

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

Soutenu publiquement le 3 septembre 2021
Par Mlle Sixtine GILLIOT

Conformément aux dispositions du Décret du 10 septembre 1990
tient lieu de
THESE EN VUE DU DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

**Évaluation et qualification d'une technique de prévention des erreurs
médicamenteuses en réanimation néonatale**

Membres du jury :

Président : Odou Pascal, Pharmacien, Professeur des Universités - Praticien Hospitalier, *Faculté de Pharmacie de l'Université de Lille, Centre Hospitalier Universitaire de Lille*

Directeur, conseiller de thèse : Odou Pascal, Pharmacien, Professeur des Universités - Praticien Hospitalier, *Faculté de Pharmacie de l'Université de Lille, Centre Hospitalier Universitaire de Lille*

Assesseurs :

Storme Laurent, Médecin, Professeur des Universités - Praticien Hospitalier, *Faculté de Médecine de l'Université de Lille – Centre Hospitalier Universitaire de Lille*

Berneron Christophe, Pharmacien, Praticien Hospitalier, *Centre Hospitalier Universitaire de Lille*

Brochot Étienne, Pharmacien Biologiste, Maître de Conférence des Universités - Praticien Hospitalier, *Faculté de Pharmacie de l'Université d'Amiens, Centre Hospitalier Universitaire d'Amiens*



Faculté de Pharmacie de Lille

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 FRANJIÉ
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

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

REMERCIEMENTS

Je tiens à remercier,

Monsieur le Professeur Odou, merci pour la confiance que vous m'avez accordée en acceptant de me prendre sous votre aile pour mon Doctorat et pour ma thèse d'exercice. Vous m'avez donné l'opportunité de m'épanouir professionnellement dans un cadre favorable, dans une équipe que j'affectionne beaucoup, et je vous suis extrêmement reconnaissante pour cela. Je vous remercie pour le temps que vous m'accordez et votre disponibilité malgré votre emploi du temps chargé. Je suis heureuse et honorée de faire partie de votre équipe pharmaceutique et universitaire.

Monsieur le Professeur Storme, je vous remercie de me faire l'honneur de juger mon travail, merci de m'avoir accueillie dans votre service cette année et de m'accorder votre confiance en m'offrant ce poste d'assistant hospitalier en réanimation néonatale. J'ai beaucoup appris en un an, j'ai trouvé une véritable satisfaction professionnelle au sein de votre équipe.

Monsieur Christophe Berneron, merci tout d'abord pour votre gentillesse et votre bienveillance. Vous m'avez accueillie en tant qu'interne en matériovigilance et je suis honorée que vous aillez accepté de juger mon travail de thèse qui signe la fin de mon internat.

Monsieur Étienne Brochot, vous me faites l'honneur de juger ce travail, soyez assuré de ma sincère reconnaissance.

Anthony Martin Mena, merci pour ton soutien inébranlable, pour ta bonne humeur et ton caractère jovial. Je t'en ai fait voir de toutes les couleurs mais tu as toujours été là pour moi et tu as su m'encourager dans les moments les plus difficiles. Je sais que sans toi, ce travail ne serait rien. Et pour la suite de notre collaboration je sais que tout ira bien, et tu sais pourquoi ? Parce que la cavalerie est là !

Manon, merci pour ton aide précieuse dans la réalisation de la calibration. On s'est bien amusées mais j'espère qu'on passera surtout d'autres bons moments hors du boulot ensemble ! Promis je t'appellerai quand j'aurai des manips pour que tu puisses continuer à rire de ma maladresse légendaire ! Juste pour la route : « Tous les liens que nous tissons nous permettent d'avancer et d'évoluer. » *Nagisa Shiota*.

Laura, ma petite Laura, je te vois te débattre tous les jours avec ta thèse, comme moi, mais tu ne lâches rien. T'avoir à mes côtés pendant ces quelques années après le master 2 m'a réellement apaisé car je sais que je ne suis pas seule dans ma galère. Je sais que ta rigueur te semble parfois être source d'ennui mais tu as raison d'être comme ça et c'est une de tes forces alors accroche-toi ! J'espère avoir la chance de travailler encore longtemps avec toi.

Natacha, merci pour ta bonne humeur et pour tes remarques pertinentes. Je trouve ton esprit critique remarquable. Tu es capable d'analyser toutes les problématiques même celles portant sur des sujets éloignés de tes domaines de prédilection. J'espère avoir la chance de travailler encore longtemps avec toi.

Stéphanie, merci pour les réponses à mes questions, merci de m'avoir transmis tes connaissances au cours de ces années. Tu m'as offert l'opportunité d'écrire mon premier protocole de recherche ce qui a conforté mon orientation vers la recherche. J'espère que nous aurons encore des belles années à travailler ensemble.

Madame Barthélémy, merci pour vos conseils et votre bienveillance. Merci de la confiance que vous m'avez portée en m'encadrant pour mon premier article portant sur la stabilité de préparations injectables.

Monsieur le Doyen, le Professeur Décaudin, pour votre suivi tout au long de mon parcours. Merci pour votre soutien et votre bienveillance.

Monsieur le Professeur Leys, merci de m'avoir ouvert les portes de la recherche au cours de mon externat et de m'avoir donné l'opportunité de faire ma communication orale à Los Angeles. Ce moment est une motivation quotidienne car je mets tout en œuvre pour pouvoir revivre un tel moment dans ma carrière.

Morgane, bravo pour ton parcours, merci pour les travaux que nous avons réalisés ensemble et merci de m'avoir aidé à entrer dans le monde de la néonatalogie. J'ai hâte de partager des TPs avec toi et de poursuivre nos projets quand on aura un peu de temps pour s'y remettre !

Héloïse, depuis que j'ai commencé mon internat au CHU c'est ta force qui m'a donné envie de faire de l'hospitalo-universitaire. Merci pour ta bonne humeur et pour ton altruisme. J'ai toujours admiré ton abnégation. C'est un soulagement que de t'avoir à mes côtés car je sais que mes questions ne restent jamais longtemps sans réponse quand tu es dans les parages ! J'espère avoir la chance de travailler encore longtemps avec toi.

Merci Riadh, Kevin, Aurélie, Julie, Clémence, Emilie, Caroline, Benoît, Julie et toute l'équipe de pédiatres de la réanimation néonatale pour votre accueil au sein du service et votre enseignement. J'ai appris énormément avec vous et je suis heureuse d'avoir l'opportunité de continuer à travailler à vos côtés.

Laure, Clara et Ingrid, merci pour ces six mois d'internat en réanimation néonatale au cours desquels nous avons partagé beaucoup d'émotions ; je vous souhaite le meilleur pour votre avenir professionnel et personnel. Spéciale dédicace à Laure, merci pour ta gentillesse et vivement que tu reviennes dans le service, tu me manques !

Je tiens à remercier tout particulièrement toute l'équipe des IDE puéricultrices et IDE du service de réanimation néonatale du CHU de Lille : Alice H, Alice J, Aurélie T, Aurélie K, Charlotte, Manon D, Manon D, Valentine, Sophie, Elise K, Anaïs, Noémie, Pauline B, Marie L, Jeanne, Hélène BU, Ingrid, Nadia, et tous les autres, pour votre participation à l'étude, votre volontariat, de jour comme de nuit. Ce travail est le vôtre, vous m'avez permis de le mener dans un temps record et je vous serai éternellement reconnaissante pour cela. Vous êtes une équipe incroyable, vous m'avez appris beaucoup et je suis impatiente de vous retrouver en novembre.

Monsieur le Professeur Simon, merci pour nos conversations très constructives au sujet de mon travail de thèse qui m'ont permis de trouver de nouveaux axes de réflexion. Je vous remercie pour la bienveillance que vous m'avez portée tout au long de mon internat.

Julia, tu m'as encadrée au cours de mon premier stage de pharmacie clinique en cardiologie et ce stage restera le meilleur à mes yeux. Tu es la personne qui m'a donné envie de faire de la pharmacie clinique. Tu m'as épaulée et accompagnée pendant 6 mois, j'ai appris énormément de choses. J'aurais aimé que tu restes à Lille plus longtemps, j'espère que tu es heureuse en Alsace, mais surtout reviens nous dire bonjour quand tu as l'occasion !

Mathilde, je me souviens de mon externat et de mes revues de conciliation que tu animais à l'époque. Tu as participé à mon attrait pour la pharmacie clinique et ton aide et ta bienveillance m'ont portées au début de mon internat. Merci pour tout.

Merci à tous ceux avec qui j'ai échangé, travaillé et discuté pendant toutes ces années : Merci à l'équipe de Béthune pour leur accueil et les bons moments partagés, à Mme Floret pour son encadrement, aux co-internes dont j'ai croisé le chemin, à l'équipe de la commission junior de la SFPC avec qui j'ai partagé les bonheurs et galères des congrès !

Merc à mes amis,

Ma petite Candice, best friend depuis mon arrivée au CHU en tant qu'interne. On a partagé tellement de choses ensemble ! Tu as toujours été là pour moi et tu sais que ce sera réciproque même si tu pars à l'autre bout de la France. Tu es ma plus belle rencontre de ces études, j'espère que notre amitié ne s'arrêtera jamais.

Clémence, merci pour ces moments de bonne humeur et de galère partagés ! #covid Je suis heureuse que cette période spéciale ait pu nous rapprocher ! J'ai de la chance de te compter parmi mes amies proches.

Je remercie également tous mes amis internes ou jeunes chefs dont je ne peux citer que quelques noms et avec qui j'ai partagé de très belles années : Marie Debailleul, Léa Pacqueu,

Léa Fortrie, Constance Merlin, Matthieu Descours, Agathe Leleux, Myriam Bouchfaa, Tristan Ternel, Lucas Delporte, Anaëlle Decoene, Donia Laoubi, Quentin Hiver et bien d'autres.

Mélanie, merci pour cette amitié partagée depuis mon premier stage d'interne.

Merci à mes amis de la fac, Servane, Marie, Juliette et Baptiste. Les années nous ont un peu éloignées mais vous aurez toujours une grande place dans mon cœur et je serai toujours là pour vous,

Merci à mes compères de soirée, Axel, Alex, Pierre et Léo, pour ces premières années de pharmacie qui m'ont marquées à vie.

Merci à ma famille,

Papa, Maman, merci de croire en moi chaque jour, d'être toujours là pour moi. Je vous dois tout, je suis heureuse et fière d'être votre fille.

Merci à ma sœur extraordinaire, Cyrielle, meilleure supportrice, merci pour tout ce que tu as fait pour moi ces dernières années, je suis heureuse d'avoir maintenant l'opportunité de te voir tous les jours ; à PH, merci d'être toujours aussi gentil et disponible quand j'ai besoin ; même si nous ne sommes plus forcément aussi proches qu'avant, je serai toujours là pour toi ; à Grégoire et Sandy, beau-frère et belle-sœur, pour les moments passés ensemble.

Merci à mes grands-parents en or, pour la relecture de la thèse et surtout pour m'avoir entouré d'amour toutes ces années, vous êtes de véritables modèles pour moi.

A Alex, je pourrais te remercier pour tant de choses, mais je serai brève : merci de me laisser être moi et vivre ma vie à 100 000 à l'heure malgré les contraintes que cela implique parfois. Merci de partager mes moments de bonheur et mes peines. Personne ne peut m'offrir de plus beau cadeau que celui de me sentir aimée et c'est ce que tu fais au quotidien. Les prochaines années ne seront pas de tout repos mais avec toi à mes côtés je sais que je n'ai rien à craindre.

SOMMAIRE

I. Introduction.....	21
1. Les erreurs médicamenteuses en réanimation néonatale	21
a) <i>Définition d'une erreur médicamenteuse</i>	21
b) <i>La culture des erreurs médicamenteuses</i>	25
2. Les outils permettant la sécurisation de l'étape de préparation de médicaments injectables dans les services de réanimation néonatale	28
a) <i>Les points clés de la préparation extemporanée d'un médicament injectable.</i>	28
b) <i>Les spécificités de la néonatalogie.</i>	28
c) <i>L'état des connaissances concernant la détection des erreurs médicamenteuses survenues au cours de l'étape de préparation extemporanée des médicaments injectables en néonatalogie.</i>	29
i. Les audits reposant sur l'observation des pratiques de préparation extemporanée des médicaments injectables en néonatalogie	29
ii. Les audits reposant sur la mesure des concentrations des médicaments injectables obtenus par préparation extemporanée en néonatalogie.....	30
d) <i>Les outils visant à sécuriser l'étape de préparation extemporanée des médicaments injectables en néonatalogie.</i>	31
3. Présentation d'un automate d'identification et de quantification des spécialités commerciales en solution injectable	35
a) <i>Principe de fonctionnement.</i>	36
b) <i>Expression des résultats par le DrugLog®</i>	38
c) <i>Etat des connaissances sur les applications du DrugLog® dans la littérature</i>	39
d) <i>Travail préliminaire nécessaire avant utilisation du DrugLog® en routine dans un service de réanimation néonatale</i>	41
4. Objectifs.....	41
II. Méthode.....	42
1. Cadre de l'étude	42
2. Partie technique : qualification en laboratoire.....	42
a) <i>Choix des molécules et des concentrations</i>	43
b) <i>Calibration des gammes d'étalonnage</i>	43
i. Choix de la concentration cible.....	43
ii. Choix des solvants de reconstitution et de dilution	43
iii. Matériel et mode opératoire	44
c) <i>Validation de la méthode.</i>	46
3. Etude en service de soins : évaluation en routine	47

a)	<i>Cadre de l'étude</i>	47
b)	<i>Génération des prescriptions</i>	47
c)	<i>Nature des erreurs détectées</i>	48
d)	<i>Analyses statistiques</i>	49
i.	Calcul du nombre de préparations nécessaires et allocation des préparations..	50
ii.	Tests statistiques	50
III.	Résultats	52
1.	Partie technique : qualification en laboratoire.....	52
a)	<i>Choix des spécialités commerciales et des concentrations</i>	52
b)	<i>Calibration des gammes</i>	56
c)	<i>Validation</i>	56
2.	Etude en service de soins : évaluation en routine	59
a)	<i>Calcul du nombre de seringues</i>	59
b)	<i>Analyse qualitative : analyse des erreurs d'identification</i>	59
c)	<i>Analyse quantitative : analyse des erreurs de précision</i>	62
d)	<i>Analyses statistiques</i>	64
IV.	Discussion	68
1.	Avantages et limites du DrugLog®.....	68
a)	<i>Avantages du DrugLog®</i>	68
b)	<i>Limites identifiées au cours de l'étape de qualification</i>	68
2.	Avantages et limites de la méthodologie	70
a)	<i>Avantages de la méthodologie</i>	70
b)	<i>Limites de la méthodologie</i>	71
i.	Choix des spécialités commerciales.....	71
ii.	Choix de gammes de concentrations et volume d'analyse : contraintes liées à LogiprenV2	72
iii.	Limite de la méthode de calibration	73
iv.	Choix de la limite d'acceptabilité	73
v.	Contraintes d'achat-approvisionnement	73
vi.	Biais de randomisation et de recrutement	73
3.	Discussion de l'analyse quantitative de l'étude clinique et biais d'interprétation	74
4.	Synthèse du potentiel d'applicabilité du DrugLog® dans l'unité de réanimation néonatale du CHU de Lille.....	77
a)	<i>Le DrugLog® comme outil de prévention des erreurs médicamenteuses</i>	77
b)	<i>Le DrugLog® comme outil de formation des équipes</i>	78
5.	Perspectives	79
	REFERENCES	81

Table des figures

Figure 1 - Synthèse des étapes et des erreurs reconnues à chaque étape pouvant survenir sur le circuit des produits de santé dans les unités de soins.	23
Figure 2 - Diagramme de Venn, montrant la relation entre les événements indésirables, les effets indésirables et les erreurs médicamenteuses (la taille des formes ne reflète pas les fréquences relatives des événements illustrés) selon Aronson <i>et al.</i> ^[9] , traduit par S.Gilliot.	25
Figure 3 - Diagramme d'Ishikawa représentant les étapes du circuit du médicament et leurs modes de défaillance associés, extrait de l'article de De Giorgi <i>et al.</i> , 2010 ^[33] .	32
Figure 4 - Le DrugLog [®] et sa cuvette à usage unique.	36
Figure 5 - Représentation de la gamme de calibration d'une solution de caféine pour 5 niveaux de concentrations (0,5 à 10 mg/mL).	37
Figure 6 - Schéma résumant le principe de fonctionnement du DrugLog [®] .	38
Figure 7 - Design de l'évaluation du DrugLog [®] dans l'unité de réanimation néonatale.	49
Figure 8 - Tracé spécifique d'un échantillon correspondant à une solution de citrate de caféine à la concentration de 7,8 mg/mL (en vert) et tracés spécifiques moyens correspondant aux 5 niveaux de calibration du citrate de caféine dilué dans du glucose 5% enregistrés dans le DrugLog [®] (en bleu et rouge).	60
Figure 9 - Tracé spécifique du glucose 5% (en vert) et tracés spécifiques moyens correspondant aux 5 niveaux de calibration de la noradrénaline diluée dans du glucose 5% enregistrés dans le DrugLog [®] (en bleu et rouge).	61
Figure 10 - Tracé spécifique d'une solution de noradrénaline diluée à concentration 0,083 mg/mL (en vert) et tracés spécifiques moyens correspondant aux 5 niveaux de calibration de la noradrénaline diluée dans du glucose 5% (en bleu et rouge).	62
Figure 11 - A - Diagramme Quantile-Quantile. B - Diagramme des résidus en fonction des valeurs ajustées.	65
Figure 12 - Représentation des valeurs absolues des erreurs quantitatives de préparation sous forme de boxplot regroupés par « Spécialité ».	66
Figure 13 - Diagramme d'Ishikawa représentant les points de réflexion nécessaires à la mise en place d'un DrugLog [®] pour identifier les erreurs médicamenteuses <i>a priori</i> dans une unité de réanimation néonatale.	78

Table des tableaux

Tableau 1 - Exemple illustrant la différence entre erreur latente, potentielle ou avérée.	24
Tableau 2 - Plan d'expérience conduit pour chaque calibration de gamme.	45
Tableau 3 - Plan d'expérience conduit pour chaque contrôle qualité situé entre deux niveaux de calibration.	46
Tableau 4 - Plan d'expérience de l'analyse de covariance à deux facteurs.	51
Tableau 5 - Liste des quinze spécialités commerciales répondant aux critères d'inclusion dans l'étude.	53
Tableau 6 - Liste des lots de spécialités commerciales utilisés lors des étapes de calibration et de validation.	55
Tableau 7 - Résultats de l'étape de validation de la méthode pour les onze spécialités commerciales calibrées.	57
Tableau 8 - Résultats de l'identification des solutions médicamenteuses injectables par le DrugLog® à partir du module « Identifier ».	59
Tableau 9 - Représentation des proportions d'analyses présentant des valeurs absolues d'erreurs quantitatives de préparation acceptables, présentant un $ EQP \leq 20\%$, par groupe de « Spécialité » et de « Concentration attendue ».	63
Tableau 10 - Résultats de l'ANOVA à deux facteurs emboîtés (logarithme népérien de la valeur absolue de l'erreur quantitative de préparation ~ facteur « Concentration attendue » emboîté dans facteur « Spécialité »).	64

Table des annexes

Annexe 1 - Structure chimique en deux dimensions des principes actifs contenus dans les spécialités commerciales sélectionnées pour l'étude.	85
Annexe 2 - Liste des excipients contenus dans les spécialités commerciales d'intérêt.	86
Annexe 3 - Résultats des paramètres de calibration pour les spécialités commerciales ayant répondu aux critères de linéarité, de précision et de justesse.	88
Annexe 4 - Résultats des paramètres de calibration pour les spécialités commerciales ne répondant pas aux critères de linéarité, de précision et de justesse.	89
Annexe 5 - Prescriptions générées dans l'étude clinique et utilisées comme mode opératoire par l'équipe d'IDE/IDE puéricultrice de l'unité de réanimation néonatale pour la préparation des solutions injectables.	90

Liste des abréviations

AFSSAPS	Agence Française de Sécurité Sanitaire et des Produits de Santé
ANOVA	<i>ANalysis Of Variance</i>
CHU	Centre Hospitalier Universitaire
CIVAS	<i>Centralized IntraVenous Additive Services</i>
EIG	Évènement Indésirable Grave
EIM	Évènement Indésirable Médicamenteux
EM	Erreur Médicamenteuse
ENEIS	Enquête Nationale sur les Evènements Indésirables liées aux Soins
EPP	Évaluation des Pratiques Professionnelles
EPPI	Eau Pour Préparation Injectable
ER	Erreur Relative
EQP	Erreur Quantitative de Préparation
G5%	Glucose 5%
GERPAC	Groupe d'Évaluation et de Recherche sur la Protection en Atmosphère Contrôlée
HAS	Haute Autorité de Santé
HPLC	<i>High Performance Liquid Chromatography</i>
HSHC	Hémisuccinate d'hydrocortisone
IDE	Infirmier/Infirmière diplômé(e) d'État
LD	Limite de Détection
LQ	Limite de Quantification
NC	Niveau Critique
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
PUI	Pharmacie à Usage Intérieur
RCP	Résumé des Caractéristiques du Produit
SFPC	Société Française de Pharmacie Clinique
UV	Ultraviolet

I. Introduction

La prise en charge de la plupart des nouveau-nés hospitalisés en service de réanimation nécessite l'initiation de thérapeutiques injectables^[1]. Cependant, les formes injectables commercialisées sont rarement adaptées à un usage chez le nouveau-né et leur utilisation nécessite une étape de préparation extemporanée dans le service^[2]. La gestion des erreurs médicamenteuses (EM) liées à l'étape de préparation extemporanée des médicaments injectables en néonatalogie est un enjeu majeur de sécurisation des soins^[3].

1. Les erreurs médicamenteuses en réanimation néonatale

a) Définition d'une erreur médicamenteuse

L'EM présente de nombreuses définitions.

L'institution *National Coordinating Council for Medication Error and Prevention* fondée par la *United States Pharmacopeia Convention* en 1995 a approuvé la définition suivante : « une erreur médicamenteuse est un événement évitable qui pourrait causer ou entraîner l'utilisation inappropriée d'un médicament ou à un préjudice au patient alors que le médicament est sous le contrôle d'un professionnel de santé, un patient ou un consommateur. Les incidents médicamenteux peuvent être liés à la pratique professionnelle, aux médicaments, aux procédures et aux systèmes incluant la prescription, la communication de l'ordonnance, l'étiquetage, l'emballage et la nomenclature du produit, la préparation, la délivrance, la distribution, l'administration, l'enseignement, la surveillance et l'usage »^[4].

En France, la Société Française de Pharmacie Clinique (SFPC) a suggéré en 2006 une définition dans la première édition du Dictionnaire français de l'EM : « L'erreur médicamenteuse est un écart par rapport à ce qui aurait dû être fait au cours de la prise en charge thérapeutique médicamenteuse du patient. L'erreur médicamenteuse est l'omission ou la réalisation non intentionnelle d'un acte relatif à un médicament, qui peut être à l'origine d'un risque ou d'un événement indésirable pour le patient. Par définition, l'erreur médicamenteuse est évitable car elle manifeste ce qui aurait dû être fait et qui ne l'a pas été au cours de la prise en charge thérapeutique médicamenteuse d'un patient »^[5].

Dans le rapport de 2009 portant sur le bilan du Guichet des erreurs médicamenteuses, mis en place en 2005, l'Agence Française de Sécurité Sanitaire et

des Produits de Santé (AFSSAPS) a proposé une définition simplifiée « Dans le domaine de la santé, l'erreur médicamenteuse est l'omission ou la réalisation non intentionnelle d'un acte survenu au cours du processus de soins impliquant un médicament, qui peut être à l'origine d'un risque ou d'un événement indésirable pour le patient »^[6].

Par la suite, la notion d'EM a été introduite dans le Code de la Santé Publique, par application du décret n°2012-1244 du 8 novembre 2012. Ce décret apporte une dimension réglementaire à l'EM, la définissant comme suit : « une erreur non intentionnelle d'un professionnel de santé, d'un patient ou d'un tiers, selon le cas, survenue au cours du processus de soin impliquant un médicament ou un produit de santé mentionné à l'article R. 5121-150, notamment lors de la prescription, de la dispensation ou de l'administration »^[7].

Ces définitions ont en commun le caractère évitable d'un acte non intentionnel préjudiciable à la santé du patient, impliquant un médicament et pouvant survenir à toute étape du circuit des produits de santé.

Dans les unités de soins, le circuit des produits de santé comporte 4 étapes : la prescription, la dispensation, l'administration, la réévaluation. Ces étapes impliquent l'équipe médicale (médecin, internes et externes), l'équipe pharmaceutique (pharmacien, préparateur, internes et externes), l'équipe paramédicale ou soignante (cadre de santé, infirmier diplômé d'Etat (IDE), IDE puéricultrice, aide-soignant). L'EM peut survenir à chacune de ces étapes (Figure 1).

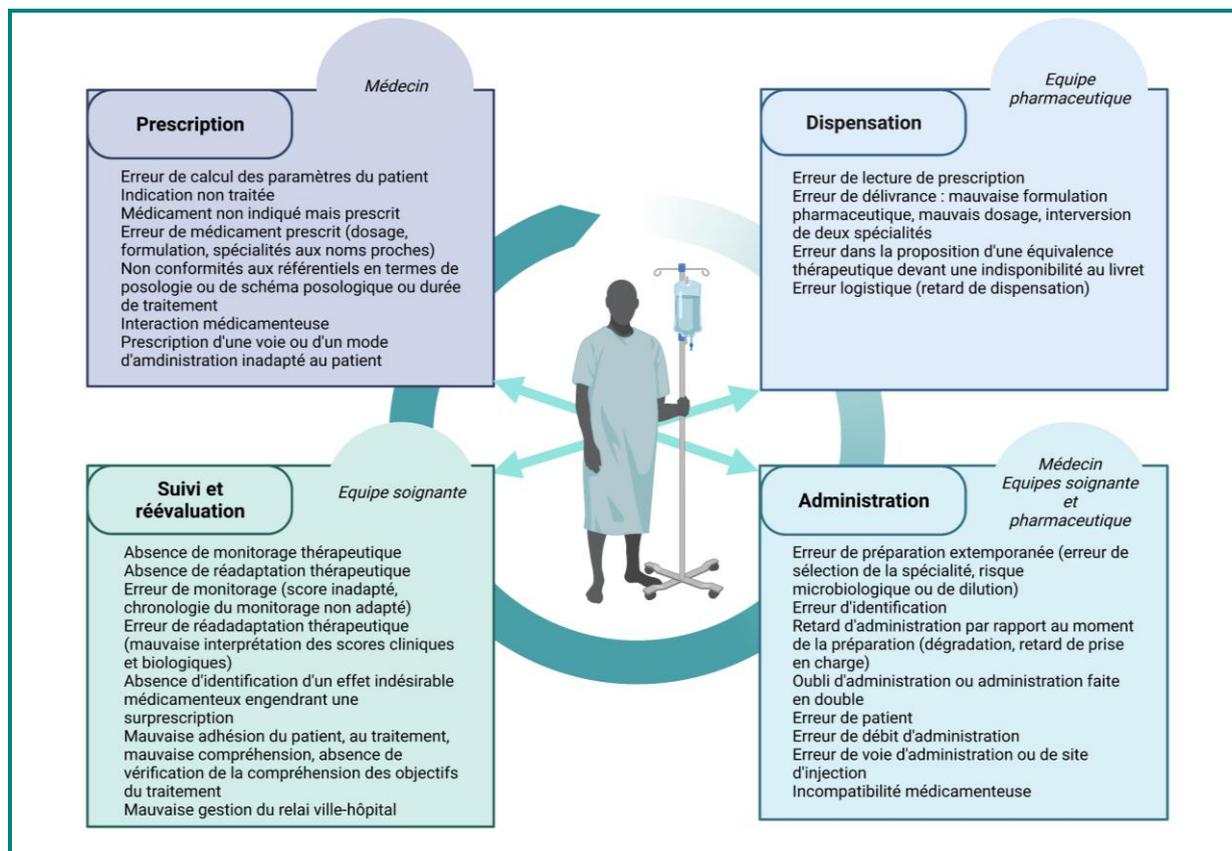


Figure 1 - Synthèse des étapes et des erreurs reconnues à chaque étape pouvant survenir sur le circuit des produits de santé dans les unités de soins.

On distingue plusieurs niveaux d'EM :

- L'erreur latente ou risque d'erreur se caractérise par une observation témoignant d'un danger pour le patient. Dans cette définition, le risque d'erreur représente le danger : c'est un événement, auquel nous pouvons être exposés, aux conséquences négatives définies par leur probabilité et leur gravité ;
- L'erreur potentielle est une erreur interceptée avant l'administration du produit au patient ;
- L'erreur avérée est une erreur qui a eu lieu, c'est-à-dire qu'elle résulte de l'administration au patient d'un médicament erroné, d'une dose incorrecte, d'une voie d'administration inadaptée ou d'un schéma thérapeutique corrigible.

Les exemples de ces niveaux d'erreur sont représentés dans le Tableau 1.

Tableau 1 - Exemple illustrant la différence entre erreur latente, potentielle ou avérée

Type d'erreur	Exemple
Erreur latente	Observation du risque de confusion entre : <ul style="list-style-type: none">• le sildénafil gélule dosé à 1 mg par gélule[®] et dont le contenu était destiné à être dissout dans 1 mL d'eau : préparation extemporanée à 1 mg/mL,• le Revatio[®] à 10 mg/mL, sans administration effectuée et identification de patient.
Erreur potentielle	Le flacon de Revatio [®] 10 mg/mL a été délivré pour un patient donné et l'erreur a été interceptée par l'IDE avant l'administration.
Erreur avérée	1 mL de Revatio [®] 10 mg/mL a été administré au nouveau-né au lieu de la gélule dosée à 1 mg.

Parmi les évènements indésirables liés aux soins, certains sont associés aux médicaments et sont appelés évènements indésirables médicamenteux. Un évènement indésirable est défini comme « grave » (EIG) s'il est susceptible d'entraîner une hospitalisation, une prolongation d'hospitalisation d'au moins un jour, un handicap ou une incapacité à la fin de l'hospitalisation, ou encore s'il est associé à une menace vitale ou à un décès.

Il est nécessaire de différencier une EM d'un évènement indésirable médicamenteux. Un évènement indésirable médicamenteux (EIM) est un évènement impliquant un médicament qui peut être évitable ou non. Parmi les EIM, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) distingue les « effets secondaires » des « effets indésirables médicamenteux »^[8].

Les « effets secondaires » sont définis comme des effets connus du médicament, autres que l'effet principalement recherché, en lien avec les propriétés pharmacologiques du médicament.

Les « effets indésirables médicamenteux » comprennent toute réponse nocive et non voulue à un médicament. Cette définition de l'OMS inclut les dommages considérés comme provoqués par le médicament mais exclut les dommages liés aux médicaments consécutifs à une erreur, à l'inverse de certains auteurs^[9]. Une vigilance doit donc être portée sur la définition des termes utilisés.

Par exemple, le diagramme de Venn présenté en Figure 2 illustre la relation entre les évènements indésirables, les effets indésirables et les erreurs

médicamenteuses selon Aronson et *al.*^[9]. Dans cette représentation, l'EIM inclut les EM.

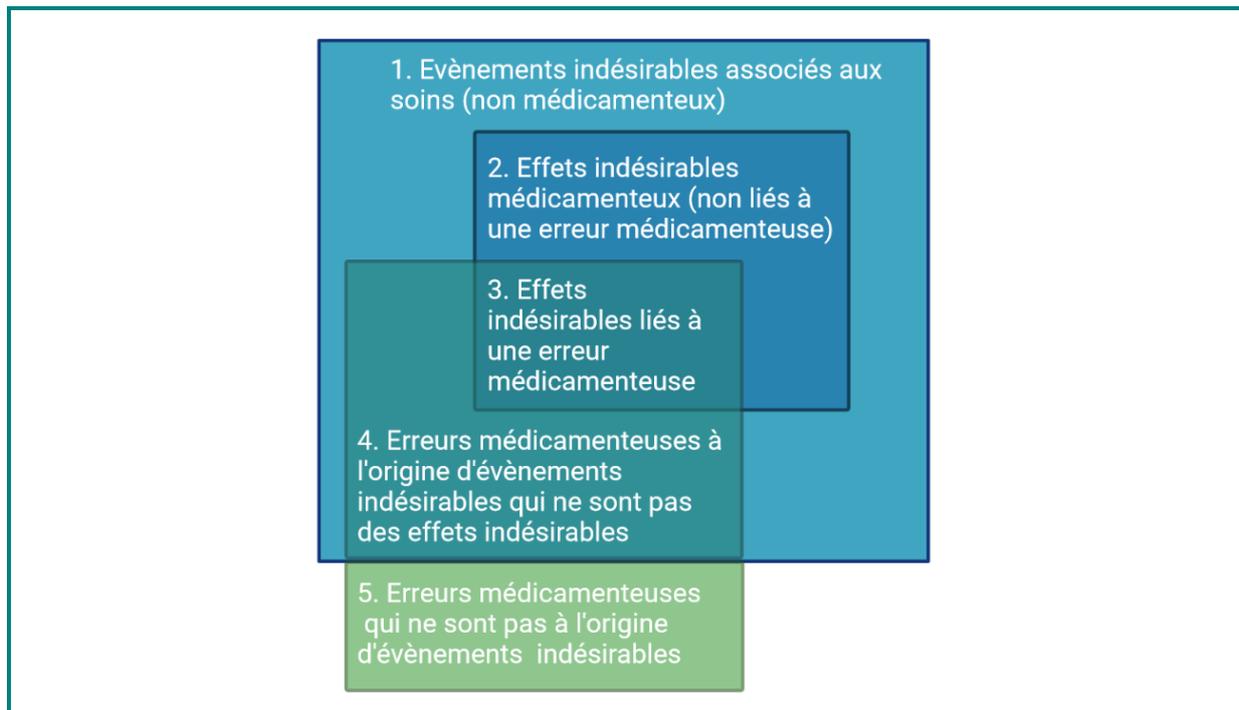


Figure 2 - Diagramme de Venn, montrant la relation entre les événements indésirables, les effets indésirables et les erreurs médicamenteuses (la taille des formes ne reflète pas les fréquences relatives des événements illustrés) selon Aronson *et al.* ^[9], traduit par S.Gilliot.

b) La culture des erreurs médicamenteuses

Quelques grandes études multicentriques ont conduit à l'élaboration et la mise en place de programmes institutionnels visant à limiter les erreurs médicamenteuses dans les services de soins^[10-13].

Aux États-Unis, en 1991, une large étude appelée la *Harvard Medical Practice Study* a été conduite sur 51 hôpitaux situés dans l'Etat de New-York avec pour objectif l'évaluation du risque iatrogène en milieu hospitalier. Elle a porté sur l'analyse rétrospective d'un échantillon de 30 121 dossiers médicaux sélectionnés de manière aléatoire. Elle a porté sur l'analyse des EIM incluant les EM. Les résultats de cette étude ont montré que 27,6% des EIM étaient des EM^[11]. La même année, le recueil fut complété à 30 195 dossiers médicaux. L'analyse de ce recueil complété a mis en lumière qu'un EIM survenait chez 19,4% des patients au cours d'une hospitalisation dont 17,7% étaient des EM^[12]. Enfin, une étude post-hoc portant sur les évènements

indésirables associés aux EM permis d'extrapoler les résultats et de conclure à la survenue de 0,3 EM par patient et par jour^[13].

En France, deux enquêtes nationales sur les évènements indésirables liés aux soins (ENEIS 1 et 2), menées en 2004 et 2009 respectivement, ont mis en évidence l'importance de la place des EIG liés aux médicaments dans différents services de soins^[10]. Dans ces deux études, la proportion des services de pédiatrie était de 5% (7/143). D'après les résultats d'ENEIS 1 et 2, en prenant en compte tous les services de médecine inclus dans les deux études, 34,8% et 37,2% des EIG liés aux médicaments étaient évitables et étaient donc liés à des EM.

Plusieurs études ont exploré la part des EM en néonatalogie ; certaines ont été conduites spécifiquement dans ces services, d'autres ont évalué les EM dans une sous-population de leur cohorte principale.

Dans les années 1990, une étude prospective canadienne conduite sur deux ans dans un centre de réanimation néonatale a montré que le risque relatif de survenue d'une EM était de 13,4 par 1000 jours-patients^[14]. La même année, les résultats d'une étude prospective américaine monocentrique conduite pendant quatre ans dans un service de pédiatrie et de néonatalogie ont mis en évidence la survenue d'au moins une EM pour 14,7% des admissions^[15].

En 2001, une étude portant sur l'épidémiologie des EM chez les enfants hospitalisés dans deux centres hospitaliers américains (neuf services de soins) sur une période de trente-six jours a rapporté un taux d'EM de 5,5 pour 100 prescriptions effectuées en réanimation néonatale^[3]. Parmi les patients inclus dans cette étude, 16% étaient des nouveau-nés. Si la fréquence de survenue d'une EM était plus faible dans la population néonatale de cette étude (62 EM par 100 admissions chez les nouveau-nés contre 86 EM par 100 admissions chez les adultes), le taux d'EIM était plus important en néonatalogie (20 EIM potentiels par 100 admissions chez les nouveau-nés de l'étude contre 14 EIM potentiels chez les adultes pour 100 admissions). Devant la fréquence importante d'EIM potentiels rapportés chez les nouveau-nés, une sous-étude a eu pour objectif la comparaison des 54 dossiers de nouveau-nés hospitalisés en réanimation aux dossiers de 129 nouveau-nés hospitalisés dans d'autres services. Les résultats montrèrent un risque d'EM et d'EIM potentiels significativement plus élevé dans le groupe de nouveau-nés hospitalisés en réanimation néonatale (46 et 91

EM par 100 admissions respectivement, 9 et 50 EIM par 100 admissions respectivement, $p < 0,001$).

En 2004, une équipe britannique prospective conduite sur un an dans un service de réanimation néonatale, rapporta la survenue de 24,1 EM par 1000 jours d'activité en néonatalogie^[16]. La même année, l'analyse par sous-groupe d'âge du premier recueil de la *Harvard Medical Practice Study*^[11] a permis d'apprécier la répartition de la population étudiée par âge et service de soins. Parmi les dossiers étudiés ($n = 30\ 121$), 12% ($n = 3\ 595$) étaient des dossiers médicaux de nouveau-nés. Les résultats de cette analyse post-hoc révélèrent une incidence d'EM de 7,1% chez les nouveau-nés, significativement plus importante que dans les autres tranches d'âges ($p < 0,01$). D'après cette analyse post-hoc, les EM représentent 25,8% des événements indésirables liés aux soins survenus en néonatalogie^[17].

En 2009, une étude prospective marocaine fut menée pendant deux mois dans différents services de soins intensifs et de réanimation ($n=516$), dont un service de réanimation néonatale ($n=114$). Les résultats montrèrent une incidence d'EM de 4 par 1000 patients-jour en néonatalogie^[18].

En 2019, une étude prospective iranienne conduite sur trois mois a eu pour objectif de déterminer le type et la fréquence des erreurs médicamenteuses survenues dans les étapes de préparation et d'administration dans deux services de réanimation néonatale ($n=155$)^[19]. Les résultats a révélé un nombre d'EM de $3,28 \pm 5,49$ par patient. Au moins une EM a été recueillie chez 74,8% des patients de la cohorte. La longueur d'hospitalisation et le faible poids des nouveau-nés ont été identifiés comme étant des facteurs de risque de survenue d'EM ($p < 0,001$).

Au regard de ces éléments, il est difficile d'apprécier le risque de survenue des EM en néonatalogie car la fréquence des EM rapportées varie fortement en fonction des études. Ces variations sont probablement liées aux divergences méthodologiques des études en termes de définition de l'EM, de la méthode de recueil des erreurs et des variables observées (nombre d'EM par patient, incidence d'EM par 1000 jours, nombre d'EM par 100 admissions, etc.)^[20].

En analysant les facteurs de risque de survenue d'EM, les auteurs ont mis en évidence que les étapes d'administration^[14,15] et de prescription^[3,16] sont les étapes du circuit des produits de santé les plus exposées au risque de survenue d'EM. En mai 2013, la Haute Autorité de Santé (HAS) qualifia l'étape d'administration comme étant l'étape la plus sensible du circuit du médicament^[21] en raison de la rareté des moyens

de détection des EM disponibles à cette étape et de la difficulté rencontrée pour les mettre en œuvre. Par ailleurs, il s'agit de la dernière étape qui permet de déceler et d'éviter la survenue d'une EM.

Enfin, parmi les facteurs favorables à la survenue des EM, la voie injectable semble exposer à un risque d'EM plus important que les autres voies d'administration^[3,19].

La préparation des médicaments injectables apparaît donc comme un levier majeur de la sécurisation des soins en réanimation néonatale, service qui rencontre une fréquence d'EM importante^[11] et un risque d'EIM plus élevé que les autres services de soins^[3].

2. Les outils permettant la sécurisation de l'étape de préparation de médicaments injectables dans les services de réanimation néonatale

a) Les points clés de la préparation extemporanée d'un médicament injectable.

La préparation extemporanée des médicaments en solution injectable dans les services de soins est soumise aux recommandations de la HAS^[21]. Les préconisations portent entre autres sur le respect des règles d'hygiène pour permettre une préparation aseptique, l'étiquetage correct des préparations, l'absence de toute interruption de tâches au cours de la préparation et la mise à disposition des protocoles thérapeutiques médicamenteux ciblant les modalités de préparation et d'administration des médicaments.

b) Les spécificités de la néonatalogie.

L'adaptation posologique au nouveau-né requiert souvent de multiples manipulations des formes injectables. Les doses prescrites étant classiquement plus faibles que celles prescrites chez un adulte, la plupart des médicaments injectables utilisés chez les nouveau-nés requièrent une ou plusieurs étape(s) de dilution. Ces dernières sont pourvoyeuses de risques de sous- et sur- dosages médicamenteux et de rupture d'asepsie avec contamination de la solution médicamenteuse. Les erreurs de calculs sont également possibles dans les unités de soins n'appliquant pas la règle

des concentrations standardisées, ne disposant pas de protocole de préparation et/ou ne disposant pas de logiciel d'aide à la prescription calculant les dilutions à effectuer^[22,23]. Il existe à ce jour peu de médicaments injectables prêts-à-l'emploi commercialisés spécifiquement pour la population néonatale^[24]. Par ailleurs, le fait de travailler avec de faibles volumes de perfusion est un facteur de risque de survenue des erreurs de dosage supplémentaire^[22,25,26]. Une imprécision dans la lecture d'un volume entraînera des conséquences importantes. Les posologies étant faibles et ajustées au poids du nouveau-né, les conséquences cliniques en seront d'autant plus graves. Enfin, les services de réanimation néonatale accueillent des nouveau-nés nés prématurément, dont les organes ne sont pas arrivés à maturation au cours de la grossesse et qui sont à risque d'un défaut de clairance médicamenteuse favorisant le surdosage médicamenteux en cas d'erreur de précision.

c) L'état des connaissances concernant la détection des erreurs médicamenteuses survenues au cours de l'étape de préparation extemporanée des médicaments injectables en néonatalogie.

Dans la littérature, la détection de la fréquence et la gravité des EM dans les services de réanimation néonatale repose sur deux méthodologies d'évaluation des pratiques professionnelles : l'audit basé sur l'observation des étapes de préparation extemporanée dans un service de néonatalogie et l'audit basé sur la quantification de l'écart entre la concentration attendue et la concentration effective des solutions médicamenteuses injectables destinées à être administrées aux nouveau-nés.

i. Les audits reposant sur l'observation des pratiques de préparation extemporanée des médicaments injectables en néonatalogie

En 2017, une évaluation des pratiques professionnelles (EPP) a été menée par une équipe de pharmacie française sur cinquante IDE puéricultrices. Les deux axes d'améliorations identifiés au cours de ce travail ont été la prise en compte du volume mort de médicament dans les aiguilles et l'embase des seringues, ainsi que l'identification correcte par étiquetage des seringues du médicament administré^[27].

En 2018, une étude espagnole a mis en évidence, par analyse rétrospective de vidéos réalisées par huit services de soins, plusieurs erreurs de préparation de solutions médicamenteuses injectables : l'absence de changement de seringues entre le prélèvement du diluant et de la spécialité commerciale, l'absence de vérification des

volumes lorsque le volume de la spécialité commerciale contenu dans le conditionnement était prélevé en totalité, la mauvaise adéquation entre la seringue choisie et le volume à prélever et l'absence d'homogénéisation^[28].

Ces travaux ont porté sur l'observation des pratiques mais n'ont pas évalué les conséquences des erreurs de préparation relevées sur la précision quantitative de la concentration des spécialités en solution.

ii. Les audits reposant sur la mesure des concentrations des médicaments injectables obtenus par préparation extemporanée en néonatalogie

En 2012, une étude espagnole monocentrique prospective observationnelle réalisée sur vingt-quatre jours non consécutifs dans un service de réanimation néonatale a mis en évidence des erreurs de calcul de dose dans 4,6% des échantillons et des erreurs de précision dans près de 40% des échantillons de tobramycine et vancomycine préparés à une concentration fixe et dont les reliquats ont été recueillis après leurs administrations chez des nouveau-nés^[22]. Les erreurs rapportées n'ont pas été à l'origine d'évènements indésirables cliniquement décelables mais ces résultats ont mis en évidence une source importante de complications potentielles.

Quatre ans plus tard, la même équipe a répété l'expérience dans dix unités de soins intensifs de néonatalogie. La précision des concentrations était évaluée sur des seringues de vancomycine, gentamycine, phénobarbital et caféine. Les seringues étaient préparées selon les pratiques courantes par les IDE et IDE puéricultrices dans les services de soins concernés par l'étude. Les échantillons étaient ensuite congelés et analysés dans un laboratoire de toxicologie par immuno-essai^[29]. Les résultats ont montré des erreurs de précision pour 54,7% des échantillons préparés par le service.

La fréquence importante de survenue (1) d'erreurs de manipulation objectivées par des audits d'une part, et (2) d'erreurs de précision objectivées par des dosages d'autre part, a conduit les équipes médicales et pharmaceutiques à développer des stratégies de sécurisation de cette étape.

d) Les outils visant à sécuriser l'étape de préparation extemporanée des médicaments injectables en néonatalogie.

Dans certains centres, la sécurisation de l'étape de préparation des médicaments injectables a reposé sur la formation et l'évaluation des équipes. La formation a consisté en l'association d'une présentation théorique et d'une mise en pratique^[30,31]. Elle a permis une diminution de l'incidence des erreurs identifiées par une EPP de 54,7 à 23%^[30] et de 49 à 31%^[31] dans les services concernés.

En 2005, une équipe américaine a combiné trois stratégies pour limiter ses EM : la standardisation des concentrations, l'utilisation de pousse-seringues et la modification des étiquettes d'identification des seringues^[32]. Le critère étudié était le taux d'EM par médicament administré par perfusion continue. Leurs résultats ont révélé une diminution des EM de 3,5 à 1,4 EM par 1000 doses de médicament sur les perfusions continues réalisées dans le service de soins intensifs de néonatalogie.

En 2010, un article a rapporté les résultats d'une évaluation des modes de défaillance conduite dans les services de réanimation néonatale et pédiatrique des hôpitaux de Genève 2010^[33]. Au cours de ce projet, le groupe de travail multidisciplinaire a déterminé 31 défaillances portant sur les 5 étapes identifiées du circuit du médicament à l'hôpital (Figure 3).

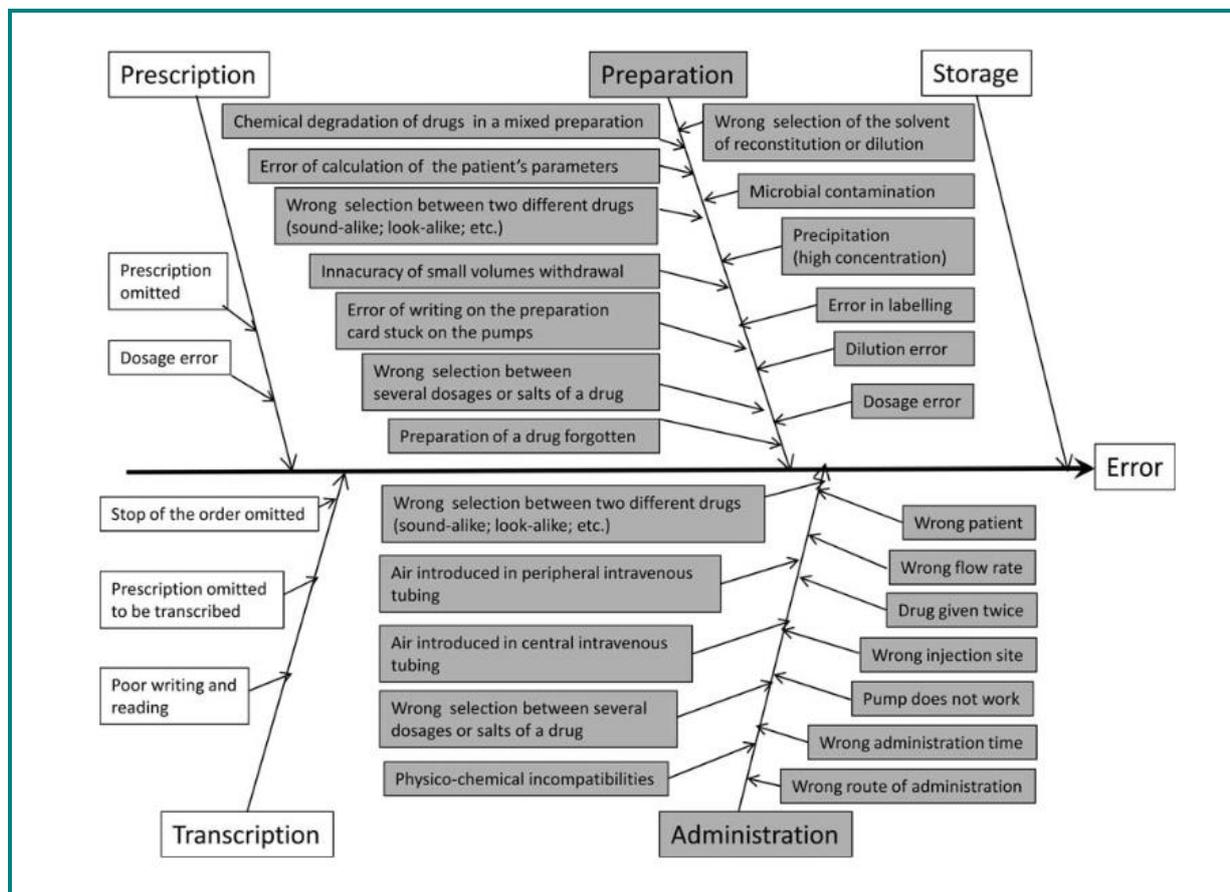


Figure 3 - Diagramme d'Ishikawa représentant les étapes du circuit du médicament et leurs modes de défaillance associés, extrait de l'article de De Giorgi *et al.*, 2010 [33].

Les modes de défaillance identifiés pour les étapes de préparation et d'administration étaient les plus nombreux (n=13 et n=12, respectivement). Parmi les modes de défaillance identifiés à l'étape de préparation, on retrouve le risque d'interversion entre deux spécialités commerciales ou entre deux formes ou sels différent(e)s d'une même spécialité commerciale, l'imprécision du prélèvement de faibles volumes, la mauvaise sélection du solvant de reconstitution et/ou de dilution, l'erreur de dilution et l'erreur de concentration du médicament en solution (Figure 3). Parmi les outils retenus pour résoudre ces défaillances, la mise en place d'un pharmacien clinicien, d'une double vérification de la préparation des seringues par l'équipe paramédicale et d'une centralisation des préparations par la pharmacie à usage intérieure (PUI) de seringues prêtes-à-l'emploi ont été évaluées comme les stratégies les plus rentables d'un point de vue médico-économique.

D'un point de vue institutionnel, l'*Institute for Safe Medication Practices* et la HAS préconisent la standardisation des doses et l'automatisation de la production des médicaments à haut risque, afin de réduire les risques d'EM^[21,34]. A cet effet, la centralisation des préparations injectables au sein d'unités centralisées de

reconstitution des injectables (*Central Intravenous Additive Services*, CIVAS) se développe dans de nombreux centres hospitaliers^[35]. Cette unité désigne un service de la pharmacie qui fournit aux soignants des médicaments injectables prêts-à-l'emploi. Les CIVAS permettent de s'affranchir du risque d'erreur lié à l'étape de préparation extemporanée dans les services de soins et assurent la conformité des solutions ainsi reconstituées aux Bonnes Pratiques de Préparation en termes de stérilité, de comptage particulière, d'apyrogénicité, de stabilité physico-chimique et microbiologique. La préparation par campagne permet une optimisation de la gestion des reliquats et, par conséquent, une consommation moindre de spécialités commerciales que celle nécessitée par la préparation non centralisée en service de soins, tout en maîtrisant le risque microbiologique. La centralisation des préparations au sein des PUI est une stratégie très efficace mais requiert des exigences organisationnelles non négligeables. La mise en place d'une CIVAS dans un service de soins nécessite un état des lieux préalable sur l'utilisation de médicaments injectables dans le service de soins concerné et la définition de dilutions « standard ». Elle nécessite la détermination d'un conditionnement de présentation adapté, la réalisation de l'étude de stabilité du produit dans les conditions de conditionnement et de stockage cohérentes avec celles en vigueur dans le service et la détermination d'un rythme de production. Ainsi, la mise en place d'une CIVAS est chronophage, mobilise des ressources humaines importantes et nécessite une bonne communication entre les services de soins et la pharmacie pour éviter les retards de prise en charge. Les procédures de gestion des stocks à péremptions plus courtes que les spécialités commerciales auxquelles sont habitués les services de soins doivent être élaborées, validées et appliquées.

En 2013, une étude britannique compara la précision des concentrations en morphine dans les solutions médicamenteuses injectables prêtes à l'administration préparées dans le service de réanimation néonatale, ou, centralisées dans la PUI de l'établissement (n=214; seringues préparées par le service, n=99 ; seringues préparées par la pharmacie, n=115)^[25]. Les reliquats des solutions de morphine administrées aux nouveau-nés ont été dosés. Parmi elles, 19,2% de celles préparées par l'équipe paramédicale dans le service et 7,8% de celles préparées par la PUI étaient en dehors des limites requises par la Pharmacopée Anglaise (+/-7,5% de la valeur attendue). Par ailleurs, une déviation de plus de 20% a été mise en évidence dans le groupe des solutions préparées par le service ; d'après ces résultats la précision était plus importante pour les seringues préparées par la PUI mais les écarts

étaient tout de même présents en quantité non négligeable. Un dernier point concernant les CIVAS est la possibilité de leur robotisation qui permet une production automatisable, rapide, une facilitation du stockage, une minimisation des campagnes de production et une sécurité maximale de la préparation des solutions injectables. Cette technologie permet de s'affranchir ainsi de l'erreur humaine liée à la préparation manuelle des seringues. A ce jour, il n'y a pas de publication sur l'impact de l'acquisition d'un robot dans une CIVAS sur la diminution des EM en néonatalogie.

En 2014, une étude a été conduite dans l'unité de réanimation du CHU de Lille pour déterminer la variabilité des concentrations de vancomycine dans les seringues préparées par l'équipe de soins. La proposition d'un protocole de préparation des seringues de vancomycine a permis la diminution de la variabilité des concentrations mesurées par chromatographie liquide haute performance (HPLC) couplée à un spectrophotomètre UV-visible^[36].

Un article récent a également évalué la préparation des solutions médicamenteuses injectables par un automate détenu par le service de réanimation^[37]. Cet article a étudié les avantages d'une préparation par un automate, l'automate I.V. Station® (Omniceil) par rapport à une préparation manuelle des solutions injectables. Cette étude monocentrique prospective a sélectionné 10 spécialités commerciales, choisies selon leur fréquence d'administration dans le centre menant l'étude. L'objectif primaire portait sur la comparaison de la précision des seringues préparées manuellement et automatiquement à partir de prescriptions hypothétiques pour un nouveau-né de 1 kg. Les résultats ont mis en évidence la capacité de l'automate à réduire des erreurs de préparation et à optimiser la gestion des reliquats. Les résultats concernant les différences de coût par préparation entre la préparation manuelle ou automatique sont en faveur de la station à partir du moment où la préparation était réalisée par campagne. Cette organisation implique des exigences organisationnelles similaires à une CIVAS mais diffère par le rendement bien moindre que celui obtenu par une CIVAS qui offre l'approvisionnement de l'ensemble des services de l'hôpital auxquels elle est rattachée.

En conclusion, plusieurs stratégies peuvent être envisagées pour maîtriser le risque d'EM lié à l'étape de préparation extemporanée des médicaments injectables en service de néonatalogie : la formation des équipes, la standardisation des concentrations, la protocolisation des préparations, l'automatisation de l'étiquetage, la présence de pharmaciens cliniciens, la centralisation des préparations, l'automatisation des préparations. Aucune stratégie ne permet actuellement de

garantir la précision quantitative des solutions médicamenteuses injectables sans modifier fondamentalement l'organisation du circuit du médicament dans le service. Les programmes de formation ont montré leur limite au travers de la persistance d'un taux d'erreur résiduel d'erreur important. Par ailleurs, cette stratégie nécessite d'effectuer une vérification régulière de l'état des connaissances pour maintenir le niveau de vigilance de l'équipe paramédicale. La nécessité de mettre en place des outils destinés à sécuriser la préparation des solutions médicamenteuses injectables est illustrée par le critère 2.3-04 de la certification des établissements de santé pour la qualité des soins, qui mentionne qu'il doit exister des modalités de contrôle spécifiques et renforcées pour des médicaments à risque identifiés par l'établissement^[38]. La mise en place d'un contrôle qualité permettant l'identification et le dosage des médicaments injectables préparés extemporanément dans un délai compatible avec la routine du service paraît être une stratégie intéressante pour sécuriser l'étape de préparation des médicaments injectables en réanimation néonatale.

3. Présentation d'un automate d'identification et de quantification des spécialités commerciales en solution injectable

Le DrugLog[®] est un dispositif médical de classe I commercialisé par Pharmacolog (Uppsala, Suède). Il a été mis au point dans le but d'identifier et de quantifier des solutions médicamenteuses injectables en quelques secondes à partir d'une bibliothèque préétablie.

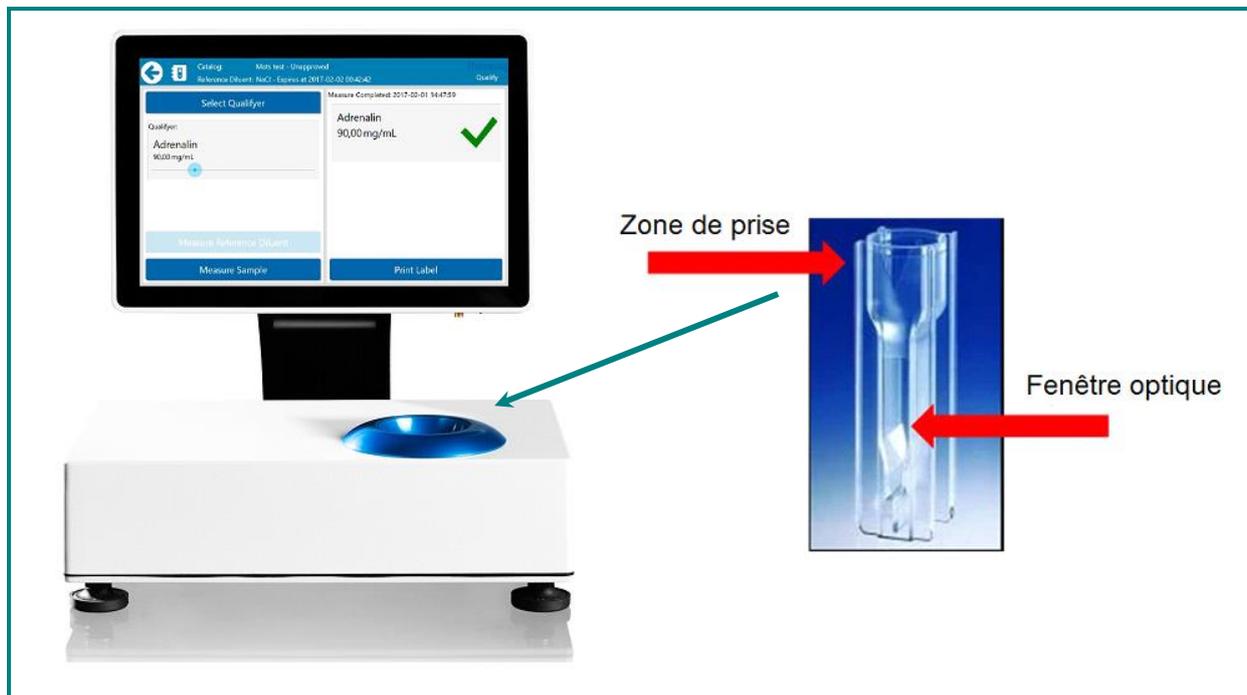


Figure 4 - Le DrugLog® et sa cuvette à usage unique.

Il dispose d'un format compact (28*28*45 cm). Il est composé d'un bloc contenant un spectrophotomètre UV-visible balayant les longueurs d'onde de 200 à 800 nm, d'une unité centrale d'ordinateur et d'une logette destinée à l'installation des cuvettes permettant l'analyse des solutions. Un écran tactile permet de contrôler l'automate à la manière d'un ordinateur classique.

a) Principe de fonctionnement

Le fonctionnement de la méthode d'analyse repose sur l'émission d'un faisceau UV-visible à travers une cuvette à usage unique composée d'un mélange de copolymère d'oléofine cyclique.

La première étape consiste en l'analyse de la matrice de référence qui est le solvant de dilution de la spécialité commerciale (le blanc), puis la solution d'intérêt est placée dans une cuvette à usage unique et l'analyse est lancée. L'intensité du rayonnement UV-visible résiduelle après son passage par la cuvette est analysée par un détecteur et correspond à la réponse primaire.

La solution médicamenteuse est analysée dans sa globalité : le tracé spécifique correspondant à l'absorption du principe actif et des éventuels excipients absorbant sur la gamme de longueur d'onde 200-800nm. L'algorithme du logiciel confronte le signal de la matrice de référence (le blanc) et le signal primaire obtenu après analyse

de l'échantillon et transforme cette association de signaux en un tracé spécifique. Ainsi, pour une solution X contenant une spécialité commerciale à une concentration Y, un tracé spécifique est déterminé par l'automate. Un exemple de calibration contenant 5 niveaux de concentrations est représenté dans la Figure 5.

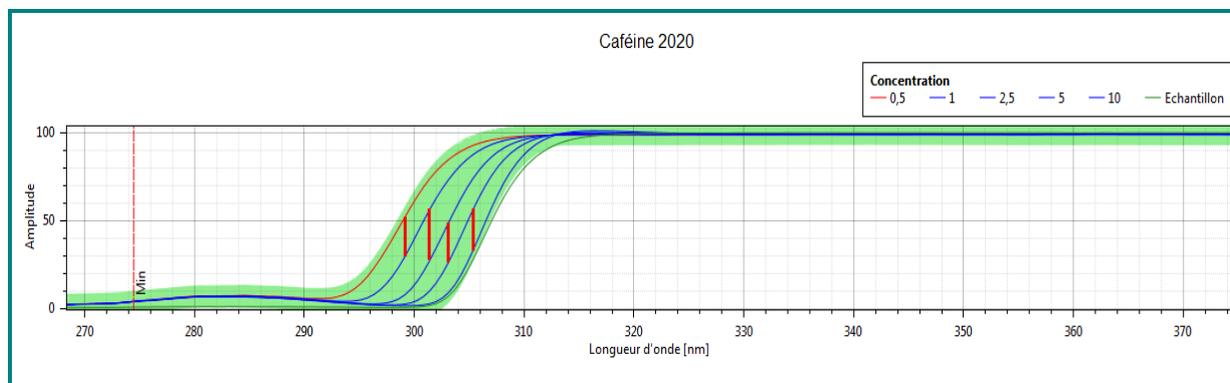


Figure 5 - Représentation de la gamme de calibration d'une solution de caféine pour 5 niveaux de concentrations (0,5 à 10 mg/mL).

L'analyse qualitative se déroule de la manière suivante : l'automate va déterminer la spécialité commerciale détectée en confrontant le tracé spécifique et la banque des données de calibration enregistrée dans l'automate. Les tracés moyens de calibration enregistrés pour un niveau de calibration sont extrapolés. Le tracé extrapolé à partir de la calibration qui a la plus forte similitude avec le tracé spécifique analysé est identifié comme correspondant à la spécialité commerciale en cours d'analyse.

L'analyse quantitative est effectuée après la sélection de la longueur d'onde d'analyse par l'automate. Celle-ci correspond à la longueur d'onde pour laquelle la différence d'amplitude entre les tracés moyens de calibration est maximale. Une fois la longueur d'onde sélectionnée par le logiciel, une équation de droite de calibration est calculée par extrapolation automatique de l'ensemble des tracés de calibration encadrant le tracé spécifique de l'échantillon. La concentration de l'échantillon analysé est calculé à partir de la droite de calibration et rendue par l'automate.

L'analyse quantitative et qualitative est ainsi permise en quelques secondes.

Le schéma représentant les différentes étapes de l'analyse par le DrugLog[®] est représenté en Figure 6.

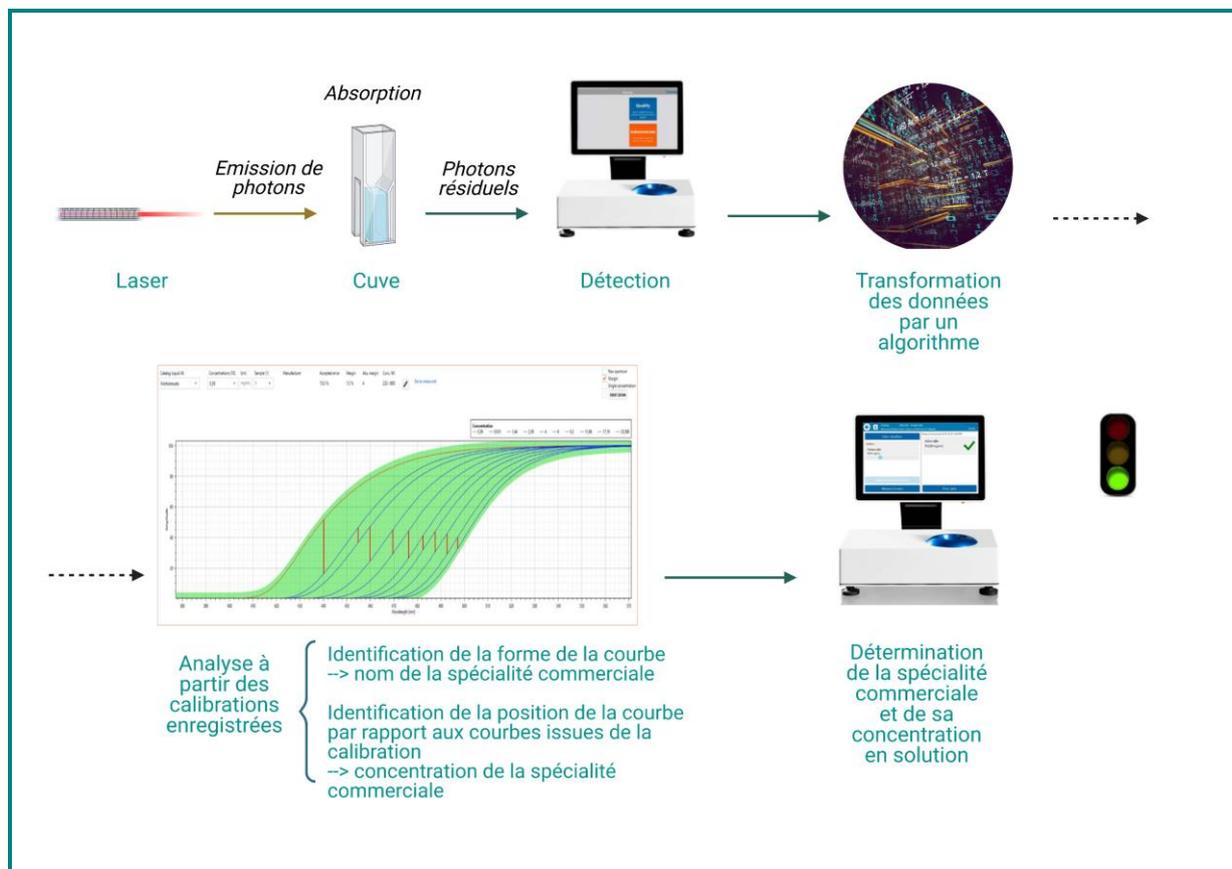


Figure 6 - Schéma résumant le principe de fonctionnement du DrugLog®

b) Expression des résultats par le DrugLog®

Les données enregistrées dans le DrugLog® sont rangées en « catalogue ». Un catalogue contient un ensemble de tracés spécifiques de plusieurs spécialités commerciales données. Quel que soit le module utilisé, chaque analyse se fait systématiquement après sélection du catalogue de travail et les données utilisées par l'algorithme pour l'analyse seront celles enregistrées sur ce catalogue. Il ne pouvait donc y avoir d'identification croisée entre deux spécialités enregistrées dans des catalogues différents.

L'interface du logiciel du DrugLog® version 4.4.2 dispose de 4 modules intitulés « Identifier », « Qualifier », « Calibrer » et « Administrer », dans la version française. La manipulation des données et la visualisation des tracés spécifiques sont effectuées à l'aide du module « Administrer ». Le module « Identifier » permet d'obtenir l'analyse qualitative et quantitative de l'échantillon en un clic. En cas d'identification croisée de plusieurs spécialités, le résultat rendu consistera en l'identification des deux spécialités et de leurs concentrations mesurées. Si la spécialité commerciale n'est pas reconnue par le logiciel, une croix rouge accompagnée de l'indication « Unknown » s'affiche. Le

module « Qualifier » permet de visualiser rapidement la validité qualitative et quantitative de la préparation. Avant d'effectuer l'analyse, il est nécessaire de choisir dans le catalogue, la spécialité et sa concentration attendue. Si l'identification et la quantification sont conformes aux paramètres attendus, un V vert s'affiche. Si la concentration mesurée n'est pas conforme aux limites d'acceptation, un logo « attention » jaune s'affiche, associé à une indication de la concentration mesurée. Si l'identification n'est pas conforme, une croix rouge accompagnée de l'indication « Unknown » s'affiche. Le module « Calibrer » est réservé aux personnes compétentes dans l'entreprise Pharmacolog pour le paramétrage du DrugLog®.

c) Etat des connaissances sur les applications du DrugLog® dans la littérature

Le premier travail portant sur l'évaluation du DrugLog® a été présenté au congrès du Groupe d'Evaluation et de Recherche sur la Protection en Atmosphère Contrôlée (GERPAC) en 2015. Il a porté sur l'évaluation de ce système pour le contrôle qualité des chimiothérapies^[39]. Les résultats ont montré que cet automate permettait une analyse rapide et un contrôle précis des médicaments cytotoxiques préparés à la pharmacie, avec une erreur maximale lors de la validation analytique en dessous de 10% pour dix spécialités commerciales.

En 2018, un second travail portant sur la qualification du DrugLog® comme automate de contrôle d'une unité de préparation de chimiothérapie a été présenté au congrès de l'*European Association of Hospital Pharmacists*^[40]. La calibration de 8 spécialités commerciales a été réalisée puis l'automate a été utilisé pour l'analyse de poches produites en routine. La linéarité était vérifiée pour 7 des 8 gammes de calibration réalisées avec un coefficient de corrélation supérieur à 0,98. L'erreur relative calculée pour les courbes générées au cours de la calibration était inférieure à 12%. Les tests effectués en routine ont mis en évidence une erreur moyenne entre 2 et 22% en fonction des spécialités. Les tests en production ont révélé des biais relatifs moyens allant de 1,86 à 22,14% pour les spécialités testées.

La même année, un travail a porté sur la qualification d'une équipe de préparateurs chargés de la reconstitution des chimiothérapies sur cinq médicaments cytotoxiques. Les auteurs conclurent que le contrôle quantitatif à l'aide du DrugLog® était peu envisageable en raison du choix restreint de spécialités envisageables et des biais analytiques observés lors de l'étude : la polymérisation du glucose 5% entraîne une variabilité du signal en fonction des lots et des poches et modifie les tracés des

spécialités analysées, la variation du volume des poches de diluant entraîne une variabilité des résultats de dosage^[41].

Dernièrement, une équipe allemande a travaillé sur l'évaluation de la robustesse du DrugLog[®] au sein du secteur contrôle de leur PUI^[42]. Les spécialités commerciales étudiées étaient la noradrénaline, le midazolam, l'atropine et la cytarabine. Cette équipe a comparé les coefficients de variations des concentrations de midazolam obtenues avec le DrugLog[®] et avec un spectroscope UV-visible. Les résultats ont montré des résultats corrects avec les deux méthodes.

Une autre application du DrugLog[®] a été récemment évaluée dans un laboratoire de biochimie au cours d'un travail visant au diagnostic rapide des hémorragie subarachnoïdienne par détermination des taux d'oxyhémoglobine et de bilirubine dans le liquide céphalo rachidien des patients à risque^[43]. Les résultats de ce travail publié en 2020 ont permis de conclure à une excellente linéarité et précision du DrugLog[®] dans la calibration pour l'oxyhémoglobine et la bilirubine dans le liquide céphalo rachidien.

L'utilisation du DrugLog[®] en services de soins repose sur une étude non publiée, qui a fait l'objet d'un travail de thèse. Au cours de cette étude, la robustesse de l'automate dans le cadre d'une gestion *a priori* des erreurs de préparations en soins intensifs post-opératoires et la mise en évidence des limites de calibration ou de maniement de l'automate a été étudiée. Dans cette étude, 22 spécialités commerciales non cytotoxiques ont pu être calibrées correctement sur l'automate. La méthodologie de cette étude a porté sur le recueil d'échantillons provenant de solutions médicamenteuses injectables préparées extemporanément aux soins intensifs post-opératoires et blocs opératoires. Les solutions médicamenteuses analysées étaient destinées à une administration aux patients. L'objectif était d'identifier les erreurs d'identification de spécialités et les erreurs de précision avec une limite d'EQP fixée à 15% pour la majorité des préparations, 20% pour les poudres à reconstituer et 10% pour les médicaments à marge thérapeutique étroite. La criticité des erreurs détectées a été évaluée dans un second temps. Les résultats ont mené à la conclusion que le DrugLog[®] était un automate adapté à la pratique courante en service de soins et qu'il permettait d'identifier les EM de préparation avec une bonne robustesse.

En croisant le besoin de sécurisation de l'étape de préparation des solutions médicamenteuses injectables en réanimation néonatale avec le potentiel du

DrugLog[®], l'évaluation du potentiel d'applicabilité du DrugLog[®] en réanimation néonatale semble pertinente.

d) Travail préliminaire nécessaire avant utilisation du DrugLog[®] en routine dans un service de réanimation néonatale

Le prérequis avant la mise en place de l'automate en routine dans un service est l'évaluation de la robustesse de détection des erreurs et de la bonne adaptation de l'automate aux pratiques du services. Il est important d'identifier si les pratiques de préparation actuellement en vigueur dans le service permettent d'obtenir des concentrations expérimentales proches des valeurs attendues avant d'instaurer une utilisation en routine. Par ailleurs, il est essentiel d'apprécier les limites techniques et les limites de maniement de l'automate et de déterminer s'il répond correctement aux besoins du service.

4. Objectifs

L'objectif principal de ce travail de thèse est d'évaluer la robustesse du DrugLog[®] pour la prévention des erreurs de préparation des solutions médicamenteuses injectables dans un service de réanimation néonatale. L'objectif secondaire de ce travail est de déterminer si la spécialité commerciale et/ou les concentrations ont un impact sur la variabilité de la précision quantitative des préparations. Enfin, les limites techniques de calibration et de maniement de l'automate dans le service seront identifiées et analysées.

II. Méthode

1. Cadre de l'étude

Ce travail s'est déroulé en deux temps : un temps technique avec une qualification de l'automate au laboratoire de biopharmacie de la faculté de Lille et un temps clinique avec évaluation de l'automate pour les spécialités commerciales sélectionnées dans une unité de réanimation néonatale.

2. Partie technique : qualification en laboratoire

La technologie DrugLog[®] est une technologie semi-quantitative, reposant sur un spectrophotomètre UV-visible, ne comprenant pas de technique séparative. L'identification et le dosage d'un échantillon d'une spécialité en solution prend en compte l'ensemble de l'empreinte issue de l'analyse. L'absorption dans l'UV-visible d'un ensemble de molécules résulte de l'absorption par le ou les chromophore(s) qui le compose(nt). L'empreinte issue de l'analyse est caractéristique de l'ensemble des chromophores contenus par le principe actif et les excipients constituant la spécialité commerciale analysée. Ce principe implique que des molécules de structure proches génèreront des profils spécifiques proches. Le DrugLog[®] ne disposant pas de technique séparative, la spécificité de l'identification nécessite d'être évaluée. L'automate utilisé pour l'étude était un automate DrugLog[®] version 4.4.2. Les cuvettes utilisées pour les analyses étaient des cuvettes à usage unique transparentes composées d'un polymères d'oléfines cycliques et linéaires (référence 7592 10, lot 20102275, Brand, Werthelm, Allemagne).

La qualification a été conduite sur deux critères :

- La qualification qualitative qui a consisté en la vérification de la bonne reconnaissance des spécialités en solution
- La qualification quantitative qui a consisté la calibration correcte et la validation des gammes de calibration selon la méthodologie proposée par Hubert *et al.*^[44].

a) Choix des molécules et des concentrations

Ont été choisies pour l'étude :

- Des spécialités commerciales couramment prescrites dans le service.

Cette sélection a été effectuée selon une étude préliminaire de la fréquence de prescription des médicaments injectables dans le service sur un mois, en juin 2020.

- Des spécialités commerciales appartenant à la Liste I et dépourvues de statut particulier (stupéfiants ou hors T2A), pour des raisons de praticité.
- Des spécialités commerciales dont l'administration nécessite une étape de dilution, au regard des prescriptions émises dans le service.
- Des spécialités commerciales dont le(s) principe(s) actif(s) possède(nt) un chromophore dans sa/leur structure.

Par ailleurs, il a été convenu pour l'étude que quatre numéros de lots des spécialités commerciales choisies devaient être disponibles au CHU de Lille au moment de l'étude.

b) Calibration des gammes d'étalonnage

L'étape de calibration s'est déroulée de juillet 2020 à février 2021 au laboratoire de biopharmacie de la Faculté de Pharmacie de Lille.

i. Choix de la concentration cible

Les concentrations cibles choisies pour les gammes de calibration correspondent aux concentrations standardisées paramétrées dans le logiciel d'aide à la prescription utilisé dans le service en juin 2020, Logipren. Une nouvelle version du logiciel, LogiprenV2 a été mise en place dans le service à partir de novembre 2020. Pour les spécialités commerciales dont la calibration n'avait pas encore été effectuée en janvier 2021, les concentrations cibles ont été choisies pour correspondre aux concentrations paramétrées dans LogiprenV2.

ii. Choix des solvants de reconstitution et de dilution

Les solvants utilisés pour la reconstitution et la dilution de la spécialité commerciale au moment de la réalisation des gammes d'étalonnage ont été choisis selon le paramétrage effectué dans Logipren, puis LogiprenV2, en confrontation avec les données du RCP.

iii. Matériel et mode opératoire

Les solutions mères étaient préparées dans des fioles de 10 mL ou de 5 mL en verre. Des micropipettes de laboratoire (mLine®, BioHit S.A.) ont été utilisées pour effectuer les dilutions. Au laboratoire, les pipettes sont calibrées mensuellement par pesée d'un volume d'eau sur une balance de précision.

Le glucose 5% (G5%) et le NaCl 0,9% utilisés pour les dilutions provenait de poches (Glucose 5% Viaflo DE0062 250mL lot 21C15E4D, Baxter et Chlorure de Sodium 9% Viaflo, DKE1322 250mL Lot 21A25T1H, Baxter). L'eau pour préparation injectable (EPPI) utilisée pour la reconstitution provenait également de poches (référence : DE0303, lot : 20D18E5C, Baxter). Des seringues en polypropylène (BD Plastipak, Becton Dickinson) de 10 mL (référence : 305959, lot : 1703007), 20 mL (référence : 300629, lot : 2102012) et 50 mL (référence : 300865, lot : 2011012) et des seringues de 1 mL (référence : 309628, lot : 9051796) ont été utilisées pour les étapes de reconstitution et pour le prélèvement des solvants dans les poches de G5% et de NaCl 0,9%. Les trocars utilisés étaient des trocars 18 G (BD Microlance 3™, référence 304622, Becton Dickinson).

La calibration des gammes d'étalonnage a été effectuée dans deux catalogues : un catalogue réservé aux spécialités diluées dans du G5%, un catalogue réservé aux spécialités diluées dans du NaCl 0,9%. Le blanc était effectué avec le diluant utilisé pour la préparation de la spécialité. Le choix du diluant a été fait en fonction du paramétrage des spécialités dans Logipren et LogiprenV2.

La calibration des gammes d'étalonnage a été menée sur au moins 5 niveaux de concentration, entourant la ou les valeur(s) de concentration cible. Chaque jour, trois solutions mères ont été préparées à partir de 3 lots différents. Cette manipulation a été répétée sur 3 jours consécutifs (n=9). Le plan d'expérience est décrit dans le Tableau 2.

Tableau 2 - Plan d'expérience conduit pour chaque calibration de gamme.

	Série 1	Série 2	Série 3	Série 4	Série 5	Série 6	Série 7	Série 8	Série 9
Lot	1	1	1	2	2	2	3	3	3
Jour	1	2	3	1	2	3	1	2	3

Le choix des niveaux de concentrations a été effectué selon le principe suivant : pour une spécialité X avec une concentration cible X_1 , les niveaux choisis doivent comprendre les valeurs de concentrations $X_1-40\%$, $X_1-20\%$, X_1 , $X_1+20\%$, $X_1+40\%$. Pour une spécialité Y avec une gamme de concentrations cibles Y_{\min} à Y_{\max} , il a été convenu que les niveaux choisis devraient comprendre au moins six valeurs de concentration ($Y_{\min}-40\%$, $Y_{\max}-20\%$, Y_{\min} , Y_{\max} , $Y_{\max} +20\%$, $Y_{\max} +40\%$).

L'interprétation de chaque gamme de calibration a été effectuée par approche graphique par analyse des tracés spécifiques obtenus à l'aide du DrugLog[®]. En effet, cette version du DrugLog[®] ne permet à aucun moment d'accéder à la réponse primaire.

La linéarité a été évaluée par détermination des paramètres de la droite d'étalonnage : le coefficient de corrélation, la pente, l'ordonnée à l'origine de la droite. Les limites de détection (LD) et de quantification (LQ) ont été déterminées à partir du niveau critique (NC) calculé à 5%, tel que $LQ=2*LD=4*NC$. La répétabilité a été réalisée sur les échantillons provenant des 3 solutions mères différentes préparés à partir de 3 lots (lots n°1 à 3) de la spécialité commerciale considérée. La fidélité intermédiaire a été calculée sur 3 jours. La précision de la méthode a été calculée par la fidélité intermédiaire à l'aide du coefficient de variation calculé à partir de la moyenne des concentrations mesurées pour chaque niveau de calibration (C_m , $n=9$) et de leur écart type (sd , $n=9$). La justesse a été calculée à l'aide de l'erreur relative (ER, en %) à partir des C_m et des concentrations nominales (C_{nom}) selon l'équation :

$$\%ER = \frac{C_m - C_{nom}}{C_{nom}} * 100$$

L'erreur totale de la méthode a été calculée en additionnant la fidélité intermédiaire et le biais relatif. La limite d'acceptabilité de l'erreur totale a été fixée à 20% en prenant en compte les recommandations de la Pharmacopée Européenne qui mentionnent qu'un lot de préparation est acceptable, si une mesure de teneur ou moins sort de l'intervalle 85%-115% par rapport à la valeur nominale^[45], et en acceptant une erreur liée aux étapes de dilution et de reconstitution de 5%.

Lorsque le premier ou le dernier niveau de concentration d'une gamme sortait des exigences de validation, ce niveau était éliminé et les paramètres de la gamme de calibration étaient recalculés sur les niveaux restants. Lorsque deux points sortaient des exigences en termes d'erreur totale, la spécialité commerciale était éliminée de l'analyse.

c) Validation de la méthode

Sur trois jours consécutifs, l'opérateur A et l'opérateur B ont préparé des contrôles qualités. Les contrôles qualités étaient sélectionnés entre deux niveaux de calibration consécutifs sur la gamme d'étalonnage des spécialités commerciales validés. Pour chaque contrôle qualité (CQ), les six solutions mères ont été préparées à partir d'un lot indépendant des lots utilisés pour la calibration (lot n°4). Les échantillons obtenus à partir des solutions mères ont été analysés une fois chacun. Le plan d'expérience de la validation de méthode est représenté dans le Tableau 3.

Tableau 3 - Plan d'expérience conduit pour chaque contrôle qualité situé entre deux niveaux de calibration.

	Série 1	Série 2	Série 3	Série 4	Série 5	Série 6
Lot (n°)	4	4	4	4	4	4
Jour (n°)	1	2	3	1	2	3
Opérateur	A	A	A	B	B	B

De la même manière qu'à l'étape de calibration, l'erreur totale de la méthode a été calculée en additionnant la fidélité intermédiaire et le biais relatif.

3. Etude en service de soins : évaluation en routine

a) Cadre de l'étude

L'étude a été menée dans le centre hospitalier universitaire (CHU) de Lille qui comptabilise plus de 3000 lits. La clinique de néonatalogie de cet établissement est affiliée à une maternité de niveau III. Elle comprend trois unités : l'unité arc-en-ciel (22 lits), l'unité de soins intensifs néonataux (24 lits) et l'unité de réanimation néonatale (18 lits). Une équipe de soixante-neuf IDE puéricultrices/IDE travaillent au sein de l'unité de réanimation néonatale. L'étude a été observationnelle et prospective. Le recueil a été mené entre avril et juillet 2021, sur les postes de jour et de nuit. L'effectif infirmier était l'objectif cible.

b) Génération des prescriptions

Des prescriptions ont été générées à l'aide de LogiprenV2 (Annexe 5). Pour chaque spécialité commerciale, trois prescriptions C1, C2 et C3, désignant trois concentrations différentes de chaque spécialité paramétrée dans LogiprenV2 ont été générées ; C1 représente une concentration basse de la spécialité, C2 représente une concentration intermédiaire de la spécialité et C3 représente une concentration haute de la spécialité. C1, C2 et C3 appartiennent toutes trois aux gammes d'étalonnage calibrées et validées lors de la qualification au laboratoire. Il a été convenu lors de la mise en place de l'étude que les IDE/IDE puéricultrices du service de réanimation néonatale préparent un nombre n de seringues prêtes-à-l'emploi (n étant défini statistiquement par le calcul du nombre de seringues nécessaires). Chaque préparation était réalisée à l'aide du matériel à disposition dans le service et selon les habitudes du service. Les IDE/IDE puéricultrices participant à l'étude faisaient partie de l'équipe de réanimation néonatale et étaient, à ce titre, entraînées à la réalisation de dilution de spécialités injectables. L'allocation aux IDE/IDE puéricultrices des préparations a été soumise à une randomisation par bloc. Le recrutement a été réalisé en fonction de la disponibilité des IDE/IDE puéricultrices afin de ne pas interférer avec l'organisation du service et pour mimer au mieux les conditions de routine.

Les données étaient recueillies sur des feuilles de recueil. Les éléments relevés au cours de chaque préparation extemporanée étaient la date de réalisation de la préparation, le code d'identification de la IDE puéricultrice, le numéro de lot du

médicament, le descriptif détaillé chronologique manuscrit de chaque étape de préparation du médicament comprenant le choix des seringues et les changements de trocart. A la fin de chaque préparation, un échantillon de la seringue préparée était placé dans une cuvette neuve (référence 7592 10, Brand, Werthelm, Allemagne) et analysé dans le DrugLog®. L'échantillon était ensuite repris dans la seringue avec un nouveau trocart, puis réhomogénéisé. Un nouvel échantillon était placé dans la même cuvette pour analyse. Deux échantillons étaient donc analysés : un échantillon prélevé avant homogénéisation et un échantillon prélevé après homogénéisation. Chaque échantillon était analysé deux fois : la première fois avec le module « Identifier » et immédiatement après avec le module « Qualifier ».

Au cours de l'étude, les IDE puéricultrices et IDE étaient observées et leurs actions étaient décrites sur la feuille de recueil. Cette méthode d'audit peut s'associer à un double contrôle, dans la mesure où la vigilance de la personne préparant la seringue était accrue, les solvants et les volumes prélevés systématiquement vérifiés. Cette méthode garantissait l'absence d'erreur dans la sélection de la spécialité commerciale à préparer et dans les volumes à prélever. Par ailleurs cette méthode d'audit a laissé une liberté totale aux IDE puéricultrices/IDE en termes de manipulation (choix des seringues, changement des trocarts). Le recueil d'observation des étapes de manipulation n'a pas été analysé dans ce travail de thèse.

c) Nature des erreurs détectées

Deux types d'erreurs étaient détectées grâce aux le DrugLog®, les erreurs d'identification et les erreurs de précision. Une erreur d'identification correspond à une mauvaise identification d'un échantillon par l'automate (identification croisée ou absence de reconnaissance). Une erreur de précision est caractérisée par une « erreur quantitative de préparation » (EQP) supérieure à 20%.

L'EQP a été calculée à partir des concentrations Cc3 et Cc4, (c'est-à-dire, les deux concentrations obtenues après réhomogénéisation de la seringue, Cc3 étant obtenue par le module « Identifier » et Cc4 étant obtenue à partir du même échantillon après analyse par le module « Qualifier », cf. Figure 7). La moyenne de ces deux concentrations obtenues est divisée par la valeur attendue. La valeur absolue de ce résultat est l'|EQP|.

On a donc :

$$|EQP| = \frac{\left(\frac{Cc3+Cc4}{2}\right) - C_{attendue}}{C_{attendue}} * 100$$

La concentration théorique considérée pour ce calcul était la concentration de la spécialité commerciale déterminée pour la ligne de prescription générée par LogiprenV2. Au total, quatre concentrations ont été déterminées par l'automate (Cc1, Cc2, Cc3, Cc4). Cc1 et Cc2 représentaient les concentrations mesurées par le DrugLog® avant homogénéisation de la seringue par les modules « Identifier » et « Qualifier » respectivement. Cc3 et Cc4 représentaient les concentrations mesurées par le DrugLog® après homogénéisation de la seringue par les modules « Identifier » et « Qualifier » respectivement. Le design de l'évaluation du DrugLog® dans l'unité de réanimation néonatale est synthétisé dans la Figure 7.

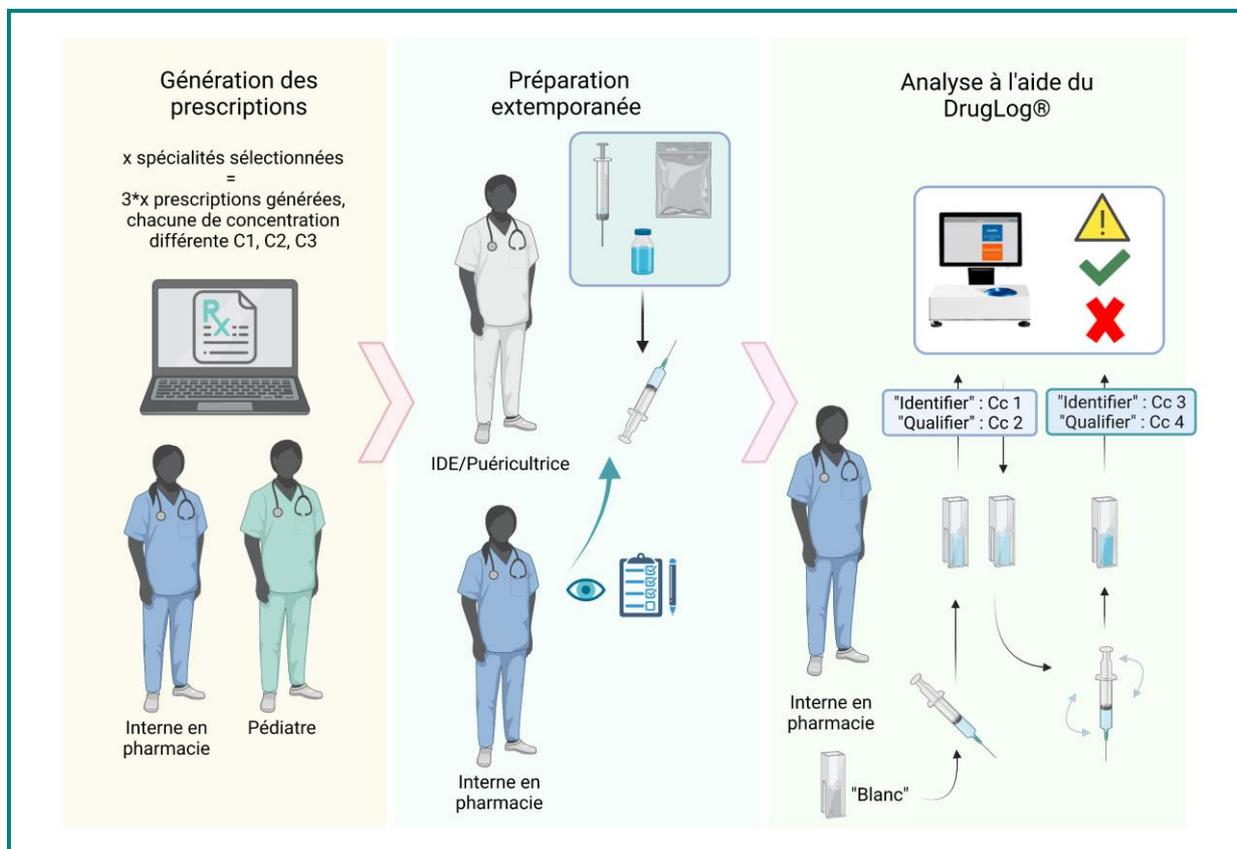


Figure 7 - Design de l'évaluation du DrugLog® dans l'unité de réanimation néonatale.

d) Analyses statistiques

Les analyses des données de calibration et de validation de la calibration (partie technique) ont été traitées à l'aide du logiciel Excel (Microsoft® Excel® pour

Microsoft 365 MSO (16.0.14026.20304)). Les analyses statistiques du calcul du nombre de seringues nécessaires pour l'analyse, la randomisation par bloc, les tests statistiques de l'étude dans le service et la génération des graphiques ont été effectués à l'aide du logiciel R (version 3.6.1).

i. Calcul du nombre de préparations nécessaires et allocation des préparations

Le calcul du nombre de seringues nécessaires pour l'étude a été effectué en utilisant un risque α de 5%, une puissance β de 80%, pour un test d'ANOVA à deux facteurs (package « WebPower »). La taille d'effet f choisie pour le calcul était de 0,25. Le calcul du nombre de seringues a été fait sur le critère secondaire de l'étude afin de permettre de pouvoir conclure sur ce critère. La randomisation par bloc a été stratifiée par « concentration attendue » (C1, C2, C3) et « spécialité commerciale ».

ii. Tests statistiques

La variable utilisée comme critère pour les tests statistiques est la valeur absolue de l'EQP ou $|EQP|$.

L'impact de la spécialité commerciale et des concentrations sur $|EQP|$ a été évaluée par un test d'ANOVA ($\alpha=5\%$) à deux facteurs emboîtés (facteur « Concentration attendue » emboîté dans facteur « Spécialité »). Dans notre cas, le facteur « Concentration attendue » est emboîté dans le facteur « Spécialité » car chaque modalité du facteur « Concentration attendue » est associé à une modalité du facteur « Spécialité ». Le plan d'expérience pour l'analyse ANOVA est décrit dans le Tableau 4. Dans ce tableau, le facteur « Spécialité » est caractérisé par l'appellation « S_i » avec la modalité i associée à chaque spécialité incluse dans l'étude. Le facteur « Concentration attendue » est caractérisé par l'appellation C1, C2 ou C3, et ses trois concentrations seront différentes en fonction du facteur « Spécialité » considéré.

Tableau 4 - Plan d'expérience de l'analyse de covariance à deux facteurs. Légende : m pour moyenne, sd pour écart-type.

« Concentration attendue » « Spécialité »	Concentration n°1 de chaque spécialité	Concentration n°2 de chaque spécialité	Concentration n°3 de chaque spécialité
Spécialité n°1	S1 C ₁₁ (m=,sd)	S1 C ₁₂ (m=,sd)	S1 C ₁₃ (m=,sd)
Spécialité n°2	S2 C ₂₁ (m=,sd)	S2 C ₂₂ (m=,sd)	S2 C ₂₃ (m=,sd)
...
Spécialité n°i	S _i C _{i1} (m=,sd)	S _i C _{i2} (m=,sd)	S _i C _{i3} (m=,sd)

L'hypothèse de normalité des résidus est vérifiée par un test de Shapiro Wilk ($\alpha=5\%$) et l'homogénéité des variances par un test de Levene ($\alpha=5\%$). Dans un second temps, si l'hypothèse H₀ de l'ANOVA est rejetée au risque $\alpha=5\%$, un test de Kruskal-Wallis permettra la comparaison des |EQP| des sous-groupes de concentration C₁, C₂ et C₃ pour chaque spécialité. Un test de comparaison de Dunn avec correction de Bonferroni permettra l'identification des différences significatives entre les |EQP| des sous-groupes de concentration comparés deux à deux.

Par exemple, un test de Kruskal-Wallis avec un risque α à 5% sera conduit pour comparer les |EQP| entre les sous-groupes S1 C₁₁, S1 C₁₂ et S1 C₁₃ puis un test de Dunn ($\alpha=5\%$) sera conduit pour comparer les |EQP| entre les sous-groupes S1 C₁₁ et S1 C₁₂ ; S1 C₁₂ et S1 C₁₃ ; S1 C₁₁ et S1 C₁₃. Les résultats seront présentés sous forme de boxplot.

III. Résultats

1. Partie technique : qualification en laboratoire

a) Choix des spécialités commerciales et des concentrations

L'analyse de la fréquence des prescriptions des spécialités commerciales dans le service de soins a identifié 29 spécialités commerciales d'intérêt. Parmi elles, trois ont été exclues car appartenant à la législation des stupéfiants (morphine, sufentanil, kétamine), une a été exclue car appartenant à la liste des médicaments en sus de la T2A (méropénème), deux autres ont été exclues en raison de l'absence de chromophore dans le principe actif (amikacine, gentamicine), puis huit autres en raison de la non-disponibilité de quatre lots différents au moment de l'étude (prostine, amoxicilline, ibuprofène, atropine, midazolam, métronidazole, bétaméthasone, dexmédétomidine).

Le Tableau 5 présente les quinze spécialités commerciales incluses dans l'étude. L'Annexe 1 recense les structures des principes actifs contenus dans les quinze spécialités incluses dans l'étude (à l'exception de l'analogue rapide de l'insuline et de l'héparine sodique) et l'Annexe 2, la liste des excipients contenus dans les spécialités.

Tableau 5 - Liste des quinze spécialités commerciales répondant aux critères d'inclusion dans l'étude. Légende : EPPI, eau pour préparation injectable ; G5%, glucose 5% ; NaCl 0,9% pour chlorure de sodium 0,9%.

Principe actif	Spécialité commerciale	Laboratoire fabricant	Solvant de reconstitution	Solvant de dilution	Concentration cible	Choix de la gamme de calibration
Céfazoline	Céfazoline 1 g, poudre pour solution injectable (im-iv)	Mylan	EPPI	G5%	20 mg/mL	5 - 10 - 20 - 30 - 40 - 50 mg/mL
Céfépime	Céfépime 1 g, poudre pour solution injectable	Gerda	EPPI	G5%	30 mg/mL	5 - 10 - 20 - 30 - 40 - 50 mg/mL
Céfotaxime	Céfotaxime 500 mg, poudre pour solution injectable (im-iv)	Mylan	EPPI	G5%	45 mg/mL	10 - 20 - 40 - 50 - 80 mg/mL
Citrate de caféine	Citrate de caféine 25 mg/ml, solution injectable	Cooper	-	G5%	2,5 mg/mL	0,5 - 1,0 - 2,5 - 5,0 - 10,0 mg/mL
Dobutamine*	Dobutamine 250 mg/20 ml, solution à diluer pour perfusion	Panpharma	EPPI	G5%	800 - 4 000 µg/mL	150 - 300 - 600 - 1200 - 2400 - 4800 - 7500 - 10 500 µg/mL
Furosémide*	Furosémide 20mg/2mL, solution injectable	Renaudin	-	NaCl 0,9%	0,4-4 mg/mL	0,25 – 0,5 – 1 – 2 – 4 – 8 mg/mL
Hémisuccinate d'hydrocortisone	Hydrocortisone UPJOHN 100 mg, préparation injectable	Serb	-	G5%	0,5 mg/mL	0,1 - 0,25 - 0,5 - 1,0 - 2,0 mg/mL
Héparine sodique	Héparine sodique choay 5000 UI/1 ml,	Laboratoires Cheplapharm	-	NaCl 0,9%	350 UI/mL	100 - 200 - 400 - 800 - 1000 UI/mL

Insuline Asparte	solution injectable iv Novorapid 100 unités/ml, solution injectable	Novo Nordisk	-	NaCl 0,9%	0,15 UI/mL	0,05 - 0,1 - 0,25 - 0,50 - 0,75 UI/mL
Nicardipine	Nicardipine 10 mg/10 ml, solution injectable	Aguettant	-	G5%	0,100 mg/mL	0,025 - 0,05 - 0,10 - 0,15 - 0,20 mg/mL
Noradrénaline	Noradrénaline 2 mg/ml sans sulfites, solution à diluer pour perfusion	Mylan	-	G5%	0,06 mg/mL	0,01 - 0,03 - 0,06 - 0,08 - 0,12 mg/mL
Oméprazole	Oméprazole 40mg, poudre pour solution pour perfusion	Mylan	NaCl 0,9%	NaCl 0,9%	0,4 mg/mL	0,1 - 0,2 - 0,4 - 0,6 - 0,8 mg/mL
Paracétamol	Paracétamol 10 mg/ml, solution pour perfusion	Macopharma	-	NaCl 0,9%	5 mg/mL	1,0 - 2,0 - 5,0 - 7,5 - 10,0 mg/mL
Pipéracilline/ Tazobactam	Piperacilline tazobactam 2 g/0,25 g, poudre pour solution pour perfusion	Mylan	EPPI	G5%	8 mg/mL	25 - 50 - 75 - 150 - 200 mg/mL
Vancomycine	Vancomycine 250 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion	Mylan	EPPI	G5%	2,5 mg/mL	1,0 - 2,5 - 5,0 - 7,5 - 10,0 mg/mL

La liste des lots utilisés pour la calibration et la validation est présentée dans le Tableau 6.

Tableau 6 - Liste des lots de spécialités commerciales utilisés lors des étapes de calibration et de validation. Légende : iv pour intraveineux, im pour intramusculaire, *spécialités n'ayant pas répondu aux exigences de calibration.

Spécialité commerciale	Lots de calibration	Lot de validation
Céfazoline 1 g, poudre pour solution injectable (im-iv)	190438, exp 04/2022 190846, exp 08/2022 190866, exp 08/2022	Non applicable*
Céfépime 1 g, poudre pour solution injectable	P-06, exp 04/2022 P-08, exp 06/2022 R-05, exp 10/2022	Non applicable*
Céfotaxime 500 mg, poudre pour solution injectable (im-iv)	190858, exp 08/2021 190860, exp 08/2021 190732, exp 07/2021	200426, exp 04/2022
Citrate de caféine 25 mg/ml, solution injectable	205037, exp 09/2022 206792, exp 12/2022 207038, exp 02/2023	207078, exp 05/2023
Dobutamine 250 mg/20 mL, solution à diluer pour perfusion	0178, exp 02/2022 0179, exp 04/2022 0022, exp 04/2022	Non applicable*
Furosémide 20mg/2mL, solution injectable	205951, exp 09/2021 207234, exp 07/2023 207604, exp 10/2023	206615, exp 09/2022
Hydrocortisone UPJOHN 100 mg, préparation injectable	2603-W2S86, exp 09/2022 2685-W2T27, exp 10/2022 2685-W2T28, exp 10/2022	2709-W2T28, exp 10/2022
Héparine sodique choay 5000 UI/1 ml, solution injectable iv	8A005, exp 10/2021 9A004, exp 05/2022 AA002, exp 10/2023	Non applicable*
Novorapid 100 unités/ml, solution injectable	KS6BC77, exp 04/2022 JS69B04, exp 05/2021 KS6BP37, exp 06/2022	Lot KS6CA89 : Changement de marché Humalog® 100UI/mL : Lot D335143, exp 02/2023
Nicardipine 10 mg/10 ml, solution injectable	J0007A01, exp 12/2021 J0036A01, exp 1/12/2021 4303503, exp 12/2020	4303922, exp 1/10/2021
Noradrénaline 2 mg/ml sans sulfites, solution à diluer pour perfusion	H2061, exp 10/2021 H2087, exp 08/2021 H2081, exp 05/2022	H2078, exp 03/2022
Oméprazole 40mg, poudre pour solution pour perfusion	W730, exp 09/2021 W736, exp 10/2022 W660, exp 10/2020	Changement de marché ARROW : 01254, exp 07/2022
Paracétamol 10 mg/ml, solution pour perfusion	17I001, exp 09/2019 18F002, exp 06/2020 18K005, exp 11/2020	Macopharma : 19I003, exp 11/2020 Changement de marché BBraun : 20235410, exp 05/2022
Piperacilline tazobactam 2 g/0,25 g, poudre pour solution pour perfusion	5M1076FR, exp 01/05/2020 5M1088FR, exp 01/07/2021 5M1081FR, exp 01/03/2021	5M1089FR, exp 07/2021
Vancomycine 250 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion	197408, exp 10/2021 197221, exp 10/2021 202658, exp 12/2021	206649, exp 03/2022

Les changements de marché effectués à la pharmacie centrale du CHU de Lille au cours de l'étude ont nécessité des changements de fournisseurs au cours des étapes de calibration et de validation des gammes d'étalonnage pour les spécialités d'analogues rapides de l'insuline, d'oméprazole et du paracétamol.

b) Calibration des gammes

Les paramètres de calibration des spécialités pour les gammes définies dans le Tableau 6 sont présentés en Annexes 3 et 4.

Dix spécialités commerciales ont répondu aux exigences de la calibration : le citrate de caféine, l'HSHC, la vancomycine, la nicardipine, la noradrénaline, l'oméprazole, le paracétamol, le furosémide, la pipéracilline/tazobactam, le céfépime (Annexe 3). Un niveau de calibration a été éliminé pour les spécialités suivantes : insuline (niveau A, erreur totale = 29,3%), noradrénaline (niveau A, erreur totale = 25,7%), caféine (niveau A, erreur totale = 45,2%), HSHC (niveau A, erreur totale = 20,9%).

Quatre spécialités commerciales n'ont pas répondu aux exigences en termes de calibration. Il s'agissait de l'héparine sodique, de la dobutamine, du céfotaxime, de la céfazoline. Pour ces quatre spécialités, plus d'un niveau de calibration était en dehors des limites d'acceptation de l'erreur totale (Annexe 4).

c) Validation

Les résultats de la validation de méthode sont présentés dans le Tableau 7. Il y avait 3 points de CQ pour les gammes comportant quatre niveaux de concentration, 4 points de CQ pour les gammes à cinq niveaux de concentration, 5 points de CQ pour la gammes à six niveaux de concentration (Annexe 3).

A l'exception de la pipéracilline/tazobactam, tous les CQ se trouvaient dans les limites de validation. S'agissant d'une étude pilote, la pipéracilline/tazobactam a tout de même été conservée pour la suite des analyses compte tenu de l'intérêt que nous lui portions quant à sa difficulté de reconstitution.

Tableau 7 - Résultats de l'étape de validation de la méthode pour les onze spécialités commerciales calibrées. Légende : « - » pour non applicable, CQ pour contrôle qualité.

Spécialité commerciale	Niveau de concentration CQ1 (A-B)	Niveau de concentration CQ2 (B-C)	Niveau de concentration CQ3 (C-D)	Niveau de concentration CQ4 (D-E)	Niveau de concentration CQ5 (E-F)	Biais relatif (valeur absolue, %) [min - max]	Fidélité intermédiaire (valeur absolue, %) [min - max]	Erreur totale en (valeur absolue, %) [min - max]
Céfépime 1 g, poudre pour solution injectable	-	15 mg/mL	30 mg/mL	45 mg/mL	-	7,1 -13,9	1,8-2,9	10,0-16,0
Citrate de caféine 25 mg/ml, solution injectable	-	1,75 mg/mL	3,75 mg/mL	7,5 mg/mL	-	1,0-6,3	1,9-3,0	4,0-8,3
Furosémide 20mg/2mL, solution injectable	0,4 mg/mL	0,75 mg/mL	1,5 mg/mL	3,0 mg/mL	6,0 mg/mL	0,4-1,1	1,6-2,7	2,1-3,1
Hydrocortisone UPJOHN 100 mg, preparation injectable	-	0,4 mg/mL	0,8 mg/mL	1,5 mg/mL	-	0,6-2,1	2,7-4,8	3,5-4,8
Novorapid 100 unités/ml, solution injectable	-	0,07 UI/mL	0,144 UI/mL	0,303 UI/mL	-	0,8-2,0	5,5-6,4	6,7-8,4
Nicardipine 10 mg/10 ml, solution injectable	0,04 mg/mL	0,076 mg/mL	0,12 mg/mL	0,176 mg/mL	-	0,2-4,6	1,8-3,2	2,0-7,8
Noradrénaline 2 mg/ml sans sulfites, solution à diluer pour perfusion	-	0,044 mg/mL	0,072 mg/mL	0,100 mg/mL	-	6,0-13,6	3,9-6,1	9,9-19,8
Oméprazole 40mg, poudre pour solution pour perfusion	0,16 mg/mL	0,30 mg/mL	0,60 mg/mL	0,90 mg/mL	-	0,1-1,5	1,1-1,7	1,3-3,2
Paracétamol 10 mg/ml, solution pour perfusion BBraun	1,5 mg/mL	3 mg/mL	6 mg/mL	8 mg/mL		0,1-0,9	1,0-2,2	1,2-2,5
Paracétamol 10 mg/ml, solution pour perfusion Macopharma						3,0-4,6	1,1-1,5	4,5-6,1
Piperacilline tazobactam 2 g/0,25 g, poudre pour solution pour perfusion	40 mg/mL	60 mg/mL	80 mg/mL	120 mg/mL	-	0,3-7,7	12,7-23,2	19,5-23,5

Vancomycine 250 mg, poudre pour solution injectable	1,75 mg/mL	3,75 mg/mL	6,25 mg/mL	8,75 mg/mL	-	1,0-3,1	3,1-3,8	4,6-6,2
---	------------	------------	------------	------------	---	---------	---------	---------

2. Etude en service de soins : évaluation en routine

A l'issue de l'étape de qualification technique, neuf spécialités commerciales ont été sélectionnées pour l'étude dans le service : le citrate de caféine, le céfépime, le furosémide, l'hémisuccinate d'hydrocortisone (HSHC), la nicardipine, la noradrénaline, l'oméprazole, la pipéracilline/tazobactam et la vancomycine. Vingt-sept groupes de « spécialité » et de « concentration attendue » ont été formés (nombre de groupes = 9 spécialités * 3 concentrations attendues). Les vingt-sept lignes de prescriptions générées pour l'étude sont présentées en Annexe 3.

a) Calcul du nombre de seringues

Le nombre de seringues nécessaires pour obtenir une puissance de 80% avec un effect-size de 0,25 pour l'ANOVA était de 324, soit 12 seringues par groupe.

b) Analyse qualitative : analyse des erreurs d'identification

Le recueil des données a été effectué sur 45 jours calendaires avec une moyenne de 7 seringues préparées et analysées par jour. Soixante-sept IDE/IDE puéricultrices ont participé à l'étude soit 97% de l'effectif posté dans le service. Le nombre de seringues analysées était de 324. Le nombre médian de seringues préparées par opérateur était de 3 (min-max, 1-15). Les résultats de l'identification des solutions médicamenteuses injectables par le DrugLog® sont résumés dans le Tableau 8.

Tableau 8 - Résultats de l'identification des solutions médicamenteuses injectables par le DrugLog® à partir du module « Identifier ».

Niveau d'identification par le DrugLog®	Effectif	Proportion (%)
Spécialités correctement identifiées	268	82,7
Identification croisée	37	11,4
Absence d'identification par l'automate	19	5,9
Total	324	100,0

L'analyse qualitative a permis une identification correcte de 82,7% des préparations. Deux des neuf spécialités commerciales étudiées ont mené à une identification croisée pour au moins un échantillon : le céfépime (n=36) qui a donné comme résultat une identification croisée avec le céfotaxime pour 100% des échantillons analysés, la caféine (n=1) qui a donné comme résultat une identification croisée avec la vancomycine.

Au cours du recueil, trois des neuf spécialités commerciales étudiées ont mené à une absence d'identification pour au moins un échantillon. Parmi les 19 solutions médicamenteuses injectables non reconnues par l'automate, 9 concernaient des solutions de caféine à 7,8 mg/mL, 6 concernaient des solutions de noradrénaline (0,042 mg/mL n=2, 0,063 mg/mL n=1, 0,083 mg/mL n= 6), 1 concernait des solutions d'oméprazole (2,6 mg/mL n=1). Les tracés spécifiques ont été analysés.

Concernant la caféine, les problèmes d'identification semblent survenir lorsque le tracé spécifique dépasse le dernier tracé spécifique de la gamme d'étalonnage (Figure 8).

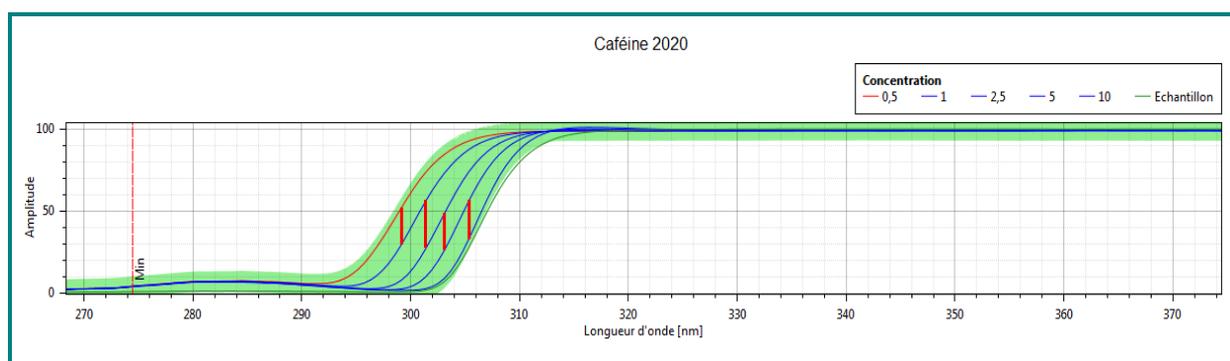


Figure 8 - Tracé spécifique d'un échantillon correspondant à une solution de citrate de caféine à la concentration de 7,8 mg/mL (en vert) et tracés spécifiques moyens correspondant aux 5 niveaux de calibration du citrate de caféine dilué dans du glucose 5% enregistrés dans le DrugLog® (en bleu et rouge).

Cette observation amène à penser que le tracé spécifique émis correspondait à une concentration en caféine supérieure à 10 mg/mL.

Concernant la noradrénaline, pour la majorité des préparations, l'identification était correctement effectuée après remplacement du solvant de référence (initialement, une ampoule de G5% neuve, n'ayant pas servi aux préparations) par le solvant utilisé pour préparer la seringue. Nous avons remarqué que l'interaction du tracé spécifique du G5% avec le tracé spécifique des spécialités en solution survenait

principalement pour les spécialités dont les longueurs d'onde d'étude étaient proches de la longueur d'onde d'absorption maximale du G5%, entre 225 et 320 nm. Cette notion est illustrée par la Figure 9, qui montre que le tracé spécifique du G5% analysé seul se superpose aux tracés spécifiques moyens correspondant aux 5 niveaux de calibration de la noradrénaline diluée dans du G5%.

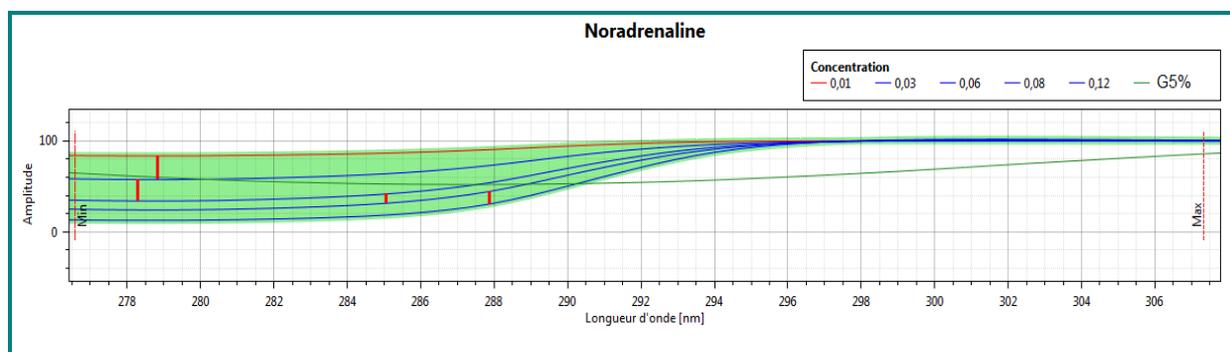


Figure 9 - Tracé spécifique du glucose 5% (en vert) et tracés spécifiques moyens correspondant aux 5 niveaux de calibration de la noradrénaline diluée dans du glucose 5% enregistrés dans le DrugLog® (en bleu et rouge).

En Figure 10 sont représentés le tracé spécifique d'une solution de noradrénaline dilués à concentration C3 dans du G5%, et les tracés spécifiques moyens correspondant aux 5 niveaux de calibration de la noradrénaline diluée dans du G5%.

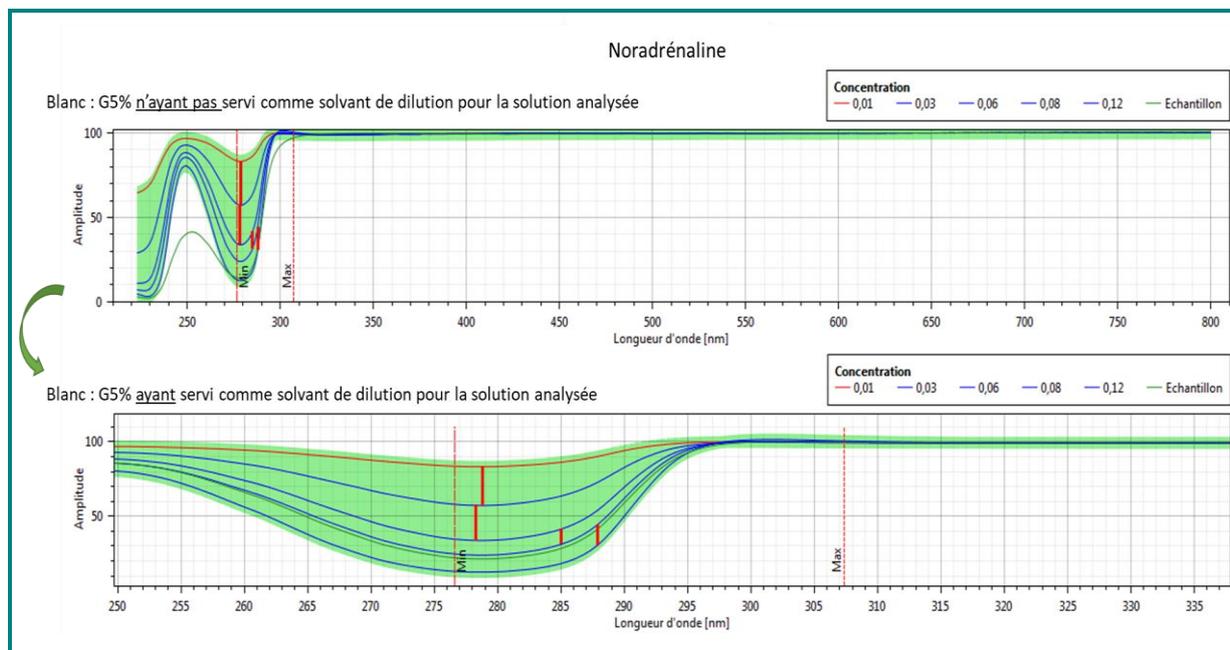


Figure 10 - Tracé spécifique d'une solution de noradrénaline diluée à concentration 0,083 mg/mL (en vert) et tracés spécifiques moyens correspondant aux 5 niveaux de calibration de la noradrénaline diluée dans du glucose 5% (en bleu et rouge).

Le graphique du haut correspond à l'analyse d'une préparation pour laquelle le blanc utilisé est une poche de G5% n'ayant pas été utilisée comme diluant pour la préparation analysée. Le graphique du bas correspond à l'analyse d'une préparation pour laquelle le blanc utilisé est le G5% ayant servi à la préparation. On remarque qu'après changement du blanc, le tracé spécifique de l'échantillon s'ajuste aux tracés spécifiques moyens de calibration.

Concernant l'oméprazole, l'analyse des courbes n'a pas permis d'expliquer cette erreur d'identification et aucune des hypothèses précédemment énoncées ne permettrait d'expliquer l'écueil d'identification pour l'une des 36 seringues préparées avec cette spécialité.

c) Analyse quantitative : analyse des erreurs de précision

Ont été exclues de l'analyse quantitative, les seringues non reconnues par l'automate (n=19) et une préparation de nicardipine pour laquelle le recueil était incomplet. Le Tableau 9 synthétise les proportions d'analyses présentant des valeurs absolues d'erreurs quantitatives de préparation acceptables (caractérisée par une $|EQP| \leq 20\%$) par « Spécialité » et par « Concentration attendue ».

Tableau 9 - Représentation des proportions d'analyses présentant des valeurs absolues d'erreurs quantitatives de préparation acceptables par groupe de « Spécialité » et de « Concentration attendue »

Principe actif contenu dans la spécialité commerciale et concentration attendue	Effectif	Proportion d'analyses acceptables, c'est à dire avec $EQP \leq 20\%$
Caféine	27	25,90%
• C1, 2,5 mg/mL	12	36,40%
• C2, 5,0 mg/mL	3	16,70%
• C3, 7,5 mg/mL	12	25,00%
Céfépime	36	97,20%
• C1, 25 mg/mL	12	91,70%
• C2, 38 mg/mL	12	100,00%
• C3, 45 mg/mL	12	100,00%
Furosémide	36	72,20%
• C1, 0,31 mg/mL	12	33,30%
• C2, 1,00 mg/mL	12	83,30%
• C3, 4,40 mg/mL	12	100,00%
Hémisuccinate d'hydrocortisone	36	33,30%
• C1, 0,28 mg/mL	12	25,00%
• C2, 0,50 mg/mL	12	25,00%
• C3, 1,52 mg/mL	12	50,00%
Nicardipine	36	97,20%
• C1, 0,069 mg/mL	12	91,70%
• C2, 0,094 mg/mL	12	100,00%
• C3, 0,143 mg/mL	12	100,00%
Noradrénaline	27	92,60%
• C1, 0,042 mg/mL	11	88,90%
• C2, 0,063 mg/mL	6	100,00%
• C3, 0,083 mg/mL	10	85,70%
Oméprazole	35	71,40%
• C1, 0,26 mg/mL	12	36,40%
• C2, 0,40 mg/mL	11	90,90%
• C3, 0,73 mg/mL	12	84,60%
Pipéracilline tazobactam	36	33,30%
• C1, 50 mg/mL	12	10,00%
• C2, 80 mg/mL	12	8,30%
• C3, 125 mg/mL	12	71,40%
Vancomycine	36	91,70%
• C1, 2,6 mg/mL	12	81,80%
• C2, 5,2 mg/mL	12	100,00%
• C3, 7,3 mg/mL	12	92,3%
TOTAL	304	68,90%

L'analyse quantitative a donc mis en évidence une proportion moyenne d'analyse dans les limites d'acceptabilité de 68,90%, variant de 25,90% à 97,20% en fonction des spécialités. Le céfépime, la nicardipine, la noradrénaline et la vancomycine ont montré un taux d' $|EQP|$ acceptable pour plus de 90% des préparations. Le furosémide et l'oméprazole ont montré un taux d' $|EQP|$ acceptable pour plus de 70% des préparations. Concernant l'HSHC, la caféine et le

pipéracilline/tazobactam, ils ont montré un taux d'|EQP| acceptable très faible avec moins de 50% des préparations ayant été évaluées avec un $|EQP| \leq 20\%$.

d) Analyses statistiques

Les résultats de l'ANOVA visant à tester l'impact de la spécialité et de sa concentration attendue sur l'|EQP| sont présentés dans le Tableau 10.

En raison du rejet de l'hypothèse de normalité par le test de Shapiro-Wilk pour les résidus de l'ANOVA ($W_c = 0.63822$, $p\text{-value} < 2.2 \cdot 10^{-16}$), une transformation de l'|EQP| en $\ln(|EQP|)$ a été effectuée.

Les résultats de l'ANOVA $\ln(\text{valeur absolue de l'erreur quantitative de préparation}) \sim$ facteur « Concentration attendue » emboîté dans Facteur « Spécialité » sont présentés dans le Tableau 10.

Tableau 10 - Résultats de l'ANOVA à deux facteurs emboîtés (logarithme népérien de la valeur absolue de l'erreur quantitative de préparation ~ facteur « Concentration attendue » emboîté dans facteur « Spécialité »)

	Degrés de liberté	Somme des carrés	Carrés moyens	Valeur F	Pr(>F)	
Facteur « Spécialité »	8	151,23	18,903	20,722	< 2e-16	***
Facteur « Spécialité » : facteur « Concentration attendue »	18	98,43	5,468	5,994	3,57e-12	***
Résidus	278	246,31	0,912			

L'hypothèse de normalité a été vérifiée ($W_c = 0,99143$, $p\text{-value} = 0,08187$). Les diagrammes diagnostiques de la répartition des résidus sont représentés dans la Figure 1 1.

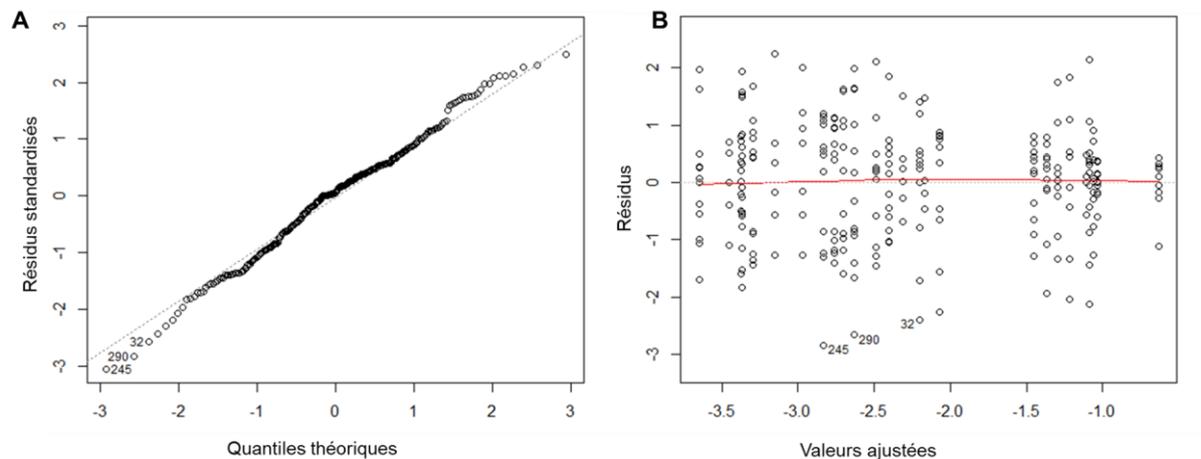


Figure 11 - A - Diagramme Quantile-Quantile. B - Diagramme des résidus en fonction des valeurs ajustées.

L'homogénéité des variances a été vérifié par le test de Levene ($W_{C_{\ln(|EQP|)}-C_{classe}} = 1,48$; $p\text{-value} = 0,229$; $W_{C_{\ln(|EQP|)}-Spécialité} = 1,71$; $p\text{-value} = 0,0950$).

Les résultats de l'ANOVA montrent que les deux facteurs (facteurs « Spécialités » et « Concentration attendue ») ont un impact significatif sur la valeur du $\ln(|EQP|)$, ($p\text{-value} < 0,001$). Cela signifie que la variabilité des erreurs de précision dépend à la fois de la spécialité commerciale et de la concentration attendue et donc que les $|EQP|$ ne sont pas homogènes entre les groupes de spécialités et au sein des sous-groupes de concentration de ces spécialités.

Les boxplots décrivant l' $|EQP|$ en fonction des spécialités et des concentrations attendues, les résultats des tests de Kruskal-Wallis et de Dunn sont résumés dans la Figure 12. Les tests statistiques ont été réalisés à partir de la variable transformées $\ln(|EQP|)$. Chaque boxplot représente pour une spécialité commerciale la répartition des $|EQP|$ en fonction des trois concentrations d'intérêt (C1 à C3, de gauche à droite).

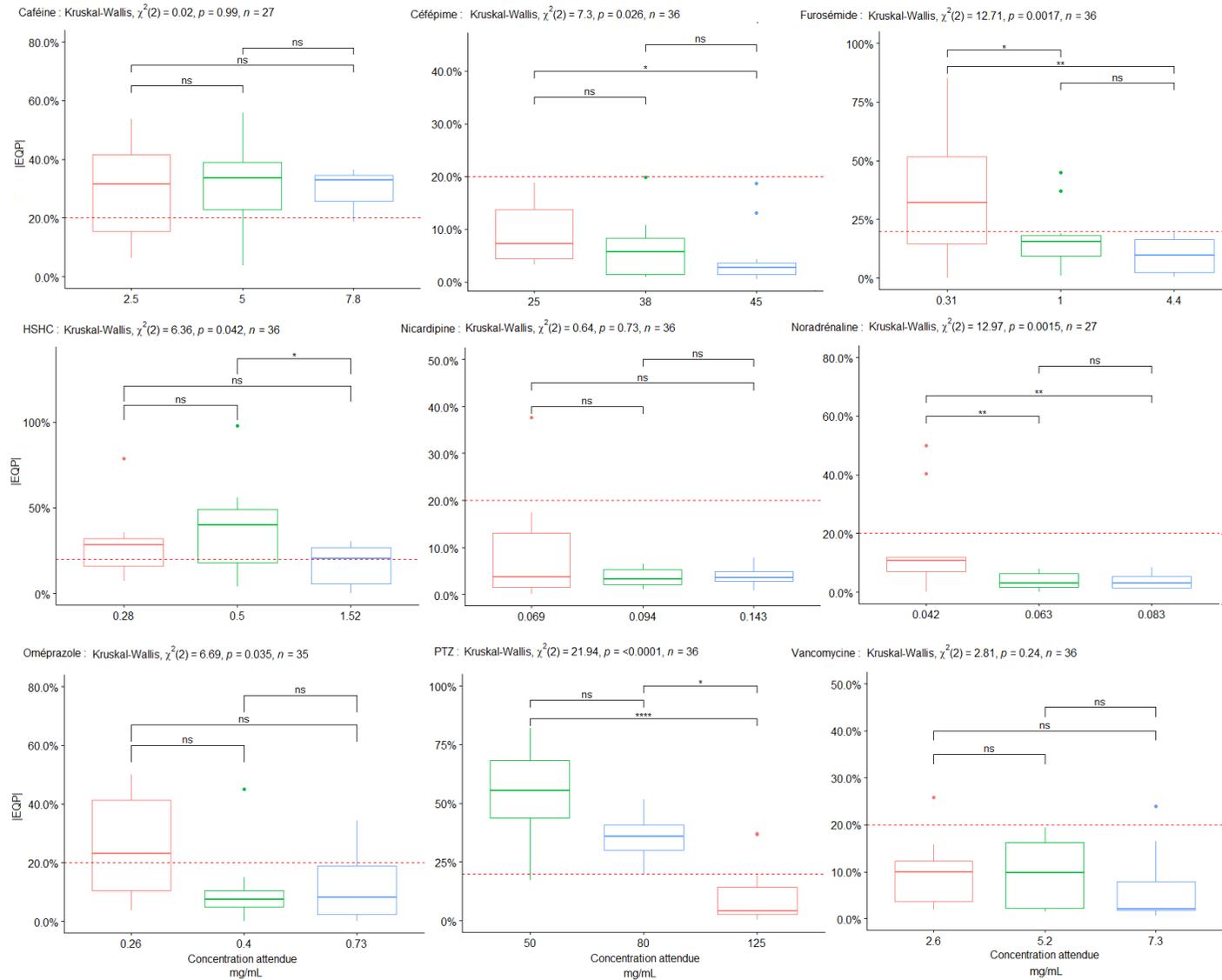


Figure 12 - Représentation des valeurs absolues des erreurs quantitatives de préparation sous forme de boxplot regroupés par « Spécialité ».

Légende : Les résultats des tests de Kruskal-Wallis pour les $\ln(|EQP|)$ sont indiqués en haut de chaque graphique, les résultats de tests de Dunn pour les $\ln(|EQP|)$ sont représentés graphiquement : ns pour non significatif, * pour p-value<0.05, ** pour p-value<0.01, *** pour p-value<0.0001. HSHC pour hémisuccinate d'hydrocortisone, PTZ pour pipéracilline/tazobactam

Le facteur « Concentration attendue » n'influence pas de la même manière la valeur de l'|EQP| pour toutes les spécialités étudiées. Ainsi pour certaines spécialités, le facteur de concentration ne fait pas varier la valeur de l'|EQP| (rejet du test de Kruskal-Wallis à 5%) ; c'est le cas de la caféine, la nicardipine, l'oméprazole et la vancomycine. En revanche, les concentrations influencent la valeur de l'|EQP| du céfépime, du furosémide, de l'HSHC, de la noradrénaline, et de la pipéracilline-tazobactam. Des différences significatives d'|EQP| par comparaison deux à deux des sous-groupes de concentrations attendues pour chaque spécialité commerciale ont été mises en évidence par le test de Dunn (Figure 12) : entre les concentrations C1 et C3 pour : le céfépime, le furosémide, la noradrénaline et la pipéracilline/tazobactam ; entre les concentrations C1 et C2 pour : la noradrénaline et le furosémide ; entre les concentrations C2 et C3 pour l'HSHC et la pipéracilline/tazobactam.

IV. Discussion

1. Avantages et limites du DrugLog®

a) Avantages du DrugLog®

Au cours de l'étape de qualification, l'automate a su identifier correctement toutes les spécialités commerciales sélectionnées pour l'étude. L'étape de qualification a été un succès pour onze des quinze spécialités sélectionnées. Le DrugLog® a permis un contrôle qualité de 82,7% des préparations extemporanées sur une gamme de huit spécialités commerciales couramment utilisées dans l'unité de réanimation néonatale. Cette capacité d'identification et de quantification d'une large gamme de spécialités est confirmée par les études précédentes^[41,42,46,47]. La rapidité de l'analyse, l'ergonomie, la facilité d'utilisation et sa petite taille font de cet automate un outil adapté à la pratique clinique^[47]. A ce jour, il est le seul automate à avoir été évalué dans le contrôle qualité des préparations injectables effectuées en service de soins.

b) Limites identifiées au cours de l'étape de qualification

Limites de spécificité :

La spécificité de la méthode d'identification du DrugLog® a été appréciée au travers de plusieurs cas dans cette étude.

Premièrement, nos résultats ont montré une transposabilité des tracés spécifiques des spécialités de paracétamol et d'oméprazole commercialisés par deux différents fabricants qui présentaient des sels de principes actifs identiques et des excipients similaires (Annexe 1).

Ensuite, un exemple de modification de structure chimique induisant une modification du tracé spécifique a été observé pour l'insuline pour laquelle le changement de marché a été marqué par un référencement de l'insuline lispro (Humalog®) à la place de l'insuline aspartate (Novorapid®). Dans nos essais internes, l'Humalog® n'a pas été reconnu par le DrugLog® malgré une qualification satisfaisante de la Novorapid®. Dans sa structure primaire, l'insuline lispro diffère de l'insuline aspartate par la présence d'une lysine à la place d'un acide aspartique en position B28, et l'ajout d'un résidu proline en position B29. Cette absence d'identification croisée entre le Novorapid et l'Humalog souligne la bonne spécificité du DrugLog®.

Enfin, au cours de la calibration, des identifications croisées ont été obtenues avec deux couples de spécialités : vancomycine/caféine et céfépime/céfotaxime. Concernant le premier couple, les deux spécialités présentent pourtant des principes actifs de structures chimiques très différentes (Annexe 1). La similitude repose sur la longueur d'onde d'analyse qui est de 304 nm pour les deux spécialités. Le second couple présente des similitudes structurelles importantes, les deux spécialités appartenant à la classe des céphalosporines. De la même manière, la longueur d'onde d'étude est très proche (395 et 385 nm pour céfotaxime et céfépime respectivement). Cette limite a également été identifiée dans le travail de Terry Hennache^[47]. Il est possible de s'affranchir de ce problème en créant un catalogue par spécialité au lieu d'un catalogue par solvant de dilution, mais cette stratégie enlève l'intérêt du DrugLog[®] dans l'identification des erreurs qualitatives. Ces informations seront communiquées à l'entreprise ayant développé le DrugLog[®] afin qu'ils travaillent sur l'amélioration de la spécificité d'identification pour les spécialités d'une même famille.

Limites liées à l'erreur totale :

Parmi les quinze spécialités incluses dans l'étude de qualification, quatre spécialités commerciales n'ont pas répondu aux exigences de calibration : l'héparine sodique, la dobutamine, la céfazoline et le céfotaxime. Le rejet de ces spécialités est dû à un calcul de l'erreur totale en dehors des limites d'acceptabilité. Afin de comprendre les problématiques responsables de l'échec de ces 4 calibrations, il serait intéressant d'effectuer un contrôle par HPLC pour vérifier si la variabilité observée au DrugLog[®] est transposable aux résultats de la HPLC ; si tel est le cas, il serait intéressant d'analyser les paramètres pré-analytiques de la calibration qui pourraient expliquer cette erreur totale.

Onze autres spécialités ont pu être validées sur quatre niveaux de calibration minimum. A l'exception du céfépime, l'erreur totale calculée sur les niveaux de calibration conservés dans l'analyse n'a pas dépassé 15%. Le pourcentage d'erreur totale important pour le céfépime conforte les résultats de calibration du céfotaxime et de la céfazoline qui indiquent que la variabilité des résultats donnés par le DrugLog[®] pour les préparations injectables à base de céphalosporines est importante et nécessiterait des investigations supplémentaires. De la même manière, il serait intéressant de vérifier si l'erreur totale obtenue avec le DrugLog[®] est similaire avec une méthode d'analyse quantitative de type HPLC.

Limite de sensibilité :

Le premier niveau de la gamme de calibration ne répondait pas aux exigences fixées pour cinq spécialités (insuline, caféine, céfépime, HSHC, noradrénaline). Ce résultat indique que la limite de sensibilité de l'automate a été atteinte pour ces niveaux de calibration.

Interaction entre le tracé spécifique de la spécialité commerciale et le tracé spécifique du G5%, lorsque ce dernier est utilisé pour faire le « blanc ».

Les résultats de l'analyse qualitative des solutions de noradrénaline amènent à penser que l'interaction du tracé spécifique du G5% avec le tracé spécifique de la noradrénaline en solution pourrait être responsable de l'absence d'identification de nombreuses préparations de noradrénaline en raison de la proximité des longueurs d'onde d'étude de la noradrénaline et du G5%. La même observation avait été faite dans une précédente étude^[41]. Le choix de la construction des catalogues est fondé sur la logique qui veut que le blanc de référence soit le même que le solvant de dilution d'une spécialité préparée. Il serait intéressant de regarder si l'utilisation du NaCl 0,9% comme blanc pour l'analyse de solutions préparées avec du G5% ne permettrait pas de limiter le biais lié à l'interaction du tracé spécifique du G5% avec le tracé spécifique d'une solution analysée.

2. Avantages et limites de la méthodologie

a) Avantages de la méthodologie

L'étude de qualification :

La force de l'étude de qualification est basée sur la méthodologie avec utilisation de trois lots pour l'étape de calibration, d'un lot indépendant pour la validation et la participation de deux opérateurs à l'étape de validation de la méthode. L'empreinte analysée par le DrugLog comprenant l'ensemble principe actif et excipients, il paraît indispensable de multiplier les lots pour calibrer une spécialité commerciale de manière robuste. Faire intervenir plusieurs opérateurs dans la validation de la méthode permet de s'affranchir d'une erreur de manipulation. Parmi les études précédentes publiées sur le DrugLog®, aucune ne mentionne la variabilité des lots comme critère nécessaire pour la calibration^[39-41]. Leur méthodologie ne précise pas d'étape de validation prenant en compte un lot indépendant et faisant intervenir deux opérateurs.

Seule l'étude non publiée issue du travail de thèse de Terry Hennache a souligné la nécessité de faire varier les lots pour accroître la robustesse de la calibration de l'automate^[47]. Cependant, sa calibration ne reposait pas sur l'inclusion d'un nombre constant de lots par spécialité commerciale (1-3 par spécialité).

L'étude d'évaluation en service de soins :

Cette étude d'évaluation du DrugLog[®] dans le service est la première étude ayant eu pour indication d'évaluer la robustesse du DrugLog[®] pour des spécialités préparées extemporanément, conformément aux habitudes de routine, en réanimation néonatale. Les forces de cette étude reposent sur l'effectif d'IDE/IDE puéricultrices recrutées à la hauteur de 97% du pool du service, le nombre de solutions médicamenteuses préparées (n=324) et la variabilité en termes de spécialités commerciales étudiées (poudre pour solution à reconstituer puis à diluer, solution à diluer). Notre méthodologie diffère des autres études publiées à ce jour. Terry Hennache proposait un travail portant également sur l'identification *a priori* des erreurs qualitatives et quantitatives survenant à l'étape de préparation extemporanée à l'aide du DrugLog[®]^[47]. En cas d'erreur détectée par le DrugLog[®], il était demandé aux équipes de préparer une nouvelle poche ou seringue. La méthodologie de cette étude a donc pris en compte les résultats du DrugLog[®] pour modifier les pratiques dans le service, sans vérifier l'absence de biais analytiques et pré-analytiques.

b) Limites de la méthodologie

i. Choix des spécialités commerciales

La stratégie de choix des spécialités commerciales dans cette étude présente un biais ; en effet, ce choix reflète mal la fréquence d'utilisation des spécialités commerciales en routine car l'étude a été faite sur une courte période. Par exemple, la nicardipine, a été fortement prescrite sur la période d'observation car un nouveau-né hospitalisé au moment de l'analyse a bénéficié d'une prescription pendant plusieurs semaines ; pourtant la nicardipine ne fait pas partie des médicaments injectables les plus prescrits en réanimation néonatale. La méthodologie de sélection des spécialités commerciales devra être adaptée aux applications envisagées pour le DrugLog[®] dans les prochaines études. Si une application du DrugLog[®] est définie dans le service, il serait intéressant d'effectuer la sélection des spécialités en prenant en considération l'impact clinique des erreurs médicamenteuse par construction collégiale d'une matrice

de criticité. Il est alors probable que les médicaments à marge thérapeutique étroite (vasopresseur, prostine, phénobarbital) ou les médicaments à administration en perfusion continue (morphine, sufentanil, héparine, prostine, vancomycine) soient ciblés en priorité.

ii. Choix de gammes de concentrations et volume d'analyse : contraintes liées à LogiprenV2

Une des principales difficultés rencontrées dans l'étude de qualification de l'automate au laboratoire a été le changement du logiciel d'aide à la prescription au cours de notre période de calibration. Ce changement de paramétrage a conduit à la modification du mode de calcul de dilution pour certaines spécialités, initialement paramétrées pour obtenir une dilution fixe dans Logipren, avec pour objectif une minimisation de volume dans LogiprenV2. Ce changement a été pris en compte pour les spécialités commerciales qui n'avaient pas encore été calibrées à la fin du paramétrage de LogiprenV2 (le furosémide et la dobutamine). Pour les autres spécialités, les concentrations ont été choisies selon le paramétrage de Logipren. Finalement, les panels de concentrations paramétrés dans LogiprenV2 contenaient les concentrations paramétrées initialement dans Logipren, ce qui a permis la poursuite de notre étude. Cependant, le passage du paramétrage en minimisation de volume a engendré un élargissement des panels de concentrations prises par les spécialités et nécessitera un ajustement de calibration dans les futures études si le paramétrage de LogiprenV2 ne vient pas à être modifié.

Le paramétrage du LogiprenV2 en minimisation de volume a également posé le problème du volume d'analyse. L'objectif de ce paramétrage est de diminuer l'administration de volumes trop importants au nouveau-né. Il en résulte que les volumes préparés en vue d'une administration d'un médicament en perfusion courte sont souvent très faibles, allant de 1,6 mL à quelques millilitres. Or la cuvette de référence 7592 10 (Brand), dont l'utilisation est recommandée par le laboratoire fabricant le DrugLog®, doit contenir un volume minimal de 0,8 mL pour permettre l'analyse. D'autres cuvettes sont disponibles sur le marché et ont été testées en interne. La cuvette « UV-cuvette micro » (réf : 759215, Brand) permet de diminuer le volume d'analyse à 0,5 mL mais sa manipulation s'est révélée être plus complexe. L'utilisation de cette cuvette provoque un frottement au moment de l'insertion dans la

logette, entraînant une difficulté d'extraction de la cuvette après l'analyse qui compromet l'ergonomie du DrugLog®.

iii. Limite de la méthode de calibration

L'atteinte des limites de sensibilité pour quatre des onze spécialités correctement calibrées nous a contraint à travailler avec des gammes de calibration à quatre niveaux de concentration, ce qui n'est pas recommandé^[48]. S'agissant d'une étude pilote, les étapes de validation et l'étude clinique ont tout de même été conduites à leur fin, mais il sera nécessaire de prendre en compte ces données et le calcul des limites de détection et de quantification pour sélectionner des gammes plus adaptées dans les prochaines études.

iv. Choix de la limite d'acceptabilité

Un autre point important à discuter dans la méthode de qualification est la détermination d'une limite d'acceptabilité. Dans notre étude, la calibration a reposé sur la linéarité, la précision et la justesse. La limite de l'erreur totale a été fixée à 20% au regard des exigences relatives à l'uniformité de teneur des préparations unidoses de la Pharmacopée Européenne 2.9.6^[45]. La limite fixée par Terry Hennache était de 10% pour les spécialités à marge thérapeutique étroite, 15% pour les spécialités en solution, 20% pour les spécialités à base de poudre à reconstituer^[47]. Le travail de Vallecillo *et al.* ne mentionne pas la limite d'acceptabilité utilisée pour la calibration^[41]. Dans le travail de Lassalle *et al.*, l'erreur relative mesurée était inférieure à 12% pour les spécialités cytotoxiques étudiées, mais ici la fidélité intermédiaire n'a pas été calculée^[40]. Le DrugLog® reposant sur une technique semi-quantitative, il ne peut être exigé de lui une précision équivalente à une méthode chromatographique, qui est la méthode de dosage de référence des médicaments^[48].

v. Contraintes d'achat-approvisionnement

Les changements de marché ont constitué une difficulté dans notre étude. Le changement de marché de l'analogue rapide de l'insuline a mené à l'exclusion de cette spécialité de l'étude clinique. La difficulté à obtenir un nombre de lots suffisant pour l'étape de qualification a limité le nombre de spécialités éligibles pour notre étude.

vi. Biais de randomisation et de recrutement

Deux biais de randomisation ont été observés au cours de l'étude. La randomisation a été effectuée par bloc de « Concentration attendue » et de

« Spécialité commerciale ». Les concentrations attendues intermédiaires (C2) ont été incluses en premières, puis les concentrations attendues basses (C1) et enfin les concentrations attendues hautes (C3) pour toutes les spécialités commerciales. Ce choix a été fait pour des raisons de praticité. Cette chronologie d'allocation implique un biais lié au référencement de nouveaux lots. Pour exemple, deux lots de pipéracilline/tazobactam ont été utilisés au cours de l'étude dans le service. Le second lot a été inclus à partir de la 5^{ème} préparation de pipéracilline du bloc C3, or les résultats du groupe C3 pour la pipéracilline/tazobactam ont été meilleurs que les résultats des groupes C2 et C1. Par ailleurs, une sous-analyse de groupe montre que pour les préparations faites à partir de ce deuxième lot, le taux d'erreur de précision ($|EQP| > 20\%$) était de 50% pour le lot 5M1089FR, contre 0% pour le lot 5M1093FR. Ces résultats évoquant un biais lié au numéro seront présentés et investigués dans un prochain travail.

Deuxièmement, il avait été convenu que les spécialités commerciales utilisées pour l'étude seraient les spécialités commerciales disponibles dans le service au moment de l'allocation. Ainsi, si le niveau de stock d'une spécialité commerciale ne permettait pas de couvrir les besoins du service jusqu'au prochain réapprovisionnement, la randomisation était décalée pour ne pas mettre le service en difficulté.

Dans cette étude préliminaire, il n'y a pas eu de répartition homogène du nombre de seringues par IDE puéricultrice. Le recrutement était basé sur le volontariat, en fonction de l'activité du service pour ne pas désorganiser l'équipe. Cette contrainte liée au service a été acceptée pour essayer de mimer au mieux les conditions réelles de la préparation extemporanée des médicaments injectables en routine dans ce service.

3. Discussion de l'analyse quantitative de l'étude clinique et biais d'interprétation

Les résultats de l'analyse des EQP a montré que la variabilité des erreurs de quantitatives de préparation dépend à la fois de la spécialité commerciale et de la concentration attendue et que le facteur « Concentration attendue » n'influence pas de la même manière la valeur de $|EQP|$ pour toutes les spécialités étudiées. Pour certaines spécialités, les préparations « acceptables » au regard des exigences d' $|EQP|$ sont nombreuses et témoignent de la robustesse du DrugLog[®] et d'une bonne précision dans la préparation des seringues en routine. L'interprétation des résultats pour les groupes présentant des taux de solutions « acceptables » faibles est plus

complexe, car ici l'erreur comprend l'erreur analytique, pré-analytique et l'erreur de préparation.

Concernant le furosémide, seul un tiers des seringues préparées à la concentration la plus faible ont un $|EQP| \leq 20\%$. Il est possible d'attribuer ici cette erreur à l'étape de dilution supplémentaire, requise uniquement pour cette concentration.

En raisonnant de la même manière, on remarque que seuls 33% des préparations d'HSHC, toute concentration confondue, répondent aux exigences en termes d' $|EQP|$. Dans ce contexte, on pourrait imputer la double dilution comme facteur de risque d'un $|EQP| > 20\%$. Pour vérifier cela, il faudrait effectuer un essai sur des préparations d'HSHC nécessitant une dilution simple. Le travail d'analyse du recueil d'observation des étapes de préparation jouera un rôle important dans l'interprétation de ce résultat.

Concernant la caféine, on remarque des taux d' $|EQP|$ très importants, avec une variabilité importante, d'autant plus importante que les concentrations sont faibles mais également d'autant plus éloignées de la valeur cible que la concentration attendue augmente. Cependant, les préparations extemporanées de citrate de caféine n'ont pas nécessité d'étape de reconstitution, ni de double dilution. La variabilité importante des $|EQP|$ rencontrée pour la plus basse concentration attendue C1 pourrait être assimilée au transfert de seringues requis par la préparation, et résulterait alors d'une mauvaise homogénéisation de la solution mère avant le transfert. La caféine a également été caractérisée par un taux d'absence d'identification importante pour la concentration C3. En effet, 75% des 12 seringues n'ont pas été identifiées par l'automate. L'étude du graphique (Figure 9) nous évoque que le tracé spécifique émis correspond à une concentration en caféine supérieure à 10mg/mL. Il est nécessaire d'investiguer si un problème analytique ou pré-analytique inhérent à la caféine pourrait expliquer ces écarts quantitatifs et l'absence d'identification de la caféine pour les concentrations C3. Pour ce dernier point, on pourrait envisager d'élargir la gamme d'étalonnage de la caféine, mais ceci ne permettra pas de résoudre la problématique des hautes valeurs d' $|EQP|$.

Concernant la pipéracilline/tazobactam, de la même manière, on remarque des taux d' $|EQP|$ très importants, avec une variabilité importante, pour une préparation extemporanée impliquant une étape de reconstitution mais pas de double dilution. Par ailleurs, on remarque une différence significative entre C2 et C3 d'une part et C1 et C3 d'autre part. Pourtant, il n'y a pas de différence importante entre les modes opératoires permettant d'obtenir des solutions à ces trois concentrations. Une hypothèse posée,

et qui reste à vérifier pour la pipéracilline/tazobactam, est l'arrivée du lot 5M1093FR au cours de l'allocation C3. La variabilité du lot ayant pourtant été prise en charge dans la calibration pour s'affranchir de cette erreur, il sera nécessaire donc d'explorer attentivement cette possibilité. Par ailleurs, cette spécialité ne possédant pas d'excipient, l'hypothèse de la variabilité du taux d'excipient responsable de la variabilité du signal n'est pas envisageable. Enfin, la pipéracilline/tazobactam correspondant à une association de principes actifs, il faudrait évaluer si la variation de l'erreur totale des tracés est liée à la variation du cumul des signaux de la pipéracilline d'une part, et du tazobactam, d'autre part.

Les préparations extemporanées de céfépime, nicardipine, noradrénaline et vancomycine se caractérisent des valeurs d' $|EQP|$ faibles pour les différentes concentrations attendues. Toutes concentrations confondues, leur modalité de préparation se caractérise par une étape de dilution simple pour la nicardipine et la noradrénaline, et par une étape de reconstitution puis une étape de dilution simple pour la céfépime et la vancomycine. Les résultats corrects concernant les seringues de vancomycine confirment les résultats de l'étude menée dans le service quelques années plus tôt^[36]. La différence significative du $\ln(|EQP|)$ entre les concentrations C1 et C2/C3 pour la noradrénaline pourrait être liée au faible volume de noradrénaline (0,2 mL) prélevé pour la dilution de la concentration C1. De la même manière, la différence significative du $\ln(|EQP|)$ entre les concentrations C1 et C3 du céfépime pourrait être lié au faible volume de céfépime (0,5 mL) prélevé pour la dilution de la concentration C1.

L'oméprazole est quant à lui caractérisé par une proportion d'analyse présentant un $|EQP| > 20\%$ de presque 30%, dont la plupart appartiennent au groupe de concentration la plus faible, avec 63,6% des préparations d'oméprazole de faible concentration ne répondant pas aux critères de précision. On peut associer cette différence aux modalités de préparation car la prescription d'oméprazole C1 demande de prélever un volume de 0,1 mL d'oméprazole. De la même manière que pour la noradrénaline C1, un volume de solution injectable faible est susceptible d'induire de nombreuses erreurs de précision.

Au total, l'analyse quantitative a mis en évidence une proportion d'analyses dans les limites d'acceptabilité de 68,90%. Notre hypothèse est que ces différences peuvent être imputables à des facteurs analytiques spécifiques de chaque spécialité commerciale, à des facteurs pré-analytiques et/ou à des erreurs de préparation. Il serait intéressant d'investiguer la part d'erreurs liées à des biais analytiques, et pré-

analytiques et la part d'erreur liées aux erreurs de préparation. Parmi les biais pré-analytiques et analytiques, il faudrait explorer le temps entre la préparation de la seringue et l'analyse, ainsi que l'impact des longueurs d'onde d'analyse proches des longueurs d'onde d'analyse du G5%. Parmi les biais analytiques liés aux spécialités commerciales analysées, la lipophilie pourrait expliquer une mauvaise solubilité pour la caféine et l'HSHC par exemple. La part d'erreur liée aux étapes de préparation sera investiguée dans un prochain travail grâce à l'analyse des données d'observation recueillies tout au long de l'étude.

4. Synthèse du potentiel d'applicabilité du DrugLog® dans l'unité de réanimation néonatale du CHU de Lille.

a) Le DrugLog® comme outil de prévention des erreurs médicamenteuses

L'intérêt principal de l'utilisation du DrugLog® dans un service de soins réside dans la prévention des EM, c'est-à-dire l'analyse extemporanée des solutions médicamenteuses injectables préparées dans le service de soins, avant l'administration au nouveau-né. Cette application requiert une concordance entre la méthodologie de mise en place du DrugLog® et l'organisation du service. Les points de réflexion identifiés pour la mise en place du DrugLog® dans un service de soins sont résumés dans la Figure 13.

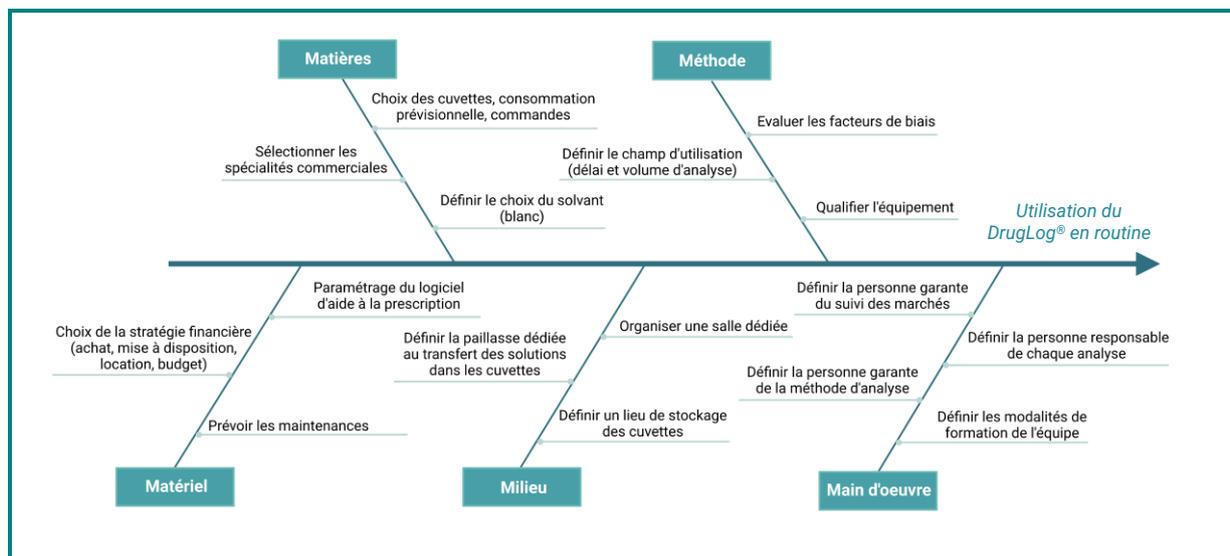


Figure 13 - Diagramme d'Ishikawa représentant les points de réflexion nécessaires à la mise en place d'un DrugLog® pour identifier les erreurs médicamenteuses *a priori* dans une unité de réanimation néonatale.

Ces leviers devront être étudiés en vue d'une stratégie précise d'utilisation, en collaboration avec l'unité de réanimation.

b) Le DrugLog® comme outil de formation des équipes

Une application envisageable serait l'utilisation du DrugLog® à visée de formation des équipes. Dans l'unité de réanimation néonatale du CHU de Lille, la formation des IDE et des IDE puéricultrices dans le service de réanimation néonatale repose sur leur formation personnelle et leur expérience professionnelle. Or, il est commun d'associer l'hétérogénéité des pratiques à l'hétérogénéité des préparations obtenues. Il n'existe pas à ce jour de référentiel à destination des équipes infirmières et IDE puéricultrices qui explicite les différentes situations retrouvées en termes de reconstitution et de préparation et la meilleure façon de préparer les solutions médicamenteuses injectables. Dans la littérature, les études portant sur les bonnes pratiques de préparation en service de soins néonataux reposent sur des EPP non associés à des analyses de la précision quantitative des solutions médicamenteuses injectables^[27,28]. Les études ayant porté sur l'analyse de la précision quantitative des spécialités injectables préparées en service de soins néonataux reposaient sur des audits ponctuels, et n'ont pas fourni de solutions pour une sécurisation systématique de la préparation des solutions injectables^[28,30,31]. L'intérêt du DrugLog® est de permettre une qualification dans le service de soins, avec un temps d'analyse faible,

et pour une bibliothèque de médicaments large ; il offre ainsi une possibilité d'évaluation de différents modes de préparation et fournit un gain de temps en termes de calibration et d'analyse par rapport aux méthodes chromatographiques de référence.

5. Perspectives

Notre étude n'a pas pris en compte l'analyse médico-économique de la mise en place du DrugLog® dans l'unité de réanimation néonatale. Il serait intéressant d'évaluer le coût lié à l'utilisation du DrugLog® au regard du bénéfice apporté (détermination d'un ratio coût-efficacité) par analyse médico-économique^[33].

L'utilisation du DrugLog® paraît difficile pour un usage immédiat destiné à la prévention des EM en routine dans le service de réanimation néonatale. Elle nécessitera des analyses techniques complémentaires et un travail de réflexion collaboratif sur les différents points organisationnels résumés en Figure 13. Les exigences techniques et organisationnelles devront être évaluées en regard du bénéfice escompté.

Son utilisation dans les CIVAS pourrait conférer un avantage dans la sécurisation du contrôle. L'avantage des CIVAS vis-à-vis de l'utilisation d'un automate comme le DrugLog® est l'organisation centralisée autour du processus de préparation et le système qualité qui en découle. Cependant, les limites techniques de l'appareil resteraient similaires et nécessitent des travaux supplémentaires.

La prochaine étape de ce travail sera l'analyse des observations des étapes de préparation et leur intégration dans l'analyse statistique. L'objectif sera d'identifier si les erreurs de précision sont associées à des erreurs ou imprécisions de manipulation. Enfin le lot des spécialités utilisées pour les préparations sera pris en compte.

V. CONCLUSION

La rapidité d'analyse du DrugLog® et ses nombreuses possibilités d'identification font de cet automate un outil intéressant pour détecter la survenue d'EM issues de l'étape de préparation extemporanée.

Sur les quinze spécialités sélectionnées pour l'étape de calibration, onze ont pu être calibrées et validées. Trois cent vingt-quatre seringues de neuf spécialités ont été préparées par soixante-sept IDE et IDE puéricultrices. L'analyse qualitative a permis une identification correcte 82,7% des préparations. L'analyse quantitative a mis en évidence une proportion d'analyse dans les limites d'acceptabilité de 68,90%. Des différences d'erreurs quantitatives de préparation statistiquement significatives entre les neuf spécialités étudiées et leurs différentes concentrations attendues ont été identifiées.

Les limites techniques du DrugLog® identifiées dans ce travail sont : le manque de spécificité par identification croisée de spécialités différentes absorbant la lumière aux mêmes longueurs d'onde, l'interaction du tracé spécifique du G5% avec le tracé spécifique de spécialité absorbant la lumière à longueurs d'onde proches de la longueur d'onde d'absorption maximale du G5%, le manque de justesse et de précision pour certaines classes (les céphalosporines par exemple). Les limites organisationnelles du DrugLog® sont liées aux contraintes de volumes d'analyse dans le contexte d'un paramétrage avec minimisation de volume, à l'organisation du service, et aux changements de marchés.

La méthodologie de l'étude implique que les erreurs de précision identifiées au cours de l'étude clinique comprennent les erreurs de manipulation, les erreurs pré-analytiques (ex : temps entre la préparation de la seringue et l'analyse) et analytiques (ex : problématique des spécialités commerciales ayant une longueur d'onde d'analyse proche de celle du G5%). Des données portant sur l'observation de la préparation des solutions analysées par le DrugLog® dans l'étude menée dans le service permettront de mieux appréhender la part d'erreurs de précision liées à des erreurs de manipulation, et celle liée à des facteurs analytiques ou pré-analytiques.

REFERENCES

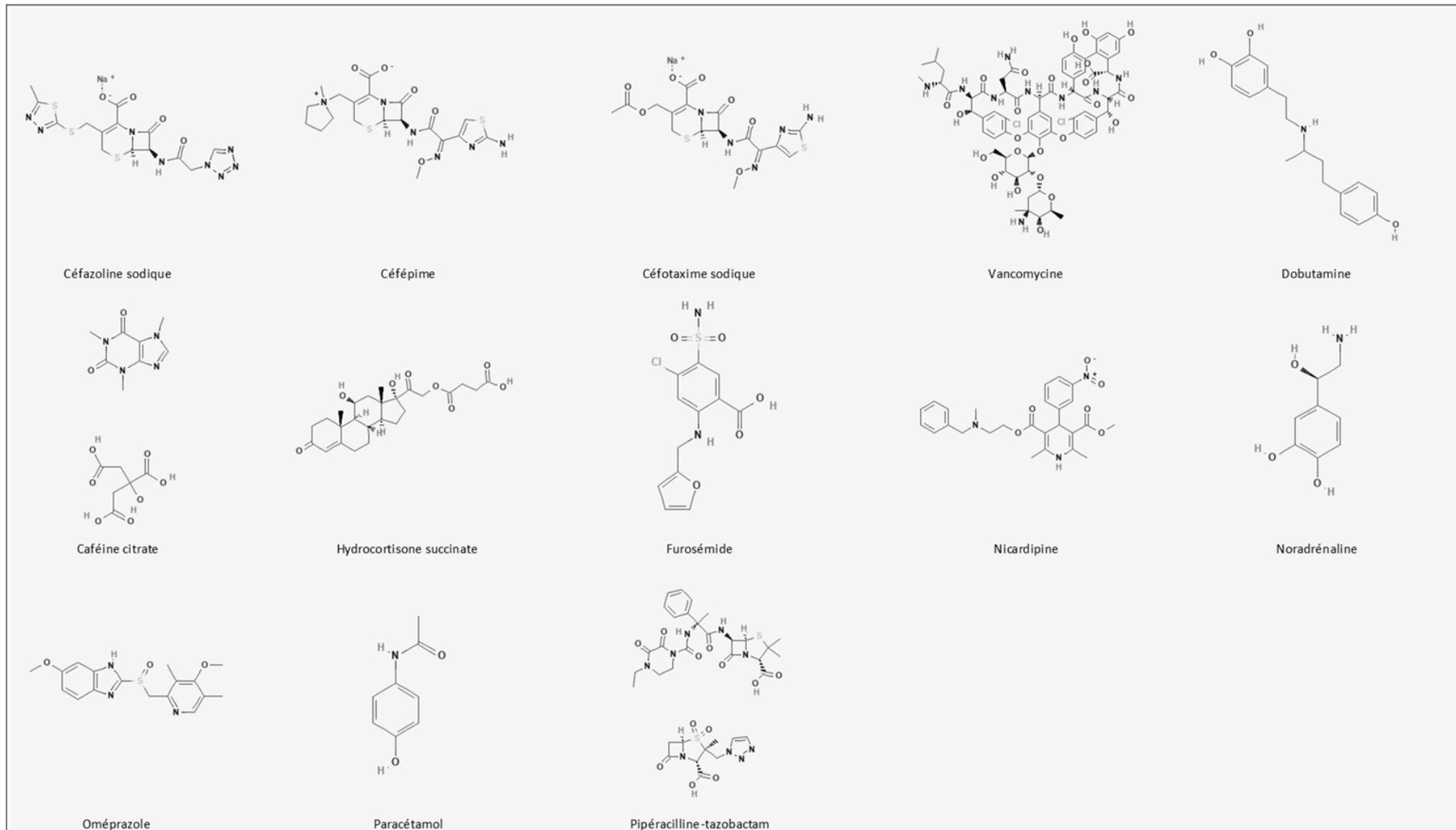
1. Kumar P, Walker JK, Hurt KM, Bennett KM, Grosshans N, Fotis MA. Medication use in the neonatal intensive care unit: current patterns and off-label use of parenteral medications. *J Pediatr* 2008;152(3):412-5.
2. Barr J, Brenner-Zada G, Heiman E, Pareth G, Bulkowstein M, Greenberg R, et al. Unlicensed and off-label medication use in a neonatal intensive care unit: a prospective study. *Am J Perinatol* 2002;19(2):67-72.
3. Kaushal R, Bates DW, Landrigan C, McKenna KJ, Clapp MD, Federico F, et al. Medication errors and adverse drug events in pediatric inpatients. *JAMA* 2001;285(16):2114-20.
4. National Coordinating Council for Medication Error Reporting and Prevention. About Medication Errors. [Internet]. Available from: <http://www.nccmerp.org/about-medication-errors>
5. Société française de pharmacie clinique. Dictionnaire français de l'erreur médicamenteuse. Paris: Société française de pharmacie clinique; 2006.
6. Direction de l'évaluation des médicaments et des produits biologiques de l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS). Guichet Erreurs Médicamenteuses : Présentation et bilan depuis la mise en place. 2009;23.
7. Article R5121-152 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. [cité 2021 juin 24];Available from: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000028083982/
8. World Health Organization. Patient Safety Curriculum Guide - Multi professional Edition - French version. 2011;
9. Aronson JK. Medication errors: definitions and classification. *Br J Clin Pharmacol* 2009;67(6):599-604.
10. 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;
11. Brennan TA, Leape LL, Laird NM, Hebert L, Localio AR, Lawthers AG, et al. Incidence of Adverse Events and Negligence in Hospitalized Patients. *New England Journal of Medicine* 1991;324(6):370-6.
12. Leape LL, Brennan TA, Laird N, Lawthers AG, Localio AR, Barnes BA, et al. The nature of adverse events in hospitalized patients. Results of the Harvard Medical Practice Study II. *N Engl J Med* 1991;324(6):377-84.
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. Vincer MJ, Murray JM, Yuill A, Allen AC, Evans JR, Stinson DA. Drug errors and incidents in a neonatal intensive care unit. A quality assurance activity. *Am J Dis Child* 1989;143(6):737-40.
15. Raju TN, Kecskes S, Thornton JP, Perry M, Feldman S. Medication errors in neonatal and paediatric intensive-care units. *Lancet* 1989;2(8659):374-6.
16. Simpson JH, Lynch R, Grant J, Alroomi L. Reducing medication errors in the neonatal intensive care unit. *Archives of Disease in Childhood - Fetal and Neonatal Edition* 2004;89(6):F480-2.
17. Brennan T, Leape L, Laird N, Hebert L, Localio A, Lawthers A, et al. Incidence of adverse events and negligence in hospitalized patients: results of the Harvard Medical Practice Study I*. *Qual Saf Health Care* 2004;13(2):145-52.
18. Benkirane RR, Abouqal R, R-Abouqal R, Haimeur CC, S Ech Cherif El Kettani SS, Azzouzi AA, et al. Incidence of adverse drug events and medication errors in intensive care units: a prospective multicenter study. *J Patient Saf* 2009;5(1):16-22.
19. Eslami K, Aletayeb F, Aletayeb SMH, Kouti L, Hardani AK. Identifying medication errors in neonatal intensive care units: a two-center study. *BMC Pediatr* 2019;19(1):365.
20. Chedoe I, Molendijk HA, Dittrich STAM, Jansman FGA, Harting JW, Brouwers JRBJ, et al. Incidence and Nature of Medication Errors in Neonatal Intensive Care with Strategies to Improve Safety. *Drug-Safety* 2007;30(6):503-13.
21. Outils de sécurisation et d'autoévaluation de l'administration des médicaments [Internet]. Haute Autorité de Santé [cité 2021 juin 24]; Available from: https://www.has-sante.fr/jcms/c_946211/fr/outils-de-securisation-et-d-autoevaluation-de-l-administration-des-medicaments
22. Campino A, Santesteban E, Garcia M, Rueda M, Valls-I-Soler A. [Intravenous drug preparation errors in a Neonatal Intensive Care Unit. A potential source of adverse events]. *An Pediatr (Barc)* 2013;79(1):21-5.
23. Campino A, Arranz C, Unceta M, Rueda M, Sordo B, Pascual P, et al. Medicine preparation errors in ten Spanish neonatal intensive care units. *Eur J Pediatr* 2016;175(2):203-10.
24. Conroy S, McIntyre J. The use of unlicensed and off-label medicines in the neonate. *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine* 2005;10(2):115-22.
25. Aguado-Lorenzo V, Weeks K, Tunstell P, Turnock K, Watts T, Arenas-Lopez S. Accuracy of the concentration of morphine infusions prepared for patients in a neonatal intensive care unit. *Arch Dis Child* 2013;98(12):975-9.
26. Wheeler DW, Degnan BA, Sehmi JS, Burnstein RM, Menon DK, Gupta AK. Variability in the concentrations of intravenous drug infusions prepared in a critical care unit. *Intensive Care Med* 2008;34(8):1441-7.

27. Morin P, Guillois B, Gloanec L, Chatelier N, Saint-Lorant G. [Professional practice evaluation of injectable drug preparation and administration in neonatology]. *Arch Pediatr* 2017;24(9):795-801.
28. Campino A, Sordo B, Pascual Pi, Arranz C, Santesteban E, Unceta M, et al. Intravenous medicine preparation technique training programme for nurses in clinical areas. *Eur J Hosp Pharm* 2018;25(6):298-300.
29. Campino A, Arranz C, Unceta M, Rueda M, Sordo B, Pascual P, et al. Medicine preparation errors in ten Spanish neonatal intensive care units. *Eur J Pediatr* 2016;175(2):203-10.
30. Campino A, Santesteban E, Pascual P, Sordo B, Arranz C, Unceta M, et al. Strategies implementation to reduce medicine preparation error rate in neonatal intensive care units. *Eur J Pediatr* 2016;175(6):755-65.
31. Chedoe I, Molendijk H, Hospes W, Heuvel ERV den, Taxis K. The effect of a multifaceted educational intervention on medication preparation and administration errors in neonatal intensive care. *Archives of Disease in Childhood - Fetal and Neonatal Edition* 2012;97(6):F449-55.
32. Larsen GY, Parker HB, Cash J, O'Connell M, Grant MC. Standard drug concentrations and smart-pump technology reduce continuous-medication-infusion errors in pediatric patients. *Pediatrics* 2005;116(1):e21-25.
33. De Giorgi I, Fonzo-Christe C, Cingria L, Caredda B, Meyer V, Pfister RE, et al. Risk and pharmacoeconomic analyses of the injectable medication process in the paediatric and neonatal intensive care units. *International Journal for Quality in Health Care* 2010;22(3):170-8.
34. Rich DS, Fricker MP, Cohen MR, Levine SR. Guidelines for the Safe Preparation of Sterile Compounds: Results of the ISMP Sterile Preparation Compounding Safety Summit of October 2011. *Hosp Pharm* 2013;48(4):282-94.
35. Hecq J-D. Centralized intravenous additive services (CIVAS): the state of the art in 2010. *Ann Pharm Fr* 2011;69(1):30-7.
36. Foinard A, Décaudin B, Simon N, Barthélémy C, Storme L, Odou P. Vancomycin syringe study shows significant reduction in dosing variability after introducing a revised protocol. *Acta Paediatr* 2014;103(3):e93-4.
37. Amodeo I, Pesenti N, Raffaelli G, Sorrentino G, Zorz A, Traina S, et al. Robotic Therapy: Cost, Accuracy, and Times. *New Challenges in the Neonatal Intensive Care Unit. Front Pharmacol* 2019;10:1431.
38. Haute Autorité de Santé. Manuel de certification des établissements de santé pour la qualité des soins v2020. 2020.
39. Feutry F, Exquis A, Falaschi L, Guichard N, Odou P, Bonnabry P, et al. Evaluation d'un nouveau système de contrôle qualité des chimiothérapies par spectrophotométrie UV-visible (DrugLog®) [Internet]. 2015 [cité 2021 juin 27].

40. Lassalle A, Galvez D, Renard PY, Blandin M, Froger S, Cormier N. 3PC-022 Performances' evaluation of a new quality control system: the spectrophotometer druglog. Eur J Hosp Pharm 2018;25(Suppl 1):A33-4.
41. Vallecillo T, Marechal A, Burde F, Hettler D. 000096 - Évaluation d'un appareil de dosage par spectrophotométrie Druglog® pour la qualification du personnel dans une unité de préparation des chimiothérapies. Communication écrite Congrès Hopipharm 2018.
42. Witter B, Kock-Hauser C, Liekweg A. Examination of a new method for analysing identity and concentration of drugs in ready-to-use preparations – proof of concepts of the DrugLog® system. :1.
43. Larsson A, Lipcsey M, Dahlin H, Andersson M. Evaluation of Automated Determination of Bilirubin and Oxyhemoglobin in Cerebrospinal Fluid Using the DrugLog© Instrument. Clin Lab 2020;66(11).
44. Hubert Ph, Nguyen-Huu J-J, Boulanger B, Chapuzet E, Chiap P, Cohen N, et al. Harmonization of strategies for the validation of quantitative analytical procedures: A SFSTP proposal – Part II. Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis 2007;45(1):70-81.
45. Pharmacopée Européenne, édition 10.5: 2.6.9. Uniformité de teneur des préparations unidoses. Juillet 2021
46. Lassalle A, Galvez D, Renard PY, Blandin M, Froger S, Cormier N. 3PC-022 Performances' evaluation of a new quality control system: the spectrophotometer druglog. Eur J Hosp Pharm 2018;25(Suppl 1):A33-4.
47. Hennache T. Evaluation clinique d'un nouvel automate destiné au contrôle des préparations parentérales au bloc opératoire et en soins intensifs. Mémoire pour le diplôme d'études spécialisées de pharmacie. Université de Lille. 2017.
48. SFPC (French Society of Clinical Pharmacy) and GERPAC (Evaluation and Research Group on Protection in Controlled Atmospher). SFPC, GERPAC, Methodological guidelines for stability studies of hospital pharmaceutical preparations, Part I : Liquid preparations [Internet]. [cité 2019 mars 2]
49. Kim S, Chen J, Cheng T, Gindulyte A, He J, He S, et al. PubChem in 2021: new data content and improved web interfaces. Nucleic Acids Research 2021;49(D1):D1388-95.

Annexe 1 - Structure chimique en deux dimensions des principes actifs* contenus dans les spécialités commerciales sélectionnées pour l'étude^[49].



*Deux structures n'ont pas été représentées ici, celles de l'héparine sodique et de l'insuline asparte car elles sont très volumineuses.

Annexe 2 - Liste des excipients contenus dans les spécialités commerciales d'intérêt.

Principe actif	Spécialité commerciale	Laboratoire fabricant	Excipient	Sel
Céfazoline	Céfazoline 1 g, poudre pour solution injectable (im-iv)	Mylan	Pas d'excipient	Céfazoline sodique
Céfépime	Céfépime 1 g, poudre pour solution injectable	Gerda	L-Arginine	Céfépime dichlorhydrate monohydraté
Céfotaxime	Céfotaxime 500 mg, poudre pour solution injectable (im-iv)	Mylan	Pas d'excipient	Céfotaxime sodique
Citrate de caféine	Citrate de caféine 25mg/mL solution injectable	Cooper	Eau PPI	Caféine citrate
Dobutamine*	Dobutamine 250 mg/20 ml, solution à diluer pour perfusion	Panpharma	Sodium métabisulfite, acide chlorhydrique, eau PPI	Dobutamine chlorhydrate
Furosémide*	Furosémide 20mg/2mL, solution injectable	Renaudin	Sodium chlorure, sodium hydroxyde, eau PPI	Furosémide
Hémisuccinate d'hydrocortisone	Hydrocortisone UPJOHN 100 mg, préparation injectable	Serb	Phosphate monosodique anhydre, phosphate disodique anhydre, eau PPI	Sodium succinate sodique
Héparine sodique	Héparine sodique choay 5000 UI/1 ml, solution injectable iv	Laboratoires Cheplapharm	Chlorure de sodium, acide chlorhydrique, hydroxyde de sodium, eau PPI	Héparine sodique
Insuline Asparte	Novorapid	Novo Nordisk	Glycérol, phénol, métacrésol, chlorure de zinc, phosphate disodique dihydrate, chlorure de sodium, acide chlorhydrique, hydroxyde de sodium, eau PPI	Insuline asparte
Nicardipine	Nicardipine 10 mg/10 ml, solution injectable	Aguettant	Sorbitol, acide citrique monohydrate, citrate de sodium, acide chlorhydrique, hydroxyde de sodium, eau PPI	Nicardipine Chlorhydrate
Noradrénaline	Noradrénaline 2 mg/ml sans sulfites, solution à diluer pour perfusion	Mylan	Chlorure de sodium, eau PPI	Norépinéphrine bitartrate

Oméprazole	Oméprazole 40mg, poudre pour solution pour perfusion	Mylan	Edetate disodique, sodium hydroxyde	Oméprazole sodique
	Oméprazole 40mg, poudre pour solution pour perfusion	Mylan	Edetate disodique, sodium hydroxyde	Oméprazole
Paracétamol	Paracétamol 10 mg/ml, solution pour perfusion	Bbraun	Mannitol, citrate de sodium dihydraté, acide acétique glacial, eau PPI	Paracétamol
	Paracétamol 10 mg/ml, solution pour perfusion	Macopharma	Acétate de sodium trihydraté, acide acétique glacial, hydroxyde de sodium, eau PPI	Paracétamol
Pipéracilline-Tazobactam	Piperacilline tazobactam 2 g/0,25 g, poudre pour solution pour perfusion	Mylan	Pas d'excipient	Pipéracilline sodique, tazobactam sodique
Vancomycine	Vancomycine 250 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion	Mylan	Pas d'excipient	Vancomycine chlorhydrate

Annexe 3 - Résultats des paramètres de calibration pour les spécialités commerciales ayant répondu aux critères de linéarité, de précision et de justesse.

<i>Spécialité commerciale</i> <i>Paramètres</i>	<i>Céfépine</i>	<i>Citrate de caféine</i>	<i>Furosémide</i>	<i>Hémisuccinate d' hydrocortisone</i>	<i>Insuline Asparte</i>	<i>Nicardipine</i>	<i>Noradrénaline</i>	<i>Oméprazole</i>	<i>Paracétamol</i>	<i>Pipéracilline-tazobactam</i>	<i>Vancomycine</i>
Longueur d'onde choisie pour la calibration	385 nm	304 nm	373 nm	304 nm	275 nm	415 nm	280 nm	340 nm	311 nm	352 nm	304 nm
Nombre de niveaux	4*	4*	5	4*	4*	5	4*	5	5	5	5
Gamme	10-60	1-10	0,25-8	0,25-2	0,1-0,75	0,025-0,200	0,03-0,12	0,1-1,0	1,0-10,0	25-150	1-10
Droite de régression											
• Pente	0,01185	0,07587	0,19204	0,5916	0,4521	0,9096	7,3067	0,6896	0,05086	0,003976	0,07434
• Ordonnée à l'origine (mg/mL)	0,04580	0,03288	0,000628	0,0195	0,01506	0,002557	0,02807	0,00517	0,00733	-0,01074	0,01087
Coefficient de corrélation	0,981	0,999	0,999	0,999	0,999	0,999	0,999	0,999	0,998	0,985	0,976
Limite de détection (mg/mL)	4,22	0,196	0,00369	0,046	0,015	0,003	0,002	0,014	0,125	7,99	6,51
Limite de quantification (mg/mL)	8,43	0,392	0,00739	0,092	0,028	0,006	0,004	0,027	0,250	15,98	13,02
Biais relatif (valeur absolue, %) [min-max]	4,61-11,64	1,05-5,17	0,13-5,38	0,37- 3,15	0,02-2,11	0,14-3,96	1,07-1,76	0,02-2,54	0,80-3,21	1,02-5,67	0,04-4,5
Fidélité intermédiaire (valeur absolue, %) [min-max]	7,42-9,96	0,75-7,53	0,84-3,11	2,32-3,96	2,10-12,86	2,09-9,73	1,13-2,32	2,73-5,89	1,57-5,66	6,00-10,98	9,07-13,35
Erreur totale [min-max]	12,46-19,45	1,81-12,70	1,34-7,41	2,69-6,98	2,18-14,97	2,35-13,69	2,56-3,56	3,13-8,43	2,45-8,87	7,16-13,15	9,54-17,89

Annexe 4 - Résultats des paramètres de calibration pour les spécialités commerciales ne répondant pas aux critères de linéarité, de précision et de justesse.

<i>Spécialité commerciale</i> <i>Paramètres</i>	Céfazoline	Céfotaxime	Dobutamine	Héparine sodique
Longueur d'onde choisie pour la calibration	347 nm	395 nm	298 nm	228 nm
Nombre de niveaux	5	5	8	5
Gamme	5-50	10-80	150-10 500	100-1000
Droite de régression • Pente • Ordonnée à l'origine (mg/mL)	0.017711564 -0.036615095	0.00855849 -0.01269007	9.69263E-05 0.019740414	0.00023406 0.02068272
Coefficient de corrélation	0,983	0,944	0,979	0,991
Limite de détection (mg/mL)	2.46	8,24	130,19	41,19
Limite de quantification (mg/mL)	4.93	16,49	260,37	82,39
Biais relatif (valeur absolue, %) [min-max]	5,15-10,29	0,79-13,669	2,96-19,13	1,31-2,55
Fidélité intermédiaire (valeur absolue, %) [min-max]	5,80-7,34	18,22-20,82	6,43-77,94	5,69-46,05
Erreur totale [min-max]	11,42-33,65	19,01-34,50	9,39-92,28	7,00-47,52

Annexe 5 - Prescriptions générées dans l'étude clinique et utilisées comme mode opératoire par l'équipe d'IDE/IDE puéricultrice de l'unité de réanimation néonatale pour la préparation des solutions injectables.

CHU Lille Admission du 08/04/21 19h23 Clinique de Néonatalogie > UF TEST > chambre test > Lit test		Prescription C1
DN : 08/04/21 à 08h00 (PN 2 400 g) Dernière pesée : 900 g (02/05/21) Poids de prescription : 900 g Surface corporelle : 0,12 m ²	Sexe : Inconnu AG : 38 SA AC : 41 SA + 3 j APN : 3 S + 3 j	Intolérances / Hypersensibilités : Pathologies :

MÉDICAMENTS

Injectables continus

Vancomycine (VANCOMYCINE 250 mg inj) Traitement débuté le : 2 mai 2021 (J1)

Indications : traitement curatif des infections sévères (à l'exclusion des méningites)

Notes : Contrôler les taux sériques. Poids < 8 kg : utiliser vancomycine 125 mg ; poids > 16 kg : utiliser vancomycine 500 mg. Protéger la perfusion de la lumière. pH acide.

- **Dose d'entretien :** 2 mai 2021 à 16h13 au ?

13 mg/j, soit **0,542 mg/h**, en perfusion continue à un **débit de 0,2 ml/h**

Préparation : Correspondant à 2 fois la quantité administrée, en raison des tubulures et des variations de débit prévisibles

Flacon de 250 mg, reconstituer avec 10 ml de EPPI, soit 25 mg/ml ;

(1/1) - Prendre 1 ml, ajouter 8,6 ml de G5%, on obtient **9,6 ml = 25 mg** (2,6 mg/ml) ;

Administration : Administrer en perfusion continue à un **débit de 0,2 ml/h**

Nicardipine (LOXEN 10 mg/10 ml sol inj) Traitement débuté le : 8 avr. 2021 (J25)

Indications : hypertension artérielle

Notes : Protéger la perfusion de la lumière. Incompatible (risque de précipitation) avec les produits présentant en solution un pH > 6. Risque d'absorption de la nicardipine sur les matériaux plastiques des dispositifs de perfusion en présence de solutions salines.

- **Dose :** 2 mai 2021 à 16h13 au ?

Alarmes : La dose recommandée est habituellement supérieure ou égale à 0,5 mcg/kg/min.

500 mcg/kg/j, soit **0,347 mcg/kg/min**, soit **0,313 mcg/min**, en perfusion continue à un **débit de 0,3 ml/h**

Préparation : Correspondant à 2 fois la quantité administrée, en raison des tubulures et des variations de débit prévisibles

Ampoule de 10 000 mcg pour 10 ml (1 000 mcg/ml) ;

(1/1) - Prendre 1 ml, ajouter 13,4 ml de G5%, on obtient **14,4 ml = 1 000 mcg** (69 mcg/ml) ;

Administration : Administrer en perfusion continue à un **débit de 0,3 ml/h**

Noradrénaline (NORADRENALINE 2 mg/ml sol diluer p perf sans conservateur) Traitement débuté le : 8 avr. 2021 (J25)

Indications : choc (sepsis)

Notes : Dilution nécessaire avant perfusion (G5%).
pH acide : incompatible avec les solutions alcalines (dont bicarbonate de sodium).

- **Minimisation de volume :** 2 mai 2021 à 16h13 au ?

144 mcg/kg/j, soit **0,1 mcg/kg/min**, soit **0,09 mcg/min**, en perfusion continue à un **débit de 0,2 ml/h**

Préparation : Correspondant à 2 fois la quantité administrée, en raison des tubulures et des variations de débit prévisibles

Ampoule de 8 000 mcg pour 4 ml (2 000 mcg/ml) ;

(1/1) - Prendre 0,2 ml, ajouter 9,4 ml de G5%, on obtient **9,6 ml = 400 mcg** (42 mcg/ml) ;

Administration : Administrer en perfusion continue à un **débit de 0,2 ml/h**

Céfépime (AXEPIM 1 g inj) Traitement débuté le : 2 mai 2021 (J1)

Indications : méningite

Notes : A reconstituer avec 10 mL d'EPPI.
Adapter la posologie en cas d'insuffisance rénale (toxicité neurologique).

- **Dose :** 2 mai 2021 à 16h13 au ?

150 mg/kg/j, soit 50 mg/kg toutes les 8 h, soit **45 mg toutes les 8 h** en intraveineuse en 30 min

Préparation : Flacon de 1 000 mg pour 10 ml (100 mg/ml) ;

(1/1) - Prendre 0,5 ml, ajouter 1,5 ml de G5%, on obtient **2 ml = 50 mg** (25 mg/ml) ;

Administration : Administrer **2 ml** en intraveineuse en **30 min** à un **débit de 4 ml/h**

Rinçage : **0,6 ml** de G5% en intraveineuse sur **9 min** à un **débit de 4 ml/h**

MÉDICAMENTS (suite)

Injectables discontinus

Pipéracilline + Tazobactam (TAZOCILLINE 2 g/0,25 g pdre p sol p perf)

Traitement débuté le : 2 mai 2021 (J1)

Indications : infections à germes sensibles

Notes : TAZOCILLINE 2 g/0,25 g est administré par perfusion intraveineuse pendant 30 minutes au moins.

- Dose : 2 mai 2021 à 16h13 au ?

320 mg/kg/j, soit 80 mg/kg toutes les 6 h, soit **72 mg toutes les 6 h** en intraveineuse en 30 min

Préparation : Flacon de 2 000 mg, reconstituer avec 10 ml de EPPI, soit 200 mg/ml ;
(1/1) - Prendre 0,4 ml, ajouter 1,2 ml de G5%, on obtient **1,6 ml = 80 mg** (50 mg/ml) ;
Administration : Administrer **1,6 ml** en intraveineuse en **30 min** à un **débit de 3,2 ml/h**

Rinçage : **0,6 ml** de G5% en intraveineuse sur **11 min** à un **débit de 3,2 ml/h**

Omnéprazole (MOPRAL 40 mg inj)

Traitement débuté le : 8 avr. 2021 (J25)

Indications : reflux gastro-oesophagien

- Dose : 2 mai 2021 à 16h13 au ?

1 mg/kg/j, soit 1 mg/kg toutes les 24 h, soit **0,9 mg toutes les 24 h** en intraveineuse en 20 min

Préparation : Flacon de 40 mg, reconstituer avec 5 ml de NaCl 0,9%, soit 8 mg/ml ;
(1/1) - Prendre 0,1 ml, ajouter 3 ml de NaCl 0,9%, on obtient **3,1 ml = 0,8 mg** (0,26 mg/ml) ;
Administration : Administrer **3,1 ml** en intraveineuse en **20 min** à un **débit de 9,3 ml/h**

Rinçage : **0,6 ml** de NaCl 0,9% en intraveineuse sur **4 min** à un **débit de 9,3 ml/h**

Furosémide (LASILIX 20 mg/2 ml inj)

Traitement débuté le : 19 avr. 2021 (J14)

Indications : oedème pulmonaire

Notes : Utiliser seringue et tubulure opaques.

- Dose : 19 avr. 2021 à 08h31 au ?

Alarmes : La dose recommandée est habituellement supérieure ou égale à 1 mg/kg.

1 mg/kg/j, soit 0,5 mg/kg toutes les 12 h, soit **0,45 mg toutes les 12 h** en intraveineuse en 15 min

Préparation : Ampoule de 20 mg pour 2 ml (10 mg/ml) ;
(1/2) - Prendre 1 ml de la solution et rajouter 9 ml de NaCl 0,9%, on obtient 10 ml = 10 mg (1 mg/ml) ;
(2/2) - Prendre 0,5 ml, ajouter 1,1 ml de NaCl 0,9%, on obtient **1,6 ml = 0,5 mg** (0,31 mg/ml) ;

Administration : Administrer **1,6 ml** en intraveineuse en **15 min** à un **débit de 6,4 ml/h**

Rinçage : **0,6 ml** de NaCl 0,9% en intraveineuse sur **6 min** à un **débit de 6,4 ml/h**

Caféine citrate (CAFEINE CITRATE 50 mg/2 ml inj)

Traitement débuté le : 15 avr. 2021 (J6)

Indications : Apnées du prématuré

- Dose d'entretien : 15 avr. 2021 à 21h55 au ?

5 mg/kg/j, soit 5 mg/kg toutes les 24 h, soit **4,7 mg toutes les 24 h** en intraveineuse en 30 min

Préparation : Ampoule de 50 mg pour 2 ml (25 mg/ml) ;
(1/2) - Prendre 1 ml de la solution et rajouter 9 ml de G5%, on obtient 10 ml = 25 mg (2,5 mg/ml) ;
(2/2) - Prendre 1,9 ml, ajouter 0 ml de G5%, on obtient **1,9 ml = 4,75 mg** (2,5 mg/ml) ;

Administration : Administrer **1,9 ml** en intraveineuse en **30 min** à un **débit de 3,8 ml/h**

Rinçage : **0,6 ml** de NaCl 0,9% en intraveineuse sur **9 min** à un **débit de 3,8 ml/h**

Hydrocortisone hémissuccinate sodique (HYDROCORTISONE 100 mg/2 ml inj)

Traitement débuté le : 18 avr. 2021 (J3)

Indications : prévention de la dysplasie bronchopulmonaire (PREMILOC)

- dose de J1 à J7 : 18 avr. 2021 à 11h46 au ?

1 mg/kg/j, soit 0,5 mg/kg toutes les 12 h, soit **0,47 mg toutes les 12 h** en intraveineuse directe lente en 30 min

Préparation : Flacon de 100 mg, reconstituer avec 2 ml de EPPI, soit 50 mg/ml ;
(1/3) - Prendre 1 ml de la solution et rajouter 9 ml de G5%, on obtient 10 ml = 50 mg (5 mg/ml) ;
(2/3) - Prendre 1 ml de la solution et rajouter 9 ml de G5%, on obtient 10 ml = 5 mg (0,5 mg/ml) ;
(3/3) - Prendre 0,9 ml, ajouter 0,7 ml de G5%, on obtient **1,6 ml = 0,45 mg** (0,28 mg/ml) ;

Administration : Administrer **1,6 ml** en intraveineuse directe lente en **30 min**

Rinçage : **0,5 ml** de G5% en intraveineuse directe lente

CHU Lille Admission du 08/04/21 19h23 Clinique de Néonatalogie > UF TEST > chambre test > Lit test		Prescription C2
DN : 08/04/21 à 08h00 (PN 2 400 g) Poids de prescription : 2 400 g Surface corporelle : 0,18 m ²	Sexe : Inconnu AG : 38 SA AC : 38 SA APN : 0 j	Intolérances / Hypersensibilités : Pathologies :

MÉDICAMENTS

Injectables continus

Vancomycine (VANCOMYCINE 250 mg inj) Traitement débuté le : 8 avr. 2021 (J1)

Indications : traitement curatif des infections sévères (à l'exclusion des méningites)

Notes : Contrôler les taux sériques. Poids < 8 kg : utiliser vancomycine 125 mg ; poids > 16 kg : utiliser vancomycine 500 mg.
Protéger la perfusion de la lumière. pH acide.

- **Dose d'entretien :** 8 avr. 2021 à 20h13 au ?

50 mg/j, soit **2,08 mg/h**, en perfusion continue à un **débit de 0,4 ml/h**

Préparation : **Correspondant à 2 fois la quantité administrée, en raison des tubulures et des variations de débit prévisibles**
 Flacon de 250 mg, reconstituer avec 10 ml de EPPI, soit 25 mg/ml ;
 (1/1) - Prendre 4 ml, ajouter 15,2 ml de G5%, on obtient **19,2 ml = 100 mg** (5,2 mg/ml) ;

Administration : Administrer en perfusion continue à un **débit de 0,4 ml/h**

Nicardipine (LOXEN 10 mg/10 ml sol inj) Traitement débuté le : 8 avr. 2021 (J1)

Indications : hypertension artérielle

Notes : Protéger la perfusion de la lumière. Incompatible (risque de précipitation) avec les produits présentant en solution un pH > 6. Risque d'absorption de la nicardipine sur les matériaux plastiques des dispositifs de perfusion en présence de solutions salines.

- **Dose :** 8 avr. 2021 à 20h13 au ?

750 mcg/kg/j, soit **0,521 mcg/kg/min**, soit **1,25 mcg/min**, en perfusion continue à un **débit de 0,8 ml/h**

Préparation : **Correspondant à 2 fois la quantité administrée, en raison des tubulures et des variations de débit prévisibles**
 Ampoule de 10 000 mcg pour 10 ml (1 000 mcg/ml) ;
 (1/1) - Prendre 3,6 ml, ajouter 34,8 ml de G5%, on obtient **38,4 ml = 3 600 mcg** (94 mcg/ml) ;

Administration : Administrer en perfusion continue à un **débit de 0,8 ml/h**

Noradrénaline (NORADRENALINE 2 mg/ml sol diluer p perf sans conservateur) Traitement débuté le : 8 avr. 2021 (J1)

Indications : choc (sepsis)

Notes : Dilution nécessaire avant perfusion (G5%).
pH acide : incompatible avec les solutions alcalines (dont bicarbonate de sodium).

- **Minimisation de volume :** 8 avr. 2021 à 20h13 au ?

288 mcg/kg/j, soit **0,2 mcg/kg/min**, soit **0,48 mcg/min**, en perfusion continue à un **débit de 0,4 ml/h**

Préparation : **Correspondant à 2 fois la quantité administrée, en raison des tubulures et des variations de débit prévisibles**
 Ampoule de 8 000 mcg pour 4 ml (2 000 mcg/ml) ;
 (1/1) - Prendre 0,6 ml, ajouter 18,6 ml de G5%, on obtient **19,2 ml = 1 200 mcg** (63 mcg/ml) ;

Administration : Administrer en perfusion continue à un **débit de 0,4 ml/h**

Céfépime (AXEPIM 1 g inj) Traitement débuté le : 8 avr. 2021 (J1)

Indications : méningite

Notes : A reconstituer avec 10 mL d'EPPI.
Adapter la posologie en cas d'insuffisance rénale (toxicité neurologique).

- **Dose :** 8 avr. 2021 à 20h13 au ?

150 mg/kg/j, soit 50 mg/kg toutes les 8 h, soit **120 mg toutes les 8 h** en intraveineuse en 30 min

Préparation : Flacon de 1 000 mg pour 10 ml (100 mg/ml) ;
 (1/1) - Prendre 1,2 ml, ajouter 2 ml de G5%, on obtient **3,2 ml = 120 mg** (38 mg/ml) ;
Administration : Administrer **3,2 ml** en intraveineuse en **30 min** à un **débit de 6,4 ml/h**
Rinçage : **0,6 ml** de G5% en intraveineuse sur **6 min** à un **débit de 6,4 ml/h**

MÉDICAMENTS (suite)

Injectables discontinus

Furosémide (LASILIX 20 mg/2 ml inj)

Traitement débuté le : 8 avr. 2021 (J1)

Indications : oedème pulmonaire

Notes : Utiliser seringue et tubulure opaques.

- **Dose** : 8 avr. 2021 à 20h13 au ?

Alarmes : L'intervalle est habituellement supérieur ou égal à 12 h.

La dose recommandée est habituellement supérieure ou égale à 1 mg/kg.

1 mg/kg/j, soit 0,333 mg/kg toutes les 8 h, soit **0,8 mg toutes les 8 h** en intraveineuse en 15 min

Préparation : Ampoule de 20 mg pour 2 ml (10 mg/ml) ;

(1/2) - Prendre 1 ml de la solution et rajouter 9 ml de NaCl 0,9%, on obtient 10 ml = 10 mg (1 mg/ml) ;

(2/2) - Prendre 0,8 ml, ajouter 0 ml de NaCl 0,9%, on obtient **0,8 ml = 0,8 mg** (1 mg/ml) ;

Administration : Administrer **0,8 ml** en intraveineuse en **15 min** à un **débit de 3,2 ml/h**

Rinçage : **0,6 ml** de NaCl 0,9% en intraveineuse sur **11 min** à un **débit de 3,2 ml/h**

Hydrocortisone hémisuccinate sodique (HYDROCORTISONE 100 mg/2 ml inj)

Traitement débuté le : 8 avr. 2021 (J1)

Indications : choc

- **Dose** : 8 avr. 2021 à 20h13 au ?

0,5 mg/kg/j, soit 0,167 mg/kg toutes les 8 h, soit **0,4 mg toutes les 8 h** en intraveineuse directe lente

Préparation : Flacon de 100 mg, reconstituer avec 2 ml de EPPI, soit 50 mg/ml ;

(1/2) - Prendre 1 ml de la solution et rajouter 9 ml de G5%, on obtient 10 ml = 50 mg (5 mg/ml) ;

(2/2) - Prendre 1 ml de la solution et rajouter 9 ml de G5%, on obtient **10 ml = 5 mg** (0,5 mg/ml) ;

Administration : Administrer **0,8 ml** en intraveineuse directe lente

Rinçage : **0,5 ml** de G5% en intraveineuse directe lente

Oméprazole (MOPRAL 40 mg inj)

Traitement débuté le : 8 avr. 2021 (J1)

Indications : reflux gastro-oesophagien

- **Dose** : 8 avr. 2021 à 20h13 au ?

2 mg/kg/j, soit 2 mg/kg toutes les 24 h, soit **4,8 mg toutes les 24 h** en intraveineuse en 20 min

Préparation : Flacon de 40 mg, reconstituer avec 5 ml de NaCl 0,9%, soit 8 mg/ml ;

(1/1) - Prendre 0,6 ml, ajouter 11,4 ml de NaCl 0,9%, on obtient **12 ml = 4,8 mg** (0,4 mg/ml) ;

Administration : Administrer **12 ml** en intraveineuse en **20 min** à un **débit de 36 ml/h**

Rinçage : **0,6 ml** de NaCl 0,9% en intraveineuse sur **1 min** à un **débit de 36 ml/h**

Pipéracilline + Tazobactam (TAZOCILLINE 2 g/0,25 g pdre p sol p perf)

Traitement débuté le : 8 avr. 2021 (J1)

Indications : infections à germes sensibles

Notes : TAZOCILLINE 2 g/0,25 g est administré par perfusion intraveineuse pendant 30 minutes au moins.

- **Dose** : 8 avr. 2021 à 20h13 au ?

320 mg/kg/j, soit 80 mg/kg toutes les 6 h, soit **192 mg toutes les 6 h** en intraveineuse en 60 min

Préparation : Flacon de 2 000 mg, reconstituer avec 10 ml de EPPI, soit 200 mg/ml ;

(1/1) - Prendre 1 ml, ajouter 1,5 ml de G5%, on obtient **2,5 ml = 200 mg** (80 mg/ml) ;

Administration : Administrer **2,5 ml** en intraveineuse en **60 min** à un **débit de 2,5 ml/h**

Rinçage : **0,6 ml** de G5% en intraveineuse sur **14 min** à un **débit de 2,5 ml/h**

Caféine citrate (CAFEINE CITRATE 50 mg/2 ml inj)

Traitement débuté le : 8 avr. 2021 (J1)

Indications : Apnées du prématuré

- **Dose d'entretien** : 8 avr. 2021 à 20h13 au ?

5 mg/kg/j, soit 5 mg/kg toutes les 24 h, soit **12 mg toutes les 24 h** en intraveineuse en 30 min

Préparation : Ampoule de 50 mg pour 2 ml (25 mg/ml) ;

(1/1) - Prendre 0,5 ml, ajouter 2 ml de G5%, on obtient **2,5 ml = 12,5 mg** (5 mg/ml) ;

Administration : Administrer **2,5 ml** en intraveineuse en **30 min** à un **débit de 5 ml/h**

Rinçage : **0,6 ml** de G5% en intraveineuse sur **7 min** à un **débit de 5 ml/h**

CHU Lille Admission du 08/04/21 19h23 Clinique de Néonatalogie > UF TEST > chambre test > Lit test		D N	Prescription C3
DN : 08/04/21 à 08h00 (PN 2 400 g) Poids de prescription : 2 400 g Surface corporelle : 0,18 m ²	Sexe : Inconnu AG : 38 SA AC : 38 SA APN : 0 j	Intolérances / Hypersensibilités : Pathologies :	

MÉDICAMENTS

Injectables continus

Vancomycine (VANCOMYCINE 250 mg inj) Traitement débuté le : 8 avr. 2021 (J1)

Indications : traitement curatif des infections sévères (à l'exclusion des méningites)

Notes : Contrôler les taux sériques. Poids < 8 kg : utiliser vancomycine 125 mg ; poids > 16 kg : utiliser vancomycine 500 mg. Protéger la perfusion de la lumière. pH acide.

- **Dose d'entretien :** 8 avr. 2021 à 20h13 au ?

70 mg/j, soit **2,92 mg/h**, en perfusion continue à un **débit de 0,4 ml/h**

Préparation : Correspondant à 2 fois la quantité administrée, en raison des tubulures et des variations de débit prévisibles
 Flacon de 250 mg, reconstituer avec 10 ml de EPPI, soit 25 mg/ml ;
 (1/1) - Prendre 5,6 ml, ajouter 13,6 ml de G5%, on obtient **19,2 ml = 140 mg** (7,3 mg/ml) ;

Administration : Administrer en perfusion continue à un **débit de 0,4 ml/h**

Nicardipine (LOXEN 10 mg/10 ml sol inj) Traitement débuté le : 8 avr. 2021 (J1)

Indications : hypertension artérielle

Notes : Protéger la perfusion de la lumière. Incompatible (risque de précipitation) avec les produits présentant en solution un pH > 6. Risque d'absorption de la nicardipine sur les matériaux plastiques des dispositifs de perfusion en présence de solutions salines.

- **Dose :** 8 avr. 2021 à 20h13 au ?

Alarmes : La concentration doit être inférieure ou égale à 100 mcg/ml.

1 000 mcg/kg/j, soit **0,694 mcg/kg/min**, soit **1,67 mcg/min**, en perfusion continue à un **débit de 0,7 ml/h**

Préparation : Correspondant à 2 fois la quantité administrée, en raison des tubulures et des variations de débit prévisibles
 Ampoule de 10 000 mcg pour 10 ml (1 000 mcg/ml) ;
 (1/1) - Prendre 4,8 ml, ajouter 28,8 ml de G5%, on obtient **33,6 ml = 4 800 mcg** (143 mcg/ml) ;

Administration : Administrer en perfusion continue à un **débit de 0,7 ml/h**

Céfépime (AXEPIM 1 g inj) Traitement débuté le : 18 mai 2021 (J1)

Indications : méningite

Notes : A reconstituer avec 10 mL d'EPPI.
 Adapter la posologie en cas d'insuffisance rénale (toxicité neurologique).

- **Dose :** 18 mai 2021 à 14h52 au ?

150 mg/kg/j, soit 50 mg/kg toutes les 8 h, soit **175 mg toutes les 8 h** en intraveineuse en 30 min

Préparation : Flacon de 1 000 mg pour 10 ml (100 mg/ml) ;
 (1/1) - Prendre 1,8 ml, ajouter 2,2 ml de G5%, on obtient **4 ml = 180 mg** (45 mg/ml) ;

Administration : Administrer **4 ml** en intraveineuse en **30 min** à un **débit de 8 ml/h**

Rinçage : **0,6 ml** de G5% en intraveineuse sur **5 min** à un **débit de 8 ml/h**

Pipéracilline + Tazobactam (TAZOCILLINE 2 g/0,25 g pdre p sol p perf) Traitement débuté le : 8 avr. 2021 (J1)

Indications : infections à germes sensibles

Notes : TAZOCILLINE 2 g/0,25 g est administré par perfusion intraveineuse pendant 30 minutes au moins.

- **Dose :** 8 avr. 2021 à 20h13 au ?

320 mg/kg/j, soit 80 mg/kg toutes les 6 h, soit **192 mg toutes les 6 h** en intraveineuse en 30 min

Préparation : Flacon de 2 000 mg, reconstituer avec 10 ml de EPPI, soit 200 mg/ml ;
 (1/1) - Prendre 1 ml, ajouter 0,6 ml de G5%, on obtient **1,6 ml = 200 mg** (125 mg/ml) ;

Administration : Administrer **1,6 ml** en intraveineuse en **30 min** à un **débit de 3,2 ml/h**

Rinçage : **0,6 ml** de G5% en intraveineuse sur **11 min** à un **débit de 3,2 ml/h**

Caféine citrate (CAFEINE CITRATE 50 mg/2 ml inj) Traitement débuté le : 8 avr. 2021 (J1)

Indications : Apnées du prématuré

- **Dose d'entretien :** 8 avr. 2021 à 20h13 au ?

5 mg/kg/j, soit 5 mg/kg toutes les 24 h, soit **12 mg toutes les 24 h** en intraveineuse en 30 min

Préparation : Ampoule de 50 mg pour 2 ml (25 mg/ml) ;
 (1/1) - Prendre 0,5 ml, ajouter 1,1 ml de G5%, on obtient **1,6 ml = 12,5 mg** (7,8 mg/ml) ;

Administration : Administrer **1,6 ml** en intraveineuse en **30 min** à un **débit de 3,2 ml/h**

Rinçage : **0,6 ml** de G5% en intraveineuse sur **11 min** à un **débit de 3,2 ml/h**

MÉDICAMENTS (suite)

Injectables discontinus (suite)

Hydrocortisone hémisuccinate sodique (HYDROCORTISONE 100 mg/2 ml inj) Traitement débuté le : 8 avr. 2021 (J1)

Indications : choc

- **Dose** : 8 avr. 2021 à 20h13 au ?

1 mg/kg/j, soit 0,333 mg/kg toutes les 8 h, soit **0,8 mg toutes les 8 h** en intraveineuse directe lente

Préparation : Flacon de 100 mg, reconstituer avec 2 ml de EPPI, soit 50 mg/ml ;

(1/2) - Prendre 1 ml de la solution et rajouter 9 ml de G5%, on obtient 10 ml = 50 mg (5 mg/ml) ;

(2/2) - Prendre 1 ml de la solution et rajouter 2,3 ml de G5%, on obtient **10 ml = 5 mg** (1,52 mg/ml) ;

Administration : Administrer **1,6 ml** en intraveineuse directe lente

Rinçage : **0,5 ml** de G5% en intraveineuse directe lente

Oméprazole (MOPRAL 40 mg inj) Traitement débuté le : 8 avr. 2021 (J1)

Indications : reflux gastro-oesophagien

- **Dose** : 8 avr. 2021 à 20h13 au ?

Alarmes : La concentration doit être inférieure ou égale à **0,4 mg/ml**.

1 mg/kg/j, soit 1 mg/kg toutes les 24 h, soit **2,4 mg toutes les 24 h** en intraveineuse en 20 min

Préparation : Flacon de 40 mg, reconstituer avec 5 ml de NaCl 0,9%, soit 8 mg/ml ;

(1/1) - Prendre 0,3 ml, ajouter 3 ml de NaCl 0,9%, on obtient **3,3 ml = 2,4 mg** (0,73 mg/ml) ;

Administration : Administrer **3,3 ml** en intraveineuse en **20 min** à un **débit de 9,9 ml/h**

Rinçage : **0,6 ml** de NaCl 0,9% en intraveineuse sur **4 min** à un **débit de 9,9 ml/h**

Furosémide (LASILIX 20 mg/2 ml inj) Traitement débuté le : 18 mai 2021 (J1)

Indications : rétention hydrique

Notes : Utiliser seringue et tubulure opaques.

- **Dose** : 18 mai 2021 à 14h52 au ?

4 mg/kg/j, soit 2 mg/kg toutes les 12 h, soit **7 mg toutes les 12 h** en intraveineuse en 15 min

Préparation : Ampoule de 20 mg pour 2 ml (10 mg/ml) ;

(1/1) - Prendre 0,7 ml, ajouter 0,9 ml de NaCl 0,9%, on obtient **1,6 ml = 7 mg** (4,4 mg/ml) ;

Administration : Administrer **1,6 ml** en intraveineuse en **15 min** à un **débit de 6,4 ml/h**

Rinçage : **0,6 ml** de NaCl 0,9% en intraveineuse sur **6 min** à un **débit de 6,4 ml/h**

Noradrénaline (NORADRENALINE 2 mg/ml sol diluer p perf sans conservateur) Traitement débuté le : 18 mai 2021 (J1)

Indications : choc (sepsis)

Notes : Dilution nécessaire avant perfusion (G5%).
pH acide : incompatible avec les solutions alcalines (dont bicarbonate de sodium).

- **Minimisation de volume** : 18 mai 2021 à 14h52 au ?

144 mcg/kg/j, soit **0,1 mcg/kg/min**, soit **0,45 mcg/min**, en perfusion continue à un **débit de 0,3 ml/h**

Préparation : **Correspondant à 2 fois la quantité administrée, en raison des tubulures et des variations de débit prévisibles**

Ampoule de 8 000 mcg pour 4 ml (2 000 mcg/ml) ;

(1/1) - Prendre 0,6 ml, ajouter 13,8 ml de G5%, on obtient **14,4 ml = 1 200 mcg** (83 mcg/ml) ;

Université de Lille
FACULTE DE PHARMACIE DE LILLE
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE
Année Universitaire 2020/2021

Nom : GILLIOT
Prénom : Sixtine

Titre de la thèse : Évaluation et qualification d'une technique de prévention des erreurs médicamenteuses en réanimation néonatale

Mots-clés : Erreur médicamenteuse, préparation de médicament, qualification, médicament injectable, sécurité du patient, néonatalogie.

Le DrugLog[®] est un automate conçu pour identifier et quantifier des solutions médicamenteuses injectables en quelques secondes. L'objectif de ce travail est d'évaluer la robustesse et les limites du DrugLog[®] pour la prévention des erreurs de préparation des solutions médicamenteuses injectables à faibles concentrations dans un service de réanimation néonatale.

La qualification de l'automate a consisté en l'évaluation de la linéarité, la précision et la justesse de la méthode d'analyse pour des spécialités injectables couramment utilisées en réanimation néonatale et nécessitant une étape de dilution dans le service. L'évaluation de l'automate dans le service a reposé sur l'analyse par le DrugLog[®] de solutions préparées par des infirmières dans des conditions compatibles avec la routine du service. Pour chaque spécialité incluse dans l'étude, trois concentrations ont été étudiées. Les erreurs d'identification ont été relevées et les erreurs de précision ont été calculées et interprétées. Une erreur de précision était caractérisée par une erreur quantitative de préparation supérieure à 20%.

Sur les quinze spécialités commerciales sélectionnées pour l'étape de calibration, onze ont pu être calibrées et validées et neuf ont été utilisées pour l'évaluation dans le service. Au cours de l'évaluation dans le service, 324 seringues ont été préparées par 67 infirmières. 82,7% des préparations ont été correctement identifiées par l'automate. 68,90% des préparations analysées respectaient les limites quantitatives d'acceptabilité. Les résultats ont révélé une hétérogénéité des erreurs quantitatives de préparation entre les groupes de spécialité et de concentration et suggèrent que le prélèvement de faibles volumes de spécialités injectables et la présence de dilutions successives sont associés à une fréquence plus importante de survenue des erreurs de précision.

Malgré l'intérêt potentiel de l'utilisation du DrugLog[®] pour prévenir les erreurs de préparation en réanimation néonatale, sa mise en place dans le service n'est actuellement pas réalisable compte tenu des limites techniques qui nécessiteraient des améliorations de son algorithme, et des contraintes organisationnelles rencontrées.

Membres du jury :

Président : Odou Pascal, Professeur des Universités - Praticien Hospitalier, *Faculté de Pharmacie de l'Université de Lille, Centre Hospitalier Universitaire de Lille*

Assesseurs :

Storme, Laurent, Médecin, Professeur des Universités - Praticien Hospitalier, *Faculté de Médecine de l'Université de Lille – Centre Hospitalier Universitaire de Lille*

Berneron Christophe, Pharmacien, Praticien Hospitalier, *Centre Hospitalier Universitaire de Lille*

Brochot Étienne, Pharmacien Biologiste, Maître de Conférence des Universités - Praticien Hospitalier, *Faculté de Pharmacie de l'Université d'Amiens, Centre Hospitalier Universitaire d'Amiens*