, cette même année, un article paraissait dans le Journal d'économie médicale pointant le retard de notre pays sur l'étude de la qualité des soins (1).

Il n'existait alors pas de système d'information permanent sur la qualité et la sécurité des soins et les données disponibles étaient partielles ou même parfois contradictoires (1).

Depuis la loi n°2009-879 du 21 juillet 2009 (2) visant à réformer l'hôpital et relative aux patients, à la santé et aux territoires (HPST), l'amélioration de qualité et de la sécurité des soins est considérée comme une priorité. Cette loi a ancré la qualité en matière de soins dans le droit français.

1.1.1 La sécurisation du processus de prise en charge médicamenteuse

Pour la sécurisation du processus de prise en charge médicamenteuse, la Haute autorité de santé (HAS) a élaboré un guide qui repose sur la règle des 5B : «administrer au Bon patient, le Bon médicament, à la Bonne dose, sur la Bonne voie, au Bon moment» (3,4). Cette règle des 5B est la ligne directrice du processus qualité en matière de sécurisation du circuit du médicament. Elle a pour but d'éviter les erreurs médicamenteuses.

1.1.2 L'erreur médicamenteuse

L'erreur médicamenteuse est un sujet très présent dans les médias qui concerne à la fois le professionnel de santé et le patient.

Selon l'agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM), on peut définir l'erreur médicamenteuse comme « 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 ». C'est donc un écart entre ce qui a été fait et ce qui aurait dû être fait.

L'erreur médicamenteuse est donc par définition évitable.

1.1.3 L'évènement indésirable médicamenteux

« Événement indésirable impliquant un médicament, évitable (par exemple, le résultat d'une erreur) ou non (par exemple, une réaction allergique inattendue chez un patient qui prend un médicament pour la première fois) » (5).

1.1.4 Incidence et conséquences de l'erreur médicamenteuse

On estime que le risque de survenue d'une erreur médicamenteuse est compris entre 1% à 10% à chaque étape de la prise en charge médicamenteuse (prescription (6,7), dispensation, préparation et reconstitution, administration du médicament (8–10). Et ce taux est très largement sous-estimé car de nombreuses erreurs n'ayant pas d'impact clinique ne sont que très rarement repérées. De plus, la plupart des données de littérature concernant l'erreur médicamenteuse sont issues de déclarations volontaires donc le nombre d'erreurs au quotidien est sans doute largement sous-estimé par les études. Une étude a montré que le nombre d'erreurs observées est presque 400 fois plus important que le nombre d'erreurs déclarées (11).

Les études ont montré qu'environ 1% de ces erreurs médicamenteuses entraînent des effets indésirables graves (12,13).

En France, elles provoquent un EIG toutes les 2 000 journées d'hospitalisation, soit environ 70000 EIG par an sans nette évolution entre 2004 et 2009 (14).

1.1.5 La prévention des événements indésirables associés aux soins

Le rapport de l'Enquête nationale sur les événements indésirables graves associés aux soins (ENEIS) 2009 n'a pas montré une amélioration significative par rapport à celui de l'ENEIS 2004 que ce soit concernant l'incidence ou la gravité des conséquences de ces erreurs. Cela montre bien qu'au-delà du constat, les actions sont difficiles à mettre en place au quotidien (14).

L'article 8 de l'arrêté du 6 avril 2011, relatif au management de la qualité de la prise en charge médicamenteuse et aux médicaments dans les établissements de santé, renforce l'importance de la prévention des erreurs médicamenteuses :

« La direction de l'établissement après concertation avec le président de la commission médicale d'établissement ou la conférence médicale d'établissement fait procéder à une étude des risques encourus par les patients, liés à la prise en charge médicamenteuse. Cette étude porte *a minima* sur les risques pouvant aboutir à un événement indésirable, à une erreur médicamenteuse ou un dysfonctionnement à chaque étape de :

- La prescription (y compris la gestion du traitement personnel du patient à l'admission et la prescription de sortie) ;
- La dispensation ;
- La préparation ;

- L'approvisionnement ;
- La détention et le stockage ;
- Le transport ;
- L'information du patient ;
- L'administration ;
- La surveillance du patient.

Cette étude doit comprendre les dispositions prises pour réduire les événements jugés évitables »(15).

En complément de cet arrêté, la circulaire n° DGOS /PF2 n°2012-72 du 14 février 2012, relative au management de la qualité de la prise en charge médicamenteuse dans les établissements de santé, fait état d'une liste de 12 événements « qui ne devraient jamais arriver » en matière de prise en charge médicamenteuse. Cette liste est basée sur la démarche des « *never events* » du *National Health Service* en Grande-Bretagne et fait également suite aux différents accidents survenus en France ces dernières années (16).

Parmi ces 12 événements, dont la réduction de l'incidence constitue une action prioritaire, huit concernent les médicaments injectables.

On peut notamment citer l'un d'entre eux : « erreur de préparation de spécialités injectables pour lesquelles les modes de préparation sont à risque » (16). Nous allons plus particulièrement nous intéresser à la réduction de l'incidence et de la gravité potentielle de celui-ci.

1.1.6 Classification des types d'erreurs selon l'ANSM

Il existe trois types d'erreurs, selon l'ANSM (17), qui peuvent survenir à chaque étape du processus de soins et qui peuvent avoir des conséquences ou non sur l'état de santé du patient.

On distingue :

- Le risque d'erreur : situation à risque d'erreur (ex : deux médicaments aux DCI proches comme cefotaxime et ceftriaxone, deux antibiotiques de la famille des céphalosporines, rangés l'un à côté de l'autre dans une armoire)
- L'erreur potentielle : interceptée avant l'administration au patient (ex : prescription de cefotaxime au lieu de ceftriaxone mais détectée lors de l'analyse

pharmaceutique car ces deux molécules n'ont pas le même schéma posologique)

- L'erreur avérée : le patient a reçu un médicament erroné, une dose incorrecte, *via* une mauvaise voie ou selon un mauvais schéma thérapeutique.

Dans ce travail, nous allons plus particulièrement nous concentrer sur ces trois types d'erreurs dans le domaine de la prise en charge médicamenteuse par les thérapeutiques injectables et notamment sur les médicaments de l'urgence.

1.1.7 L'initiative mondiale du 29 mars 2017

L'organisation mondiale de la santé estime à 42 milliards de dollars le coût annuel de l'erreur médicamenteuse dans le monde, soit environ 1% des dépenses de santé mondiales (18).

Ce coût est parfois lourd pour les systèmes de soins les plus fragiles et vient s'ajouter au coût humain déjà important. Le fait d'éviter les erreurs a donc un double intérêt : sauver des vies et réaliser des économies.

Ce défi mondial proposé par l'OMS en mars 2017 a pour but de réduire la fréquence de 50% des événements graves liés à une erreur médicamenteuse dans les cinq prochaines années.

L'OMS encourage donc les pays à prendre des mesures notamment sur : les médicaments à fort potentiel d'effets préjudiciables (si mal utilisés), les patients polymédiqués et polypathologiques et les patients en phase de transition thérapeutique.

1.2 Les erreurs médicamenteuses en médecine intensive/réanimation

1.2.1 Incidence et conséquences des erreurs médicamenteuses dans ces unités

Les événements potentiellement mortels associés aux événements indésirables médicamenteux surviennent chez 26% des patients en unité de soins intensifs, contre 11% chez les patients qui ne sont pas en soins intensifs (19).

L'étude de Rothschild a montré que sur 1490 journées d'hospitalisation en soins intensifs, 223 erreurs graves ont été recensées (20).

Le taux d'incidence de l'erreur dans les unités de réanimation a été estimé dans de nombreuses études mais les chiffres sont très variables d'une étude à l'autre et en fonction de la méthodologie utilisée dans chacune de ces études.

Dans la pratique, de nombreuses erreurs ne sont pas détectées car une grande partie d'entre elles ne conduit pas à des événements indésirables cliniquement impactant.

Parfois des événements indésirables médicamenteux peuvent être la cause d'une évolution clinique défavorable ou venir accélérer celle-ci mais ne sont pas incriminés du fait de la sévérité initiale de l'atteinte du patient.

Le contexte clinique peut donc masquer certaines erreurs, surtout dans une prise en charge de réanimation.

1.2.2 Facteurs favorisant la survenue d'erreur dans ces services

1.2.2.1 Les facteurs liés à l'état clinique des patients

Les patients de médecine intensive/réanimation sont, par définition, une population fragile de par la sévérité de leur atteinte clinique. Il s'agit donc d'une catégorie de patients particulièrement à risque d'iatrogénie.

Pour illustrer cela, une étude de 2012 a montré que les patients présentant une lésion rénale, une thrombocytopénie et ceux admis en urgence étaient respectivement 16 fois, 3 fois et 2 fois plus susceptibles d'avoir un événement indésirable médicamenteux (21).

1.2.2.2 Les modifications pharmacocinétiques

La Pharmacocinétique (PK) est également très difficile à appréhender chez ces patients qui présentent de nombreuses modifications des paramètres PK, notamment :

- Le volume de distribution (Vd) : il permet d'estimer la diffusion d'une molécule dans l'organisme. On observe généralement un volume de distribution augmenté lié à une hypoalbuminémie secondaire au remplissage vasculaire, associée à une augmentation de la fraction libre des médicaments (forme non-liée aux protéines plasmatiques, qui va diffuser dans l'organisme). La fuite capillaire liée au syndrome de réponse inflammatoire systémique (présent chez la quasi-totalité des patients de réanimation) et à la chute de la pression oncotique (pression exercée par les protéines, qui empêche la fuite des liquides) va entraîner un la formation d'un 3^{ème} secteur tissulaire et donc une augmentation du Vd.
- La clairance (Cl) rénale : peut être diminuée suite à une hypoperfusion rénale souvent liée à une chute de la volémie ou une insuffisance rénale aigüe. Elle

peut également être augmentée suite à l'expansion volémique et à l'administration de vasopresseur.

- La clairance hépatique : en lien avec une diminution de la perfusion du foie ou à une défaillance liée à la pathologie.
- Autres facteurs : d'autres facteurs liés à la prise en charge peuvent également avoir un impact sur les paramètres pharmacocinétiques et constituer aussi d'autres sources d'erreur, par exemple l'épuration extra-rénale qui peut faire varier le Vd et/ou la Cl d'un médicament (22).

Vd augmenté	Cl diminuée	Cl augmentée	Variation du Vd et/ou de la Cl
Hypoalbuminémie (augmentation Fu)	Hypoperfusion rénale	Cl rénale augmentée	Circuit extracorporel (ECMO, EER)
Fuite capillaire	IRA		
Remplissage vasculaire 3 ^{ème} secteur	Dysfonction rénale/hépatique		
Fu : fraction libre, IRA : insuffisance rénale aigue, ECMO : oxygénation par membrane extra corporel, EER : épuration extra rénale			

Tableau 1 : Les principaux facteurs modifiant les paramètres pharmacocinétiques chez le patient de réanimation (23).

Toutes ces modifications vont influencer fortement la prise en charge médicamenteuse de ces patients et il est souvent difficile d'estimer avec précision les adaptations posologiques à mettre en place chez ces patients.

1.2.2.3 Les facteurs liés à l'environnement et au contexte

En plus des facteurs liés aux patients, l'environnement de travail est en lui-même un risque d'erreur.

On remarque bien souvent, dans les services de soins, des zones de travail inadaptées à la préparation d'une thérapeutique injectable dans de bonnes conditions : pièces bruyantes, zones de passage, etc... Causant des interruptions de tâches lors de la préparation des médicaments. Ces interruptions répétées sont également très fréquentes et constituent une source d'erreur très importante. Une analyse basée sur 14 études a d'ailleurs évalué un taux d'interruption de tâche moyen de 6,7/heure/IDE (24). L'étude MERVEIL, pilotée par la société française de pharmacie clinique (SFPC), a montré que les interruptions de tâches étaient impliquées dans de nombreuses erreurs médicamenteuses (40 sur les 295 erreurs analysées durant l'étude) (25).

Le stress inhérent au contexte d'urgence vitale est également un facteur favorisant la survenue d'erreur. Pour illustrer cela, une étude mettant en situation de stress des volontaires pour la réalisation de préparations, a montré : 14% d'erreurs de conversion de mg à ml (12% de déviation moyenne et jusqu'à 400% sur une observation), 33% d'imprécision/erreur de prélèvement (déviation moyenne de la dose 8% et jusqu'à 146%) et une durée de conversion + préparation allant de 1 à 5 minutes (26).

Cela montre bien qu'il ne faut pas sous-estimer la fréquence de ces erreurs liées à l'environnement de travail et qu'il faudrait sans doute revoir, notamment pour les thérapeutiques à fort risque d'erreur (marges thérapeutiques étroites, toxicité importante...), les critères de choix des présentations.

1.2.3 Les erreurs médicamenteuses associées aux médicaments injectables

Il a été montré que les patients qui recevaient des médicaments par voie intraveineuse avaient un risque 3% plus élevé de subir un événement indésirable médicamenteux pour chaque médicament délivré (21).

La multiplicité des thérapeutiques injectables oblige souvent le clinicien à utiliser des montages complexes pour administration intraveineuse qui sont particulièrement à risque d'erreur. La figure 1 illustre parfaitement cela.

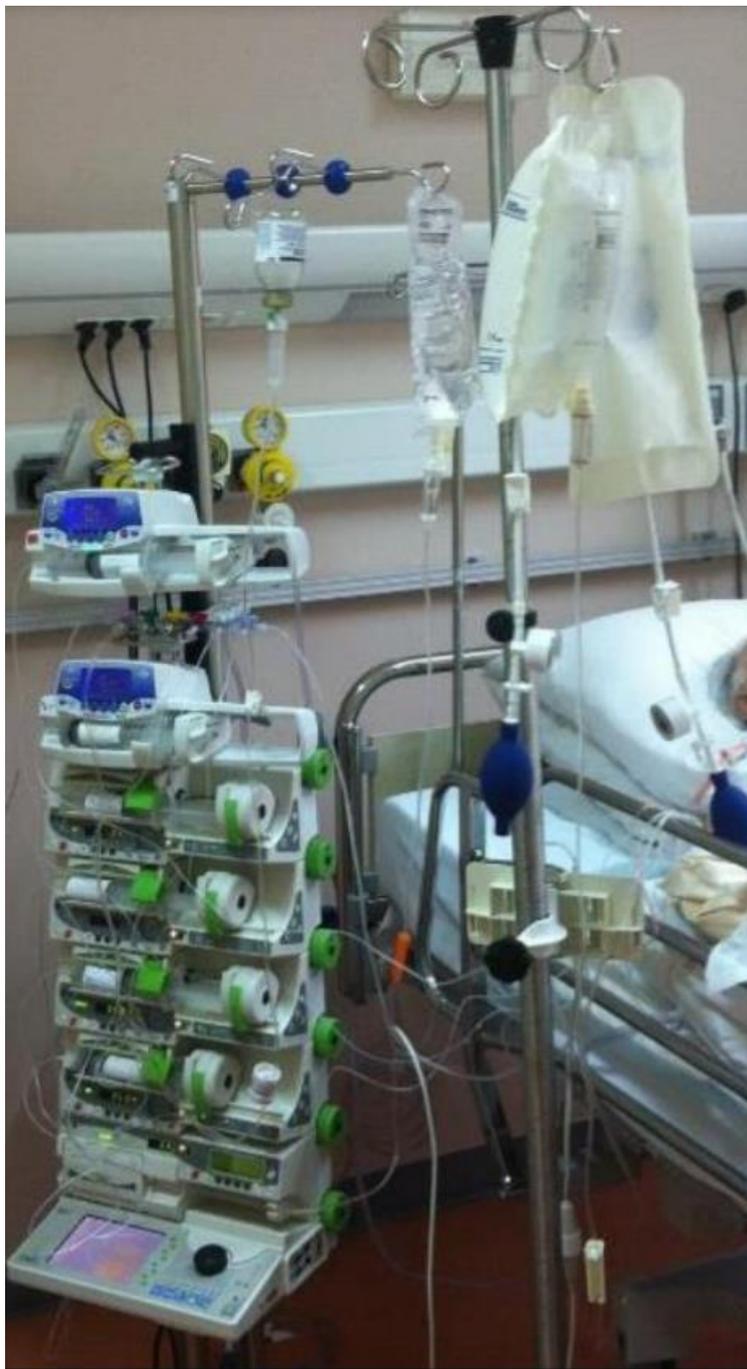


Figure 1 : Administration multiple à risque (27)

Il a d'ailleurs été montré que 61% des erreurs étaient liées à l'étape d'administration (20).

Dans une étude prospective de grande ampleur, réalisée sur 1328 patients en soins intensifs dans 113 unités de soins dans 27 pays, 861 erreurs affectant 441 patients ont été rapportées : 74,5 événements pour 100 jours d'hospitalisation. Les trois quarts des erreurs ont été classées comme des erreurs d'omission. Douze patients (0,9% de la population de l'étude) ont subi des dommages permanents ou sont décédés en raison d'erreurs de médication au stade de l'administration (28).

1.2.4 Les risques associés à la manipulation des thérapeutiques injectables lors des étapes de préparation

1.2.4.1 Le non-respect des recommandations en matière d'identification des préparations

Les étiquettes des seringues doivent respecter certaines caractéristiques techniques conformément à la norme ISO 26825.

Selon l'HAS, chaque étiquette doit comporter au minimum (3) :

- « Le nom et prénom du patient,
- La dénomination commune internationale (DCI) ou le nom de spécialité,
- Le dosage exprimé en concentration ou en quantité,
- La voie d'administration (intraveineuse, intramusculaire, sous-cutané),
- L'heure de préparation,
- La durée et le débit si nécessaire,
- Le nom de l'IDE qui a préparé. »

Pour prévenir ces erreurs, il est important que l'ensemble des opérations de préparation et étiquetage soient réalisées au cours d'une seule séquence de gestes, par une seule personne et sans interruption.

Il est également recommandé de standardiser par le biais de protocoles bien définis et de standardiser l'étiquetage pour limiter le risque d'erreur.

1.2.4.2 L'erreur de calcul

Lors de la préparation d'une forme injectable, il est bien souvent nécessaire d'effectuer un calcul (volume à prélever, concentration finale, débit...) avant la préparation à proprement parler.

Cette étape courante est une source importante d'erreur de préparation dont la fréquence est difficile à estimer en conditions réelles.

Dans une étude de 2002, il a été demandé à 30 infirmières et 28 médecins anesthésistes d'effectuer, dans des conditions standardisées et sans dérangement, 22 calculs de dose, dilution et conversion d'unité à partir de 10 questions spécifiques d'unités de chirurgie ou de médecine. Les taux moyens d'erreurs étaient de 10,4% pour les anesthésistes et 26,7% pour les infirmières (29).

Cette étude réalisée dans un contexte expérimental (hors conditions de stress) montre que chaque étape de calcul est un risque supplémentaire d'erreur médicamenteuse et qu'il ne faut pas négliger cela.

Il ne faut bien évidemment pas conclure à un manque de compétence mais prendre conscience que la probabilité de survenue d'une erreur est élevée dès qu'il y a des calculs à faire et qu'il est préférable de supprimer au maximum ces étapes de calcul lorsqu'il existe des alternatives.

1.2.4.3 Les incompatibilités

Les médicaments présentent souvent des incompatibilités physico-chimiques, que ce soit entre deux médicaments, entre médicament et solvant ou entre un médicament et son contenant.

De nombreuses erreurs liées à des incompatibilités physico-chimiques ont été rapportées :

Par exemple, une étude observationnelle , réalisée dans deux unités de soins intensifs (USI) adultes et une unité médicale, a montré que 3,7% des associations médicamenteuses utilisées étaient incompatibles (30).

Ces incompatibilités ne sont pas sans conséquences : l'administration IV concomitante de ceftriaxone et de calcium a conduit à l'arrêt cardiaque et à la mort de sept nouveau-nés par embolie pulmonaire (lié à un phénomène de précipitation lorsque ces deux médicaments sont mélangés) (31).

Des travaux récents décrivent les stratégies pour prévenir ces incompatibilités comme par exemple l'utilisation de dispositifs multi-lumières, de dispositifs de filtration ou encore de tables d'incompatibilités, mais les données cliniques font encore bien souvent défaut (32).

1.2.4.4 La contamination particulière

Plus récemment, un article a mis en lumière un problème très souvent négligé par les cliniciens : les contaminations particulières. Il a été montré que certaines particules, dont la présence est liée à la manipulation lors de la préparation ou à la co-administration de certains médicaments incompatibles, peuvent augmenter le risque de complications graves et provoquer des lésions de différents organes (33).

Ces particules peuvent être issues de différentes sources : particules résultant d'incompatibilités médicamenteuses, des particules de verre provenant d'ampoules,

de caoutchouc provenant de bouchons de flacons à reconstituer pour administration parentérale et de plastique provenant de sets de perfusion (identifiées aux rayons X) (33,34).

Il a également été montré que les filtres disponibles sur le marché diminuaient fortement le nombre de microparticules entrant dans la circulation sanguine. De plus, la filtration systématique avec un filtre de 0,2 microns semble être associée à un bénéfice clinique chez les enfants gravement malades, en termes de réduction de l'incidence du syndrome de réponse inflammatoire systémique et de la défaillance organique (35).

1.2.4.5 La contamination microbiologique

En plus de la contamination particulaire, la manipulation des thérapeutiques injectables lors de la préparation peut également entraîner une contamination microbiologique de la préparation, notamment pour les préparations réalisées hors PSM (poste de sécurité microbiologique).

Une étude de 2012 (simulation), ayant pour objectif d'évaluer la possibilité que les anesthésistes administrent des micro-organismes potentiellement pathogènes aux patients, a montré que des micro-organismes ont été isolés de 5 des 38 poches (13%) destinées à 20 patients tests, dans des préparations réalisées par 4 des 10 anesthésistes testés, dans 10 des 197 seringues (5%) et 6 des 17 aiguilles (35%) (36). Le risque de contamination de la préparation lié aux manipulations est donc très important.

1.3 Perspectives d'améliorations

Tout cela montre bien qu'il y a de nombreux intérêts à limiter le nombre de gestes notamment au niveau des étapes de préparation et d'administration des médicaments au patient, afin de réduire la fréquence de survenue des événements indésirables médicamenteux et des erreurs médicamenteuses.

Comme le montre la figure 2, arbre des pannes schématisant les différentes combinaisons entraînant l'erreur médicamenteuse, nous pouvons diminuer l'incidence de l'erreur en agissant sur la composante « erreur de reconstitution » .(37)

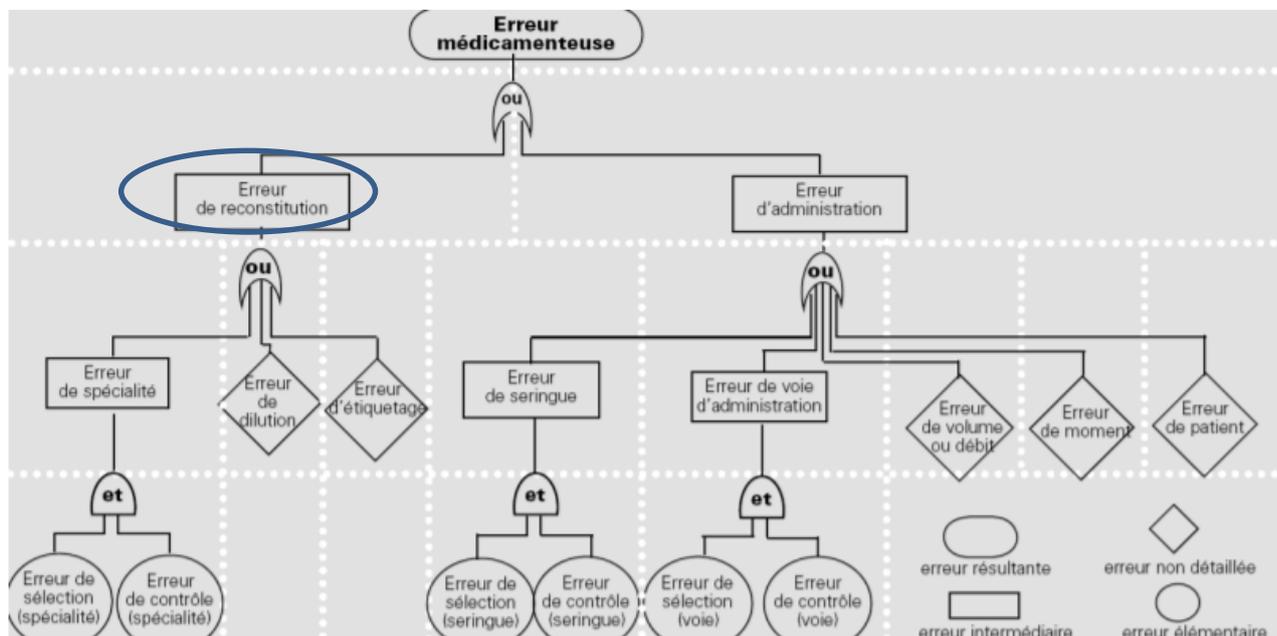


Figure 2 : Les combinaisons d'erreurs entraînant l'EIM (37)

Il faut donc bien prendre en compte tous les facteurs de risques pour proposer des solutions d'amélioration des pratiques qui soient compatibles avec les recommandations ainsi qu'avec les pratiques du service.

L'exemple européen le plus abouti concernant l'amélioration des pratiques en ce qui concerne les erreurs de préparation est celui des hôpitaux universitaires de Genève (HUG). Depuis maintenant plus de 15 ans, la Pharmacie des HUG a créé une unité spécialisée dans la préparation de formes prêtes à l'emploi appelée CIVAS (*Centralized IntraVenous Additive Service*).

Cette unité a pour mission de préparer à l'avance certains médicaments injectables, en l'absence de spécialités équivalentes sur le marché, pour ainsi fournir aux services de soins des formes prêtes à l'emploi.

En France, les préparations au sein de ce type d'unité doivent, conformément à la réglementation, être réalisées uniquement « en l'absence de spécialité pharmaceutique disponible et adaptée mise à disposition dans le cadre d'une autorisation de mise sur le marché (AMM), ou d'une autorisation temporaire d'utilisation (ATU) ou d'une autorisation d'importation » (38).

Les formes ont été choisies par la pharmacie des HUG selon les besoins des services et selon des critères bien définis (39) :

- Médicaments non disponibles sur le marché

- Médicaments disponibles mais dont la forme est inadaptée ou vectrice d'un ou plusieurs risques d'erreur (ex : dosage trop important, risque d'erreur de dilution, risque microbiologique, risque de toxicité pour le manipulateur)
- Recherche clinique

Leur méthodologie était la suivante :

- Identification des besoins : services intéressés, médicaments concernés, protocoles utilisés (débits, dilutions, solvants).
- Évaluation du risque (risque = conséquences potentielles X probabilité d'occurrence)
- Études de faisabilité (recherche bibliographique, étude du profil chimique et pharmacocinétique des molécules candidates)
- Études de stabilité : selon les dilutions identifiées, dans les solvants utilisés en pratique et dans les contenants les plus adaptés à l'utilisation.
- Recherche de partenaires industriels
- Mise en production avec montée en charge progressive en priorisant selon les besoins.

En France, tout le monde s'accorde à dire qu'il est indispensable de préparer les cytotoxiques au sein d'une unité dédiée de la Pharmacie, en premier lieu pour des raisons évidentes de sécurité du personnel qui manipule ces produits hautement toxiques.

Il n'y a cependant pas de consensus pour les molécules non-cytotoxiques et il y a finalement peu de CIVAS en France, bien souvent faute d'investissement de la part des établissements.

Objectifs

Considérant le fait que la qualité de la prise en charge médicamenteuse est améliorée lorsque le nombre de gestes nécessaires à la préparation et à l'administration diminue, il nous a semblé intéressant de réaliser une étude comparative d'une forme prête à l'emploi versus des ampoules à diluer, sur une molécule sensible dont la marge thérapeutique est étroite.

L'objectif principal sera donc d'identifier et d'objectiver la pertinence du besoin en formes prêtes à l'emploi dans les services de réanimation d'un CHU.

Parmi les objectifs secondaires, nous verrons s'il est possible, grâce à la mise à disposition de cette forme prête à l'emploi, de remplacer totalement les ampoules à diluer ou non.

Nous essaierons de répondre à la question : est-ce qu'une forme prête à l'emploi unique pour une molécule donnée peut convenir à l'ensemble des prises en charges dans un CHU ?

Nous évaluerons l'impact financier du passage à une forme prête à l'emploi pour une molécule donnée.

Nous étudierons également le temps gagné dans les services par l'allégement des tâches, notamment grâce à la diminution du temps de préparation de la forme injectable avant administration au patient.

Nous évaluerons la satisfaction suite à la mise en place de la forme prête à l'emploi, dans les services participant à l'étude, en matière de qualité, efficacité et sécurité.

2 Matériels et méthodes

2.1 Sélection de la molécule à utiliser

Pour sélectionner la molécule à tester en forme prête à l'emploi nous nous sommes basés sur les études réalisés notamment par les Hôpitaux de Genève qui ont priorisé la fabrication de certaines molécules en prêt à l'emploi sur plusieurs critères, particulièrement sur la criticité clinique (40).

Il en est ressorti que la criticité la plus élevée a été attribuée aux médicaments de l'urgence qui doivent être préparés dans un temps relativement court et dans des conditions qui ne sont pas compatibles avec la réalisation d'une préparation de manière optimale.

Parmi les molécules utilisées dans l'urgence, les amines vasopressives faisaient figure de candidat idéal pour notre test. Ce sont des molécules très utilisées au CHU de Lille, qui possède de nombreux services de soins intensifs et de réanimation.

Dans la famille des amines vasopressives, la molécule la plus utilisée est la noradrénaline (NA) dans la prise en charge du choc (insuffisance circulatoire aiguë) (41).

La noradrénaline est indiquée pour augmenter la pression sanguine en cas d'hypotension aiguë lors d'un choc, en prévention du collapsus cardio-vasculaire, lors de la réanimation ou après un arrêt cardiaque. Elle est utilisée en complément du remplissage vasculaire (41).

Elle agit par activation du tonus sympathique par effet agoniste sur les récepteurs alpha adrénergiques (1 et 2) et beta adrénergiques (1 et 2), ce qui entraîne une vasoconstriction (effet agoniste alpha) ainsi que des effets inotropes et chronotropes positifs sur le muscle cardiaque (effets agoniste beta).

Les sociétés savantes présentent des algorithmes sur le choix des amines vasopressives dans le choc, selon des paramètres cliniques, mais il n'y a aucun consensus concernant les modalités d'administration (voie, monitoring, concentration, débit, relais).

2.2 Sélection des services participant à l'étude

Nous avons contacté les services de notre établissement qui utilisaient le plus de noradrénaline injectable. Nous voulions un panel représentatif de différentes spécialités et dont les pratiques étaient très différentes pour leur proposer de participer à cette étude comparative.

2.3 Sélection de la forme prête à l'emploi

Nous avons choisi pour cette étude d'utiliser une forme industrielle qui était déjà disponible sur le marché : la noradrénaline Renaudin. Nous avons deux formes différentes à notre disposition :

- La noradrénaline 0,5 mg/mL conditionnée en flacon de 50 mL.
- La noradrénaline 1 mg/mL conditionnée en flacon de 50 mL.

Nous avons donc demandé aux services qui pourraient potentiellement participer à l'étude quelle concentration était la plus en adéquation avec leurs pratiques, après vérification de la disponibilité des deux présentations.

2.4 Mise en place de l'étude

Nous avons donc contacté les chefs de service ainsi que les cadres de santé de chaque service afin d'organiser des réunions de présentation des objectifs, de la méthodologie et du déroulement de l'étude.

2.4.1 Chronologie de l'étude

Cette étude s'articule en trois parties.

2.4.1.1 Première partie : Recueil des seringues et de l'avis des équipes concernant les ampoules de noradrénaline à diluer

Nous avons donc procédé au recueil aléatoire dans les services participants à l'étude, sur plusieurs semaines, de seringues après utilisation lorsque le volume résiduel permet un dosage de la concentration en noradrénaline effectivement présente dans ce volume. Nous avons ensuite apporté ces seringues au laboratoire pour procéder au dosage.

Ce recueil était terminé avant la mise à disposition des flacons de solution prête à l'emploi car nous voulions être sûrs de ne pas doser des seringues préparées à partir de la solution contenue dans les flacons prêts à l'emploi. L'objectif était d'évaluer la qualité de la réalisation des opérations de préparation au moyen de la mesure de la concentration finale.

Nous avons ensuite procédé au recueil de l'avis des équipes concernant l'utilisation des ampoules de noradrénaline à diluer en matière de qualité, efficacité et sécurité par le biais d'un questionnaire distribué lors des réunions de présentation. Pour cela, nous avons au préalable élaboré un questionnaire pour les IDE et un autre questionnaire à destination des médecins.

Les critères importants à évaluer pour les IDE étaient : la manipulation, l'aspect pratique (gain de temps) et la sécurité d'utilisation.

Pour le questionnaire médecin, les critères à évaluer étaient principalement : l'impact clinique et l'amélioration de la qualité des soins.

2.4.1.2 Deuxième partie : Dosage du contenu des seringues et mise à disposition de la forme prête à l'emploi

2.4.1.2.1 Méthode de dosage utilisée

Le dosage du contenu des seringues récupérées dans les services a été réalisé au laboratoire de Biopharmacie de la faculté de Pharmacie de Lille, par une méthode de spectrophotométrie UV.

L'analyse a donc été effectuée en mesurant l'absorbance de la noradrénaline à la longueur d'onde de 260 nm.

La gamme d'étalonnage de la noradrénaline fut réalisée à partir de sept points qui correspondaient à des dilutions d'une solution mère à 1 mg/mL de noradrénaline dans une solution de glucose 5% (G5%), réalisée à partir d'une poudre étalon de la pharmacopée européenne, à 100 – 200 – 300 – 400 – 500 – 600 et 700 µg/mL.

La gamme a été réalisée six fois, à partir de trois solutions mères différentes, par deux opérateurs différents, sur trois jours, selon les recommandations de la société française des sciences et techniques pharmaceutiques (SFSTP) (42).

La figure 3 résume le protocole appliqué pour la préparation de la gamme d'étalonnage.

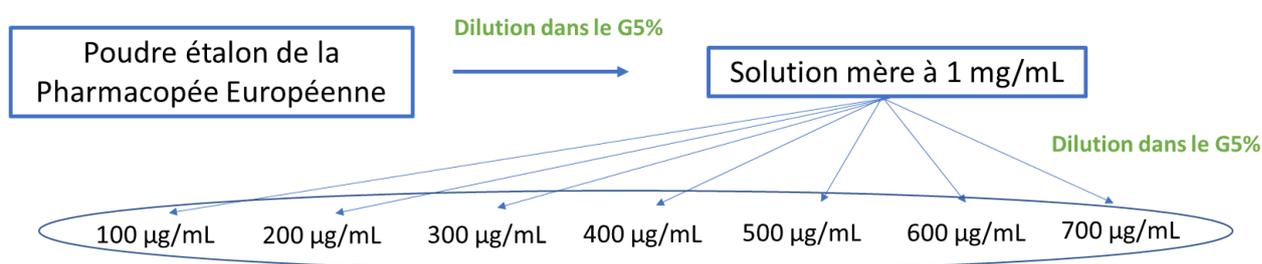


Figure 3 : Gamme d'étalonnage de la noradrénaline diluée

Pour les concentrations supérieures à 700 µg/mL, une dilution a été effectuée avec du G5% afin de réaliser le dosage.

2.4.1.2.2 Mise à disposition de la forme prête à l'emploi de noradrénaline diluée

La forme prête à l'emploi a donc été mise à disposition, par le biais d'une dotation calculée en fonction de la consommation des différents services. Le renouvellement de cette dotation était effectué sur demande du cadre de santé du service pour sécuriser ce circuit. Les ampoules à diluer étaient toujours à disposition des services pour les concentrations différentes de 0,5mg/mL.

La durée minimum de l'étude a été calculée en fonction de la consommation des services que nous ne pouvions pas estimer avec précision *a priori* car il existait de nombreux protocoles selon les services et nous ne savions pas dans quelle mesure la concentration à 0,5mg/mL ou 1 mg/mL était utilisée dans chaque unité et le but était de laisser suffisamment de temps pour que chaque IDE ait le temps d'utiliser le flacon.

Nous avons convenu avec les médecins qu'il fallait utiliser la solution prête à l'emploi telle quelle, sans la diluer donc uniquement lorsque le médecin prescrivait la noradrénaline à la concentration de la forme prête à l'emploi. La dilution de la forme prête à l'emploi n'avait pas d'intérêt pour l'étude et c'était également une source d'erreur supplémentaire.

2.4.1.3 Troisième partie : Questionnaire de fin d'étude et analyse des résultats

Nous avons élaboré des questionnaires de fin d'étude basés sur les mêmes critères que les questionnaires du début d'étude avec le même nombre d'items que ceux du début de l'étude dans le but de pouvoir comparer les deux.

Après 3 à 9 mois d'utilisation des flacons de solution prête à l'emploi, selon la consommation des services : distribution du questionnaire de fin d'étude aux médecins et aux infirmiers.

Définition d'un score : pour la comparaison avant / après utilisation, nous avons choisi de définir un score qui permette d'attribuer une note pour chacune des formes (ampoule et flacon) en attribuant un nombre de points à chaque item du questionnaire selon la satisfaction.

Les tableaux 2 et 3 présentent les barèmes pour les questionnaires médecins.

Cotation (médecins)	Satisfaisant	Moyenne	Mauvaise
Tolérance clinique	2	1	0
Efficacité	2	1	0
Sécurité d'utilisation : pour celui qui prépare	2	1	0
Sécurité d'utilisation : pour celui qui administre	2	1	0
Sécurité d'utilisation : pour le patient	2	1	0
			Total /10

Tableau 2 : Barème du questionnaire de satisfaction concernant les ampoules

Nous avons fixé comme limite 70% du score max pour définir le seuil de satisfaction, soit 7 points.

Cotation (médecins)	Meilleure	Identique	Moins bonne
Tolérance clinique	2	1	0
Efficacité	2	1	0
Sécurité d'utilisation : pour celui qui prépare	2	1	0
Sécurité d'utilisation : pour celui qui administre	2	1	0
Sécurité d'utilisation: pour le patient	2	1	0
			Total /10

Tableau 3 : Barème du questionnaire de satisfaction concernant les flacons, en comparaison aux ampoules de noradrénaline (médecins)

Les notes moyennes supérieures à 5/10 sont en faveur d'une amélioration des pratiques.

Le tableau 4 présente le barème pour l'analyse des questionnaires IDE.

Cotation (IDE)	Très satisfaisant	Satisfaisant	Moyennement satisfaisant	Insatisfaisant
Risque de piqûre	3	2	1	0
Risque d'erreur lié à la préparation dans l'urgence	3	2	1	0
Quantité de noradrénaline par ampoule/volume flacon	3	2	1	0
Facilité d'emploi	3	2	1	0
Contraintes logistiques	3	2	1	0
Satisfaction générale	3	2	1	0
				Total /18

Tableau 4 : Barème du questionnaire de satisfaction IDE (ampoules et flacons de noradrénaline)

Nous avons fixé comme limite 70% du score max pour définir le seuil de satisfaction pour la forme ampoule et la forme prête à l'emploi, soit 12,6 points arrondis à 13 points sur 18.

Nous avons fait de même pour les réponses aux questionnaires, les IDE qui cocheront entre deux cases pour un ou plusieurs items, nous avons arrondi à la valeur supérieure, pour éviter les demi-points.

Seules les réponses complètes (1 réponse par item) étaient prises en compte pour pouvoir définir le score.

Pour les questionnaires qui n'étaient pas complétés à 100%, nous avons pris en compte uniquement les réponses interprétables, pour notre analyse.

2.4.2 Analyses des dosages

Pour déterminer si les seringues récupérées avaient une concentration conforme à la concentration attendue en noradrénaline, nous avons fixé un seuil de tolérance de 20% d'écart par rapport à la concentration cible, en valeur absolue.

Toute seringue avec un écart de concentration supérieur aux 20% tolérés, est considérée comme non conforme.

La concentration en noradrénaline dans les flacons Renaudin n'a pas été étudiée car il s'agissait d'une forme industrielle avec un contrôle qualité conforme à la pharmacopée européenne.

2.4.3 Évaluation de l'impact financier du passage à une forme prête à l'emploi

Nous avons procédé à la comparaison du coût unitaire d'une seringue de NA à 0,5 mg/mL, 50 mL par rapport au coût d'une seringue de même volume et même concentration préparée à partir des ampoules à diluer et d'une poche de solvant (selon les prix des marchés en cours au moment de l'étude).

Nous avons ensuite étudié plus particulièrement le cas d'un service qui a choisi de passer des ampoules à diluer aux flacons de solution prête à l'emploi à la suite de sa participation à l'étude, grâce à différentes extractions dans notre logiciel de gestion économique et financière pour obtenir nos données.

2.4.4 Évaluation de l'impact organisationnel du passage à une forme prête à l'emploi

Nous avons également étudié le cas du service le plus consommateur de flacons de solution prête à l'emploi sur l'année 2020. Pour cela, le gain de temps moyen estimé par les IDE de ce service a été multiplié par le nombre de flacons consommés sur l'année 2020.

3 Résultats

3.1 Services participants et choix de la forme à tester

Les services ayant accepté de participer à l'étude sont :

-SAMU du nord

-Réanimation neurochirurgicale (RNC)

-Réanimation chirurgie cardiaque et vasculaire (réa CCV)

-Unité de déchoquage médical (UADM)

-Réanimation A

-Réanimation B

-Réanimation C

-Réanimation D

-Réanimation E

-Unités de surveillance continue (USC)



Pôle de réanimation médicale

Les services de pédiatrie ont refusé de participer à l'étude car les concentrations étaient trop élevées pour leurs patients, même à 0,5 mg/mL.

Les autres services ont répondu à l'unanimité qu'ils préféraient tester le flacon de solution diluée à 0,5 mg/mL car l'utilisation d'une concentration à 1 mg/mL était relativement rare et les recommandations allaient plus dans le sens d'une diminution des concentrations afin d'administrer la noradrénaline à un débit plus conséquent et donc pouvoir adapter plus rapidement ce débit en fonction des paramètres cliniques du patient (43,44).

Les services participant à l'étude représentaient 140 lits + le SAMU du nord.

3.2 Questionnaires à destination des soignants

Les questionnaires ont été rédigés sur le même modèle (avant et après étude) afin de pouvoir comparer les ampoules de noradrénaline aux flacons de noradrénaline à 0,5 mg/mL (cf annexes 1 à 4). Les questionnaires à destination des médecins étaient volontairement plus axés sur le côté clinique avec des champs destinés à recueillir les commentaires libres. Les questionnaires à destination des IDE étaient plus axés sur le côté pratique.

3.3 Chronologie de l'étude

L'étude s'est déroulée entre décembre 2018 et le premier trimestre 2020. La figure 4 récapitule les dates clés de l'étude.

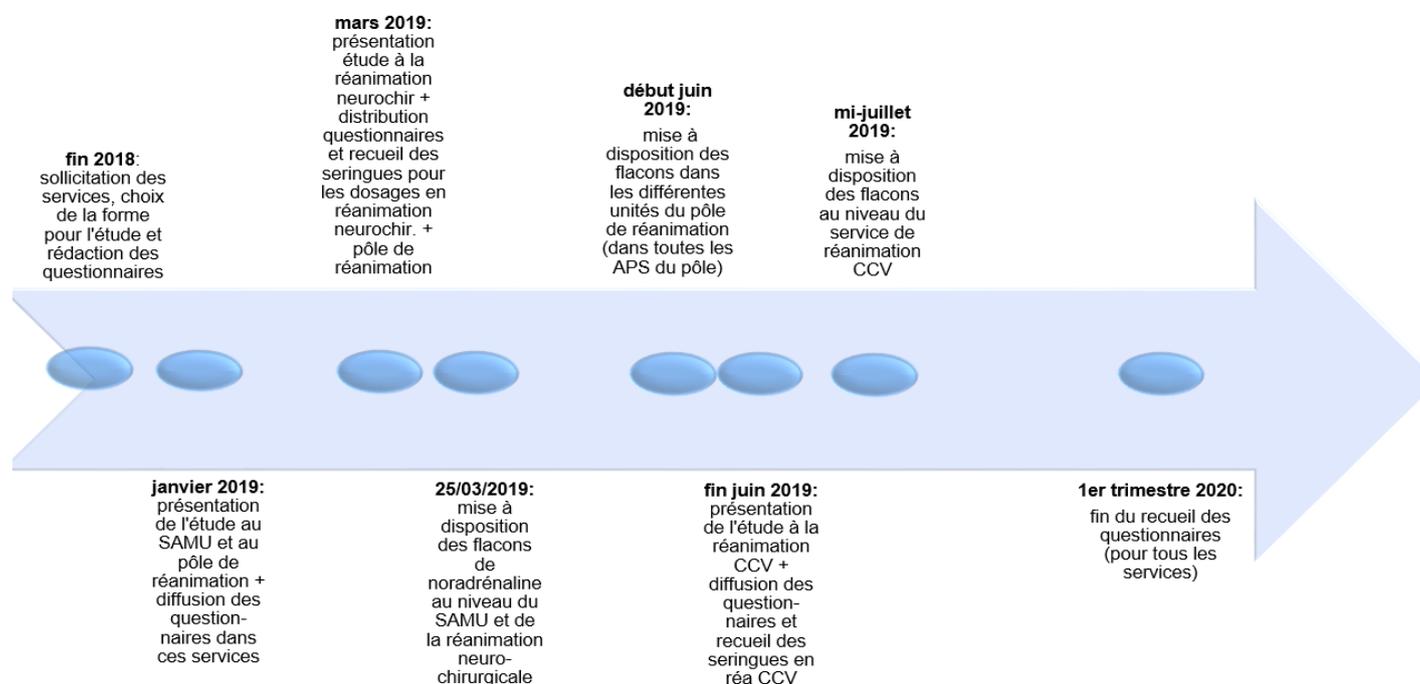


Figure 4 : Frise récapitulative de la chronologie de l'étude

Le recueil des seringues de NA a été effectué, à chaque fois, après la réunion de présentation de l'étude dans les services participant, excepté pour le SAMU car les patients pris en charge par le SAMU sont ensuite répartis dans de nombreux services et il était donc trop difficile de récupérer les seringues initiées par le SAMU lors de la prise en charge pré-hospitalière. Les seringues recueillies étaient ensuite envoyées au laboratoire de biopharmacie pour procéder au dosage.

3.4 Données issues des recueils de questionnaires

Au début de l'étude : Nous avons récupéré 152 questionnaires complétés par les IDE (cf annexe 1) sur environ 330 IDE travaillant dans les services participant à l'étude. Nous avons également récupéré 60 questionnaires complétés par les médecins (cf annexe 2) dans l'ensemble des services.

A la fin de l'étude : Nous avons récupéré 42 questionnaires complétés par les IDE (cf annexe 3) ainsi que 19 questionnaires complétés par les médecins (cf annexe 4) dans l'ensemble des services.

Les services se trouvant dans le pôle de réanimation médicale n'ont pas pu participer au recueil de fin d'étude car ils n'avaient pas encore terminé la phase de test quand la crise COVID est arrivée. En revanche, ils utilisent toujours le flacon qui est désormais référencé au CHU de Lille.

3.4.1 Avis des services, *a priori*, sur les formes prêtes à l'emploi

3.4.1.1 Remarques libres des médecins réanimateurs

Les avantages des formes prêtes à l'emploi identifiés par les médecins réanimateurs, sont présentées dans la figure 5. Les inconvénients cités sont présentés dans la figure 6.

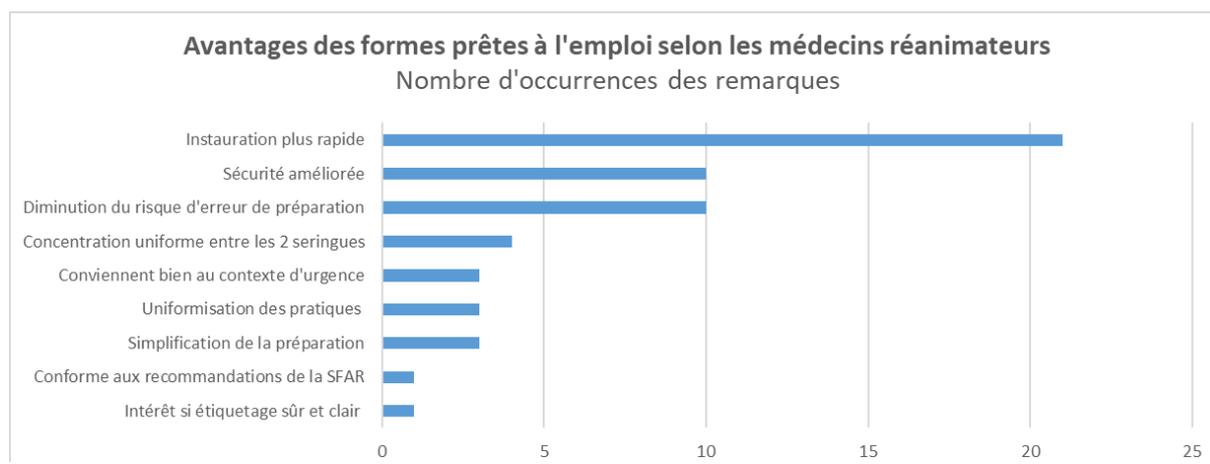


Figure 5 : Avantages des formes prêtes à l'emploi selon les médecins (n=60)

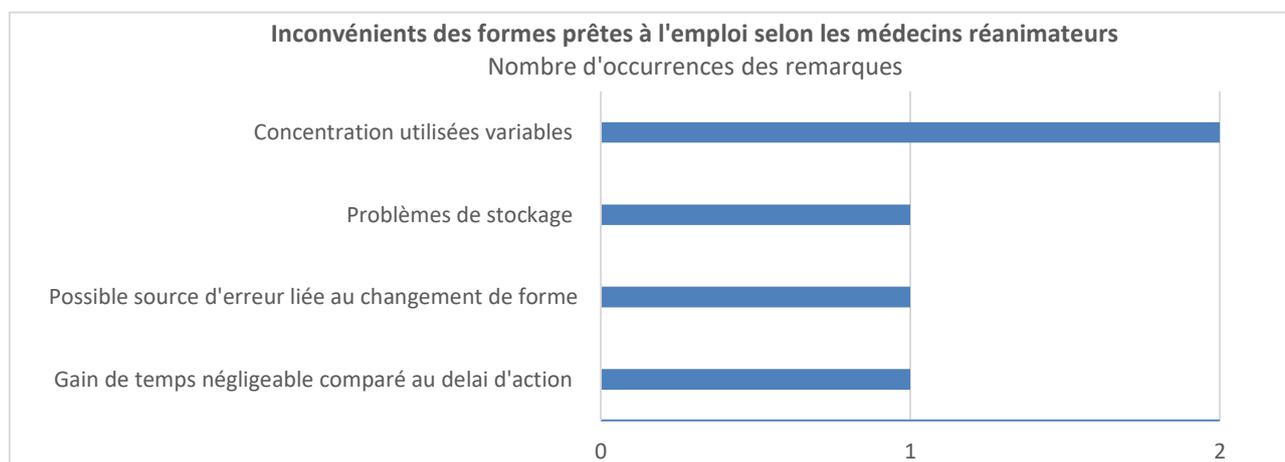


Figure 6 : Inconvénients des formes prêtes à l'emploi selon les médecins (n=60)

3.4.1.2 Remarques libres des IDE sur les formes prêtes à l'emploi

Les avantages des formes prêtes à l'emploi identifiés par les IDE, sont présentées dans la figure 7. Les inconvénients cités sont présentés dans la figure 8.

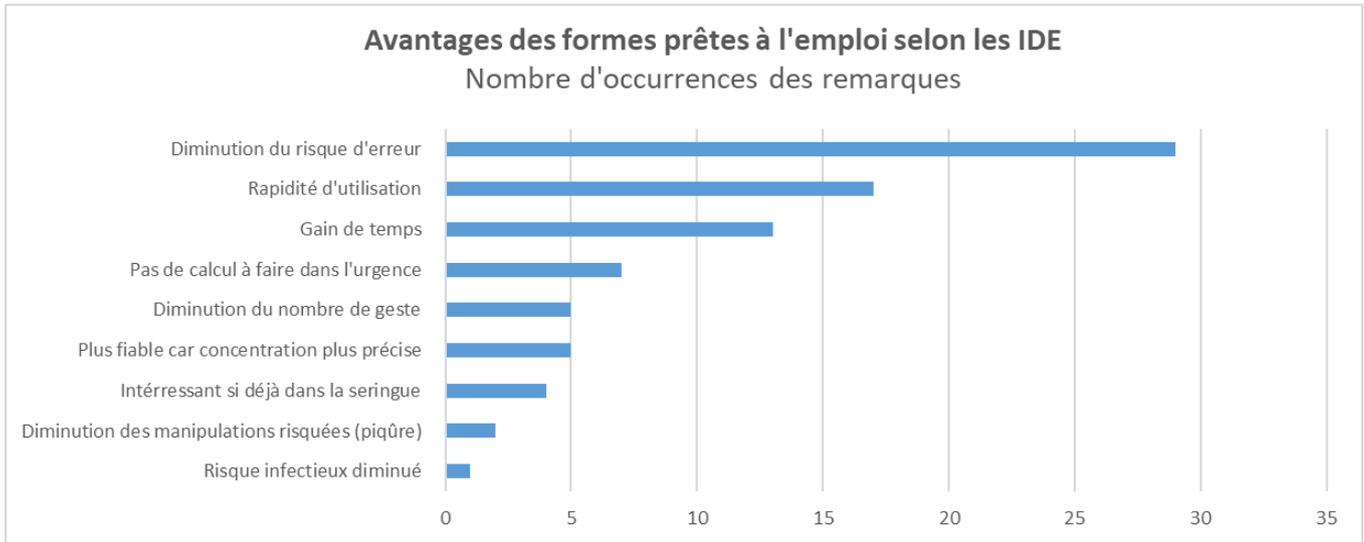


Figure 7 : Avantages des formes prêtes à l'emploi selon les IDE (n=152)

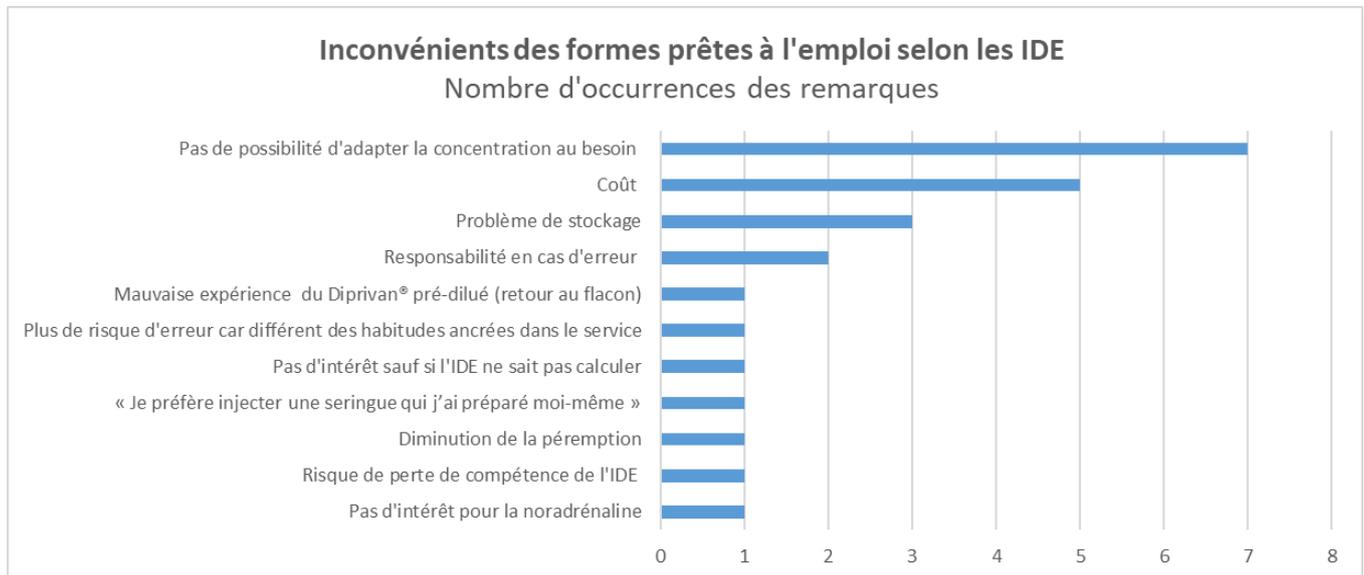


Figure 8 : Inconvénients des formes prêtes à l'emploi selon les IDE (n=152)

3.4.2 Résultats des questionnaires IDE

3.4.2.1 Recueil de début d'étude

Sur les 146 IDE ayant répondu à la question : « Voyez-vous un intérêt aux formes pré-diluées prêtes à l'emploi pour les médicaments de l'urgence ? » 72,6% ont répondu « oui ». La figure 9 montre la répartition par service. Le pourcentage d'avis favorables est de 55% dans le pôle de réanimation médicale (41/74) tandis que dans le reste des services il est de 90% (65/72).

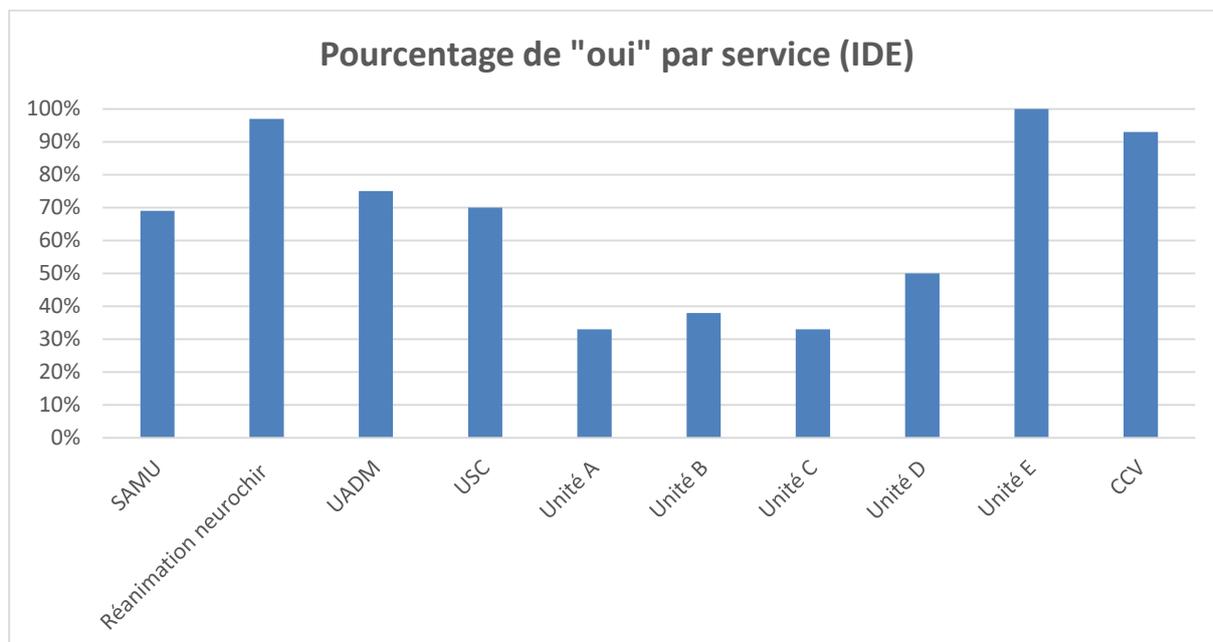


Figure 9 : Intérêt des services pour les formes pré-diluées, prêtes à l'emploi

Sur les 148 IDE ayant répondu à la question : « A combien estimez-vous le temps de préparation d'une SAP en partant des ampoules à diluer ? » (SAP=Seringue autopulsée) le temps moyen estimé était de $2,0 \pm 1,4$ minutes.

Le tableau 5 montre l'estimation du temps nécessaire (en minutes) à la réalisation de la préparation d'une seringue à 0,5 mg/mL de noradrénaline, en partant des ampoules à diluer selon les services. Ces services estiment donc le temps nécessaire pour une préparation identique.

Service/unité	Temps moyen estimé (moy \pm écart-type)
SAMU	$2,5 \pm 1,5$
RNC	$3,1 \pm 1,5$
UADM	$2,4 \pm 1,3$
USC	$2,5 \pm 1,0$
Unité A	$0,9 \pm 0,2$
Unité B	$0,9 \pm 0,8$
Unité C	$0,9 \pm 0,2$
Unité D	$1,2 \pm 1,0$
Unité E	$3,0 \pm 1,7$
CCV	$1,3 \pm 1,0$

Tableau 5 : Temps moyen de préparation estimé pour une seringue de noradrénaline à 0,5 mg/mL

A la question : « quel est votre avis sur ces différents points ? » permettant de donner une note à l'utilisation des ampoules de noradrénaline à diluer, 148 IDE ont répondu. La note moyenne des ampoules était de $11,7 \pm 3,5$ (sur 18). On constate

également des différences selon les services. Le tableau 6 montre la note moyenne attribuée aux ampoules à diluer par unité/service.

Unité/service	Note moyenne sur 18 (± écart type)	n
SAMU	12,1 ± 4,0	13
RNC	8,9 ± 2,3	30
UADM	11,7 ± 4,5	17
USC	10,3 ± 1,8	12
Unité A	14,2 ± 2,4	9
Unité B	11,8 ± 3,5	13
Unité C	15,8 ± 3,5	9
Unité D	13,5 ± 4,0	10
Unité E	10,8 ± 2,9	6
CCV	12,5 ± 2,3	29
Total	11,7 ± 3,5	148

Tableau 6 : Note moyenne de l'utilisation des ampoules de noradrénaline par service

3.4.2.2 Recueil de fin d'étude

Sur les 39 IDE ayant répondu à la question « avez-vous observé une meilleure tolérance clinique (notamment au relais entre les SAP) ? », 100% ont répondu « non » ou « pas de changement ». Personne ne signale non plus une moins bonne tolérance de la forme prête à l'emploi.

A la question « A combien estimez-vous le gain de temps lié à l'utilisation du flacon de solution prête à l'emploi vs ampoules à diluer (toutes opérations de préparation confondues) ? » 36 IDE ont répondu.

Le tableau 7 montre le gain de temps estimé par les trois services ayant répondu.

Service	Moyenne (min ± écart type)	n
Total	2,6 ± 1,9	36
CCV	2,1 ± 1,4	7
RNC	4,2 ± 1,3	17
SAMU	0,7 ± 0,4	12

Tableau 7 : Gain de temps estimé grâce à l'utilisation du flacon de noradrénaline pré-diluée par rapport aux ampoules à diluer (IDE)

Tous services confondus, le gain de temps estimé est de 2,6 ± 1,9 minutes, avec un minimum à 0,7 minutes pour le SAMU et un maximum à 4,2 minutes pour la réanimation neurochirurgicale.

A la question « Vous est-il arrivé de diluer la solution contenue dans les flacons avant d'administrer ? » parmi les 39 IDE ayant répondu à la question, 1 seul a admis l'avoir fait.

A la question : « quel est votre avis sur ces différents points ? » permettant de donner une note à l'utilisation des flacons de noradrénaline, 39 IDE ont répondu à chaque item, permettant d'attribuer une note sur 18.

Le tableau 8 montre le score moyen pour l'ensemble des services avec le détail pour chaque service.

Service	Moyenne (\pm écart type)	n
Total	15,1 \pm 3,7	39
CCV	14,6 \pm 4,3	9
RNC	17,3 \pm 1,3	17
SAMU	12,6 \pm 3,9	13

Tableau 8 : Note moyenne de l'utilisation du flacon de noradrénaline par service (IDE)

A la question « Voulez-vous conserver cette nouvelle forme ? » 36 IDE ont répondu. Le tableau 9 montre les résultats au total et service par service. A noter que 6 IDE du SAMU ont répondu au questionnaire mais pas à cette question.

Service	% de oui	n
Total	83%	36
CCV	78%	9
RNC	100%	17
SAMU	60%	10

Tableau 9 : Les services souhaitant conserver le flacon après l'étude

3.4.3 Résultats des questionnaires médecins

3.4.3.1 Recueil de début d'étude

A la question « voyez-vous un intérêt aux formes pré-diluées prêtes à l'emploi pour les médicaments de l'urgence ? » 86% des médecins ont répondu « oui » (soit 51 sur 59 réponses).

Le tableau 10 montre le détail par service.

Service	Réponse= oui	Pourcentage
Total	51/59	86%
SAMU	21/22	95%
RNC	4/4	100%
UADM	1/2	50%
USC	2/2	100%
Unité A	5/5	100%
Unité B	4/4	100%
Unité C	3/6	50%
Unité D	1/2	50%
Unité E	1/3	33%
CCV	8/9	89%

Tableau 10 : Intérêt des médecins par rapport aux formes pré-diluées

Les questions 1 à 3 portant sur la tolérance clinique, l'efficacité et la sécurité d'utilisation ont permis de donner une note sur 10 à l'utilisation des ampoules. Le tableau 11 résume cela, service par service.

Service	Moyenne (\pm écart type)	n
SAMU	8,2 \pm 1,5	19
RNC	7,5 \pm 1,9	4
UADM	10,0 \pm 0,0	2
USC	8,0 \pm 2,8	2
Unité A	8,7 \pm 1,0	4
Unité B	8,5 \pm 1,3	4
Unité C	8,8 \pm 2,0	6
Unité D	10,0 \pm 0,0	2
Unité E	8,5 \pm 0,7	2
CCV	8,4 \pm 1,2	9
Total	8,5 \pm 1,5	54

Tableau 11 : Note moyenne de l'utilisation des ampoules de noradrénaline par service (médecins)

3.4.3.2 Recueil de fin d'étude

Au total 19 médecins ont répondu au questionnaire de fin d'étude, les services du pôle de réanimation médicale n'ont pas participé à ce recueil.

Parmi les 19 médecins, 14 souhaitaient que ce flacon vienne en complément de l'utilisation des ampoules à diluer (soit 74%).

Les questions 1,2 et 3 ont permis de noter le flacon en matière de tolérance clinique, efficacité et sécurité. Les notes supérieures à 5/10 correspondent à une amélioration des pratiques.

Voici les résultats dans les différents services (tableau 12). La note moyenne donnée par le SAMU est à modérer car 8 médecins sur 12 n'ont pas donné de note pour chaque item.

Service	Moyenne (\pm écart type)	n
Total	6,8 \pm 1,4	11
CCV	7,7 \pm 0,6	3
RNC	5,7 \pm 1,0	4
SAMU	7,2 \pm 1,7	4

Tableau 12 : Note moyenne de l'utilisation du flacon de noradrénaline par service (médecins)

3.4.4 Résultats des dosages

L'ensemble des dosages a été réalisé au laboratoire de biopharmacie, pharmacie galénique et hospitalière de la faculté de Pharmacie de Lille.

3.4.4.1 Validation gamme étalonnage

Les résultats suivants ont été fournis par le laboratoire de biopharmacie, pharmacie galénique et hospitalière de la Faculté de Pharmacie de Lille.

La figure 10 représente la droite d'étalonnage permettant le dosage des seringues.

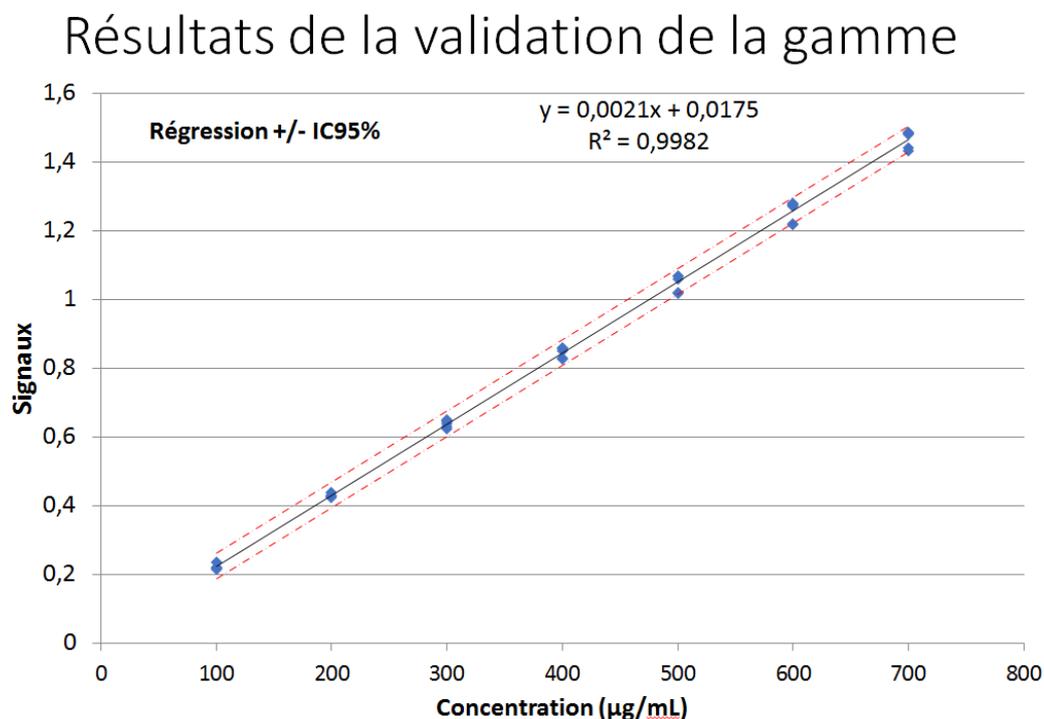


Figure 10 : Droite d'étalonnage de la noradrénaline diluée dans le glucose 5%

Le tableau 13 renseigne sur les paramètres permettant la validation de la méthode de dosage : la pente, l'ordonnée à l'origine, le coefficient de détermination (r^2) la limite de détection (LOD), la limite de quantification (LOQ) et les biais relatifs pour chaque point.

Pente	Ordonnée	r^2	LOD ($\mu\text{g/mL}$)	LOQ ($\mu\text{g/mL}$)
0,0021	0,0175	0,9982	13,9	27,8

[$\mu\text{g/mL}$]	100	200	300	400	500	600	700
Biais relatifs	-0,11 %	-0,07 %	0,16 %	0,2 %	-0,18 %	-0,2 %	0,15 %

Tableau 13 : Validation de la gamme d'étalonnage

3.4.4.2 Résultats dosages par méthode spectrophotométrique

Les résultats des dosages sont décrits dans les tableaux 14 et 15. Il y a donc 17 seringues conformes sur les 42 seringues dosées (écart moyen observé de 88,1%). L'une des seringues présentait un écart de 1011%, une autre de 605%.

Écart moyen (en %)	88,1
Écart type	177,1
Limite tolérée (en %)	20
n	42

Tableau 14 : Écarts observés par rapport à la concentration cible

Écart (en valeur absolue)	Pourcentage effectif	Nombre de seringues
0 à 20%	40,48%	17
20% à 40%	11,90%	5
40% à 60%	7,14%	3
60 à 80%	14,29%	6
Plus de 80%	26,19%	11
Total	100,00%	42

Tableau 15 : Répartition des écarts de concentration dans les seringues

3.4.5 Remarques sur les questionnaires de fin d'étude

3.4.5.1 Remarques médecins

Nous avons constaté que les concentrations plus basses de noradrénaline proposées étaient toutes plébiscitées. Les médecins du SAMU n'ont pour la plupart pas utilisé le flacon.

3.4.5.2 Remarques IDE

En réanimation neurochirurgicale :

Les IDE de réanimation neurochirurgicale nous ont rapporté un gain de temps grâce à l'utilisation du flacon par rapport aux ampoules à diluer (à l'unanimité). Elles ont également souligné le côté pratique de cette forme et un risque d'erreur diminué.

Il y a une volonté générale de conserver cette forme flacon après l'étude.

Au SAMU :

La contrainte de stockage (place limitée dans les voitures) est un réel problème pour les équipes du SAMU.

La concentration du flacon n'est pas adaptée à leurs pratiques. Ils nous ont rapporté qu'ils utilisaient beaucoup plus la noradrénaline à 0,2 mg/mL qu'à 0,5 mg/mL.

Le contenant en verre pose également problème (plastique préférable) car les conditions d'intervention ont entraîné beaucoup de bris de flacons pendant l'étude.

En réanimation chirurgie cardio-vasculaire :

La multitude de concentrations différentes utilisées fait que le flacon ne répond pas à une grande partie du besoin.

L'équipe a également rapporté un problème de stockage dans le service : trop peu de place pour stocker des flacons de 50 mL

3.4.5.3 Évaluation du besoin en formes prêtes à l'emploi

Dans le questionnaire ainsi que dans les différentes réunions, les services nous ont fait part des molécules qu'ils souhaiteraient obtenir en forme prête à l'emploi.

Les deux molécules revenant le plus étant la noradrénaline à des concentrations plus faibles que 0,5 mg/mL et l'isoprénaline.

Les autres molécules citées étaient : l'amiodarone, l'adrénaline, l'atropine, l'atracurium, la nicardipine, le midazolam et l'urapidil.

3.5 Calcul du coût du passage à la forme prête à l'emploi

Le coût des dispositifs médicaux nécessaires à la préparation n'est pas pris en compte dans le calcul car ils sont identiques que l'on utilise le flacon ou les ampoules, à savoir une seringue de 50mL en PP ainsi qu'un trocart (aiguille hypodermique 18G) pour le prélèvement.

Pour préparer une seringue de NA à 0,5 mg/mL à partir du flacon, il faut :

1 flacon de noradrénaline pré-diluée à 0,5 mg/mL (soit 25mg/50mL)

Pour préparer une seringue de NA à 0,5 mg/mL à partir des ampoules à diluer, il faut :

3 ampoules de noradrénaline (8mg/4mL)

1 poche de G5% de 50 mL (pour obtenir une seringue à 24mg/48 mL)

Sur l'année 2020, 4824 flacons de NA à 0,5 mg/mL ont été consommés dans le service de réanimation neurochirurgicale (pour 230 ampoules de NA à diluer sur cette même année).

En prenant compte des prix marchés au moment de l'étude, Cela fait donc une différence de 0,29 euros HT/seringue, soit une économie de 1399 euros HT pour l'année 2020, liée à l'utilisation des flacons.

3.6 Estimation du temps IDE gagné sur 1 an d'utilisation

Le gain de temps estimé par préparation par les IDE de ce service, suite au passage au flacon de solution prête à l'emploi était de 4,16 min, toutes étapes de préparation confondues (donnée issue des questionnaires IDE de fin d'étude).

Le gain de temps IDE estimé sur l'année 2020 (pour les 4824 flacons de NA à 0,5 mg/mL consommés en réanimation neurochirurgicale) était donc de 20 068 min soit 334 heures, pour cette molécule.

4 Discussion

4.1 Les limites de l'étude

Idéalement, nous souhaitions reconduire à distance un dosage des seringues ainsi qu'un recueil des questionnaires de fin d'étude après retour d'information auprès des services (résultats des dosages, rappel des bonnes pratiques...) pour mesurer l'impact de cette étude. Pour cela, nous voulions revoir les équipes des services de réanimation et du SAMU après quelques mois, en début d'année 2020, pour laisser le temps à chaque IDE de tester la forme prête à l'emploi, notamment dans les services où la noradrénaline est peu consommée.

Malheureusement la crise sanitaire liée à la pandémie de COVID-19 a rendu cette partie de l'étude irréalisable, étant donnée la charge de travail de nos services et l'impossibilité de se réunir pour une raison évidente de prévention du risque de transmission du virus interservices. Le recueil des données de fin d'étude n'a donc pas été possible au niveau du pôle de réanimation médicale.

L'évaluation par le biais d'un questionnaire de satisfaction présente un biais de subjectivité, par exemple sur le gain de temps/préparation entre le service de réanimation neurochirurgicale et les autres services. Nous observons que lorsque la forme convient parfaitement aux pratiques du service, le service a peut-être tendance à majorer le gain de temps lié à la préparation tandis que les services pour lesquels la forme ne convient que partiellement voire pas du tout à leurs pratiques, ont peut-être tendance à minimiser ce gain de temps.

Dans le questionnaire médecin (avant étude), nous avons mis une question portant sur le débit moyen de perfusion de noradrénaline. Nous voulions évaluer, dans un second temps, l'impact de la standardisation des concentrations sur le débit observé. Les réponses à cette question sont bien souvent ininterprétables (unités différentes, par exemple : x mL/min (sans préciser concentration) et beaucoup de médecins n'y ont pas répondu). Cette question était sans doute trop imprécise et elle

n'amenait pas beaucoup d'informations car les services ne raisonnent pas comme cela, ils adaptent le débit aux paramètres vitaux monitorés et les débits sont évidemment très variables selon les patients et selon les nombreuses dilutions que nous avons pu observer.

4.2 Analyse des questionnaires

4.2.1 Remarques avant étude

Les IDE connaissent déjà très bien les formes injectables prêtes à l'emploi car ils les utilisent au quotidien depuis de nombreuses années (ex : paracétamol injectable ou encore des antibiotiques comme le métronidazole, le linézolide, etc...). Nous voulions avoir donc leur avis *a priori* sur ces formes et sur l'intérêt potentiel pour les médicaments de l'urgence.

Les avantages les plus cités sont : la diminution du risque d'erreur, la rapidité d'utilisation et le gain de temps.

On voit aussi que le calcul dans l'urgence pose problème car il arrive en quatrième position des remarques les plus citées.

Les inconvénients les plus cités sont : l'impossibilité d'adapter la concentration au besoin, le coût et la problématique du stockage.

Pour les médecins, les avantages principaux sont : la rapidité d'instauration, l'amélioration de la sécurité ainsi que la diminution du risque d'erreur. Les inconvénients les plus cités sont : les concentrations variables utilisées en pratique et le problème du stockage.

On constate donc que la rapidité d'instauration et la diminution du risque d'erreur sont les avantages majeurs pour les IDE et les médecins. Pour le reste, les IDE voient surtout le gain de temps tandis que les médecins voient plutôt une amélioration de la sécurité.

Les services sont donc déjà bien sensibilisés au risque d'erreur lors de la préparation. Cependant, nous pouvons noter qu'une seule IDE sur l'ensemble des médecins + IDE interrogés, a fait la remarque concernant la diminution du risque infectieux. Il y a donc un problème d'information sur ce risque et sur la gestion de ce risque au quotidien. De plus, nous avons interrogé majoritairement des soignants de différents services de réanimation, qui sont confrontés tous les jours aux bactéries multi-résistantes aux antibiotiques (BMR). Il semblerait donc logique que la diminution

du risque de transmission croisée des BMR, qui est liée en partie aux soins et donc en partie liée à la manipulation des thérapeutiques injectables, soit l'une des préoccupations principales des soignants ; car ce risque est très bien décrit dans la littérature (36).

Cette étude montre donc qu'il faut améliorer la formation du personnel sur la prévention du risque infectieux.

Il y a certaines remarques qui nous ont interpellés, notamment : « je préfère injecter une seringue que j'ai préparée moi-même » ou encore « pas d'intérêt sauf pour l'IDE qui ne sait pas compter ». Cela montre qu'il reste nécessaire d'informer et de sensibiliser les différents intervenants de la prise en charge médicamenteuse des patients à la gestion des risques et plus largement à la qualité en matière de soins.

4.2.2 Analyse des questionnaires

4.2.2.1 Au début de l'étude

Sur l'ensemble des services, 72,6% des IDE voient un intérêt aux formes pré-diluées prêtes à l'emploi pour les médicaments de l'urgence. Nous avons pu observer que c'était très variable selon les services et même au sein des unités du pôle de réanimation.

On observe aussi que les services qui ont le moins d'intérêt pour ces formes sont aussi ceux qui ont une estimation du temps de préparation d'une seringue de NA le plus faible. Cela montre un biais lié à la méthodologie : il serait préférable de chronométrer pour mesurer précisément un temps de préparation (ce qui est difficilement réalisable en pratique).

Les IDE, bien que majoritairement intéressés par les formes prêtes à l'emploi, ne voient pas forcément l'intérêt par rapport à leur pratique, dans certaines unités de réanimation. Cela renforce donc l'idée d'avoir la capacité de faire du « sur-mesure » pour s'adapter aux différentes pratiques et donc de pouvoir proposer des formes prêtes à l'emploi qui s'adaptent à 100% aux habitudes de services et aux protocoles en vigueur.

Par rapport à l'estimation du temps de préparation par les IDE, le temps moyen estimé est de $2,1 \pm 1,4$ min.

On constate une grande disparité entre les services : les trois services estimant le temps de préparation le plus faible sont aussi ceux qui ont le moins d'intérêt pour les formes prêtes à l'emploi.

On constate aussi que le service consommant le plus de NA sur le CHU de Lille, la réanimation neurochirurgicale, est aussi celui qui estime le temps de préparation à plus de 3 minutes. On peut également faire le lien avec la note moyenne donnée par ce service à l'utilisation des ampoules à diluer qui est de 8,93/18. Cela montre qu'il y avait un réel besoin pour ce service d'améliorer les pratiques en leur proposant une forme plus adaptée, ce qui a donc été fait.

Si on regarde les notes données par les IDE, de manière générale, on constate que la grande majorité des services a donné une note de moins de 13/18 à l'utilisation des ampoules de NA (qui était la valeur seuil de satisfaction), donc même les services qui ne voient pas d'intérêt aux formes pré-diluées prêtes à l'emploi pour les médicaments de l'urgence reconnaissent que l'ampoule à diluer n'est pas une présentation optimale.

La moyenne générale est également inférieure au seuil de satisfaction (11,7/18 de moyenne sur l'ensemble des services). Il est donc nécessaire de proposer des solutions de remplacement.

En ce qui concerne les médecins, 86% des médecins interrogés voient un intérêt aux formes prêtes à l'emploi dans les médicaments de l'urgence, pourtant la totalité des notes moyennes données par les médecins des différents services est supérieur au seuil de satisfaction de 7/10 pour les ampoules de NA à diluer. Cela montre bien que ce sont les IDE qui sont impactés par la présentation du médicament car ce sont les IDE qui préparent avant d'administrer (et c'était d'ailleurs le retour majoritaire lors des réunions de lancement de l'étude avec les différents services).

4.2.2.2 A la fin de l'étude

La totalité des IDE qui ont répondu n'a constaté aucun changement en ce qui concerne la tolérance, suite au passage à la forme prête à l'emploi. Il n'y a donc pas d'impact clinique notable. On peut expliquer cela en grande partie par le monitoring des paramètres vitaux du patient, en continu, qui permet d'adapter le débit du pousse-seringue électrique (PSE) et donc même si la concentration varie, cela permet d'éviter tout retentissement clinique.

En ce qui concerne le risque infectieux, il faudrait réaliser une étude de cohorte pour évaluer s'il y a un effet bénéfique sur la diminution des infections associées aux soins, suite au passage des formes à diluer aux formes prêtes à l'emploi. Il serait très difficile d'observer un effet positif sur la réduction du risque infectieux en changeant simplement une référence pour une forme prête à l'emploi.

Par rapport à l'impact organisationnel, on constate un effet bénéfique très important, notamment lié au gain de temps de préparation grâce à la simplification des opérations de préparation.

La note moyenne donnée par les IDE, tous services confondus, est de 15,13/18. Seul le SAMU a donné une note inférieure au seuil de 13/18. Cela montre bien que malgré le fait que le SAMU voit un intérêt aux formes pré-diluées pour les médicaments de l'urgence, les contraintes logistiques liées à leur pratique ont une importance cruciale. Ils doivent réduire au minimum la place occupée par chaque médicament/DM pour optimiser la place dans les voitures d'intervention et limiter tout ce qui a un fort risque de casse. C'est donc un autre argument en faveur de préparation « sur-mesure » de formes prêtes à l'emploi : pouvoir choisir le contenant adéquat.

Les industriels ont bien compris qu'il y existait un réel besoin. En effet, d'autres formes prêtes à l'emploi industrielles arrivent actuellement sur le marché, comme par exemple le suxaméthonium (un curare indiqué dans la myorelaxation pour faciliter l'intubation) en seringue pré-remplie à 10 mg/mL (commercialisé depuis 2020 par Aguetant). Il ne serait pas étonnant que de nouvelles formes prêtes à l'emploi suivent.

Si le coût est supportable par les établissements de santé, nous pourrions voir ces formes s'implanter dans les services de soins dans les années à venir.

Il existe cependant un frein à l'industrialisation des formes prêtes à l'emploi. En effet, il faut plusieurs années pour développer et commercialiser une nouvelle forme prête à l'emploi et l'évolution perpétuelle des pratiques rend difficile la projection par rapport aux recommandations dans x années. Il est donc tout à fait possible que certaines présentations ne soient plus du tout en adéquation avec les recommandations au moment de leur arrivée sur le marché. Cela pourrait dissuader certains laboratoires pharmaceutiques de se lancer sur le sujet.

A la question « voulez-vous conserver cette nouvelle forme ? » 83% des IDE ont répondu favorablement. Nous pouvons donc affirmer que cette forme en flacon de 50 mL à 0,5 mg/mL de noradrénaline répond à une partie du besoin des services. Il faut également noter que chaque service interrogé a répondu favorablement à cette question à plus de 50%, ce résultat étant à modérer pour le SAMU car 6 IDE n'ont rien répondu à cette question mais ont répondu aux autres questions et leurs avis étaient plutôt négatifs (notamment sur le contenant en verre qui était inadapté pour eux).

La faible participation des médecins au recueil de fin d'étude rend l'analyse compliquée mais ce qui en ressort est plutôt positif. Ils nous ont fait part de leur intérêt pour les formes prêtes à l'emploi sur la standardisation des pratiques, sur l'amélioration de la qualité de la préparation et sur la rapidité d'instauration

En moyenne, les médecins ont donné une note de 6,8/10 (plus de 5/10), ce qui correspond à une amélioration globale des pratiques.

La totalité des services répondant a donné une note supérieure à 5/10, encore une fois la note moyenne du SAMU est à modérer car 8 médecins sur 12 n'ont pas répondu à la totalité des questions permettant de donner une note au flacon, mais au vu des remarques, le contenant ne semble pas adapté.

4.2.3 Remarques sur les questionnaires de fin d'étude

Les concentrations plus basses de noradrénaline sont plébiscitées par les médecins, en lien avec l'évolution des pratiques que nous avons pu observer, qui tend à diminuer la concentration pour permettre une administration à un débit plus important, permettant de mieux s'adapter aux fluctuations tensionnelles et limiter l'instabilité hémodynamique surtout lors des relais (45) .

Concernant les remarques sur les aspects pratiques, le SAMU a bien insisté sur le contenant inadapté à leurs contraintes (beaucoup de bris de flacons).

La réanimation CCV a aussi souligné une autre contrainte de stockage : la taille insuffisante de son armoire à pharmacie l'empêche de référencer ce genre de forme, très consommée et très encombrante, dans sa dotation.

La concentration fixe a également posé problème, mise à part la réanimation neurochirurgicale, l'ensemble des services aurait préféré une concentration inférieure à 0,25 mg/mL de NA.

A l'inverse, pour la réanimation neurochirurgicale qui n'a pas ces contraintes de stockage et qui utilisait déjà la noradrénaline à 0,5 mg/mL dans ses protocoles, cette forme convient parfaitement. Le service a même demandé son référencement à la commission du médicament et des dispositifs médicaux stériles (COMEDIMS) du CHU de Lille.

Cela montre que les formes industrielles disponibles ne conviennent pas chaque utilisation et pour pouvoir nous adapter à l'évolution des besoins, il faut avoir la structure permettant de faire du « sur mesure » : un CIVAS.

4.3 Analyse des dosages

Les résultats des dosages illustrent bien la nécessité de passer au maximum sur du « prêt à l'emploi » dans les services de réanimation. Comme nous l'avons vu dans la littérature, les conditions de préparation dans les services de réanimation ne sont pas favorables à la réalisation d'une préparation d'un médicament injectable et le risque d'erreur est important.

Notre étude a montré que sur les 42 seringues recueillies au hasard dans plusieurs unités de réanimation et sur plusieurs semaines, nous avons un écart de concentration supérieur aux 20% tolérés (en valeur absolue) pour 60% des seringues recueillies.

C'est-à-dire que lorsqu'une seringue de noradrénaline est préparée de manière extemporanée, en diluant des ampoules de noradrénaline, dans un service de réanimation lambda, l'écart est bien souvent supérieur à 20%. Cela montre que les conditions de préparation ne sont pas optimales lorsque nous préparons directement dans les services et que le risque d'erreur de préparation est assez important.

Une autre étude parue en 2013 avait déjà mis en évidence ce problème de préparation pour différentes molécules : sur 500 seringues récupérées de différentes molécules diluées, 29% de seringues avaient une concentration non conforme (plus de 10% d'écart avec la concentration cible), parmi lesquelles 18% s'écartaient de plus de 20%, 8% de plus de 50% et 4% de plus de 100% (46). Nos résultats montrent des écarts encore supérieurs mais cet écart est à relativiser car dans l'étude de 2013, les seringues étaient récupérées au bloc opératoire et non dans des services de réanimation.

Préta *et al.* ont montré que même lorsque la préparation dans le service est encadrée par un protocole, de nombreuses dérives sont encore observées. En

appliquant les règles des activités de pharmacotechnie (10 % d'écart par rapport à la concentration prescrite), 36% des préparations évaluées dans cette étude seraient même rejetées (47,48).

Pour la noradrénaline, la conséquence est très rapidement corrigée car les paramètres cliniques de chaque patient sont monitorés, ce qui permet d'adapter le débit. De plus, la demi-vie de la noradrénaline dans l'organisme est très courte (2 à 3 minutes) donc la correction de la concentration sanguine se fait rapidement.

Cependant, même si le risque des conséquences potentielles est maîtrisé via le monitoring, cela montre les problèmes liés à la préparation extemporanée dans l'urgence, dans des conditions propices à la survenue d'erreurs médicamenteuses.

De nombreuses molécules n'existent pas sur le marché français en « prêt à l'emploi » et nécessite donc des opérations de préparations par les équipes soignantes avant l'administration au patient. Ces molécules ne sont souvent pas monitorées de la même manière que la noradrénaline et présentent donc un vrai risque d'évènement indésirable pour le patient lorsqu'elles sont mal préparées.

4.4 Analyse économique et organisationnelle

Nous avons réussi à démontrer l'impact positif du « prêt à l'emploi » dans les pratiques et notamment lorsque la présentation est conforme aux habitudes du service (volume et concentration).

Il faut cependant analyser chaque forme « prête à l'emploi » de façon indépendante. Dans cet exemple, il y a un gain sur le plan clinique, sur le plan économique et sur le plan organisationnel. Ce n'est pas toujours le cas. Parfois le surcoût n'est pas justifié (pas de gain en sécurité, peu de temps gagné, n'évite pas un gaspillage, etc...) et donc l'analyse médico-économique sera en faveur de la forme à diluer plutôt que de la forme prête à l'emploi.

Pour un service totalement passé à la forme « prête à l'emploi » après l'étude, la réanimation neurochirurgicale, le gain financier lié à l'utilisation de cette nouvelle forme est d'environ 1400 euros sur l'année 2020 et le gain de temps IDE est estimé à 334h. Ce gain de temps est sans doute surévalué, car les IDE de réanimation neurochirurgicale évaluent le gain de temps par seringue à environ 4 minutes tandis que les autres services participant à l'étude l'évaluent plutôt à 2 minutes. Cela constitue sans doute un biais lié à la grande satisfaction des équipes de réanimation neurochirurgicale.

Cela montre néanmoins un impact positif pour la prise en charge du patient car les IDE gagnent en disponibilité pour les soins et les autres préparations.

4.5 Bilan sur l'utilisation des flacons de noradrénaline prêt à l'emploi

Nous avons réussi à montrer que l'idée reçue « quand c'est prêt à l'emploi c'est forcément beaucoup plus cher » que nous retrouvions dans les réponses aux questionnaires, était fausse.

Nous avons également constaté que le flacon ne répondait que partiellement au besoin : la présentation en flacon de verre et la non-adaptabilité concernant la concentration constituent les deux principaux défauts de cette présentation industrielle.

Pour comprendre cela, il faut aussi regarder les consommations de noradrénaline des différents services ainsi que leurs protocoles. L'unité de réanimation neurochirurgicale utilisait déjà la concentration de 0,5 mg/mL dans la majorité des cas, en revanche, les unités de réanimation médicale utilisent des concentrations variables allant de 0,167 à 1 mg/mL pour la plupart des préparations effectuées pour cette molécule. Il est donc compréhensible qu'ils trouvent cette forme à concentration fixe insuffisante pour leur pratique. Il faudrait leur proposer différentes concentrations de formes prêtes à l'emploi pour satisfaire leur besoin et notamment des concentrations plus faibles.

Malheureusement il n'existe pas à ce jour de forme industrielle prête à l'emploi de noradrénaline à une concentration inférieure à 0,5 mg/mL sur le marché français.

4.6 Perspectives

Cette expérience montre l'intérêt d'un CIVAS dans un établissement de la taille du CHU de Lille.

Il existe maintenant des publications d'études de stabilité de la noradrénaline à une concentration de 0,2 mg/mL rendant possible la préparation à l'avance de seringues et de flacons de noradrénaline « prêts à l'emploi » qui conviendraient mieux aux services utilisateurs. Une étude publiée en 2020 a montré une stabilité d'1 an d'une forme prête à l'emploi de noradrénaline à 0,2 mg/mL (49).

Nous pourrions donc proposer une forme prête à l'emploi de noradrénaline à 0,2 mg/mL aux services utilisant principalement la noradrénaline à 0,167 ou 0,2 mg/mL conditionnée dans un flacon ou une seringue en plastique. Cela conviendrait mieux

aux pratiques des services, cela sécuriserait la prise en charge médicamenteuse des patients et cela ferait gagner du temps aux services (le temps de préparation moyen estimé par l'ensemble des IDE ayant participé à l'étude étant de 2 minutes environ).

Lors de l'étude sur la noradrénaline renaudin à 0,5 mg/mL en flacon, les soignants du SAMU59 ont pointé du doigt la contrainte logistique majeure d'une forme prête à l'emploi en flacon de verre : risque de casse et trop peu de place dans les voitures pour embarquer ce type de forme. Une forme prête à l'emploi en seringue ou en flacon plastique serait donc plus adaptée à cette contrainte.

En suivant le modèle des HUG, nous pourrions ainsi recueillir précisément le besoin en formes prêtes à l'emploi dans les différents services du CHU de Lille et proposer des formes diluées « sur mesure » (solvant, concentration, volume, contenant) aux services pour répondre à leurs attentes tout en sécurisant l'utilisation des médicaments injectables au sein de l'hôpital.

Nous avons maintenant un recul de plusieurs années et des données concernant le bénéfice des formes prêtes à l'emploi fabriquées au sein des CIVAS.

De plus la littérature est bien fournie concernant les études de stabilité sur de nombreuses molécules utilisées en forme injectable : par exemple le midazolam (50), les antibiotiques (51) ou encore l'atropine (52).

Pour les formes injectables préparées au sein d'un CIVAS, les règles des bonnes pratiques de préparation s'appliquent. Les contrôles qualité sont beaucoup plus stricts que pour une préparation extemporanée dans un service de soins, qui lui, n'est pas soumis aux bonnes pratiques de préparation.

Le coût direct d'un CIVAS a été estimé simplement dans l'étude de Deschamps *et al.* : cela correspondait à un coût de 9,11€/préparation pour 6240 préparations par an (6,39€/préparation en considérant les appareils amortis) (53). Ce coût unitaire peut être encore diminué en augmentant le volume de production. En effet, les coûts fixes et notamment l'investissement initial sur l'équipement, ont moins d'impact sur le prix d'une unité quand on augmente la quantité annuelle produite. Cela a été démontré de nombreuses fois dans les études d'estimation du coût de la reconstitution dans les unités centralisées de préparation des cytotoxiques : plus nous préparons dans une unité de préparation aseptique, moins le coût unitaire est élevé (54).

Le surcoût de production lié à la production dans un CIVAS est souvent surestimé car les coûts indirects liés à l'utilisation des formes à diluer ne sont souvent pas pris en compte car trop complexes à chiffrer (55).

Comme le montre la figure 11, le coût inférieur des ampoules et du matériel nécessaire à la préparation par rapport aux seringues prêtes à l'emploi n'est que la partie émergée de l'iceberg : le temps de préparation dans le service n'est bien souvent pas pris en compte, pourtant cela représente un temps considérable qui pourrait être utilisé pour améliorer la prise en charge du patient.

Le surplus de déchets à traiter n'est pas non plus comptabilisé. Les déchets à risque sont éliminés par une filière spécifique coûtant beaucoup d'argent aux établissements.

Le gaspillage, lié à la fois à une mauvaise gestion des reliquats lors de la préparation qui peut avoir son importance pour certaines molécules chères, ainsi qu'à la stabilité chimique et microbiologique limitant à 24h ou moins la durée maximum d'utilisation après reconstitution d'une forme injectable, engendre beaucoup de gaspillage et donc une perte financière difficilement estimable.

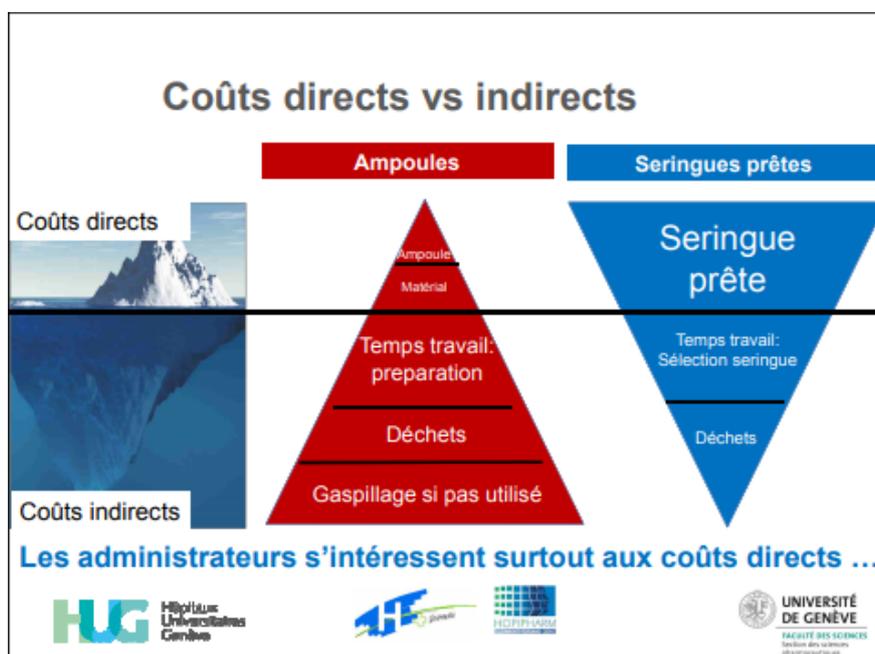


Figure 11 : Comparaison des coûts directs et des coûts indirects dans chaque cas(55)

Un autre coût est souvent sous-estimé : le coût de l'erreur médicamenteuse. Les erreurs médicamenteuses ont également, en plus des conséquences humaines, des conséquences financières qui peuvent être bien supérieures au coût d'un CIVAS.

Malheureusement ce coût est difficilement estimable dans sa globalité et il n'y a pas de données concrètes prenant en compte l'ensemble des facteurs, nous ne pouvons donc faire que des estimations partielles.

Tout cela nous montre l'utilité de la création d'unités CIVAS.

Parmi les leviers actionnables pour favoriser la mise en place des unités CIVAS en France et permettre d'avoir un coût acceptable pour les administrations, on peut citer les arguments suivants :

- La production d'un CIVAS peut également faire l'objet de contrats de sous-traitance, permettant à l'établissement qui a supporté le coût de la mise en place de l'unité, de diminuer son coût de production en produisant pour les établissements aux alentours et ainsi d'avoir un retour sur l'investissement initial.
- Avec la création des GHT (groupement hospitalier de territoire) en France, prévu par la loi santé de 2016, ce genre de coopération est même vivement encouragé et pourrait faire l'objet d'un projet médical partagé.
- La crise COVID nous a montré l'importance de pouvoir produire pour pallier aux tensions d'approvisionnement. En effet, durant la crise, les établissements se sont parfois trouvés obligés d'adapter leurs protocoles de sédation : des « préconisations pour l'utilisation parcimonieuse des molécules en tension durant la pandémie COVID-19 » ont été rédigées par les sociétés savantes (56), suite à des ruptures d'approvisionnement concernant des médicaments dits « prioritaires » comme les curares (cisatracurium, atracurium, rocuronium), le propofol ainsi que le midazolam. Donc si les établissements avaient été équipés, ils auraient pu produire pour pallier aux tensions d'approvisionnement.
- Les Agences régionales de santé (ARS) ont même été obligées de prendre le contrôle pour piloter l'approvisionnement des établissements de santé avec des produits, bien souvent importés, de spécialités étrangères, ce qui induisait un risque de confusion pour les utilisateurs. Comme le montre la figure 12, certaines présentations (comme le midazolam 15mg/3mL) ont été importées pour pallier aux ruptures d'approvisionnement alors que ces présentations n'existaient pas sur le marché français donc le risque d'erreur était très important.



Figure 12 : Midazolam turc importé pendant la crise COVID

La préparation au sein des unités CIVAS aurait donc pu être l'une des solutions à ces problèmes d'approvisionnement durant la crise COVID, s'il y avait eu plus d'unités de ce type dans les PUI françaises.

Conclusion

Nous avons démontré que les conditions de préparations dans les services étaient encore à l'heure actuelle une source importante d'erreur, même lorsqu'il s'agit de médicaments à haut risque.

Ce travail a permis de recenser et d'objectiver les besoins des services en formes prêtes à l'emploi : il y a un réel besoin en formes prêtes à l'emploi dans les services de réanimation, notamment sur les médicaments de l'urgence.

Nous avons montré qu'il y avait des alternatives aux formes à diluer qui sont disponibles sur le marché mais que ces formes ne répondaient que partiellement au besoin car elles ne sont pas adaptables à la multitude d'utilisations des services. Elles ne peuvent donc pas toujours remplacer totalement les formes à diluer.

Ces formes prêtes à l'emploi n'engendrent pas forcément un surcoût par rapport aux formes nécessitant une préparation avant administration, si l'on prend en compte l'ensemble des paramètres, contrairement aux idées reçues des services de soins.

Pour pouvoir répondre pleinement aux besoins des services, il est nécessaire d'envisager la production de formes « sur mesure » pour proposer un panel de formes qui s'adaptent parfaitement aux pratiques des services. En effet, nous avons montré que lorsque la présentation convenait parfaitement aux pratiques du service, le gain de temps pour les équipes de soins, lié au passage à la forme prête à l'emploi, était important et les retours étaient très positifs.

Nous avons également vu que pour certains services, le contenant (forme, volume, matériau) pouvait représenter un problème pour les utilisateurs. Ce paramètre doit donc absolument être considéré dans la démarche de référencement.

Pour répondre à l'ensemble de ces problématiques, certains établissements en France et en Europe ont trouvé une solution : la création d'unités CIVAS dans les PUI.

La crise COVID a également renforcé l'idée qu'il est nécessaire de pouvoir fabriquer les médicaments dits « prioritaires » en cas de pénurie. Il est donc nécessaire d'armer les CHU pour faire face aux futurs problèmes et permettre d'assurer la qualité de prise en charge de nos patients.

Bibliographie

1. Or Z, Com-Ruelle L. La qualité de soins en France : comment la mesurer pour l'améliorer ? J Gest Déconomie Médicales. 2008;26(6):371.
2. LOI n° 2009-879 du 21 juillet 2009 portant réforme de l'hôpital et relative aux patients, à la santé et aux territoires [Internet]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/loda/id/JORFTEXT000020879475/>
3. Guide Haute Autorité de Santé [Internet]. [cité 27 juin 2021]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2011-10/guide_outils_securisation_autoevaluation_administration_medicaments_partie_2_mettre_en_oeuvre.pdf
4. The Five Rights: A Destination Without A Map [Internet]. [cité 27 juin 2021]. Disponible sur: <https://www.ismp.org/resources/five-rights-destination-without-map>
5. OMS. Guide pédagogique pour la sécurité des patients [Internet]. [cité 19 avr 2021]. Disponible sur: <https://www.who.int/patientsafety/education/curriculum/tools-download/fr/>
6. van den Bemt PMLA, Postma MJ, van Roon EN, Chow M-CC, Fijn R, Brouwers JRB. Cost-benefit analysis of the detection of prescribing errors by hospital pharmacy staff. Drug Saf. 2002;25(2):135-43.
7. Dean B, Schachter M, Vincent C, Barber N. Prescribing errors in hospital inpatients: their incidence and clinical significance. Qual Saf Health Care. 2002;11(4):340-4.
8. Taxis K, Dean B, Barber N. Hospital drug distribution systems in the UK and Germany--a study of medication errors. Pharm World Sci PWS. 1999;21(1):25-31.
9. Dean BS, Allan EL, Barber ND, Barker KN. Comparison of medication errors in an American and a British hospital. Am J Health-Syst Pharm AJHP Off J Am Soc Health-Syst Pharm. 1995;52(22):2543-9.
10. Cina JL, Gandhi TK, Churchill W, Fanikos J, McCrea M, Mitton P, et al. How many hospital pharmacy medication dispensing errors go undetected? Jt Comm J Qual Patient Saf. 2006;32(2):73-80.
11. Flynn EA, Barker KN, Pepper GA, Bates DW, Mikeal RL. Comparison of methods for detecting medication errors in 36 hospitals and skilled-nursing facilities. Am J Health Syst Pharm. 2002;59(5):436-46.
12. Bates DW, Boyle DL, Vander Vliet MB, Schneider J, Leape L. Relationship between medication errors and adverse drug events. J Gen Intern Med. 1995;10(4):199-205.
13. Bates DW, Cullen DJ, Laird N, Petersen LA, Small SD, Servi D, et al. Incidence of adverse drug events and potential adverse drug events. Implications for prevention. ADE Prevention Study Group. JAMA. 1995;274(1):29-34.
14. Michel P, Lathelize M, Quenon JL., Bru-Sonnet R, Domecq S, Kret M. Comparaison des deux Enquêtes Nationales sur les Événements Indésirables graves associés aux Soins menées en 2004 et 2009. Rapport final à la DREES

(Ministère de la Santé et des Sports) – 2011, Bordeaux. [Internet]. [cité 16 juill 2020]. Disponible sur: <https://drees.solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/article201017.pdf>

15. Arrêté du 6 avril 2011 relatif au management de la qualité de la prise en charge médicamenteuse et aux médicaments dans les établissements de santé [Internet]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/eli/arrete/2011/4/6/ETSH1109848A/jo>
16. circulaire n° DGOS /PF2 n°2012-72 du 14 février 2012 relative au management de la qualité de la prise en charge médicamenteuse dans les établissements de santé [Internet]. Disponible sur: http://circulaire.legifrance.gouv.fr/pdf/2012/02/cir_34700.pdf
17. ANSM. Qu'est ce qu'une erreur médicamenteuse ? [Internet]. [cité 7 févr 2021]. Disponible sur: [https://www.ansm.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Erreurs-medicamenteuses/Qu-est-ce-qu-une-erreur-medicamenteuse/\(offset\)/0](https://www.ansm.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Erreurs-medicamenteuses/Qu-est-ce-qu-une-erreur-medicamenteuse/(offset)/0)
18. Organisation mondiale de la santé. L'OMS inaugure une initiative mondiale pour réduire de moitié les erreurs médicamenteuses en 5 ans. 2017.
19. Cullen DJ, Sweitzer BJ, Bates DW, Burdick E, Edmondson A, Leape LL. Preventable adverse drug events in hospitalized patients: a comparative study of intensive care and general care units. *Crit Care Med*. 1997;25(8):1289-97.
20. Rothschild JM, Landrigan CP, Cronin JW, Kaushal R, Lockley SW, Burdick E, et al. The Critical Care Safety Study: The incidence and nature of adverse events and serious medical errors in intensive care. *Crit Care Med*. 2005;33(8):1694-700.
21. Kane-Gill SL, Kirisci L, Verrico MM, Rothschild JM. Analysis of risk factors for adverse drug events in critically ill patients*. *Crit Care Med*. 2012;40(3):823-8.
22. Groupe d'experts, Van Vong L, Osman D, Vinsonneau C. Épuration extrarénale en réanimation adulte et pédiatrique. Recommandations formalisées d'experts sous l'égide de la Société de réanimation de langue française (SRLF), avec la participation de la Société française d'anesthésie-réanimation (Sfar), du Groupe francophone de réanimation et urgences pédiatriques (GFRUP) et de la Société francophone de dialyse (SFD): Société de réanimation de langue française. *Experts Recommandations. Réanimation*. 2014;23(6):714-37.
23. Wong G, Sime FB, Lipman J, Roberts JA. How do we use therapeutic drug monitoring to improve outcomes from severe infections in critically ill patients? *BMC Infect Dis*. 2014;14(1):288.
24. Biron AD, Loiselle CG, Lavoie-Tremblay M. Work interruptions and their contribution to medication administration errors: an evidence review. *Worldviews Evid Based Nurs*. 2009;6(2):70-86.
25. Conrard E. La REMED : La revue des erreurs liées aux médicaments et aux dispositifs associés. Les résultats de l'étude MERVEIL conduite pour évaluer la REMED en tant que méthode d'évaluation des pratiques professionnelles. Université de Lorraine; 2012.

26. Bonnabry P et al. La préparation centralisée de médicaments injectables [Internet]. [cité 29 nov 2020]. Disponible sur: https://pharmacie.hug.ch/rd/dev/MH237_Dossier_2505.pdf
27. Genay S. Optimisation de la perfusion en réanimation [Internet]. 2016 [cité 25 juin 2021]; EPU APHNEP. Disponible sur: <http://aphnep.org/pdf/E.P.U./interventions/2016/01/2016-01-07-1.pdf>
28. Valentin A, Capuzzo M, Guidet B, Moreno R, Metnitz B, Bauer P, et al. Errors in administration of parenteral drugs in intensive care units: multinational prospective study. *BMJ*. 2009;338:b814.
29. Meier B, Garnerin Ph, Bonnabry P, Chopard P. Estimation en milieu expérimental des erreurs de préparation de médicaments [Internet]. Disponible sur: <http://www.hcuge.ch/Pharmacie/rd/posters.htm>
30. Gikic M, Di Paolo ER, Pannatier A, Cotting J. Evaluation of physicochemical incompatibilities during parenteral drug administration in a paediatric intensive care unit. *Pharm World Sci PWS*. 2000;22(3):88-91.
31. Bradley JS, Wassel RT, Lee L, Nambiar S. Intravenous ceftriaxone and calcium in the neonate: assessing the risk for cardiopulmonary adverse events. *Pediatrics*. 2009;123(4):e609-613.
32. Négrier L, Martin Mena A, Lebuffe G, Odou P, Genay S, Décaudin B. Strategies to prevent drug incompatibility during simultaneous multi-drug infusion in intensive care units: a literature review. *Eur J Clin Pharmacol*. 2021;
33. Benlabed M, Perez M, Gaudy R, Genay S, Lannoy D, Barthélémy C, et al. Clinical implications of intravenous drug incompatibilities in critically ill patients. *Anaesth Crit Care Pain Med*. 2019;38(2):173-80.
34. Perez M, Maiguy-Foinard A, Barthélémy C, Décaudin B, Odou P. Particulate Matter in Injectable Drugs: Evaluation of Risks to Patients. *Pharm Technol Hosp Pharm* [Internet]. 2016 [cité 19 avr 2021];1(2). Disponible sur: <https://www.degruyter.com/document/doi/10.1515/pthp-2016-0004/html>
35. Van Boxtel T, Pittiruti M, Arkema A, Ball P, Barone G, Bertoglio S, et al. WoCoVA consensus on the clinical use of in-line filtration during intravenous infusions: Current evidence and recommendations for future research. *J Vasc Access*. 2021;112972982198916.
36. Gargiulo DA, Sheridan J, Webster CS, Swift S, Torrie J, Weller J, et al. Anaesthetic drug administration as a potential contributor to healthcare-associated infections: a prospective simulation-based evaluation of aseptic techniques in the administration of anaesthetic drugs. *BMJ Qual Amp Saf*. 2012;21(10):826.
37. SFAR-SFPC. Préconisations 2016 - Prévention des erreurs médicamenteuses en anesthésie et en réanimation. [Internet]. 2016 [cité 13 juin 2021]. Disponible sur: <https://sfar.org/preconisations-2016-prevention-des-erreurs-medicamenteuses-en-a-r/>
38. ANSM. Déclarer une préparation hospitalière [Internet]. 2021 [cité 13 juin 2021]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/vos-demarches/professionel-de-sante/declarer-une-preparation-hospitaliere>

39. Bonnabry P. CIVAS: objectifs et stratégie [Internet]. 2009 [cité 27 juin 2021]; GERPAC, Hyères. Disponible sur: <http://pharmacie.hug-ge.ch/ens/conferences.html>
40. Stucki C, Evard T, Martignoni S, Bonnabry P : Ready-to-use syringes:building a decision tool to help select drugs to develop in priority . EAHP Nice 2010.
41. Rachoin J-S, Dellinger RP. Timing of norepinephrine in septic patients: NOT too little too late. *Crit Care*. 2014;18(6):691.
42. Commission SFSTP. Validation des procédures analytiques quantitatives: Harmonisation des procédures partie II - statistiques. *Pharma pratiques*. 2006;16(1):30-60.
43. Ngan Kee WD, Lee SWY, Ng FF, Tan PE, Khaw KS. Randomized Double-blinded Comparison of Norepinephrine and Phenylephrine for Maintenance of Blood Pressure during Spinal Anesthesia for Cesarean Delivery. *Anesthesiology*. 2015;122(4):736-45.
44. Mets B. Should Norepinephrine, Rather than Phenylephrine, Be Considered the Primary Vasopressor in Anesthetic Practice?: *Anesth Analg*. 2016;122(5):1707-14.
45. Cour M, Bénét T, Hernu R, Simon M, Baudry T, Vanhems P, et al. Predictors of haemodynamic instability during the changeover of norepinephrine infusion pumps. *Ann Intensive Care*. 2016;6(1):38.
46. Stucki C, Sautter A-M, Wolff A, Fleury-Souverain S, Bonnabry P. Accuracy of preparation of i.v. medication syringes for anesthesiology. *Am J Health Syst Pharm*. 2013;70(2):137-42.
47. Préta L-H, Henry H, Masse M, Barthélémy C, Carta N, Foulon C, et al. Instability of Insulin Aspart Diluted in Dextrose. *Diabetes Care*. 2020;43(7):e77-8.
48. Préta L-H. Révision et optimisation des pratiques de préparation et d'administration de l'insuline aspartate en réanimation néonatale. Université de Lille; 2019.
49. Gilliot S, Masse M, Genay S, Lannoy D, Barthélémy C, Décaudin B, et al. Long-term stability of ready-to-use norepinephrine solution at 0.2 and 0.5 mg/mL. *Eur J Hosp Pharm*. 2020;27(e1):e93-8.
50. Gilliot S, Masse M, Feutry F, Barthélémy C, Décaudin B, Genay S, et al. Long-term stability of ready-to-use 1-mg/mL midazolam solution. *Am J Health Syst Pharm*. 2020;77(9):681-9.
51. Storm MC, Broyles JE, Herrera OR, Helms RA. Stability of 4 Intravenous Drug Formulations in Prefilled Syringes Stored Frozen for Up to 60 Days. *Hosp Pharm*. 2020;001857872097388.
52. Donnelly RF, Corman C. Physical Compatibility and Chemical Stability of a Concentrated Solution of Atropine Sulfate (2 mg/mL) for Use as an Antidote in Nerve Agent Casualties. *Int J Pharm Compd*. 2008;12(6):550-2.
53. A. Deschamps, G. Rondelot, V. Noirez, B. Gustin. Analyse des coûts de la mise en place d'une activité de préparation centralisée des médicaments injectables

pour le pôle de réanimation dans le cadre d'un nouvel hôpital. Hopipharm Lyon; 2013.

54. Galy G, Bauler S, Buchi M, Pirot F, Pivot C. Coût de fonctionnement d'une unité de reconstitution des cytotoxiques : estimation des besoins en personnel et équipements et estimation du coût moyen d'une préparation selon le niveau de production et d'exigences. Bull Cancer (Paris). 2011;98(10):1153-63.
55. Bonnabry P. Seringues prêtes à l'emploi (CIVAS) [Internet]. Hopipharm, Clermont-Ferrand; 2016 [cité 25 juin 2021]. Disponible sur: <http://pharmacie.hug-ge.ch/ens/conferences.html>
56. SFAR-SFETD-SFPC-SRLF. Préconisations pour l'utilisation parcimonieuse des molécules en tension durant la pandémie COVID-19 [Internet]. 2020 [cité 9 mai 2021]. Disponible sur: <https://sfar.org/download/preconisations-pour-lutilisation-parcimonieuse-des-molecules-en-tension-durant-la-pandemie-covid-19/>

Annexes

Annexe 1 : Questionnaire IDE (début de l'étude)

Questionnaire : Que pensez-vous des ampoules de Noradrénaline à diluer utilisées actuellement ?

Service :

Fonction dans le service :

Date :

1/ Quel est votre avis sur ces différents points ?

		très satisfaisant	satisfaisant	moyennement satisfaisant	insatisfaisant
<u>Sécurité d'emploi</u>	Risque de se piquer				
	Risque d'erreur lié à la préparation dans l'urgence				
<u>Aspects Pratiques</u>	Quantité de noradrénaline par ampoule				
	Facilité d'emploi (manipulation, prélèvement...)				
	Contraintes logistiques (transport, stockage)				
<u>Global</u>	Satisfaction générale				

2/ A combien estimez-vous le temps de préparation moyen d'une SAP en partant des ampoules à diluer ?

3/ Voyez-vous un intérêt aux formes prédiluées prêtes à l'emploi pour les médicaments de l'urgence ?

Commentaires :

Annexe 2 : Questionnaire médecin (début de l'étude)

Questionnaire :

Que pensez-vous des ampoules de Noradrénaline à diluer utilisées actuellement ?

Service :

Nom du praticien :

Date :

1. Tolérance clinique :

Satisfaisante – moyenne – mauvaise
Commentaires :

2. Efficacité :

Satisfaisante – moyenne – mauvaise
Commentaires :

3. Sécurité d'utilisation :

- Pour celui qui prépare la SAP (risque de piqûre, risque d'erreur de manipulation...): Satisfaisante – moyenne – mauvaise
 - Pour celui qui administre :
Satisfaisante – moyenne – mauvaise
 - Pour le patient (liée au risque d'erreur lors de la préparation) :
Satisfaisante – moyenne – mauvaise
- Commentaires :

4. A combien estimez-vous le débit moyen de perfusion de la solution reconstituée ?

5. Voyez-vous un intérêt aux formes prédiluées prêtes à l'emploi pour les médicaments de l'urgence ? :

Annexe 3 : Questionnaire IDE (fin de l'étude)

Etude comparative : Solution de noradrénaline 0,5 mg/mL prête à l'emploi en flacon de 50 mL vs ampoules de noradrénaline 2mg/mL à diluer

Service :

Fonction dans le service :

Date :

1/ Quel est votre avis sur ces différents points ?

		Très satisfaisant	Satisfaisant	Modérément satisfaisant	Insatisfaisant
<u>Sécurité d'emploi</u>	Diminution du risque de piqûre				
	Diminution du risque d'erreur lié à la préparation (notamment sur la dilution)				
<u>Aspects Pratiques</u>	Volume du flacon adapté à votre pratique				
	Facilité d'emploi (manipulation, prélèvement...)				
	Contraintes logistiques (transport, stockage)				
<u>Global</u>	Satisfaction générale				

2/ Avez-vous observé une meilleure tolérance clinique (notamment au relais entre les SAP) ? Si oui, quelles sont les observations ?

3/ A combien estimez-vous le gain de temps lié à l'utilisation du flacon de solution prête à l'emploi vs ampoules à diluer (toutes opérations de préparation confondues) :

4/ Vous est-il arrivé de diluer la solution contenue dans les flacons avant d'administrer ? Si oui, quelle était la concentration préparée ?

5/ Voulez-vous conserver cette nouvelle forme ?

OUI NON

Commentaires :

Annexe 4 : Questionnaire médecin (fin de l'étude)

Etude comparative : Solution de noradrénaline 0,5 mg/mL prête à l'emploi en flacon de 50 mL vs ampoules de noradrénaline 2mg/mL à diluer

Service :

Nom du praticien :

Date :

1. Tolérance clinique de cette nouvelle forme par rapport aux ampoules à diluer :

Meilleure – Identique – Moins bonne
Commentaires :

2. Efficacité de cette nouvelle forme par rapport aux ampoules à diluer :

Meilleure – Identique – Moins bonne
Commentaires :

3. Sécurité d'utilisation de cette nouvelle forme par rapport aux ampoules à diluer :

- Pour celui qui reconstitue : Meilleure – Identique – Moins bonne
- Pour celui qui administre : Meilleure – Identique – Moins bonne
- Pour le patient : Meilleure – Identique – Moins bonne
Commentaires :

4. Quelles concentrations souhaiteriez-vous pour la noradrénaline pré-diluée ?
(Entourez vos réponses)

0,25 mg/mL soit 1 ampoule dans 32 mL
0,2 mg/mL soit 1 ampoule dans 40 mL
0,16 mg/mL soit 1 ampoule dans 50 mL
16 µg/mL (16 gamma) soit 1 ampoule dans 500 mL

5. Quels autres médicaments injectables voudriez-vous dans un format similaire ?

6. Souhaitez-vous que cette forme :

- Remplace totalement les ampoules à diluer :	OUI	NON
- Vienne en complément des ampoules à diluer :	OUI	NON
- Disparaisse à tout jamais de mon service :	OUI	NON

DEMANDE D'AUTORISATION DE SOUTENANCE

Nom et Prénom de l'étudiant : CRAMETZ Henri INE : 0903026804Z

Date, heure et lieu de soutenance :

Le 03 | 09 | 2021 à 16h00 Amphithéâtre ou salle : Touvet
jour mois année

Engagement de l'étudiant - Charte de non-plagiat

J'atteste sur l'honneur que tout contenu qui n'est pas explicitement présenté comme une citation est un contenu personnel et original.

Signature de l'étudiant :



Avis du directeur de thèse

Nom : GENAY

Prénom : Stéphanie

Favorable

Défavorable

Motif de l'avis défavorable :

Date : 29/08/21

Signature: 

Avis du président du jury

Nom : ODOU

Prénom : Pascal

Favorable

Défavorable

Motif de l'avis défavorable :

Date : 18/08/2021

Signature: 

Décision du Doyen

Favorable

Défavorable

 Le Doyen

B. DÉCAUDIN

Université de Lille

FACULTE DE PHARMACIE DE LILLE

MEMOIRE de DIPLOME D'ETUDES SPECIALISEES (tenant lieu de Thèse en vue
du Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie)

Année Universitaire 2020/2021

Nom : Crametz

Prénom : Henri

Titre du mémoire / thèse : Evaluation du besoin en formes prêtes à l'emploi dans les services de médecine d'urgence et de réanimation d'un CHU : exemple de la noradrénaline

Mots-clés : Erreur médicamenteuse, formes prêtes à l'emploi, noradrénaline, CIVAS

Résumé : La qualité et la sécurité en matière de prise en charge médicamenteuse sont considérées comme des priorités absolues par les autorités compétentes. De nombreuses données de littérature montrent encore des lacunes à chaque étape de la prise en charge médicamenteuse du patient, notamment lorsque des thérapeutiques injectables sont nécessaires.

Cette étude monocentrique, réalisée entre fin 2018 et début 2020, au CHU de Lille, dans plusieurs services de médecine d'urgence et de réanimation, nous a permis d'évaluer les pratiques en matière de préparation des thérapeutiques injectables. Nous avons créé et transmis des questionnaires à destination des soignants et procédé à un recueil aléatoire de seringues de noradrénaline diluées par des IDE de plusieurs services de réanimation, dans le but de réaliser des dosages en laboratoire, par spectrophotométrie UV. Ce travail avait également pour but de trouver des alternatives à la préparation dans les services de soins dans une démarche de sécurisation, de standardisation des pratiques mais aussi pour faire gagner du temps aux services de soins et gagner en efficacité.

Les résultats montrent un réel besoin des services en formes prêtes à l'emploi avec un focus important sur la présentation des spécialités (concentration, volume, contenant). Nous avons également montré que les conditions de préparation dans les services n'étaient pas optimales (urgence de la situation, stress, interruption de tâche) et qu'elles pouvaient engendrer des erreurs de préparation. Il y a donc un double intérêt à proposer des formes prêtes à l'emploi : gagner du temps pour la prise en charge du patient et sécuriser la prise en charge médicamenteuse.

Membres du jury :

Président :

Monsieur le Professeur Pascal ODOU, Professeur des Universités – Praticien Hospitalier,
Faculté de pharmacie, Université de Lille - CHU de Lille

Directeur de mémoire :

Madame le Docteur Stéphanie GENAY, Maître de conférences des Universités - Praticien
Hospitalier, Faculté de pharmacie, Université de Lille - CHU de Lille

Assesseur(s) :

Monsieur le Docteur Patric MAZAUD, Pharmacien Praticien Hospitalier - CHU de Lille

Monsieur le Docteur Étienne BROCHOT, Maître de conférences des Universités - Praticien
Hospitalier, Faculté de pharmacie, Université d'Amiens - CHU d'Amiens