

Master en Pharmacie

Travail Personnel de Recherche

Développement de règles informatiques permettant de détecter les situations à risque d'événements indésirables médicamenteux en pédiatrie

présenté à la

Faculté des sciences de
L'Université de Genève

par

Léa Gérard

Unité
Pharmacie hospitalière et clinique

Directeur de l'unité
Prof. Pascal Bonnabry

Autres responsables
Dre Caroline Fonzo-Christe
Christian Skalafouris

Genève

Année académique 2020-2021

Remerciements

Je tiens à remercier tout d'abord le Professeur Pascal Bonnabry, pharmacien-chef de la pharmacie des HUG, pour ses précieux conseils et pour m'avoir permis d'effectuer ce passionnant projet en pharmacie clinique.

J'aimerais remercier tout particulièrement la Dre Caroline Fonzo-Christe pour son accueil plus que chaleureux, sa bienveillance et son investissement dans ce travail. Les journées passées en néonatalogie et aux soins intensifs pédiatriques ont été des plus enrichissantes.

Un grand merci également à Christian Skalafouris pour le temps conséquent qu'il m'a accordé ainsi que pour son infinie gentillesse et ses explications d'une grande clarté sur les différents outils informatiques utilisés.

Merci à la Dre Frédérique Rodieux, pharmacologue clinique, pour son intérêt pour ce travail et pour avoir répondu avec gentillesse à toutes mes questions.

Je tiens également à remercier tous les médecins et infirmier(e)s ayant accepté de participer à ce projet.

Je n'oublierai pas de remercier toute l'équipe de la pharmacie clinique spécialisée et générale, pour leur accueil au sein de l'équipe et leur soutien au quotidien. Merci notamment à Mégane pour avoir pris le temps de m'emmener avec elle en visite. Merci également à Thomas pour son aide et ses précieuses idées pour la néonatalogie.

Merci à Alexandra, Charlotte et Emmanuelle pour les superbes moments passés ensemble.

Merci à toute ma famille et mes amis qui m'ont soutenue et encouragé durant ces 20 semaines.

Enfin, merci à toutes les personnes ayant participé de près ou de loin à ce joli projet.

Résumé

La population pédiatrique est à risque d'événements médicamenteux iatrogènes de par son hétérogénéité, la physiologie particulière des enfants et un manque d'études cliniques sur la sécurité des médicaments chez l'enfant. A l'hôpital, la prescription est de plus en plus informatisée et des outils pour sa sécurisation sont utilisés. PharmaCheck est un outil développé aux HUG qui permet de générer des alertes informatiques pour la prévention des événements indésirables médicamenteux.

L'objectif de ce travail était d'évaluer les situations à risque d'iatrogénie médicamenteuse en pédiatrie et de développer une méthode de sélection permettant de déterminer quelles alertes créer en priorité dans PharmaCheck.

Une recherche de la littérature a été réalisée sur des situations associées à un risque d'iatrogénie médicamenteuse en pédiatrie. Cent-dix situations à risque pouvant faire l'objet d'une règle ont été trouvées. Les classes médicamenteuses les plus représentées étaient les anti-infectieux (25%) et les molécules agissant sur le SNC (19%). Cinquante-six situations ont été sélectionnées et présentées à des experts en pédiatrie. Ces règles ont été classées en 5 catégories : médicaments contre-indiqués ou à utiliser avec précaution (34%), prescriptions médicamenteuses avec une valeur de laboratoire anormale (27%), interactions médicamenteuses (19%), modes d'administration inadéquats (11%) et omission de prescription (9%). Deux groupes d'experts ont été formés (pédiatrie générale et spécialités / néonatalogie et soins intensifs).

Les différentes situations ont été analysées selon trois critères : la criticité de la situation à risque, la pertinence du ciblage de cette situation, la faisabilité informatique pour la mise en place d'une alerte dans PharmaCheck. L'analyse a permis de mettre en évidence 24 situations à implémenter de manière prioritaire sous la forme de règles cliniques dans PharmaCheck. Sept situations cliniques étaient communes à toutes les unités pédiatriques.

Une analyse pratique du fonctionnement des deux premières règles créées dans PharmaCheck pour la prévention de la néphrotoxicité médicamenteuse en pédiatrie a été effectuée sur cinq jours. Entre 5 et 8 patients étaient identifiés par jour. Sur 5 patients analysés, 3 étaient en insuffisance rénale aiguë et auraient nécessité une intervention du pharmacien clinicien pour une proposition d'ajustement thérapeutique.

Cette étude a permis de faire un état des lieux de la littérature sur les situations à risque d'iatrogénie en pédiatrie et de sélectionner les situations les plus critiques et les plus pertinentes pouvant être prévenues au moyen de règles informatiques à développer dans PharmaCheck. Une validation des règles sélectionnées, leur développement puis une étude prospective sur leur utilisation en pratique sera nécessaire pour déterminer leur impact sur l'iatrogénie médicamenteuse chez l'enfant aux HUG.

Table des matières

1. INTRODUCTION	1
1.1. PÉDIATRIE	1
1.1.1. Définition.....	1
1.1.2. Pédiatrie aux Hôpitaux universitaires de Genève (HUG)	1
1.1.3. Prescription off-label et unlicensed.....	2
1.1.4. Pharmacologie pédiatrique.....	2
1.1.4.1. Particularités pharmacocinétiques des petits enfants	2
1.1.4.2. Particularités pharmacodynamiques de l'enfant	3
1.1.4.3. Toxicité médicamenteuse chez l'enfant	3
1.2. IATROGÉNIE MÉDICAMENTEUSE	4
1.2.1. Définition.....	4
1.2.2. Erreurs de médication	4
1.2.3. Erreurs médicamenteuses en pédiatrie.....	5
1.2.3.1. Les erreurs tout au long du processus médicamenteux	5
1.2.3.2. Les médicaments à haut risque	7
1.2.4. Outils permettant de réduire les erreurs médicamenteuses.....	7
1.2.4.1. Pharmacie clinique	7
1.2.4.2. Outil POPI	7
1.2.4.3. Outils informatiques : CPOE et CDSS	8
1.3. OUTILS INFORMATIQUES AUX HUG	9
1.3.1. Généralités	9
1.3.1.1. Saisie informatisée des prescriptions médicales	9
1.3.1.2. Projet MAGIC.....	9
1.3.2. PharmaCheck	9
1.3.2.1. Généralités	9
1.3.2.2. Construction des règles	10
1.3.2.3. L'outil dans la pratique.....	10
1.4. OBJECTIF	11
2. PARTIE I – IDENTIFICATION DES SITUATIONS À RISQUE D'IATROGÉNIE EN PÉDIATRIE ET CLASSIFICATION DES SITUATIONS CLINIQUES IDENTIFIÉES	11
2.1. INTRODUCTION	11
2.2. MÉTHODE	11
2.2.1. Recherche de la littérature.....	11
2.2.2. Identification des situations cliniques à risque d'EIM en pédiatrie.....	12
2.2.3. Analyse et classification des situations cliniques à risque d'EIM par discipline et spécialités médicales.....	12
2.3. RÉSULTATS	14
2.3.1. Identification des situations cliniques	14
2.3.2. Sélection des situations cliniques pour chaque discipline	14
2.4. DISCUSSION	16

2.4.1.	<i>Identification des situations cliniques à partir de la littérature</i>	16
2.4.2.	<i>Sélection des situations cliniques pour chaque discipline</i>	17
2.4.2.1.	<i>56 situations cliniques sélectionnées</i>	18
2.5.	CONCLUSION	18
3.	PARTIE II – ÉVALUATION DES BESOINS DES PRESCRIPTEURS ET ÉLABORATION D’UN SCORE DE PRIORISATION DES SITUATIONS CLINIQUES A RISQUE	18
3.1.	INTRODUCTION	18
3.2.	MÉTHODE	19
3.2.1.	<i>Évaluation des besoins des médecins prescripteurs / soignants pédiatriques</i>	19
3.2.1.1.	<i>Entretiens individuels en pédiatrie générale et spécialités</i>	19
3.2.1.2.	<i>Réunions de type focus group en néonatalogie et aux soins intensifs</i>	20
3.2.2.	<i>Élaboration d’un score de priorisation des règles</i>	20
3.2.2.1.	<i>Critères pris en compte</i>	20
3.2.2.2.	<i>Choix de priorisation</i>	20
3.3.	RÉSULTATS	21
3.3.1.	<i>Informations récoltées de manière spontanée sur l’iatrogénie médicamenteuse</i>	21
3.3.2.	<i>Situations cliniques communes en « pédiatrie générale et spécialités » (entretiens individuels)</i>	23
3.3.3.	<i>Situations cliniques spécifiques en « pédiatrie générale et spécialités » (entretiens individuels)</i>	24
3.3.4.	<i>Situations cliniques communes aux USI/néonatalogie (focus groups)</i>	25
3.3.5.	<i>Situations cliniques spécifiques aux USI/néonatalogie (focus groups)</i>	25
3.3.6.	<i>Situations cliniques à cibler prioritairement : résultat global</i>	27
3.4.	DISCUSSION	26
3.4.1.	<i>Informations récoltées de manière spontanée sur l’iatrogénie médicamenteuse</i>	27
3.4.2.	<i>Situations cliniques communes en « pédiatrie générale et spécialités » (entretiens individuels)</i>	28
3.4.3.	<i>Situations cliniques spécifiques en « pédiatrie générale et spécialités » (entretiens individuels)</i>	28
3.4.4.	<i>Situations cliniques communes aux USI/néonatalogie (focus groups)</i>	28
3.4.5.	<i>Situations cliniques spécifiques aux USI/néonatalogie (focus groups)</i>	29
3.4.6.	<i>Situations cliniques à cibler prioritairement</i>	29
3.5.	CONCLUSION	30
4.	PARTIE III – ÉVALUATION DE L’UTILISATION DE DEUX RÈGLES DANS PHARMACHECK	30
4.1.	INTRODUCTION	30
4.2.	MÉTHODE	31
4.3.	RÉSULTATS	32
4.4.	DISCUSSION	33
4.4.1.	<i>Analyse de l’outil informatique</i>	33
4.4.2.	<i>Analyse des situations cliniques</i>	33
4.5.	CONCLUSION	34
5.	CONCLUSION ET PERSPECTIVES	34
6.	BIBLIOGRAPHIE	36
7.	ANNEXES	40

Abréviations

AINS : Antiinflammatoires non stéroïdiens

AMM : Autorisation de mise sur le marché

ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé

CA : Canal artériel

CHUV : Centre Hospitalier Universitaire Vaudois

Clcr : Clairance de la créatinine

Cmax : Concentration maximale

CDSS : Clinical decision support system

CPOE : Computerized physician order entry

DFEA : Département de la Femme, de l'Enfant et de l'Adolescent

DPI : Dossier patient intégré

DTPa-IPV/HiB : Diphtérie-tétanos-coqueluche Poliomyélite / Haemophilus influenza B

EIM : Événement indésirable médicamenteux

EM : Erreur médicamenteuse

EMA : Agence Européenne du Médicament

HBPM : Héparine de bas poids moléculaire

HNF : Héparine non fractionnée

HUG : Hôpitaux Universitaires de Genève

ISMP : Institute for Safe Medication Practices

IV : Intraveineuse

KCl : Chlorure de potassium

KDIGO : Kidney Disease : Improving Global Outcomes

MN : Médicament néphrotoxique

MPI : Médicaments potentiellement inappropriés

NHS : National Health Service

OP : Omissions de prescription

PI : Prescriptions inappropriées

PK : Pharmacocinétique

PO : Per os

QTc : Intervalle QT corrigé

UGT : UDP-Glucuronosyltransférase

USI : Unité de soins intensifs pédiatriques

Liste des figures et tableaux

- Figure 1 :** Relation entre les événements indésirables médicamenteux (EIM), les EIM potentiels et les erreurs médicamenteuses
- Figure 2 :** Erreurs médicamenteuses les plus communément identifiées
- Figure 3 :** Flux opérationnel pour les règles d'un CDSS
- Figure 4 :** Exemple d'un pipeline d'agrégation en 3 étapes dans PharmaCheck
- Figure 5 :** Algorithme de sélection des situations cliniques
- Figure 6 :** Répartition des situations cliniques suivant la classe ATC des médicaments impliqués
- Figure 7 :** Classification des types de situations cliniques en 5 catégories
- Figure 8 :** Répartition des situations cliniques selon la discipline médicale
- Figure 9 :** Jeu de 24 règles à prioriser par type de situation clinique
-
- Tableau 1 :** Facteurs physiologiques affectant la PK chez les nouveau-nés et nourrissons
- Tableau 2 :** Comparaison entre les études pédiatriques sur les erreurs médicamenteuses
- Tableau 3 :** Répartition des situations cliniques retenues par discipline selon les 5 types de situations
- Tableau 4 :** Idées de règles générales pouvant être créées pour l'enfant
- Tableau 5 :** Principaux problèmes médicamenteux rapportés chez l'enfant lors des entretiens
- Tableau 6 :** Scores des 13 situations cliniques communes présentées aux référents de « pédiatrie générale et spécialités »
- Tableau 7 :** Scores des situations cliniques non communes atteignant les critères de priorité : jugées pertinentes, extrêmement critiques et faisables
- Tableau 8 :** Scores des 12 situations cliniques communes présentées aux intervenants des USI/néonatalogie
- Tableau 9 :** Scores des situations cliniques spécifiques à la néonatalogie avec une pertinence non nulle
- Tableau 10 :** Scores des situations cliniques spécifiques aux USI avec une pertinence non nulle
- Tableau 11 :** Stades KDIGO pédiatriques de l'insuffisance rénale aigüe
- Tableau 12 :** Description de deux alertes PharmaCheck jouées (No 108 et 109)
- Tableau 13 :** Description de l'analyse de 5 cas identifiés par deux règles PharmaCheck

1. Introduction

Une vigilance particulière est à porter aux prescriptions médicamenteuses pédiatriques. Les caractéristiques des patients pédiatriques (immaturité des organes, difficulté d'expression des besoins, réserves physiologiques limitées, organismes en développement, variabilité interindividuelle) associées à des conditions de prescription particulière des médicaments (calcul et fraction de doses) les exposent à des conséquences cliniques lors de la survenue d'événements indésirables médicamenteux. Pour de nombreux médicaments, le manque de données sur la sécurité d'emploi chez l'enfant s'ajoute à ces facteurs de risque.

La prescription informatisée étant de plus en plus répandue à l'hôpital, des logiciels d'aide à la décision (*clinical decision support system*) sont développés pour contribuer à la sécurisation des prescriptions médicamenteuses. PharmaCheck est un outil informatique permettant de générer des alertes destinées à prévenir des événements indésirables médicamenteux à partir du dossier patient informatisé aux HUG. Ce système a tout d'abord été développé pour les patients adultes de médecine interne générale, mais son utilisation en pédiatrie permettrait de réduire l'incidence des situations à risque d'iatrogénie médicamenteuse.

1.1. Pédiatrie

1.1.1. Définition

La pédiatrie est la spécialité médicale s'intéressant à la santé des enfants de la naissance à l'âge adulte. Cette discipline traite de l'influence de la maladie à différents niveaux : biologique, social, environnemental et développemental. (1)

Différents paramètres caractérisent la population pédiatrique qui se distingue de la population adulte sur plusieurs plans, notamment anatomique, physiologique, immunologique, psychologique, développemental et métabolique. (1)

Différentes tranches d'âges caractérisent la population pédiatrique : (2)

- Nouveau-nés prématurés
- Nouveau-nés à terme (dès 37 semaines d'âge gestationnel) : 0 à 27 jours
- Nourrissons et petits enfants : 28 jours à 23 mois
- Enfants : 2 à 11 ans
- Adolescents : 12 à 18 ans

La pédiatrie est donc une spécialité médicale qui étudie une population hétérogène de patients avec des caractéristiques différentes.

1.1.2. Pédiatrie aux Hôpitaux universitaires de Genève (HUG)

La pédiatrie fait partie du Département de la Femme, de l'Enfant et de l'Adolescent (DFEA) aux HUG. Depuis janvier 2019, les services du Département de l'Enfant et de l'Adolescent et du Département de Gynécologie et Obstétrique ont fusionné pour devenir le DFEA. (3)

Le DFEA accueille des nouveau-nés, des enfants et des adolescents dès la naissance et jusqu'à 16 ans. Des prestations de pointe y sont développées comme la transplantation d'organes ou la prise en charge de nouveau-nés prématurés. (3)

Le département compte 140 lits et accueille annuellement plus de 50'000 patients en ambulatoire et plus de 10'000 enfants et adolescents en milieu hospitalier. Il est composé de sept services dédiés à la pédiatrie : pédiatrie générale ; spécialités pédiatriques ; accueil et urgences pédiatriques ; chirurgie de l'enfant et de l'adolescent ; néonatalogie et soins

intensifs ; service de développement et croissance ; psychiatrie de l'enfant et de l'adolescent.
(3)

1.1.3. Prescriptions *off-label* et *unlicensed*

De manière générale, l'utilisation d'un traitement médicamenteux devrait se faire dans le cadre de l'autorisation délivrée par les autorités d'enregistrement (Swissmedic en Suisse) qui valident les indications, la population de patients et le mode d'administration. Très souvent, les essais cliniques manquent pour l'utilisation des traitements dans la population pédiatrique puisque la taille du marché pédiatrique est limitée et que cette population n'est pas homogène. (4) De plus, les questions éthiques sur la réalisation d'une étude clinique chez l'enfant peuvent poser problème. (5) Par exemple, les enfants jeunes ne sont pas autonomes et n'ont pas la capacité de comprendre les risques liés à une étude, ils dépendent donc des adultes pour prendre la décision à leur place. (6)

Ce manque d'études cliniques a pour conséquence une documentation limitée voire inexistante pour l'utilisation de nombreux médicaments en pédiatrie. (7) L'utilisation de traitements hors du cadre reconnu par les autorités d'enregistrement est dite « *off-label* ». La prescription *off-label* chez l'enfant implique, par exemple, que les données posologiques par tranches d'âge ne sont pas décrites dans les dossiers d'autorisation de mise sur le marché (ou dossiers d'AMM) et les éventuels effets indésirables ne sont pas documentés pour l'enfant. (8) L'utilisation de produits thérapeutiques non autorisés sur le marché suisse est dite « *unlicensed* ». De tels traitements sont importés ou fabriqués et prescrits en l'absence de médicaments similaires sur le marché suisse, ce qui est fréquent pour la pédiatrie. (4)

Une étude a montré que plus de la moitié des enfants hospitalisés pouvaient recevoir une prescription de médicaments *off-label* ou *unlicensed* lors de leur séjour hospitalier. (9) Une étude menée dans le service de pédiatrie du CHUV (Centre Hospitalier Universitaire Vaudois) concernait 483 prescriptions effectuées chez 60 patients âgés de 3 jours à 14 ans. La moitié des prescriptions respectaient les conditions de l'AMM, tandis qu'un quart concernaient des médicaments non autorisés sur le marché Suisse (*unlicensed*) et un autre quart impliquait des médicaments hors AMM (*off-label*). Dans cette étude, tous les patients avaient reçu au moins un médicament *off-label* ou *unlicensed*. (10)

Il est donc important de suivre la survenue d'événements indésirables médicamenteux lors de l'utilisation de ces traitements en raison du manque de données sur leur incidence. (11)

1.1.4. Pharmacologie pédiatrique

La pharmacologie de l'enfant est différente de celle de l'adulte du fait de leurs caractéristiques morphologiques (faibles poids et taille) et métaboliques (immaturité de la fonction de certains organes). De ce fait, la pharmacocinétique et la pharmacodynamie sont différentes et ce particulièrement chez les nouveau-nés.

1.1.4.1. *Particularités pharmacocinétiques des petits enfants*

Tout au long de la croissance, les modifications physiologiques et la maturation des fonctions métaboliques entraînent des différences pharmacocinétiques (PK) en comparaison à l'adulte (absorption, distribution, métabolisation et excrétion). Ceci est particulièrement notable chez les nouveau-nés et petits enfants (tableau 1). (12, 13, 14)

Tableau 1 : Facteurs physiologiques affectant la PK chez les nouveau-nés et nourrissons (12, 13, 14)

Différences physiologiques comparées à chez l'adulte	Pharmacocinétique	Exemples
<i>Absorption</i>		
Mobilité gastro-intestinale réduite, pH gastrique augmenté	↑ Biodisponibilité orale pour les bases faibles	Pénicilline G
	↓ Biodisponibilité orale pour les acides faibles	Phénytoïne
	Temps prolongé pour atteindre la C _{max} après une administration orale	-
Couche cornée plus fine, perfusion cutanée augmentée, hydratation de l'épiderme augmentée	Augmentation de l'absorption percutanée, augmentation de l'exposition systémique	Dermocorticoïdes
<i>Distribution</i>		
Liaison aux protéines plasmatiques réduite	Augmentation de la fraction libre plasmatique	Sulfonamides
Augmentation de la proportion d'eau corporelle (ratio eau/graisse ↑)	↑ Volume de distribution des molécules hydrophiles	Aminoglycosides (ex. gentamicine)
	↓ Volume de distribution des molécules lipophiles	Diazépam
<i>Métabolisme</i>		
Réduction de l'activité métabolique des enzymes de phase I	↓ Clairance hépatique	Caféine
Réduction de l'activité métabolique des enzymes de phase II UGT		Morphine
<i>Excrétion rénale</i>		
Diminution du débit de filtration glomérulaire	↓ Clairance rénale	Aminoglycosides
Diminution de la sécrétion et de la réabsorption tubulaire	↓ Clairance rénale	Digoxine

1.1.4.2. Particularités pharmacodynamiques de l'enfant

La pharmacodynamie pédiatrique est moins étudiée que la pharmacocinétique. Peu de données sont disponibles concernant le développement des récepteurs pharmacologiques ou l'impact de la maturation de l'organisme sur l'interaction médicaments-récepteurs et les réponses associées. (13)

Des modèles animaux permettent d'analyser la réponse aux traitements suivant le stade de développement. A titre d'exemple, des modèles de développement neurologique révèlent des différences temporelles dans la maturation des systèmes synaptiques noradrénergiques et sérotoninergiques pouvant expliquer le manque d'efficacité des traitements antidépresseurs chez l'enfant. (15)

1.1.4.3. Toxicité médicamenteuse chez l'enfant

Pour un médicament donné et comme pour l'adulte, les enfants peuvent rencontrer des effets indésirables médicamenteux. Ils peuvent également éprouver des effets secondaires supplémentaires en raison de la toxicité directe sur les organes en développement. (16)

A titre d'exemple, les tétracyclines causent des effets indésirables spécifiques dès la grossesse et chez les petits enfants. Ces antibiotiques peuvent être incorporés dans les tissus osseux (comme le squelette ou les dents) au niveau des sites de minéralisation active et entraîner une coloration permanente des dents. (17)

1.2. Iatrogénie médicamenteuse

1.2.1. Définition

Le terme iatrogénie vient du grec « *iatros* » (médecin) et « *genesis* » (origine) signifiant littéralement « provoqué par le médecin ». Dans le nouveau dictionnaire médical, le mot « iatrogène » est défini ainsi : « Se dit d'un trouble ou d'une maladie qui est provoqué par le médecin, le plus souvent à la suite des traitements prescrits ou de gestes invasifs. ». (18)

L'ANSM (ex AFSSAPS) définit en 2011, dans son glossaire des vigilances, le terme **iatrogénie** de façon plus large : « Ensemble des conséquences néfastes pour la santé, potentielles ou avérées, résultant de l'intervention médicale (erreurs de diagnostic, prévention ou prescription inadaptée, complications d'un acte thérapeutique) ou de recours aux soins ou de l'utilisation d'un produit de santé. ». (19) Cette définition permet d'élargir la notion d'iatrogénie à tout soignant ou professionnel de la santé ainsi qu'à l'utilisation d'un produit thérapeutique par le patient lui-même.

L'iatrogénie médicamenteuse est donc le résultat d'une thérapie médicamenteuse qui a induit des effets, réactions, événements ou accidents indésirables. Ceci peut être lié aux effets propres des médicaments concernés mais également au contexte et aux modalités de leur utilisation. (20)

1.2.2. Erreurs de médication

Une **erreur de médication** se manifeste pour tout incident iatrogène survenant avec un médicament. C'est un terme englobant les notions d'événements indésirable médicamenteux, d'effet indésirable médicamenteux et d'erreur médicamenteuse. (21)

Un **évènement indésirable médicamenteux (EIM)** est défini comme étant un préjudice causé par l'utilisation d'un médicament. (22) Il existe différents types d'incidents en lien avec les médicaments et leurs relations sont importantes à comprendre (figure 1).

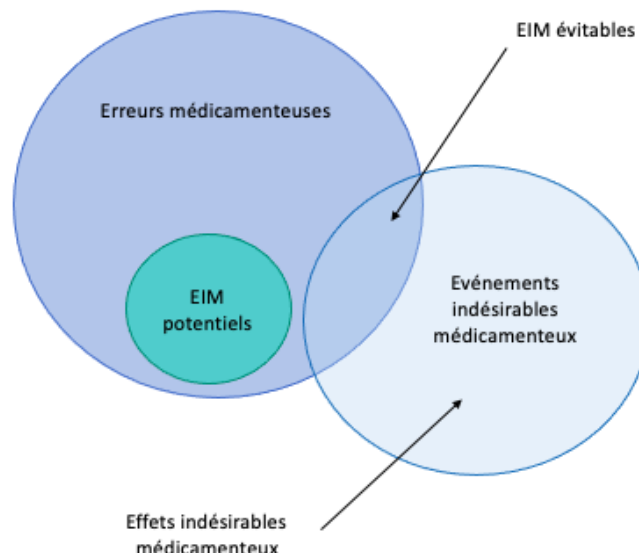


Figure 1. Relation entre les événements indésirables médicamenteux (EIM), les EIM potentiels et les erreurs médicamenteuses (22)

Un EIM peut être évitable ou non. Un EIM **non évitable** est appelé effet indésirable médicamenteux. C'est une lésion causée par un médicament lorsqu'il n'y a pas d'erreur dans le processus de prise médicamenteuse. Un EIM **évitable** est une lésion qui résulte d'une

erreur pouvant apparaître à tout stade du processus médicamenteux. L'EIM **potentiel** est une erreur médicamenteuse pouvant potentiellement causer un préjudice au patient mais qui en réalité ne survient pas. (23)

On parle également dans la littérature de « **never events** », à savoir les événements pouvant survenir dans un contexte de soins mais qui ne devraient jamais arriver. Le National Health Service (NHS) définit les *never events* ainsi : « Incidents graves qui peuvent être entièrement évités parce que des conseils ou des recommandations de sécurité [...] sont disponibles au niveau national et auraient dû être mis en œuvre ». (24)

Selon l'Agence Européenne du Médicament (EMA), l'**erreur médicamenteuse** (EM) est un échec involontaire du processus de traitement médicamenteux qui entraîne ou risque de causer du tort au patient. (25)

Il existe deux types majeurs d'erreurs (26) :

- Erreurs d'omission : erreurs se produisant à la suite de mesures non prises. Par exemple, le fait d'oublier de donner un laxatif à un enfant sous opioïde est une erreur d'omission.
- Erreurs de commission : erreurs se produisant lors de la prise de mauvaises mesures. Par exemple, si une pénicilline est prescrite à un patient connu pour cette allergie, c'est une erreur de commission.

Lorsque les erreurs médicamenteuses causent un préjudice pour le patient, cela devient un EIM évitable. Ces erreurs peuvent se produire à n'importe quel moment du processus médicamenteux. (27) Ce dernier est un enchaînement d'étapes aboutissant à l'administration d'un traitement à un patient. Il se compose de cinq principales étapes qui sont la prescription, la retranscription (absente lors de prescription informatisée), la préparation, l'administration du médicament et le monitoring une fois l'administration faite. (26) Le risque d'erreur existe à n'importe quelle étape du processus et concerne tous les acteurs de la chaîne de soins (médecins, infirmiers, pharmaciens, techniciens, etc.).

D'après une étude de cohorte, 15 types d'erreurs (ex. mauvais dosage, mauvais choix, mauvais médicament, etc.) survenaient principalement lors de la prescription médicamenteuse (39%) et lors de l'administration du médicament par l'infirmière (38%). (28)

1.2.3. Erreurs médicamenteuses en pédiatrie

1.2.3.1. *Les erreurs tout au long du processus médicamenteux*

Les erreurs médicamenteuses sont un problème important pour les patients hospitalisés car elles peuvent causer des événements indésirables préjudiciables pour les patients. Les erreurs médicamenteuses chez les patients pédiatriques sont d'autant plus importantes que les études cliniques manquent chez l'enfant et que les changements physiques (poids, taille) et pharmacocinétiques nécessitent une adaptation posologique continue.

La survenue d'EIM est principalement observée lors des étapes de prescription et d'administration chez les nouveau-nés et en pédiatrie (figure 2). (29)



Nouveau-nés 	Pédiatrie 
<ul style="list-style-type: none"> • Prescription : 14-74% <ul style="list-style-type: none"> • Erreur de dosage, incluant des surdoses (10x) • Transcription : 12-18.4% <ul style="list-style-type: none"> • Médication incorrecte, unités incorrectes • Dispensation : 11.9-25% <ul style="list-style-type: none"> • Erreur d'étiquetage, erreur de dilution durant la préparation du médicament • Administration : 31-63% <ul style="list-style-type: none"> • Moment d'administration incorrect, patient mal-identifié • Monitoring : 1.4% <ul style="list-style-type: none"> • Interprétation incorrecte des résultats de laboratoire 	<ul style="list-style-type: none"> • Prescription : 10-74% <ul style="list-style-type: none"> • Erreur de dosage • Transcription : 5.8% <ul style="list-style-type: none"> • Erreur de ponctuation, omission d'un médicament prescrit • Dispensation : 2.7-7% <ul style="list-style-type: none"> • Erreur d'étiquetage • Administration : 12.8-73% <ul style="list-style-type: none"> • Doses incorrectes, incluant des surdoses (10x)

Figure 2. Erreurs médicamenteuses les plus communément identifiées (29)

Le taux d'erreur médicamenteuse varie fortement entre 6 à 56% selon les études (tableau 2). La prescription médicamenteuse semble être l'étape la plus largement liée aux EM en pédiatrie bien que pour les populations des soins intensifs et de néonatalogie, l'étape d'administration semble associée à un taux d'erreurs particulièrement élevé. L'erreur de dosage est un des types d'erreur le plus couramment rencontré. Les anti-infectieux et les électrolytes font partie des classes médicamenteuses à risque d'événements iatrogènes.

Tableau 2 : Comparaison entre les études pédiatriques sur les erreurs médicamenteuses

Source	Type d'étude	Objectif	Type de population	Nb de patients / prescriptions	Résultats
Al Jeraisy et al. (2011) (30)	Étude de cohorte rétrospective	Évaluer l'incidence et les types d'erreurs de prescription de médicaments et les facteurs de risque associés	Pédiatrie générale et soins intensifs pédiatriques	2'380 prescriptions analysées	Taux d'EM : 56% Erreurs de dosage (22%) & Erreur de voie (12%) Médicaments les plus concernés : électrolytes (18%), antibiotiques (14%) et bronchodilatateurs (13%)
Dedefo et al. (2016) (31)	Étude prospective observationnelle	Évaluer l'incidence et les déterminants des erreurs de médication et des EIM chez les enfants hospitalisés	Tous les enfants hospitalisés dans le service de pédiatrie	233 patients et 1'115 prescriptions analysées	Taux : d'EM (46%), d'EIM potentiel (6.7%), d'EIM (1.5%) dont 47% évitables Erreurs de dosage (23% des EM) et erreur de médicament (21.2% des EM) étaient les plus courantes Prescription : 46% des EM Patients exposés à une EM : 75%
Kaushal et al. (2001) (32)	Étude prospective de cohorte	Évaluer l'incidence des EM, EIM et EIM potentiels ; comparer les taux pédiatriques aux taux adultes ; analyser les principaux types d'erreurs ; évaluer l'impact des stratégies de prévention	Patients pédiatriques de 2 hôpitaux (pédiatrie générale, USI / néonatalogie)	1'120 patients et 10'778 prescriptions analysées	Taux : d'EM (5.7%), d'EIM potentiel (1.1%), d'EIM (0.24%) dont 19% étaient évitables Incidence d'EIM potentiels plus élevée chez les nouveau-nés aux soins intensifs de néonatalogie Prescription (74%) & Administration (13%) Erreur de dosage : 28% des EM & Erreur de voie : 18% des EM Médicaments les plus concernés : anti-infectieux (20%), électrolytes (26%), analgésiques et sédatifs (16%)
Stavroudis et al. (2010) (33)	Étude rétrospective transversale sur les rapports d'EM	Identifier les profils de risque d'EM préjudiciables pour les USI de néonatalogie	Soins intensifs de néonatalogie	6749 rapports d'EM des USI de néonatalogie de 6749 patients	Administration (48%) ; Transcription (18%) ; Prescription (14%) ; Dispensation (12%) ; Monitoring (1.4%) des rapports d'erreur Dose ou une quantité incorrecte de médicament dans 27% des EM ; Non administration de la dose prescrite (omission) dans 19% des EM

1.2.3.2. *Les médicaments à haut risque*

Les médicaments de niveau d'alerte élevé (ou à haut risque, ou *high alert*) sont définis par l'ISMP canadienne : « Les médicaments de niveau d'alerte élevé sont ceux qui présentent un risque accru de causer des préjudices importants au patient s'ils sont utilisés par erreur ». (34)

Dans un sondage conduit auprès de cliniciens exerçant aux soins intensifs pédiatriques, le potassium intraveineux, l'héparine et l'insuline étaient les 3 médicaments considérés à plus haut risque. La fréquence de mésusage des médicaments à haut risque était estimée à au moins une fois par an. (35) Dans une autre étude Delphi réalisée auprès d'experts pour la population pédiatrique générale, les trois médicaments considérés avec le plus haut risque étaient la gentamicine, la digoxine et la noradrénaline. (36)

1.2.4. Outils permettant de réduire les erreurs médicamenteuses en pédiatrie

1.2.4.1. *Pharmacie clinique*

Une revue de la littérature en 2020 analysant 19 articles a évalué l'impact des pharmaciens sur les erreurs médicamenteuses en pédiatrie. Les interventions des pharmaciens comprenaient la dispensation de formation, la revue des prescriptions, le suivi des visites médicales et la mise en place de pharmaciens cliniciens dans les unités de soins. L'intervention la plus fréquente du pharmacien était celle sur les posologies inappropriées. L'intervention du pharmacien clinicien était associée à une réduction significative du taux global des erreurs médicamenteuses (OR 0.27 ; IC 95% 0.15 à 0.49) en pédiatrie. (37)

Une deuxième revue de la littérature sur l'impact des pharmaciens cliniciens en pédiatrie a également démontré l'impact positif des pharmaciens sur les erreurs médicamenteuses et notamment lors de surdosage, de sous-dosage, de doses manquées, de lacunes dans l'historique médicamenteux et lors d'allergies médicamenteuses. Les interventions réalisées par les pharmaciens cliniciens étaient bien accueillies par les médecins et leur activité clinique permettait d'améliorer la compréhension du traitement et l'adhésion thérapeutique par les patients pédiatriques. (38)

1.2.4.2. *Outil POPI*

Un outil de détection des prescriptions inappropriées (PI) en pédiatrie a été développé en France sous l'acronyme POPI (pédiatrie : omissions et prescriptions inappropriées). Il est composé d'une liste de médicaments potentiellement inappropriés (MPI) et d'une liste d'omissions de prescription (OP). Ce classement est basé sur le modèle STOPP/START développé pour la gériatrie. (39) Les critères START sont les omissions de prescriptions – prescription à mettre place – et les critères STOPP sont les MPI – prescriptions à arrêter. L'outil est composé de 101 critères (76 MPI et 25 OP) validés par des experts français. Il a pour but d'aider les cliniciens et pharmaciens en milieu hospitalier ou ambulatoire à réduire le risque d'EIM. (40)

Une étude rétrospective conduite aux urgences pédiatriques et en pharmacie communautaire a évalué, à l'aide de l'outil POPI, que l'incidence des MPI variait entre 2.9% et 12.3% et celle des OP entre 2.3% et 6.1%. Les maladies pulmonaires (64.4%) et les troubles digestifs (32.2%) s'accompagnaient des taux les plus élevés de médication potentiellement inappropriée. (41) L'outil POPI a récemment été validé internationalement et peut être utilisé pour des situations à risque d'EIM en milieu hospitalier. (41, 42)

Un outil de revue de traitement médicamenteux en néonatalogie appelé Neocheck, développé aux HUG et validé par des experts suisses, est en cours d'évaluation aux HUG. (43)

1.2.4.3. Outils informatiques : CPOE et CDSS

La prescription informatisée (CPOE en anglais pour *Computerized Physician Order Entry*) permet de diminuer les erreurs de prescription et également de s'affranchir de l'étape de retranscription qui peut être source d'erreur. Dans l'étude de Bates et al., l'utilisation d'un CPOE pour la prescription a permis de réduire de plus de la moitié (55%) le taux d'erreurs médicamenteuses graves non interceptées. La diminution a été plus importante pour les EIM potentiels (diminution de 84%) que pour les EIM évitables (diminution de 17%). (44)

La prescription informatisée peut aussi générer de nouvelles erreurs. Un taux de 10 erreurs pour 1000 patients-jours en lien avec un taux d'erreurs graves de 3.6 erreurs pour 1000 patients-jours a été observé en pédiatrie. Quatre types d'erreurs liées au CPOE ont été identifiés : double prescription de médicaments, erreurs dans la sélection du menu déroulant, erreur de saisie sur le clavier et erreur de réglage de l'ordre médical. (45) Le succès ou non d'un CPOE dépend fortement de l'ergonomie du système et des aides à la décision présentes.

Les systèmes d'aide à la décision clinique (CDSS en anglais pour *Clinical Decision Support System*) sont des aides à la décision informatisées qui alertent les cliniciens de situations à risque. Ils se situent à l'interface entre les données des dossiers patients informatisés et une base de connaissance. La plupart des CDSS utilisent les CPOE comme support. (46)

La figure 3 ci-dessous illustre le flux opérationnel pour les règles d'un CDSS. La base de connaissance permet l'édition du CDSS qui exécutera des alertes ("Alert") selon des règles ("Rule") définies en s'appuyant sur des données-patient ("Patient Data") et des événements cliniques ("Clinical Event"). Les alertes générées par ces règles s'accompagnent de suggestions spécifiques aux cliniciens. Il est également important d'avoir des environnements permettant de créer ("Rule authoring") et de tester ("Rule testing") les règles. (47)

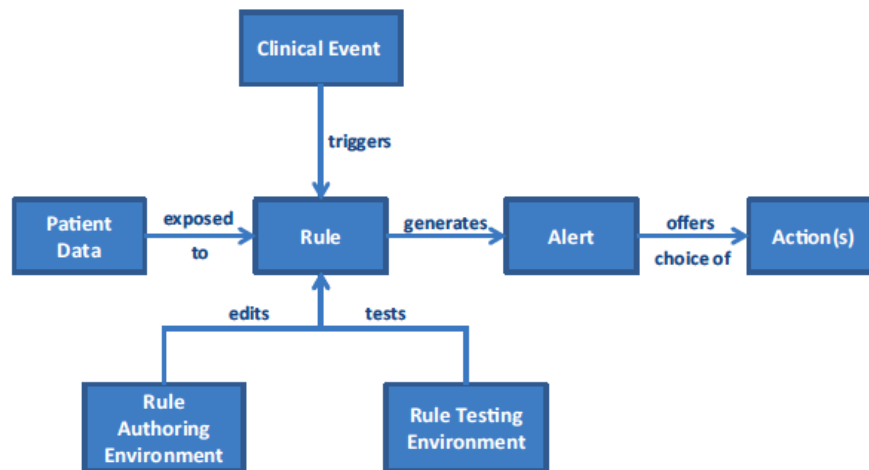


Figure 3. Flux opérationnel pour les règles d'un CDSS (46)

Les différents types de CDSS ont été catégorisés par Wright et al. (48) : (a) soutien à la posologie médicamenteuse, (b) facilitateurs de l'ordre médical, (c) alertes/rappels sur le lieu de soins, (d) affichage des informations pertinentes, (e) systèmes experts, (f) soutien au flux de travail.

L'association d'outils informatiques de type CPOE et CDSS et le développement d'outils spécifiques à la détection de prescriptions inappropriées en pédiatrie combinés au rôle grandissant du pharmacien clinicien apparaît bénéfique pour la réduction des événements médicamenteux iatrogènes en milieu hospitalier.

1.3. Outils informatiques aux HUG

1.3.1. Généralités

1.3.1.1. *Saisie informatisée des prescriptions médicales*

Le DPI (Dossier Patient Intégré) est le système d'information clinique utilisé aux HUG. Il contient par exemple des données administratives et démographiques, des rapports d'hospitalisation structurés, des valeurs de laboratoire, des ordonnances médicales et toute autre information relative à l'hospitalisation des patients.

Deux systèmes de prescriptions informatisées sont utilisés pour les patients pédiatriques aux HUG, PresCo et Clinisoft. PresCo (pour Prescription Connectée) fait partie du DPI. Cet outil concerne les patients adultes et ceux du DFEA à l'exception des patients des soins intensifs et de néonatalogie. PresCo a été développé aux HUG avec l'objectif d'améliorer la sécurité de la prescription, notamment en ce qui concerne le dosage, la fréquence et les voies d'administration des médicaments. (49) Clinisoft (General Electric) est le progiciel de prescription tiers utilisé dans le service de néonatalogie et des soins intensifs pédiatriques, qui est partiellement interfacé avec DPI.

L'entrée informatisée des ordres médicaux dans PresCo comprend un CDSS qui suggère des dosages, voies et fréquence d'administration. Il permet également plusieurs vérifications comme la présence d'une allergie médicamenteuse, la présence de doublons de médicaments ou lors d'une interaction médicamenteuse. Des alertes sont également enclenchées lorsque la dose unique ou la dose quotidienne d'un médicament est supérieure à la dose maximale référencée. A l'exception des alertes concernant les interactions médicamenteuses (alertes passives), les alertes générées par le CDSS sont affichées pendant la prescription et doivent être confirmées par le médecin pour que la prescription médicale soit validée.

1.3.1.2. *Projet SwissCheese et MAGIC*

Ce projet a pour but de développer des alertes informatiques spécifiques dans PresCo à destination des médecins prescripteurs pour sécuriser la prescription médicamenteuse et diminuer les erreurs évitables en particulier lorsque plusieurs médicaments sont prescrits de façon concomitante. Le projet *MAGIC* a pour but de développer des alertes adaptées au contexte individuel du patient sur le risque potentiel d'effets indésirables (ex. néphrotoxicité, syndrome sérotoninergique, constipation, etc.). A l'heure actuelle, ce projet est en cours avec l'analyse de la pertinence des alertes créées (*MAGIC2*) et n'est disponible que pour les patients adultes. (50)

1.3.2. PharmaCheck

1.3.2.1. *Généralités*

PharmaCheck est un CDSS développé par la pharmacie des HUG en collaboration avec la Direction des Systèmes d'Information. Il permet la détection de différentes situations à risque d'iatrogénie médicamenteuse par le pharmacien clinicien. Ce système permet d'assurer une vigilance de la médication de manière transversale et en synergie avec les CDSS intégrés à PresCo et avec les activités de pharmacie clinique réalisées dans certains services. Le fonctionnement de PharmaCheck repose sur l'analyse des données-patients hébergées dans le lac de données utilisées aux HUG (DPI-DATA). DPI-DATA héberge des données structurées (données démographiques, prescriptions, valeurs de laboratoires, signes vitaux) et non structurées (p.ex. notes de suite médicales, rapports de consultation, etc.).

1.3.2.2. Construction des règles

Les règles constituant PharmaCheck sont programmées par la pharmacie via un éditeur de requêtes. Les collections d'informations hébergées dans DPI-DATA constituent une base de données MongoDB analysables par agrégation (pipeline d'agrégation) (figure 4). L'agrégation permet d'effectuer une série d'opérations sur les données. La sortie de données (ou *output*) de chaque opération (étape) sera l'entrée de données (ou *input*) de l'opération suivante.

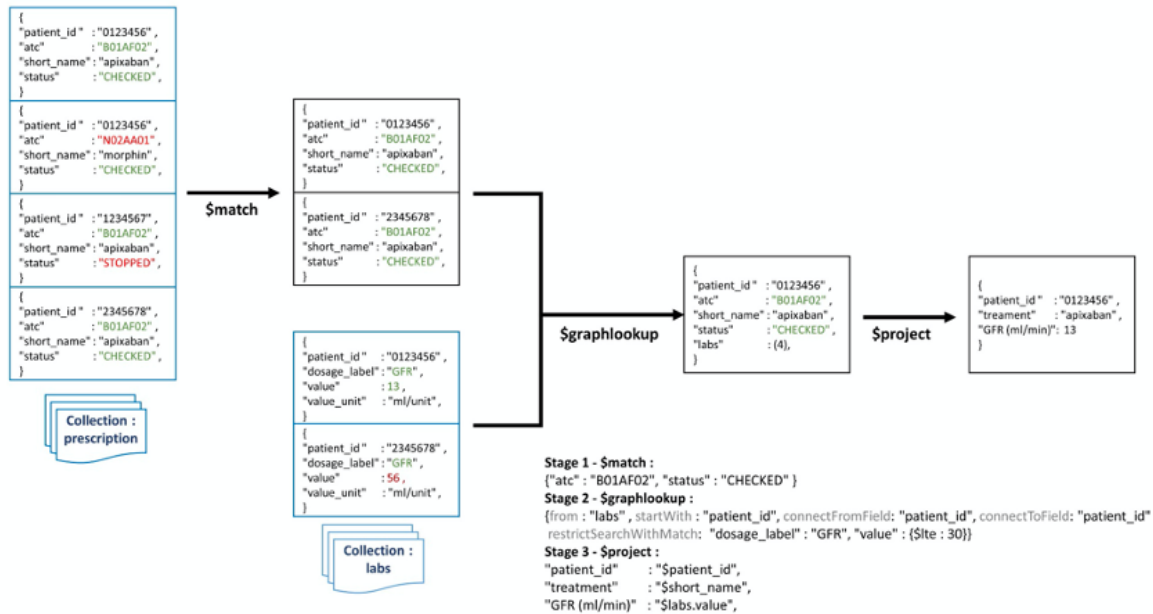


Figure 4. Exemple d'un pipeline d'agrégation en 3 étapes dans PharmaCheck

Par exemple si l'on souhaite identifier les patients dont la prescription d'apixaban est contre-indiquée aux HUG du fait d'un débit de filtration glomérulaire inférieur à 30mL/min, la construction de la règle se ferait de la manière suivante.

La première étape (**\$match**) consiste à filtrer les documents de la collection prescription selon le traitement prescrit et selon leur statut. Seuls les deux patients avec une prescription d'apixaban (atc = B01AF02) active (status = CHECKED) sont isolés pour l'étape suivante. La deuxième étape (**\$graphlookup**) permet de croiser les données obtenues à l'étape précédente avec les informations de la collection laboratoire ("*labs*") pour sélectionner les patients dont le débit de filtration glomérulaire (ou GFR) est égal ou inférieur à 30mL/min. La troisième étape (**\$project**) permet de construire une table avec les résultats agrégés (patients identifiés).

1.3.2.3. L'outil dans la pratique

PharmaCheck a tout d'abord été développé au sein des HUG pour permettre d'identifier 20 situations à risque d'EIM chez les patients adultes admis au Service de Médecine Interne Générale. Ces règles sont réparties en 4 catégories : prescriptions médicamenteuses avec une valeur de laboratoire anormale ; médicament contre-indiqué ou à utiliser avec précaution ; interaction médicamenteuse ; mode d'administration inadéquat (**Annexe 1**). (51) Dans un projet annexe et pendant la première vague pandémique liée au Covid-19, PharmaCheck a été adapté pour identifier de potentielles situations à risque d'EIM lors de la prescription de deux molécules alors largement utilisées (lopinavir/ritonavir, hydroxychloroquine) pour traiter les patients atteints par le Covid-19. (52)

Chaque alerte déclenchée par PharmaCheck est analysée par le pharmacien clinicien à l'aide d'un algorithme décisionnel et en consultant le dossier du patient. Le pharmacien clinicien décide ainsi d'appeler le médecin en charge du patient en cas de besoin et selon la pertinence clinique de l'alerte, pour proposer une modification de la thérapie. PharmaCheck est enclenché une fois par jour et permet d'analyser actuellement le dossier de 200 patients hospitalisés pour prévenir des situations à risque liées à la prescription de médicaments. L'outil ne couvre pas les erreurs survenant plus en aval du processus médicamenteux non documentées dans DPI (p.ex. erreurs de préparation, certaines erreurs d'administration).

La plupart des EIM rencontrés en pédiatrie étant associés à des problèmes de prescription médicamenteuse non appropriée (p.ex. surdosage) et PharmaCheck permettant de capter des problèmes en lien avec les prescriptions médicamenteuses, il apparaît intéressant d'adapter cet outil informatique pour une utilisation en pédiatrie afin de prévenir les risques d'iatrogénie médicamenteuse dans cette population.

1.4 Objectif

L'objectif de ce travail est d'identifier des situations à risque d'iatrogénie médicamenteuse liée à la prescription de médicaments en pédiatrie dans un contexte hospitalier. Pour ce faire, une recherche de la littérature sera d'abord effectuée pour identifier des situations cliniques pouvant être développées pour l'enfant. Des entretiens avec les médecins prescripteurs et soignants spécialisés en pédiatrie permettront de récolter de manière spontanée des problèmes médicamenteux issus de leur pratique et de sélectionner les situations cliniques pouvant être introduites dans PharmaCheck pour sécuriser la prescription des médicaments. Une priorisation des situations les plus pertinentes sera réalisée sur la base de divers critères (criticité, pertinence, faisabilité technique). Finalement, une analyse pilote de l'utilisation de deux règles cliniques implémentées dans PharmaCheck et permettant d'identifier deux situations à risques validées par les prescripteurs sera effectuée.

2. Partie I – Identification des situations à risque d'iatrogénie dans la littérature pédiatrique et classification des situations cliniques identifiées

2.1. Introduction

PharmaCheck est un outil permettant d'intercepter par une règle informatique les situations à risque d'EIM sur la base des prescriptions de médicaments et de données structurées disponibles dans le dossier du patient. Cette première partie du travail vise à identifier les situations à risque dans la littérature pédiatrique pouvant faire l'objet d'une création de règles dans PharmaCheck pour l'enfant, quelle que soit la discipline médicale.

2.2. Méthode

2.2.1. Recherche de la littérature

Afin d'avoir une vision aussi large que possible de l'iatrogénie médicamenteuse en pédiatrie, la recherche de littérature a visé les articles publiés sur les EM et les EIM, mais aussi les outils de revue de traitement disponibles, les *never events* rapportés et les médicaments à haut risque pour l'enfant.

La recherche sur les EM et les EIM et sur les outils de revue de traitement a été réalisée dans la base de données MEDLINE via Pubmed ainsi que sur la plateforme « Impact Pharmacie » regroupant différents articles sur les activités de pharmacie clinique. (53) Les mots-clés suivants ont été utilisés sur Pubmed :

- EM et EIM : ((drug-related side effects and adverse reactions) OR (medication error) OR (adverse drug events) OR (potentially inappropriate medications)) AND ((pediatrics) OR (child))
- Outils de revue de traitement : ((medication error) OR (medication related problem) OR (drug related problem) OR (prescribing errors) OR (inappropriate prescribing)) AND ((screening tool) OR (tool) OR (clinical decision support) OR (CDSS)) AND ((pediatrics) OR (child))

La recherche sur les *never events* a été réalisée sur les sites de l'OMédit (observatoires des médicaments, dispositifs médicaux et innovations thérapeutiques français) et du NHS (agence de santé anglaise). (24, 54) Celle sur les médicaments à haut risque a été effectuée sur le site internet de l'ISMP (*Institute of Safe Medication Practices*). (55)

Les outils POPI et un outil institutionnel pour la Néonatalogie (Neocheck) ont également été screenés pour la recherche de situations à risque. (40, 42, 43)

2.2.2. Identification des situations cliniques à risque d'EIM en pédiatrie

Les articles et documents identifiés ont été évalués par une étudiante en pharmacie et les situations cliniques à risque d'EIM ont été relevées. Différents critères d'éligibilité ont permis de retenir les situations cliniques pouvant être ciblées via PharmaCheck :

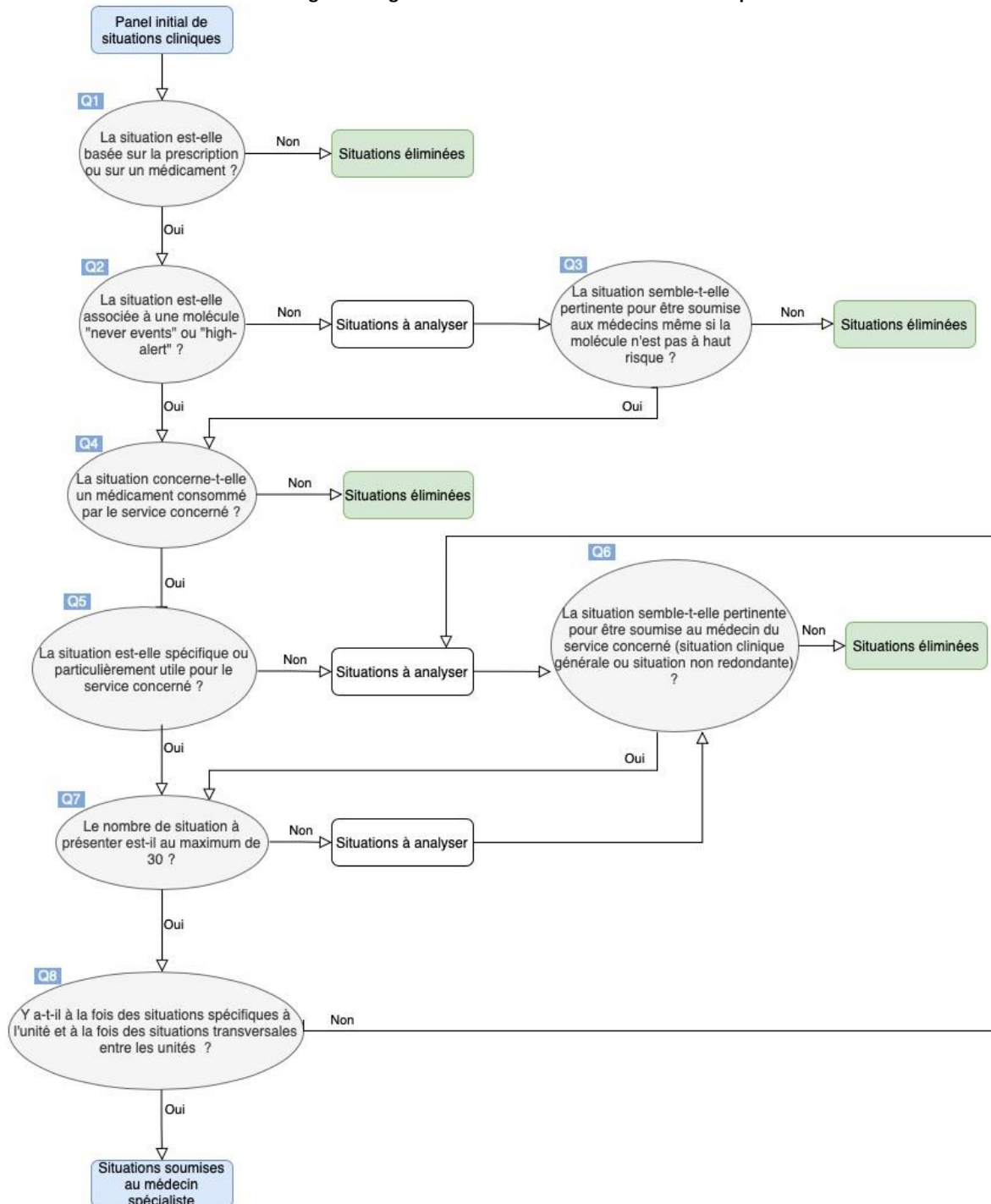
- Situation en lien avec une erreur de prescription / administration
- Situation en lien avec un ou plusieurs médicaments
- Situation adaptée aux patients hospitalisés

Les situations cliniques retenues ont été classées suivant différents critères pour déterminer pour quels types de patients et dans quelles unités il serait pertinent de prévoir une surveillance via PharmaCheck (code ATC ; population concernée ; âge des patient ; catégorie de risque (35, 36) : « **A** : médicament à très haut risque pour les soins intensifs », « **B** : médicaments à haut risque pour la pédiatrie selon », « médicament ne faisant pas partie des médicaments à haut risque » (**Annexe 2**)).

2.2.3. Analyse et classification des situations cliniques à risque d'EIM par discipline et spécialités médicales

A l'issue de la recherche de la littérature, les situations cliniques identifiées ont été sélectionnées par une étudiante en pharmacie à l'aide d'un algorithme décisionnel (figure 5) pour chaque discipline médicale (néonatalogie, soins intensifs, chirurgie, cardiologie, oncologie, pédiatrie générale, pneumologie, hépato-gastroentérologie, soins infirmiers) et catégorisées en 5 types de situations (interactions médicamenteuses, médicament contre-indiqué ou à utiliser avec précaution, mode d'administration inadéquat, omission de prescription, prescription avec une valeur de laboratoire anormale).

Figure 5. Algorithme de sélection des situations cliniques



La 1^{ère} étape de l'algorithme (Q1) éliminait les situations cliniques qui ne concernaient pas un traitement médicamenteux ou qui ne ciblaient pas une prescription médicamenteuse. La 2^{ème} étape (Q2) sélectionnait les situations impliquant un médicament à haut-risque, le cas échéant, les situations jugées pertinentes (Q3). La 3^{ème} étape permettait d'écartier les situations cliniques qui concernaient un médicament non consommé dans l'unité de soins cible entre 2019 et 2020 selon les statistiques de consommations extraites de l'outil Qlickview HUG (Q4). La 4^{ème} étape (Q5) permettait de séparer d'une part les situations transversales (d'intérêt pour toutes les spécialités d'une discipline) des situations spécifiques (d'intérêt que pour une partie des spécialités médicales). Les règles non transversales les plus pertinentes ont été retenues (Q6) et un maximum de 30 règles par discipline médicale a été sélectionné (Q7), au-delà de ce nombre une nouvelle analyse était effectuée (Q6) pour écartier les situations redondantes. La 5^{ème} étape (Q8) permettait de valider l'assortiment de situations (présence de situations cliniques générales transversales et spécifiques). Cet algorithme a permis de réunir différents items en une seule situation clinique. Il a permis également d'adapter certaines situations cliniques au contexte des HUG.

La sélection effectuée pour chaque discipline médicale a été validée lors d'une concertation entre un pharmacien clinicien et une médecin pharmacologue clinique pédiatre.

2.3. Résultats

2.3.1. Identification des situations cliniques

Une liste de 110 situations cliniques et leurs risques associés a été établie à partir de la recherche de la littérature (**Annexe 3**). La répartition des situations cliniques suivant la classe ATC du/des médicament(s) impliqué(s) montre que les anti-infectieux et les médicaments du système nerveux central sont les plus représentés (25% resp. 19%) (figure 6).

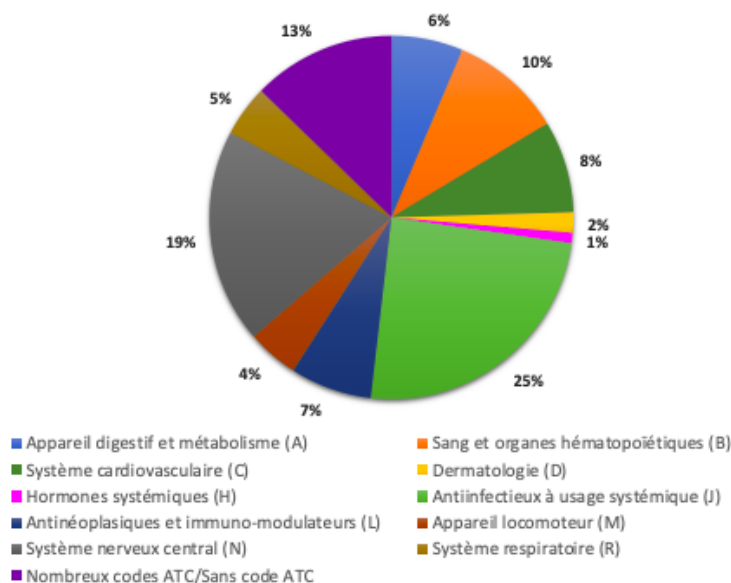


Figure 6. Répartition des situations cliniques suivant la classe ATC des médicaments impliqués

Au total, 93.6% (n=92) situations cliniques concernaient tout patient âgé de moins de 18 ans et 16.4% (n=18) des classes d'âges plus restreintes. Concernant le niveau de risque associé aux traitements/classes thérapeutiques incriminées, 70% (n=77) des situations concernaient des médicaments à haut risque (catégorie A : n=56, catégorie B : n= 21) et 30% (n=33) des médicaments non considérés à haut risque. Les situations cliniques retenues provenaient dans 36% (n=40) des cas d'une étude. (56) Huit situations étaient tirées de l'outil POPI, six de l'outil NeoCheck et deux situations des *never events*. (42, 53, 55)

2.3.2. Sélection des situations cliniques pour chaque discipline

Sur les 110 situations identifiées à partir de la littérature, 49% (n=54) ont été exclues sur la base de l'algorithme décisionnel dont 2 (4%) situations (**No 36 et 39**) à l'issue de la validation par la pharmacologue et le pharmacien clinicien. Environ 20 à 25% des situations ont été éliminées pour chaque discipline médicale à l'étape 3 et 35 à 63% après l'étape 6. Pour la néonatalogie et l'oncologie, respectivement 28% et 20% des situations ont été éliminées à l'étape 4 (consommation du médicament dans l'unité).

Parmi les 56 situations cliniques retenues (**Annexe 4**), les deux types les plus fréquents étaient les médicaments contre-indiqués ou à utiliser avec précaution (34%) et la prescription avec une valeur de laboratoire anormale (27%) (figure 7).

La répartition par discipline médicale montre que la situation « prescription médicamenteuse avec une valeur de laboratoire anormale » était particulièrement présente pour la cardiologie.

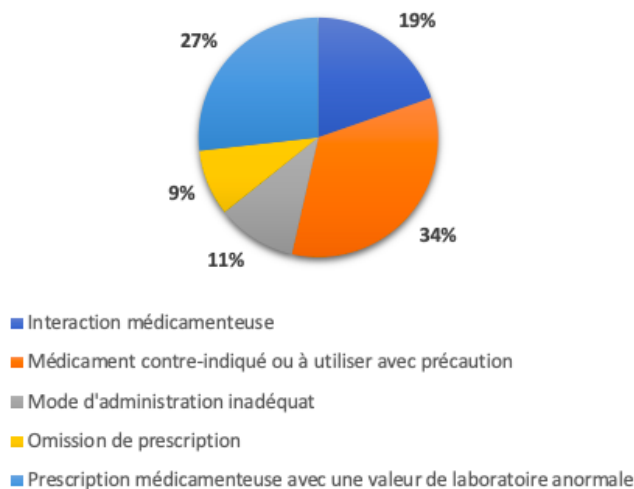


Figure 7. Classification des types de situations cliniques en 5 catégories

Les omissions de prescription ont été retenues en particulier pour la néonatalogie alors que le mode d'administration inadéquat a été jugé pertinent en particulier pour les soins infirmiers (tableau 3).

Tableau 3 : Répartition des situations cliniques retenues par discipline selon les 5 types de situations

Discipline médicale (nombre de situations cliniques)	Interaction médica- menteuse	Médicament contre-indiqué ou à utiliser avec précaution	Mode d'administra- tion inadéquat	Prescription médicamenteuse avec une valeur de laboratoire anormale	Omission de prescription
Néonatalogie (20)	2 (10%)	7 (35%)	2 (10%)	5 (25%)	4 (20%)
Soins intensifs (25)	4 (16%)	10 (40%)	3 (12%)	6 (24%)	2 (8%)
Chirurgie (28)	4 (14%)	12 (43%)	3 (11%)	9 (32%)	0 (0%)
Oncologie (27)	5 (19%)	10 (37%)	2 (7%)	9 (33%)	1 (4%)
Cardiologie (28)	6 (21%)	9 (32%)	1 (3.5%)	11 (40%)	1 (3.5%)
Hépatogastro- entérologie (23)	3 (13%)	10 (43.5%)	2 (9%)	7 (30.5%)	1 (4%)
Pédiatrie générale (28)	5 (18%)	11 (39%)	3 (11%)	7 (25%)	2 (7%)
Pneumologie (25)	4 (16%)	12 (48%)	3 (12%)	5 (20%)	1 (4%)
Soins infirmiers (25)	3 (12%)	8 (32%)	6 (24%)	7 (28%)	1 (4%)

Sur 56 situations cliniques, 12.5% (n=7) étaient transversales et concernaient toutes les disciplines, 23% (n=13) étaient communes à toutes les spécialités de la discipline « pédiatrie générale et spécialités » utilisant PresCo pour la prescription et 21% (n=12) au Service de la néonatalogie et des soins intensifs utilisant Clinisoft pour la prescription (figure 8).

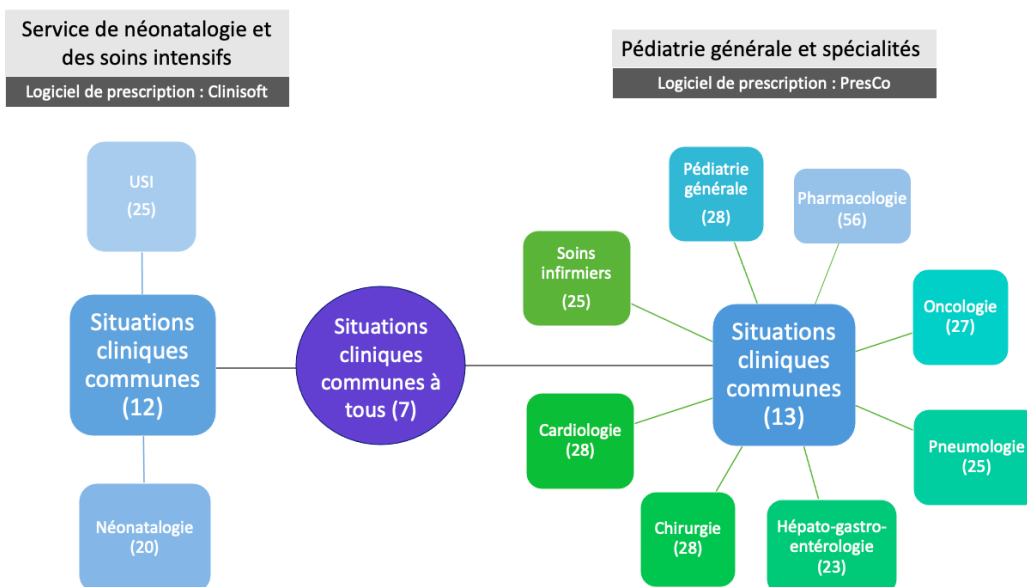


Figure 8. Répartition des situations cliniques selon la discipline médicale

2.4. Discussion

Un total de 110 situations cliniques potentiellement éligibles à un système d'aide à la décision de type PharmaCheck ont été identifiées dans la littérature et dans diverses sources documentaires. A l'aide d'un algorithme, 56 (51%) situations ont été sélectionnées suivant des critères spécifiques en vue d'une évaluation de leur pertinence et de leur criticité par des experts en pédiatrie générale et en néonatalogie/soins intensifs.

2.4.1. Identification des situations cliniques à partir de la littérature

Les situations cliniques identifiées dans la littérature impliquaient la plupart des classes thérapeutiques décrites dans la classification ATC de l'OMS. Parmi les classes non représentées figure la classe « Système urogénital et hormones sexuelles » (ATC G), ces traitements sont en effet peu fréquemment utilisés en pédiatrie. Aucune situation clinique impliquant la classe des « antiparasitaires, insecticides et insectifuges » (ATC P) n'a été retenue bien que de telles situations ont été décrites dans l'outil POPI. Ces traitements restent peu utilisés dans un milieu hospitalier en Suisse et ne sont par ailleurs pas associés à un haut risque d'EIM.

La classe des anti-infectieux regroupe le plus grand nombre de situations cliniques à risque d'EIM. Ces traitements sont largement prescrits en pédiatrie ce qui peut expliquer la représentativité importante de ces situations cliniques dans la littérature. De plus, de nombreux antibiotiques sont décrits comme étant à haut risque d'EIM (gentamicine, ceftriaxone, vancomycine) ce qui explique que différentes études ciblent cette classe médicamenteuse. La deuxième classe thérapeutique la plus représentée est celle des médicaments du système nerveux central (particulièrement les opioïdes et les benzodiazépines) et il est à noter que ces molécules aux propriétés sédatives et analgésiques sont largement utilisées dans les services de soins intensifs. Ces molécules sont très souvent décrites dans la littérature comme étant associées à un haut risque d'iatrogénie. (35, 36, 57)

Le but de cette étape était de sélectionner des situations à risques d'iatrogénie médicamenteuse transposables dans un système d'alertes informatiques utilisables dans

toutes les unités du DFEA où sont hospitalisés des enfants. Ainsi, la majorité des situations identifiées concernent une large population pédiatrique pour une large gamme d'âge allant de la néonatalogie jusqu'à 18 ans.

La classification par molécule à haut risque (A et B) a permis d'obtenir une stratification des situations à risques. Pour les antiépileptiques, la phénytoïne (classe A) étant une molécule plus à risque que l'acide valproïque (classe B), une règle clinique impliquant la phénytoïne pourrait par exemple être priorisée.

2.4.2. Sélection des situations cliniques pour chaque discipline

La création d'un assortiment de situations cliniques associées à un risque d'iatrogénie médicamenteuse reposait sur différents facteurs évalués dans un processus de sélection : haut risque d'iatrogénie médicamenteux ; tranche d'âge concernée ; service cible ; type de problématique (administration ou prescription).

Le choix des situations se voulait à la fois spécifique pour chaque discipline (volonté de s'adapter aux situations cliniques de l'unité) et sensible pour sélectionner des règles communes utiles à toutes les unités pédiatriques du DFEA. Par exemple, lors de l'évaluation des deux situations cliniques concernant le risque d'allergie aux pénicillines (**No 33 et 34**), une seule règle a été retenue à la fin du processus.

Ces deux situations cliniques exprimaient la même idée d'une alerte qui s'enclencherait lorsqu'une pénicilline est prescrite chez un patient ayant une allergie à la pénicilline connue. Ce ne sont pas des situations impliquant un médicament considéré comme à haut risque d'iatrogénie mais un traitement largement consommé chez l'enfant dans toutes les unités du DFEA. La règle 33 étant plus explicite que la 34, elle a été conservée à l'étape 6 du processus, pouvant être utile et pertinente dans n'importe quel service.

Quatre situations cliniques ont été éliminées indépendamment de la spécialité concernée lors de la première étape du processus de sélection. Ces situations étaient en lien avec l'administration (**No 24, 97, 106**) ou ne ciblaient pas de médicaments particuliers (**No 98**). La faible proportion de situations éliminées à cette étape (7%) suggère que la sélection lors de la recherche de la littérature s'est faite en suivant les critères d'inclusion déterminés.

L'évaluation de la pertinence de la situation sur la base du risque (Étape 3) a permis d'éliminer, pour chaque discipline, environ un quart des situations qui n'étaient pas à haut risque (ex. situation clinique **No 87** sur la prescription d'antidépresseurs tricycliques chez l'enfant).

La consommation des médicaments (Étape 4) a permis d'éliminer une proportion importante de situations à risque d'iatrogénie pour la néonatalogie et l'oncologie. Ces deux disciplines médicales utilisent un panel de médicaments assez restreint et spécifique à leur pratique (ex. la vitamine K pour la néonatalogie, la vincristine pour l'oncologie). L'éventail de médicaments étant limité en néonatalogie, le nombre des situations retenues est également plus limité que pour les autres disciplines.

L'élimination de la majorité des situations cliniques s'est faite à l'étape 6 (35% à 63%), étape qui comporte forcément une part importante de subjectivité. Elle a été réalisée de la manière la plus objective possible, notamment en sélectionnant les situations les plus explicites et pertinentes entre deux situations similaires, comme décrit ci-avant pour le risque d'allergie sous pénicillines.

Deux situations cliniques supplémentaires ont été exclues après l'évaluation de la pharmacologue et du pharmacien clinicien. Le faible pourcentage de situations éliminées à

cette étape (4%) laisse penser que les situations sélectionnées sont pertinentes pour être présentées aux différents experts pédiatres.

2.4.2.1. 56 situations cliniques sélectionnées

Le logiciel de prescription utilisé en néonatalogie/USI (Clinisoft) diffère de celui des autres services de pédiatrie (PresCo). PharmaCheck ne fonctionne pour l'instant qu'avec l'outil PresCo et la transposition des situations cliniques identifiées en règles informatiques ne concernera dans un premier temps que les services de pédiatrie. L'évaluation des situations communes a ainsi été faite pour les services de la pédiatrie générale et des spécialités et pour le Service de néonatalogie et des soins intensifs de manière distincte.

Les situations cliniques sélectionnées étaient de 5 types. Les *omissions de prescription* étaient représentées en particulier en néonatalogie, en raison de situations identifiées à partir de l'outil Neocheck lors de la recherche de littérature. Ceci est dû notamment au fait que, chez les tout petits, des vitamines ou des vaccins sont à donner à un moment précis du séjour hospitalier et ne devraient pas être oubliés.

Les deux catégories de risque les plus représentées pour chaque discipline étaient les *médicaments contre-indiqués ou à utiliser avec précaution* et les *prescriptions médicamenteuses avec une valeur de laboratoire anormale*. PharmaCheck pouvant récupérer différentes données structurées, comme les valeurs de laboratoires, il semble intéressant qu'un nombre prépondérant de ce type de règles soient développés. Le type de situations sur les *interactions médicamenteuses* était moins représenté avant tout parce qu'une multitude de médicaments étaient regroupés dans la même alerte. Le CDSS de PresCo possédant déjà des alertes passives sur les interactions médicamenteuses (ex. inhibiteurs ou inducteurs de cytochromes), il s'agira d'évaluer avec les médecins ce qu'il est prioritaire de développer dans PharmaCheck.

Six situations cliniques retenues concernaient des problématiques en lien avec l'administration de médicaments qu'il s'agira de soumettre à une infirmière spécialisée en pédiatrie pour validation finale.

2.5. Conclusion

La recherche de littérature a permis d'identifier 110 situations à risque d'EIM en pédiatrie dont 56 ont été sélectionnées pour la suite du travail. Pour chaque discipline médicale, un jeu de règles a été sélectionné intégrant à la fois des règles communes utiles et pertinentes pour tous les services et des règles spécifiques par discipline.

Il s'agira désormais de faire évaluer la pertinence et la criticité des situations identifiées à des médecins et soignants experts afin d'élaborer une stratégie d'implémentation de ces règles dans PharmaCheck pour l'enfant.

3. Partie II – Évaluation des besoins des prescripteurs et élaboration d'un score de priorisation des situations cliniques à risque

3.1. Introduction

L'objectif de cette partie était de faire valider les situations cliniques sélectionnées à des experts médecins et soignants du DFEA. L'évaluation des besoins des prescripteurs et leur avis sur la criticité et la pertinence des situations identifiées sont essentielles pour élaborer des alertes dans PharmaCheck au plus proche des pratiques médico-soignantes.

3.2. Méthode

Deux logiciels de prescription coexistant aux HUG, il a été décidé de diviser l'analyse des situations cliniques identifiées en deux groupes :

- **Pédiatrie générale et spécialités** : Cardiologie, chirurgie, hépato-gastro-entérologie, soins infirmiers, oncologie, pédiatrie générale, pharmacologie, pneumologie → logiciel de prescription PresCo
- **Néonatalogie & soins intensifs** : Néonatalogie, soins intensifs pédiatriques → logiciel de prescription Clinisoft

3.2.1. Évaluation des besoins des médecins / soignants pédiatriques

Après une présentation orale du projet aux médecins cadres du DFEA et une validation du chef du département, en accord avec ce dernier, un e-mail détaillant le projet a été envoyé aux médecins responsables des services du DFEA et aux responsables des groupes incidents pour identifier un référent par unité intéressée à participer au projet. Les personnes ainsi identifiées ont reçu, une semaine avant chaque entretien, un e-mail qui leur proposait de réfléchir à des règles ou à des EIM survenus dans leur pratique. Un exemple de 3 règles cliniques élaborées dans PharmaCheck chez l'adulte était donné pour illustrer le type de situations cliniques pouvant être ciblées et pour inciter à la réflexion. Des entretiens individuels ont été réalisés pour les unités de pédiatrie générale et spécialités et des *focus group* pour les unités de néonatalogie et soins intensifs.

3.2.1.1. *Entretiens individuels en pédiatrie générale et spécialités*

Un entretien individuel a été réalisé pour les unités de cardiologie, chirurgie, hépato-gastro-entérologie, oncologie, pédiatrie générale, pneumologie, pour l'infirmière Quality officer (QO) du DFEA membre du groupe incident et pour la pharmacologie. Trois pharmaciens étaient présents (une pharmacienne cadre, un pharmacien interne et une étudiante en pharmacie) lors de chaque entretien. L'entretien se divisait en deux étapes : la première étape consistait en un échange libre sur l'expérience des référents désignés pour chaque unité sur les EIM et sur des propositions de règles leur paraissant utiles à développer ; la deuxième étape consistait à recueillir l'avis de chaque intervenant sur le set de situations cliniques sélectionnées pour leur discipline, à l'aide d'une cotation avec 3 critères objectifs :

- Évaluation de la **pertinence** de la situation clinique (de 0 à 3) : non pertinent ; pertinent si modification de la règle ; pertinent ; très pertinent.
- Cotation de la **probabilité** d'apparition des événements indésirables associés à la situation clinique (de 1 à 5) : rare ; peu probable ; possible ; probable ; presque certain.
- Cotation de la gravité des **conséquences** des événements indésirables que l'on souhaite éviter (de 1 à 5) : négligeable ; mineur ; modéré ; majeur ; catastrophique.

La pertinence permettait d'évaluer, pour chaque situation clinique, les besoins du prescripteur dans sa pratique quotidienne. Les scores de probabilité et de conséquences permettaient de quantifier le risque associé à chaque situation présentée. Un exemple de consigne de cotation et de jeu de règles est présenté en annexe (**Annexe 5**). A la fin de l'évaluation du set de situations cliniques présenté, il était demandé à chaque intervenant de sélectionner, parmi toutes les situations évaluées et selon leur ressenti, les **3** situations qui leur semblaient être les plus pertinentes à prioriser pour la création d'alertes informatiques.

3.2.1.2. Réunions de type focus group en néonatalogie et aux soins intensifs

Un pharmacien clinicien est présent depuis de nombreuses années dans ces deux unités et des liens étroits ont été développés avec les médecins cadres. Pour ces unités un entretien de type *focus group* avec plusieurs médecins cadres a été organisé pour chaque unité. Trois pharmaciens étaient présents (une pharmacienne cadre, un pharmacien interne et une étudiante en pharmacie) lors des deux entretiens. La réunion s'est déroulée en trois temps : la séance débutait par une réflexion (brainstorming) de 10 minutes sur les 3 types de patients, les 3 classes de médicaments et les 3 situations cliniques les plus à risque dans leur unité. Ensuite, chaque médecin exposait sa réflexion et toutes les propositions étaient discutées avec les autres médecins et recueillies à l'écran. Enfin, chaque intervenant évaluait individuellement le set de situations cliniques sélectionnées pour leur unité suivant les mêmes critères que précédemment (**pertinence, probabilité, conséquences**) et identifiait le palmarès des **3** situations cliniques les plus pertinentes à prioriser pour la création d'une alerte informatique.

3.2.2. Élaboration d'un score de priorisation des règles

3.2.2.1. Critères pris en compte

Pour prioriser les règles à implémenter dans PharmaCheck, une évaluation sur la base de trois critères a été réalisée.

Criticité : La criticité quantifie le risque de chaque situation et est définie comme étant la multiplication du score de probabilité et du score de gravité des conséquences. La criticité a été établie à l'aide d'une matrice issue de la littérature (**Annexe 6**) sur la base des cotations obtenues par les médecins interrogés. (56) Les degrés de criticité ont été définis entre 1 et 25 points en 4 catégories :

1 à < 4 = peu critique

4 à < 8 = modérément critique

8 à < 15 = hautement critique

15 à 25 = extrêmement critique

Pertinence : La pertinence de la situation clinique évaluée par chaque intervenant était définie de 0 (non pertinent) à 3 (très pertinent). Le score obtenu a été ramené à 100 points avec : **0** = non pertinent ; **33.3** = pertinent avec modification ; **66.7** = pertinent ; **100** = très pertinent.

Faisabilité : La faisabilité caractérise l'aptitude à implémenter une règle dans l'outil informatique PharmaCheck. Un score a été défini par le pharmacien interne en charge du développement de PharmaCheck sur 100 points avec : **0** = non faisable (création de règle techniquement impossible) ; **33.3** = difficilement faisable (création de règle partiellement possible et/ou absence de modèle de règle correspondante existant) ; **66.7** = facilement faisable (création de règle techniquement et totalement possible mais absence de modèle de règle correspondante existant) ; **100** = très facilement faisable (une règle existante peut être utilisée comme modèle, cette est règle est soit utilisable en l'état, soit une modification mineure est à réaliser).

3.2.2.2. Choix de priorisation

Certaines situations évaluées par les experts n'ont pas été retenues pour le choix des règles cliniques à implémenter. Les critères d'exclusion des résultats sont :

- Situation cotée « non pertinente » (pas d'intérêt de la part de l'expert, score 0) ;

- Situation pertinente mais l'expert est sans avis sur le score de probabilité et/ou sur la gravité des conséquences (l'expert n'était pas en mesure d'évaluer la règle dans sa globalité).

Le calcul de la **criticité** a été réalisé de la manière suivante :

- Règle évaluée par 1 personne : valeur de la criticité retenue
- Règle évaluée par 2 personnes : moyenne des 2 criticités [min, max]
- Règle évaluée par plus de 2 personnes : médiane des criticités [min, max]

Pour les situations cliniques communes à toutes les unités, les critères de priorité étaient les suivants : criticité ≥ 8 (criticité **élevée** ou **extrême**) et scores de pertinence et de faisabilité ≥ 66.7 .

Pour les situations cliniques spécifiques à chaque unité, les critères de priorité étaient de sélection étaient plus sévères : criticité ≥ 15 (criticité **extrême**) et scores de pertinence et de faisabilité ≥ 66.7 .

Pour la présentation des résultats, les situations ont été classées de la plus haute criticité à la plus faible et avec une information en couleur sur le degré de criticité.

3.3. Résultats

Sept médecins cadres et une infirmière QO ont participé aux entretiens individuels. Trois médecins cadres (dont 2 évaluateurs) spécialisés en néonatalogie et trois médecins spécialisés en soins intensifs (dont 3 évaluateurs) ont participé aux *focus groups*.

Les résultats de l'évaluation de chaque intervenant sur la pertinence et la criticité ainsi que la faisabilité informatique sont détaillés dans l'**Annexe 7**.

3.3.1. Informations récoltées de manière spontanée sur l'iatrogénie médicamenteuse

De la discussion sur les événements indésirables médicamenteux avec les différents intervenants interrogés, des idées de règles générales pouvant être créées chez l'enfant ont pu être identifiées (tableau 4). Chaque expert a également énoncé de manière spontanée différentes problématiques en lien avec l'iatrogénie médicamenteuse (tableau 5). Le résultat complet de cet échange est détaillé dans l'**Annexe 8**.

Tableau 4 : Idées de règles générales pouvant être créées pour l'enfant

Règle
Optimisation de la prescription (objectif qualité)
Réévaluation de la durée de prescription de certains traitements (AINS, IPP, opiacés, corticoïdes, AB, opiacés-benzodiazépines) (oubli de dé-prescription, risques (sevrage, delirium))
Détecter les duplications de traitements (AINS, corticostéroïdes, anticoagulants)
Détection de prescription de médicaments adultes (risque dose non ajustée au poids)
Détection d'une erreur de planification infirmière par rapport à la prescription de Clexane (thérapeutique vs prophylactique)
Détecter les prescriptions de codéine, tramadol, AINS, Ferinject-Venofer, Remicade-Inflectra chez $< x$ ans
Éviter des événements indésirables graves
Confusion de médicaments (sound-alike) : valaciclovir-valganciclovir, amphotéricine B liposomale et deoxycholate, Haemocin et Haemate, Sandimmun-Sandostatine
Enfant alité, immobilisé et pubère, à risque de thromboses des membres inférieurs : filles plâtrées sous contraceptif oral, hémopathies, opération pendant un certain nombre d'heures minimum -> prophylaxie antithrombotique par Clexane
Détecter certaines interactions médicamenteuses à risque : voriconazole et vincristine, methotrexate et Bactrim ou Nexium (wash-out à respecter), fluconazole ou rifampicine et immunosuppresseurs

Tableau 5 : Principaux problèmes médicamenteux rapportés chez l'enfant lors des entretiens

Unité ou Service	Patients ou situations les plus à risque	Commentaire
Pharmacologie	Polymédication et risque d'effets indésirables, et médicament inhibant ou induisant CYP3A4 ou 2D6 Opiacés et AINS : âge, double prescription, équivalence opiacés	Projets HUG Riskbase et Medbase - Règle éventuelle pour cas très à risque.
Soins infirmiers (QO)	Transition de soins (SAUP-USI-Étages) -> systèmes de prescription différents Prescriptions orales ou papier (ambulatoire), ou par consultant Prescription PCA, produits sanguins labiles Respect des doses max adultes Divers problèmes d'administration des médicaments (vaccins, Ventolin)	A réévaluer dans le cadre du projet SIMAAP Plusieurs projets en cours au niveau PresCoPed pour sécuriser PCA, produits sanguins, doses max Problèmes d'administration à réévaluer avec soignants
Pédiatrie générale	Double prescription antibiotiques (ex. antianaérobies) Enfant alité et pubère sans Clexane	Projet Compass Kids en cours -> évaluer
Pneumologie	Polymédication des patients avec mucoviscidose, en particulier si greffe Transition entre domicile et hôpital et vice-versa à risque de double prescription (IV-PO ou IV-inhalé) Nouvelles thérapies (modulateurs du CFTR) à risque d'interactions et d'hépatotoxicité	Détection interactions active dans PresCo Feuille d'ordre 3 de PresCoPed en cours de déploiement devrait faciliter la prescription entre hôpital et domicile
Chirurgie	Enfant alité et pubère sans Clexane et facteurs de risque de thrombose Double prescription d'AINS, prescription AINS chez < 6 mois Patients sous Iso-G5 et Iso-G10 et suivi de la natrémie et du site d'injection (extravasation)	Prise en charge des extravasations -> protocole existant et score dans DPI
Oncohématologie	Risque d'interactions avec immunosuppresseurs, antifongiques, IPP, respecter délai entre certains traitements Fonction rénale et adaptation taux, réduire charge néphrotoxique PoliOnco prescription manuelle	DPI Onco en cours déploiement, revoir si données médicaments utilisables pour PharmaCheck Automatisation de certains protocoles à évaluer (aplasie fébrile) Revoir prescription en PoliOnco
Hépatogastroentérologie	Interactions avec immunosuppresseur Prescription et administration des AK monoclonaux pour MICI Transition des soins entre hôpital et domicile ou ambulatoire et mode de prescription (PresCo domicile et PresCo hôpital, carte de traitement)	Plusieurs MAJ de prescriptibles PresCo à effectuer PresCo perfusion pour sécurisation administration des AK monoclonaux Feuille d'ordre 3 de PresCoPed en cours de déploiement devrait faciliter la prescription entre hôpital et domicile
Cardiologie	Médicaments et QT : risque si QT long congénital > troubles électrolytiques > médicaments	Documentation du QT à évaluer dans PresCo pour éventuelle règle
USI soins intensifs	Greffe hépatique, défaillance multiorgane, onco-hématologie-> polymédication, risque interactions, adaptation des doses si hémodiafiltration, ECMO < 3 mois (dose) ou grands patients -> dose mg/kg vs dos max adulte Transition des soins entre SAUP, blocs, USI, étages	Évaluer création de règles dans Clinisoft et projet SIMAAP Transition des soins à réévaluer entre DPI et projet SIMAAP
Néonatalogie	< 28 sem ou < 1000g, défaillance multiorganique Situations de réanimation (salle d'acc.), blocs en chambre Prescription paracétamol, ibuprofène et pathologies ducto-dépendantes vs canal artériel et contre-indications aux traitements	Évaluer création de règles dans Clinisoft et projet SIMAAP

3.3.2. Situations cliniques communes en « pédiatrie générale et spécialités » (entretiens individuels)

Sur les 13 situations cliniques communes présentées aux experts, 4 situations cliniques ont été cotées avec une criticité extrême (≥ 15), huit une criticité élevée (≥ 8) et une seule une criticité modérée. Dix situations ont atteint les critères de priorités et 3 situations ont été exclues par manque de faisabilité, de pertinence ou de criticité (tableau 6).

Tableau 6 : Scores des 13 situations cliniques communes présentées aux référents de « pédiatrie générale et spécialités »

Situations cliniques		Nb d'évaluateurs	Criticité moyenne (1 à 25)	Criticité médiane [min-max]	Pertinence moyenne (0 à 100)	Faisabilité (0 à 100)
Situations cliniques avec critères de priorité : criticité ≥ 8 et scores de pertinence et de faisabilité ≥ 66.7						
16	Prescription de KCl IV et taux de potassium > 4.5 mmol/L	8	17	17.5 [4-25]	83.3	66.7
52	Confusion des doses entre la Fungizone et l'Ambisome	5	16.4	16 [9-25]	86.7	66.7
49	Dose de vancomycine non ajustée à la fonction rénale	7	15.7	16 [9-25]	85.7	66.7
46	Traitement par aminosides et des taux résiduels supra-thérapeutiques	8	14.3	14 [9-20]	91.7	100
25	Prescription de furosémide et hypo-K ⁺ , hypo-Na ⁺ ou réduction de la volémie	8	12.5	14 [2-20]	70.8	66.7
45	Administration d'un aminoside et d'une autre molécule ototoxique	8	14	12 [8-20]	91.7	100
108	Prescription ≥ 2 médicaments néphrotoxiques IV ou PO concomitants	8	12.8	12 [9-16]	91.7	100
109	Prescription médicaments néphrotoxiques IV ≥ 3 jours	7	12.7	12 [9-16]	90.5	100
9	Prescription d'une HNF ou HBPM et un taux de plaquettes < 50 G/L	7	11.3	12 [8-15]	81.0	100
101	≥ 1 médicament allongeant le QTc et QTc > 500 ms	8	10.1	10.5 [4-15]	83.3	66.7
Situations cliniques n'atteignant pas les critères de priorité						
33	Administration d'une pénicilline alors qu'une allergie à la pénicilline est connue	7	16.6	16 [12-25]	100	33.3
99	≥ 1 molécule anticholinergique et signes de toxicité anticholinergique (délirium, sédation prolongée, ...)	5	8.2	9 [6-9]	60.0	33.3
105	Prescription > 1 médicament sérotoninergique	4	7.3	6 [2-15]	75.0	100

3.3.3. Situations cliniques spécifiques en « pédiatrie générale et spécialités » (entretiens individuels)

Sur les situations cliniques spécifiques présentées à chaque référent, 12 situations cliniques ont atteint les critères de priorité, certaines situations étant soumises à plusieurs référents. Trois situations en oncologie et 1 en pédiatrie générale ont été évaluée avec un très haut degré de criticité (≥ 20) (tableau 7).

Tableau 7 : Scores des situations cliniques non communes atteignant les critères de priorité : jugées pertinentes, extrêmement critiques et faisables

Unité	Situations cliniques	Criticité (1-25)	Pertinence (0-100)	Faisabilité (0-100)
Cardiologie	110 Prescription d'un médicament substrat majeur du 3A4 et un inducteur ou inhibiteur puissant du 3A4	15	100	100
Chirurgie	104 Prescription de > 3 agents sédatifs/antalgiques	16	66.7	100
	66 Prescription ou utilisation de ≥ 2 AINS combinés	16	100.0	100
	79 Prescription de paracétamol avec une dose par prise > à la dose maximale par prise ou une dose journalière > à la dose maximale journalière	15	66.7	66.7
Hépatogastro-entérologie	110 Prescription d'un médicament substrat majeur du 3A4 et un inducteur ou inhibiteur puissant du 3A4	15	100	100
Infirmière QO	60 Prescription de méthotrexate à une fréquence inappropriée (méthotrexate per os 1x/jour et pas 1x/semaine)	15	66.7	100
Oncologie	65 Association d'un immunosuppresseur avec un inducteur / inhibiteur du 3A4 et taux supra-/sous-thérapeutique	25	100	66.7
	79 Prescription de paracétamol avec une dose par prise > à la dose maximale par prise ou une dose journalière > à la dose maximale journalière	20	100	66.7
	44 Prescription d'un macrolide et ciclosporine ou tacrolimus	20	100	100
	62 Prescription de méthotrexate et de triméthoprime	16	100	66.7
Pédiatrie générale	6 Prescription d'insuline et glycémie < 4 mmol/L	20	100	100
	50 Prescription de vancomycine IV sur une période de < 60 minutes	16	100	66.7
	110 Prescription d'un médicament substrat majeur du 3A4 et un inducteur / inhibiteur puissant du 3A4	16	66.7	100
	60 Prescription de méthotrexate à une fréquence inappropriée (MTX per os 1x/jour et pas 1x/semaine)	15	100	100
	18 Prescription de perfusion de KCl excédant 40 mmol/L (ou 80 mmol/L) par voie périphérique	15	100	100
	11 Prescription d'une HBPM et Clcr < 30ml/min	15	100	100
Pneumologie	18 Prescription de perfusion de KCl excédant 40 mmol/L (ou 80 mmol/L) par voie périphérique	16	100	100
	110 Prescription d'un médicament substrat majeur du 3A4 et un inducteur / inhibiteur puissant du 3A4	16	100	100

3.3.4. Situations cliniques communes aux USI/néonatalogie (focus groups)

Sur les 12 situations cliniques communes, 6 ont atteint les critères de priorité (tableau 8). Les 6 règles considérées comme non prioritaires n'ont pas atteint les critères par manque de criticité, de faisabilité ou de pertinence.

Tableau 8 : Scores des 12 situations cliniques communes présentées aux intervenants des USI/néonatalogie

Situations cliniques		Nb d'évaluateurs	Criticité moyenne (1 à 25)	Criticité médiane [min-max]	Pertinence moyenne (0 à 100)	Faisabilité (0 à 100)
Situations cliniques avec critères de priorité : criticité ≥ 8 et scores de pertinence et de faisabilité ≥ 66.7						
72	Utilisation d'un opioïde > 48h sans ajout d'un laxatif	3	14	16 [6-20]	77.8	66.7
9	Prescription d'une HNF ou HBPM et un taux de plaquettes < 50 G/L	4	14	14 [8-20]	75.0	100
10	Prescription ≥ 2 médicaments néphrotoxiques IV ou PO concomitants	5	14.8	12 [8-25]	86.7	100
101	≥ 1 médicament allongeant le QTc et QTc > 500 ms	5	11.4	12 [4-25]	66.7	66.7
109	Prescription médicaments néphrotoxiques IV ≥ 3 jours	5	14.6	10 [9-25]	86.7	100
16	Prescription de KCl IV et taux de potassium > 4.5 mmol/L	3	11	12 [6-15]	66.7	66.7
Situations cliniques n'atteignant pas les critères de priorité						
1	Prescription d'un IPP et d'un AINS ou corticoïde sans facteur de risque de saignement GI	2	9	9 [9-9]	66.7	33.3
45	Administration d'un aminoside et d'une autre molécule ototoxique	4	6.8	7 [4-9]	75.0	100
110	Prescription d'un médic. substrat majeur du 3A4 et un inducteur/inhibiteur puissant du 3A4	5	11	6 [2-25]	80.0	100
18	Prescription de perfusion de KCl excédant 40 ou 80 mmol/L par voie périphérique	3	6.3	6 [4-9]	55.6	100
46	Traitement par aminosides et des taux résiduels supra-thérapeutiques	3	7.7	4 [3-16]	77.8	100
7	Omission de prescription de vitamine D aux patients pédiatriques	5	5.4	4 [2-12]	66.7	66.7

3.3.5. Situations cliniques spécifiques aux USI/néonatalogie (focus groups)

Sur les situations cliniques spécifiques présentées à chaque référent, seules 4 ont atteint les critères de priorité aux USI et aucune en néonatalogie. En néonatalogie, aucune situation n'a été évaluée comme extrêmement critique (tableaux 9 et 10).

Tableau 9 : Scores des situations cliniques spécifiques à la néonatalogie avec une pertinence non nulle

<i>Situations cliniques spécifiques : néonatalogie</i>		Nombre d'évaluateurs	Criticité retenue [min-max] (1 à 25)	Pertinence moyenne (0 à 100)	Faisabilité (0 à 100)
Situations cliniques n'atteignant pas les critères de priorité					
102	≥ 1 médicament allongeant le QTc et hypokaliémie et/ou hypomagnésémie et/ou hypocalcémie	2	12^a [12-12]	50.0	66.7
52	Confusion des doses entre la Fungizone et l'Ambisome	2	10.5^a [9-12]	50.0	66.7
38	Prescription concomitante de ceftriaxone IV et de calcium IV chez les nouveau-nés	1	6^b [N.A.]	33.3	100
15	Non prescription de vitamine K à 4 heures, 4 jours et 4 semaines de vie	2	6^a [4-8]	66.7	33.3
71	Prescription de propofol à administrer durant plus de 48h et à un débit > 4mg/kg/h	1	4^b [N.A.]	66.7	66.7
56	Omission de prescription des vaccins recommandés (p.ex. DTPa-IPV/Hib)	2	3^a [1-5]	50.0	0
68	Prescription d'ibuprofène chez un enfant < 3 mois (autre que pour la fermeture du CA)	1	2^b [N.A.]	66.7	33.3

Criticité retenue: ^a = Moyenne ; ^b = Valeur ; ^c = Médiane ; N.A. = Non attribué

Tableau 10 : Scores des situations cliniques spécifiques aux USI avec une pertinence non nulle

<i>Situations cliniques spécifiques : USI</i>		Nombre d'évaluateurs	Criticité retenue [min-max] (1 à 25)	Pertinence moyenne (0 à 100)	Faisabilité (0 à 100)
Situations cliniques avec critères de priorité : criticité ≥ 15 et scores de pertinence et de faisabilité ≥ 66.7					
6	Prescription d'insuline et glycémie < 4 mmol/L	2	16^a [16-16]	83.3	100
49	Dose de vancomycine non ajustée à la fonction rénale	3	16^c [9-16]	88.9	66.7
25	Prescription de furosémide et hypo-K+, hypo-Na+ ou réduction de la volémie	1	16^b [N.A.]	100	66.7
20	Prescription concomitante de sels de calcium en IV avec la digoxine	1	15^b [N.A.]	66.7	66.7
Situations cliniques n'atteignant pas les critères de priorité					
77	Prescription de tramadol et facteur de risque de dépression respiratoire [...]	1	20^b [N.A.]	66.7	33.3
95	Prescription de codéine et facteur de risque de dépression respiratoire	1	20^a [N.A.]	66.7	33.3
33	Administration d'une pénicilline alors qu'une allergie à la pénicilline est connue	2	17^b [9-25]	83.3	33.3
99	≥ 1 molécule anticholinergique et signes de toxicité anticholinergique	2	14^b [8-20]	83.3	33.3
93	Prescription de salbutamol IV pour perfusion utilisant un mauvais dosage [...]	2	13^b [6-20]	66.7	66.7
66	Prescription ou utilisation de ≥ 2 AINS combinés	3	12^c [8-16]	88.9	100
84	Prescription d'acide valproïque chez un enfant < 6 ans et/ou signes d'hépatotoxicité	3	12^c [3-20]	77.8	66.7
105	Prescription > 1 médicament sérotoninergique	2	9.5^b [4-15]	83.3	100
50	Prescription de vancomycine IV sur une période de < 60 minutes	3	9^c [6-16]	66.7	66.7

Criticité retenue: ^a = Moyenne ; ^b = Valeur ; ^c = Médiane ; N.A. = Non attribué

3.3.6. Situations cliniques à cibler prioritairement : résultat global

Un jeu de 24 situations cliniques à cibler en priorité a été obtenu. Dix situations communes et douze spécifiques pour le groupe de la pédiatrie générale et spécialités ont été sélectionnées. Deux situations ont été jugées comme pertinentes, faisables et critiques pour les soins intensifs pédiatriques. Ces 24 situations cliniques comprennent également 8 règles prioritaires (**entourées en noir**) communes également au groupe des USI et de néonatalogie. L'ensemble des situations (n=7) présentées à toutes les unités ont été jugées comme critiques, pertinentes et faisables. La situation clinique sur la prescription d'insuline avec une glycémie inférieure à 4 mmol/L a été évaluée comme prioritaire aussi bien pour l'intervenant de l'unité de pédiatrie générale que pour deux intervenants des USI (figure 9).

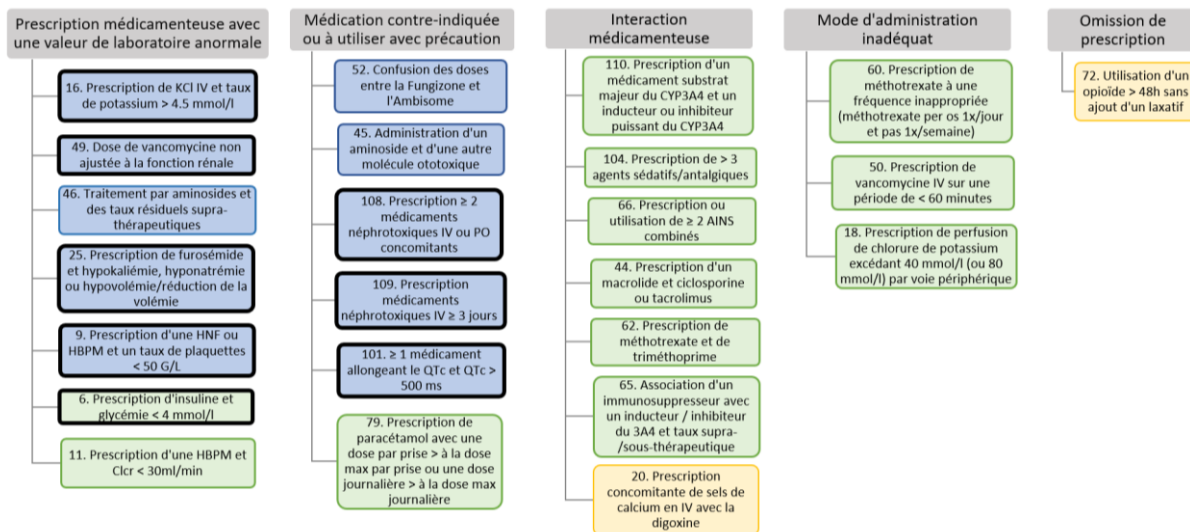


Figure 9. Jeu de 24 règles à prioriser par type de situation clinique

Le palmarès des 3 situations cliniques jugées comme les plus pertinentes (évaluation subjective) par chaque intervenant a permis de faire ressortir 21 situations cliniques à prioriser. De ces situations, 16 sont communes avec le jeu de 24 situations à prioriser. La situation clinique sur la prescription de ≥ 2 médicaments néphrotoxiques IV ou PO concomitants est celle ressortant pour le plus d'intervenants (n=5). Quatre autres situations sont ressorties comme étant les plus pertinentes pour 3 évaluateurs (**No 9, 45, 46, 52**).

3.4. Discussion

3.4.1. Informations récoltées de manière spontanée sur l'iatrogénie médicamenteuse

Lors des entretiens avec les experts, de nombreuses situations à risque d'iatrogénie ont été relevées. La plupart d'entre elles ne peuvent pas faire l'objet de règles informatiques dans PharmaCheck. Huit situations générales sont ressorties de ces propositions spontanées : 5 concernaient l'optimisation de la prescription et 3 concernaient la prévention des événements indésirables graves. Celles-ci n'ont pas été soumises à l'évaluation par les autres experts et ne pourront donc pas faire partie du jeu de règles finales à prioriser. Il serait en revanche utile de les faire évaluer par les autres experts en pédiatrie et par le pharmacien clinicien développant PharmaCheck pour évaluer si certaines d'entre elles pourraient faire l'objet d'une implémentation ultérieure dans l'outil.

3.4.2. Situations cliniques communes en « pédiatrie générale et spécialités » (entretiens individuels)

Sur les 13 situations communes évaluées, 10 ont pu être choisies comme prioritaires. Ainsi, presque 80% de ces situations communes présentées ont été évaluées comme critiques, utiles et réalisables et présentent un intérêt transversal pour plusieurs unités. La situation sur les risques d'allergie ayant une criticité extrême n'a pas été sélectionnée de par sa faible faisabilité. Bien que structurée, la notion d'une allergie médicamenteuse est difficilement analysable dans DPI-DATA. De plus, il était estimé que la prise en compte de cette situation devrait avoir lieu au moment de la prescription et avant toute administration (PharmaCheck captant des situations à risque à distance de la prescription et souvent après la première administration).

La criticité médiane a été préférée à la criticité moyenne pour définir les degrés de criticité sur un échantillon de 8 intervenants. La médiane et la moyenne mesurent toutes les deux une tendance centrale. La médiane a l'avantage d'être moins influencée par des valeurs extrêmes ou aberrantes (par exemple que la criticité soit élevée pour 7 intervenants et faible pour 1 intervenant), en comparaison à la moyenne. Dans cette analyse, les valeurs médianes et moyennes étaient similaires indiquant une homogénéité de l'avis des experts consultés.

Il ressort également que les situations ayant été cotées comme extrêmes par les intervenants sont celles comprenant soit un électrolyte (potassium) soit des anti-infectieux (vancomycine, etc.). Ceci rejoint les analyses des différentes études sur les EM et les EIM en pédiatrie qui définissent ces molécules comme étant à risque. (32, 35, 36)

3.4.3. Situations cliniques spécifiques en « pédiatrie générale et spécialités » (entretiens individuels)

Douze situations spécifiques prioritaires ont été mises en évidence s'ajoutant aux 10 précédentes pour former le jeu des 22 règles finales pour la pédiatrie générale et spécialités.

Quatre de ces 12 situations ont été évaluées par plusieurs intervenants comme étant extrêmement critiques et pertinentes. En effet, une situation, bien que non communes à tous, pouvait être potentiellement évaluée par plusieurs intervenants sur les 8 interrogés. Pour ces 4 situations, il pourrait être intéressant de développer des règles cliniques qui cibleraient toutes les unités de la « pédiatrie générale et spécialité », comme pour les situations cliniques communes à toutes les spécialités. Pour les 8 autres situations cliniques impliquant un seul intervenant, il pourrait être intéressant de développer des règles cliniques pour l'unité concernées ou alors, de proposer ces règles aux autres intervenants pour qu'ils puissent exprimer leur intérêt ou non à les intégrer. Par exemple, pour l'oncologie, 3 situations axées sur les médicaments anticancéreux ou immunosuppresseurs ont été évaluées comme étant très critiques. Il pourrait être intéressant de voir si d'autres unités pédiatriques sont également confrontées à des patients oncologiques ou si, au contraire, cette règle clinique ne serait utile que dans l'unité d'oncologie.

3.4.4. Situations cliniques communes aux USI/néonatalogie (focus groups)

Sur les 12 situations communes à ces deux unités, 50% (n=6) ont été jugées hautement critique ou extrêmement critique avec une pertinence et faisabilité ≥ 66.7 . C'est un taux plus faible que ce qui a été trouvé dans le groupe de pédiatrie générale.

La règle sur l'utilisation d'un opioïde > 48 heures sans ajout d'un laxatif n'a été évaluée pertinente que pour les intervenants des USI (criticité médiane de 16). Cette règle ne serait donc pas à implémenter en néonatalogie mais uniquement aux USI.

Pour deux situations (**No 101 et 110**), les valeurs de criticité moyenne et médiane varient de manière importante, indiquant une forte divergence entre experts pour l'attribution des criticités. Malgré le fait que les intervenants sont des experts du même service, les avis sur certaines règles restent très personnels. Cette discordance pourrait venir du fait que les différents experts ont été exposés à certaines de ces situations alors que d'autres pas.

3.4.5. Situations cliniques spécifiques aux USI/néonatalogie (focus groups)

Pour la néonatalogie, aucune situation clinique non commune n'a obtenu un score de criticité supérieur à 12 et donc aucune règle n'a été définie comme extrêmement critique. De ce fait, aucune règle n'a pu être sélectionnée pour le jeu final des règles USI/Néonatalogie avec la méthode de priorisation choisie. Ceci est révélateur de l'avis des néonatologues durant le *focus group*. Pour ces experts, plus que les médicaments, ce sont certains types de patients (ex. extrêmes prématurés, insuffisants rénaux) et certaines situations (ex. réanimation néonatale, bloc en chambre, salle d'accouchement) qui conduisent au plus grand risque d'erreur.

Pour les soins intensifs, 4 situations ont atteint les critères de priorité. Ces situations pourraient ainsi être rajoutées aux 6 autres situations communes sélectionnées pour former un jeu de 10 situations cliniques spécifiques aux USI/Néonatalogie. Il pourrait être intéressant de faire valider les 4 situations soumises aux USI et définies comme extrêmement critiques, pertinentes et faisables aux intervenants de néonatalogie pour définir si ces règles devraient être implémentées dans les deux unités ou non.

3.4.6. Situations cliniques à cibler prioritairement

Un jeu de 24 situations cliniques critiques et pertinentes à cibler en priorité pour la création de règles cliniques faisables dans PharmaCheck a pu être établi. Ce nombre est similaire à ce qui a été développé pour la médecine interne chez l'adulte et semble réaliste par rapport à la charge de travail à mettre à disposition pour développer les règles puis les suivre au quotidien. Sur ces 24 situations, 13 sont très faciles à réaliser car soit ce sont exactement les mêmes que celles mises en place chez l'adulte ou alors ce sont des modèles de règles déjà créés dans PharmaCheck adulte ne nécessitant que des adaptations mineures.

Toutes les situations sélectionnées ont une bonne faisabilité informatique ce qui signifie que leur création est techniquement et totalement possible avec ou en l'absence d'un modèle existant. Avec ces règles cliniques, on s'attend ainsi à pouvoir récupérer toutes les informations nécessaires dans le DPI pour pouvoir analyser correctement les dossiers des patients en pédiatrie.

Toutes les situations cliniques (n=7) transversales présentées à chacun des intervenants ont été sélectionnées dans le jeu final. Ceci indique que, malgré la population hétérogène des patients pédiatriques, il existe des situations critiques communes qui nécessitent d'être implémentées dans PharmaCheck en pédiatrie pour le DFEA.

Pour les situations proposées aux intervenants de néonatalogie et des USI (n=10), aucune ne pourra être développée aussi rapidement que pour la pédiatrie générale et spécialités. En effet, ces deux unités utilisent Clinisoft comme CPOE. Une adaptation de PharmaCheck à cet outil sera nécessaire (PharmaCheck est exclusivement adapté à l'outil PresCo). Ainsi, le

déploiement des règles PharmaCheck dans Clinisoft ou la récupération des données Clinisoft dans PresCo demande un développement informatique pour réussir à récolter les informations nécessaires au bon fonctionnement des alertes. Le projet a montré que 8 situations cliniques prioritaires se trouvaient également dans le panel final des 22 règles concernées par PresCo, ce qui montre un intérêt transversal à toutes les unités pédiatriques du DFEA à sécuriser certaines situations à risque d'iatrogénie médicamenteuse.

Deux tiers (n=16) des situations cliniques jugées subjectivement comme les 3 plus pertinentes par les experts sont incluses aux situations cliniques à cibler en priorité suivant des critères objectifs. De plus, les situations identifiées dans les tops 3 ont toutes été évaluées comme ayant une criticité haute ou extrême par l'intervenant. Ceci illustre le fait que de manière assez libre et spontanée, sur un jeu de situations présentées, la majorité des situations choisies par chaque intervenant sont celles découlant de situations à haut risque.

De ce jeu final, 95% des situations cliniques sélectionnées comprenaient un médicament à haut risque d'iatrogénie. Une seule situation clinique retenue au sujet de la confusion des doses entre la Fungizone et l'Ambisome n'implique pas un médicament classé à haut risque. Pourtant il s'agit d'un traitement pouvant générer des erreurs en lien avec une confusion de doses entre deux présentations non équivalentes (déoxycholate et liposomale) d'amphotéricine B. Plusieurs cas ont été retrouvés dans la littérature et également aux HUG, ce qui pourrait expliquer pourquoi cette situation a été jugée critique par les prescripteurs. (58, 59) L'amphotéricine B devrait donc être considérée au même niveau qu'une molécule *high alert*, car si les différentes formes galéniques sont confondues, cela peut amener à des situations iatrogéniques de toxicité rénale due à un surdosage.

Les limites de ce travail sont que le jeu d'alertes sélectionné est dérivé d'une recherche de littérature et que la sélection des études puis des situations cliniques impliquent une part de subjectivité. La recherche large dans différentes bases de données devrait avoir limité le risque que des cas d'erreurs médicamenteuses en pédiatrie qui ne seraient pas publiés dans la littérature scientifique auraient été omis. Les propositions spontanées de chaque intervenant sur des règles réduisant l'iatrogénie médicamenteuse n'a pas été intégrée au jeu de situations cliniques finalement retenu. Il pourrait être intéressant de développer ces propositions découlant de la pratique aux HUG pour générer des alertes informatiques au plus proche du quotidien des prescripteurs.

3.5. Conclusion

L'évaluation de différentes situations cliniques par des médecins et soignant experts en pédiatrie a permis d'obtenir un jeu de 24 situations cliniques à risque d'iatrogénie médicamenteuse à cibler en priorité via des règles cliniques informatisées. Le développement de règles cliniques ciblant ces situations est associé à une bonne faisabilité informatique avec une réserve pour le service de néonatalogie et des soins intensifs car leur CPOE est différent et nécessitera un développement informatique pour que les règles puissent être créées.

4. Partie III – Évaluation de l'utilisation de deux règles dans PharmaCheck

4.1. Introduction

Cette dernière partie est une mise en situation avec l'utilisation pour tout le DFEA de deux règles implémentées dans PharmaCheck et ciblant des situations cliniques à risque d'EIM critiques, jugées pertinentes par tous les intervenants interrogés et dont la faisabilité était excellente. Cette analyse pilote a pour but d'évaluer le fonctionnement et l'utilité de la mise en

place de ces deux règles pour les patients pédiatriques et le temps dédié à l'analyse des dossiers.

4.2. Méthode

Les deux règles concernant la prescription de médicaments néphrotoxiques (**No 108 et 109**) ont été implémentées dans l'outil PharmaCheck.

- **108** : Prescription ≥ 2 médicaments néphrotoxiques IV ou PO concomitants
- **109** : Prescription de médicaments néphrotoxiques IV ≥ 3 jours

Les critères sélectionnés ont été : enfants jusqu'à 18 ans, hospitalisés au DFEA et possédant des médicaments prescrits dans PresCo. Les enfants hospitalisés dans le service de néonatalogie et des soins intensifs ont été exclus car la prescription est faite avec Clinisoft.

La sélection des médicaments considérés comme néphrotoxiques (MN) s'est faite à partir d'une recherche de littérature sur l'insuffisance rénale aigüe induite par les MN en pédiatrie. (60, 61, 62) La liste des médicaments sélectionnés se trouve dans l'**Annexe 8**.

L'analyse de l'utilisation de ces deux alertes a été réalisée par une étudiante en pharmacie durant cinq matinées. Le dossier de cinq patients choisis aléatoirement et concernés par ces alertes a été analysé en détail.

Chaque jour, le nombre de dossiers-patient analysés par PharmaCheck dans DPI, le nombre de patient concerné par chaque alerte (nombre total de patient et nombre de nouveaux patients), ainsi que le nombre total d'alertes enclenchées ont été relevés.

Pour chaque patient, l'analyse du temps passé à étudier chaque dossier a été mesuré. Pour chaque patient concerné par une alerte, l'état de la fonction rénale suivant le stade KDIGO (*Kidney Disease : Improving Global Outcomes*) a été déterminé (tableau 11). (63)

Les critères pris en compte pour décider d'une intervention par l'étudiante en pharmacie (pharmacienne clinicienne « junior ») sont les suivants : patient présentant une insuffisance rénale aigüe (stades KDIGO 1 à 3), présence de MN (≥ 2 MN et/ou ≥ 3 jours) et aucun avis d'experts documentés dans le dossier patient.

La valeur prédictive positive (VPP), c'est-à-dire la probabilité de nécessiter une intervention si une alerte est enclenchée, est calculée ainsi :

$$VPP = \frac{\text{Nombre de patients nécessitant une intervention}}{\text{Nombre de patients déclenchant l'alerte}}$$

Tableau 11 : Stades KDIGO pédiatriques de l'insuffisance rénale aigüe (63)

Stade	Créatinine plasmatique	Diurèse [mL/kg/h]
1	1,5 à 1,9 x créatinine de base en 1 à 7 jours <u>ou</u> $\uparrow \geq 26.5$ $\mu\text{mol/L}$ en 48h	< 0.5 sur 6 à 12h
2	2 à 2,9 x créatinine de base	< 0.5 sur ≥ 12 h
3	3 x créatinine de base <u>ou</u> ≥ 353.6 $\mu\text{mol/L}$ <u>ou</u> mise en route de l'épuration extra-rénale <u>ou</u> $\text{GFR} < 35$ mL/min/1.73 m^2	< 0.3 sur ≥ 24 h <u>ou</u> anurie sur ≥ 12 h

4.3. Résultats

Tableau 12 : Description de deux alertes PharmaCheck jouées (No 108 et 109)

Date	Nb de dossiers patients screenés dans DPI	Nb de patients	Nb de nouveaux patients	Nb d'alertes 108 enclenchées	Nb d'alertes 109 enclenchées
13.04.2021	229	6	0	5	4
14.04.2021	253	5	0	4	4
15.04.2021	273	7	2	7	3
16.04.2021	263	8	1	8	4
19.04.2021	261	6	0	6	4
Moyenne ± SD	256 ± 17	6.4 ± 1.1	0.6 ± 0.9	6.0 ± 1.6	3.8 ± 0.5

Nb : nombre

SD : écart-type

Sur 256 patients analysés chaque jour en moyenne, environ 2% ont enclenché une ou deux alertes, représentant 5 à 8 patients par jour. Entre 229 et 273 dossiers patients ont été analysés quotidiennement par PharmaCheck (tableau 12). Le nombre de nouvelles alertes par jour était faible (maximum 2 patients), plusieurs patients étant concernés par les alertes plusieurs jours de suite. L'alerte sur la prescription de ≥ 2 médicaments néphrotoxiques (**No 108**) s'est enclenchée plus fréquemment que celle sur la prescription de médicaments néphrotoxiques ≥ 3 jours (**No 109**) (moyenne 6.0 +/- 1.6 vs 3.8 +/- 0.5).

Cinq cas associés à l'enclenchement de ces alertes ont été analysés en détail (tableau 13). L'analyse des cas a duré entre 15 et 45 min. L'âge des patients variait de 11 mois à 18 ans. Les classes médicamenteuses de MN concernés étaient celles des anti-infectieux (4 patients/5), des immunosuppresseurs (4/5), et des AINS (2/5). Trois patients présentaient un épisode d'insuffisance rénale aiguë dont un sévère selon KDIGO, en lien possible avec la prise de 5 MN. La VPP d'intervention associée à ces deux alertes PharmaCheck est de 60% (3 interventions/5 alertes).

Tableau 13 : Description de l'analyse de 5 cas identifiés par deux règles PharmaCheck

Patient	Durée d'analyse	Unité	Age du patient	Nb de MN	Type de MN	Atteinte rénale (KDIGO)	Intervention
1	45 min	Chirurgie ped.	7 ans	2	Tacrolimus, piperacilline + tazobactam	Non	Non
2	15 min	Gynécologie	18 ans	2	Valaciclovir, ibuprofène	Non	Non
3	35 min	Chirurgie ped.	11 mois	4	Vancomycine, tacrolimus, piperacilline + tazobactam, valGANCiclovir	<u>Stade 1</u> (1.8x la créatinine de base)	Oui
4	40 min	Oncologie ped.	12 ans	5	Piperacilline + tazobactam, ciclosporine, amphotéricine B liposomale, ganciclovir, pentamidine iséthionate	<u>Stade 3</u> (4.8x la créatinine de base)	Oui
5	25 min	Oncologie ped.	15 ans	2	Ciclosporine, ibuprofène	<u>Stade 1</u> (1.8x la créatinine de base)	Oui

Nb : nombre

MN : médicament néphrotoxique

KDIGO : *Kidney Disease : Improving Global Outcomes*

4.4. Discussion

4.4.1. Analyse de l'outil informatique

Sur env. 250 dossiers patients analysés par jour au DFEA, env. 2% sont concernés par une alerte sur un risque potentiel de néphrotoxicité médicamenteuse. Ces alertes étaient déclenchées chaque jour et montre la pertinence du choix de ces situations à risque et la robustesse des deux alertes créées dans PharmaCheck.

En proportion, le fait que l'alerte sur la prescription de ≥ 2 médicaments néphrotoxiques s'est enclenchée plus fréquemment que celle sur la prescription de médicaments néphrotoxiques ≥ 3 jours peut être expliqué par le nombre plus importants de MN considéré pour la première règle (43 médicaments ciblés par la règle 108 et 7 médicaments par la 109). Un même patient pouvait présenter une combinaison des deux risques (au moins 2 MN et au moins 3 jours de traitement avec un MN IV) ce qui explique que le nombre total d'alertes soit supérieur au nombre de patients le premier jour de l'analyse, six patients étant concernés par neuf alertes.

Les alertes enclenchées à partir des deux règles cliniques font apparaître entre 5 et 8 patients par jour potentiellement exposés à un risque de néphrotoxicité médicamenteuse. Souvent, les mêmes patients étaient concernés par les deux alertes et très peu de nouveaux patients étaient quotidiennement inclus, ce qui diminuait le temps d'analyse. Le temps d'analyse d'un dossier clinique dépendait de la complexité de la situation clinique et de l'occurrence de l'alerte (estimé à 30 minutes lors de la première alerte et plus court lors des enclenchements ultérieurs).

Le temps moyen d'analyse d'un dossier patient était d'une trentaine de minutes ce qui est relativement long. Pour que les 24 règles puissent être intégrées à la routine quotidienne d'un pharmacien clinicien, le temps consacré par jour ne devrait pas dépasser 2 heures. Il faudra donc par la suite évaluer le nombre d'alertes enclenchées pour chaque règle, certaines règles nécessitant une analyse plus ou moins complexe, et au besoin les réadapter. Par exemple, pour la règle 108 sur néphrotoxicité, il pourrait être judicieux de passer à ≥ 3 médicaments concomitants pour réduire le nombre d'alertes et ne prévenir que les risques les plus élevés.

Enfin, cette analyse a été effectuée par un pharmacien clinicien junior. Il serait intéressant d'analyser le temps passé par jour pour un pharmacien clinicien confirmé. De plus, il est difficile de prévoir combien de patients vont enclencher les 24 alertes car la prévalence des différentes situations à risque en pédiatrie n'est pas connue. En comparaison, chez l'adulte, entre 10 et 15 patients déclenchent des alertes chaque jour pour 20 situations à risque et le temps d'analyse est d'une à deux heures en moyenne. On pourrait s'attendre à un nombre équivalent d'alerte et un temps consacré similaire pour l'analyse des cas en pédiatrie.

4.4.2. Analyse des situations cliniques

Sur les cinq cas analysés, trois patients présentaient une insuffisance rénale aigüe selon KDIGO avec une créatinine plasmatique augmentée, mais sans diminution de la diurèse sur 24 heures. Une intervention par le pharmacien clinicien aurait pu être effectuée pour proposer par exemple une alternative médicamenteuse chez les trois patients ayant une fonction rénale altérée. La mise en place d'un algorithme décisionnel sur la prise en charge des patients selon la situation clinique et sur les interventions que le pharmacien clinicien pourrait faire devrait être réalisée en accord avec les néphrologues spécialisés en pédiatrie.

La limite de cette analyse est le peu de patients étudiés et donc l'impossibilité de faire des statistiques concluantes. La valeur prédictive positive d'intervention associée à ces deux

alertes PharmaCheck est de 60% après analyse de 5 patients (3 interventions/5 alertes). Cette étude pilote n'incluant que très peu de cas, cette valeur ne peut pas être considérée comme un reflet de la réalité et devra être déterminée sur un collectif plus large de patients. A titre de comparaison, chez l'adulte et pour 20 règles développées dans PharmaCheck, la valeur prédictive positive est de 20% après 7 mois d'utilisation de l'outil en routine.

De l'analyse de ces cas, il semble que l'insuffisance rénale se péjore avec l'augmentation du nombre de MN. En effet, si l'alerte sur la prescription de médicaments néphrotoxiques était modifiée pour s'enclencher à partir d'une prescription de 3 MN (au lieu de 2), la VPP d'intervention serait alors de 100% (2 interventions/2 alertes). En revanche, on perdrait l'alerte pour le cinquième patient qui était également en insuffisance rénale de stade 1. Ainsi, un ajustement de la règle clinique qui ciblerait le nombre de MN ne pourrait être raisonnablement effectué qu'après plusieurs mois d'utilisation et d'évaluation.

Pour augmenter la VPP d'intervention, le calcul du stade d'insuffisance rénale aiguë selon KDIGO pourrait être intégré à ces deux alertes. Ainsi, la VPP d'intervention serait également de 100% (3 interventions/3 alertes) et, dans ce cas, le cinquième patient en insuffisance rénale aiguë (stade 1) enclencherait l'alerte.

Les antiinfectieux néphrotoxiques étaient présents chez 80% des patients. Ceci fait écho à ce qui avait été trouvé dans la littérature sur le risque d'EIM de cette classe de médicaments. (32) Egalement 80% des patients recevaient des immunosuppresseurs qui font partie des médicaments « *high alert* » (**Annexe 3**). Pour ces deux classes médicamenteuses, la balance bénéfico-risque entre le maintien du traitement (infection ou immunosuppression d'un patient greffé) et l'arrêt du traitement pour diminuer le risque de néphrotoxicité devrait être évaluée. Dans ces situations compliquées, il pourrait être nécessaire de proposer un avis spécialisé en infectiologie et les cas devraient être discutés avec les néphrologues et les médecins en charge du patient.

Les alertes ont été déclenchées par des patients avec des âges très différents. Ceci illustre bien l'hétérogénéité de la population présente au DFEA et il pourrait être intéressant, dans l'algorithme décisionnel sur la prise en charge des patients ayant des MN, de faire une distinction selon les classes d'âge, l'attitude pouvant différer selon l'âge ou le type de patient.

Les patients du service de néonatalogie et des USI ne sont pas encore inclus dans l'enclenchement de ces deux alertes par PharmaCheck. C'est une population très à risque de d'insuffisance rénale, il faudra donc développer l'outil pour que celui-ci puisse également fonctionner avec Clinisoft.

4.5. Conclusion

Deux premières alertes ont été implémentées dans PharmaCheck pour les patients au DFEA et les dossiers de cinq patients à risque de néphrotoxicité ont été évalués, trois d'entre eux ayant potentiellement nécessité une intervention de la part du pharmacien clinicien.

5. Conclusion et perspectives

La recherche de littérature a permis de mettre en évidence un nombre de 110 situations à risque d'iatrogénie médicamenteuse. Un algorithme de tri et une évaluation par deux cliniciens a permis de sélectionner les situations les plus pertinentes à soumettre à des experts en vue de l'implémentation de règles cliniques dans un outil informatique et ciblant ces situations.

A partir des différents jeux de situations cliniques présentés aux experts, l'évaluation de la criticité et pertinence, ainsi que la faisabilité d'implémentation informatique évaluée par un pharmacien clinicien ont permis de sélectionner vingt-quatre situations à implémenter de façon prioritaire dans PharmaCheck pour les enfants du DFEA.

Il sera nécessaire de valider ces situations jugées prioritaires en demandant une nouvelle évaluation par les experts et obtenir un consensus. Cela est d'autant plus pertinent que certaines situations n'ont pas pu être analysées par tous. Ce deuxième avis permettrait également de voir si certaines situations ne devraient être implémentées que dans certaines unités. Les situations spontanées mentionnées lors des entretiens devront aussi être soumises à évaluation. Un développement informatique devra également être rapidement réalisé afin de pouvoir inclure les enfants hospitalisés aux soins intensifs et en néonatalogie dans les règles PharmaCheck.

En outre, il sera nécessaire de développer des algorithmes décisionnels pour chaque règle développée dans PharmaCheck pour permettre d'orienter l'analyse des dossiers patients par le pharmacien et de standardiser l'attitude à avoir (appel du médecin, rédaction d'une note de suite, ou aucune intervention) selon des critères précis.

Dans une approche d'amélioration de la prescription, il pourrait être intéressant d'implémenter des règles dans PharmaCheck qui seraient moins critiques mais qui pourraient aider les pharmaciens cliniciens à identifier les problèmes liés à la pharmacothérapie en vue d'améliorer la qualité des prescriptions. Par ailleurs, ces alertes PharmaCheck pourraient également être utiles pour améliorer certaines alertes déjà implémentées dans PresCo lors de la prescription.

PharmaCheck pourrait être directement utilisé par les médecins ce qui permettrait d'obtenir des alertes à la demande, notamment le weekend (PharmaCheck étant utilisé par la pharmacie les jours ouvrables uniquement). L'outil pourrait également servir aux pharmaciens cliniciens lors de la phase de préparation de leurs visites dans les unités soins. Cela leur permettrait d'alerter oralement les prescripteurs sur les situations à haut risque identifiées par l'outil.

Au niveau technologique, PharmaCheck pourrait être optimisé pour pouvoir générer des alertes automatiquement ou pour envoyer des e-mails ou des SMS aux prescripteurs ou aux pharmaciens quand un nouveau patient est identifié par l'outil. Il faudrait cependant rester prudent avec ce type d'implémentation susceptible d'entraîner une fatigue de l'alerte si celles-ci ne sont pas assez spécifiques.

Enfin, il serait intéressant de valider l'outil PharmaCheck en pédiatrie en réalisant une étude prospective lorsque l'outil informatique sera mis en place.

6. Bibliographie

1. Workforce C on P. Definition of a Pediatrician. *Pediatrics*. 1 avr 2015;135(4):780-1.
2. ICH Harmonized Guideline. Addendum to ICH E11: Clinical Investigation of Medicinal Products in the Pediatric Population E11(R1). International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use; 2017.
3. Département de l'enfant et de l'adolescent à Genève aux HUG | HUG - Hôpitaux Universitaires de Genève [Internet]. [cité 31 mars 2021]. Disponible sur: <https://www.hug.ch/enfant-adolescent>
4. Swissmedic 2019 © Copyright. Pédiatrie [Internet]. [cité 18 févr 2021]. Disponible sur: <https://www.swissmedic.ch/swissmedic/fr/home/humanarzneimittel/besondere-arzneimittelgruppen--ham-/paediatrie.html>
5. Joseph PD, Craig JC, Caldwell PHY. Clinical trials in children. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2015;79(3):357-69.
6. Chappuy H, Doz F, Blanche S, Gentet J-C, Pons G, Tréluyer J-M. Parental consent in paediatric clinical research. *Arch Dis Child*. févr 2006;91(2):112-6.
7. Kimland E, Odlind V. Off-Label Drug Use in Pediatric Patients. *Clinical pharmacology and therapeutics*. 4 avr 2012;91:796-801.
8. Rodieux DF, Ing-Lorenzini K. Importance et particularités de la pharmacovigilance en pédiatrie. *Revue Médicale Suisse*. 2019;5.
9. Conroy S, Choonara I, Impicciatore P, Mohn A, Arnell H, Rane A, et al. Survey of unlicensed and off label drug use in paediatric wards in European countries. *BMJ*. 8 janv 2000;320(7227):79-82.
10. Di Paolo ER, Stoetter H, Cotting J, Frey P, Gehri M, Beck-Popovic M, et al. Unlicensed and off-label drug use in a Swiss paediatric university hospital. *Swiss Med Wkly*. 1 avr 2006;136(13-14):218-22.
11. Turner S, Nunn AJ, Fielding K, Choonara I. Adverse drug reactions to unlicensed and off-label drugs on paediatric wards: a prospective study. *Acta Paediatrica*. 1999;88(9):965-8.
12. Kearns GL, Abdel-Rahman SM, Alander SW, Blowey DL, Leeder JS, Kauffman RE. Developmental pharmacology--drug disposition, action, and therapy in infants and children. *N Engl J Med*. 18 sept 2003;349(12):1157-67.
13. Lu H, Rosenbaum S. Developmental Pharmacokinetics in Pediatric Populations. *J Pediatr Pharmacol Ther*. 2014;19(4):262-76.
14. Lim SY, Pettit RS. Pharmacokinetic considerations in pediatric pharmacotherapy. *Am J Health Syst Pharm*. 16 sept 2019;76(19):1472-80.
15. Mulla H. Understanding developmental pharmacodynamics: importance for drug development and clinical practice. *Paediatr Drugs*. 1 août 2010;12(4):223-33.
16. Choonara I, Sammons H. Paediatric clinical pharmacology in the UK. *Archives of Disease in Childhood*. 1 déc 2014;99(12):1143-6.
17. Vennila V, Madhu V, Rajesh R, Ealla KKR, Velidandla SR, Santoshi S. Tetracycline-Induced Discoloration of Deciduous Teeth: Case Series. *J Int Oral Health*. juin 2014;6(3):115-9.
18. Elibrary France [Internet]. [cité 17 févr 2021]. Disponible sur: <https://www.elsevierelibrary.fr/pdfreader/nouveau-dictionnaire-mdical>
19. AFSSAPS (agence française de sécurité sanitaire des produits de santé). Glossaire des vigilances [Internet]. Glossaire des vigilances. 2011 [cité 21 févr 2021]. Disponible sur: <http://www.hosmat.fr/hosmat/ansm/glossaire-vigilances-mai-2011.pdf>

20. Bedouch P, Bardet J-D, Chanoine S, Allenet B. Iatrogenèse médicamenteuse : quels enjeux pour la pharmacie clinique ? In: Pharmacie Clinique et Thérapeutique [Internet]. Elsevier; 2018 [cité 17 févr 2021]. p. 7-17.e3. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9782294750779000025>
21. Patrick M. Malone, Meghan J. Malone, Sharon K. Park. Drug Information: A Guide for Pharmacists. Sixth edition. MCGRAW-HILL Higher Education; 2017.
22. Nebeker JR, Barach P, Samore MH. Clarifying adverse drug events: a clinician's guide to terminology, documentation, and reporting. Ann Intern Med. 18 mai 2004;140(10):795-801.
23. Morimoto T, Gandhi TK, Seger AC, Hsieh TC, Bates DW. Adverse drug events and medication errors: detection and classification methods. Qual Saf Health Care. août 2004;13(4):306-14.
24. National Health Service. Never events [Internet]. 2020 [cité 19 janv 2021]. Disponible sur: <https://www.england.nhs.uk/publication/never-events/>
25. European Medicines Agency. Medication errors [Internet]. European Medicines Agency. 2018 [cité 31 mars 2021]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/post-authorisation/pharmacovigilance/medication-errors>
26. Rodziewicz TL, Houseman B, Hipskind JE. Medical Error Reduction and Prevention. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 [cité 10 mars 2021]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK499956/>
27. Bates DW, Slight SP. Medication errors: what is their impact? Mayo Clin Proc. août 2014;89(8):1027-9.
28. Leape LL, Bates DW, Cullen DJ, Cooper J, Demonaco HJ, Gallivan T, et al. Systems Analysis of Adverse Drug Events. JAMA. 5 juill 1995;274(1):35-43.
29. Krzyzaniak N, Bajorek B. Medication safety in neonatal care: a review of medication errors among neonates. Ther Adv Drug Saf. juin 2016;7(3):102-19.
30. Al-Jeraisy MI, Alanazi MQ, Abolfotouh MA. Medication prescribing errors in a pediatric inpatient tertiary care setting in Saudi Arabia. BMC Res Notes. 14 août 2011;4:294.
31. Dedefo MG, Mitike AH, Angamo MT. Incidence and determinants of medication errors and adverse drug events among hospitalized children in West Ethiopia. BMC Pediatr. 7 juill 2016;16:81.
32. Kaushal R, Bates DW, Landrigan C, McKenna KJ, Clapp MD, Federico F, et al. Medication errors and adverse drug events in pediatric inpatients. JAMA. 25 avr 2001;285(16):2114-20.
33. Stavroudis TA, Shore AD, Morlock L, Hicks RW, Bundy D, Miller MR. NICU medication errors: identifying a risk profile for medication errors in the neonatal intensive care unit. J Perinatol. juill 2010;30(7):459-68.
34. ISMP Canada. Définitions [Internet]. Institut pour la sécurité des médicaments aux patients du Canada. 2021 [cité 27 janv 2021]. Disponible sur: <https://www.ismp-canada.org/fr/definitions.htm>
35. Franke HA, Woods DM, Holl JL. High-alert medications in the pediatric intensive care unit. Pediatr Crit Care Med. janv 2009;10(1):85-90.
36. Maaskant JM, Eskes A, van Rijn-Bikker P, Bosman D, van Aalderen W, Vermeulen H. High-alert medications for pediatric patients: an international modified Delphi study. Expert Opin Drug Saf. nov 2013;12(6):805-14.
37. Naseralallah LM, Hussain TA, Jaam M, Pawluk SA. Impact of pharmacist interventions on medication errors in hospitalized pediatric patients: a systematic review and meta-analysis. Int J Clin Pharm. août 2020;42(4):979-94.

38. Drovandi A, Robertson K, Tucker M, Robinson N, Perks S, Kairuz T. A systematic review of clinical pharmacist interventions in paediatric hospital patients. *Eur J Pediatr.* août 2018;177(8):1139-48.
39. O'Mahony D, O'Sullivan D, Byrne S, O'Connor MN, Ryan C, Gallagher P. STOPP/START criteria for potentially inappropriate prescribing in older people: version 2. *Age Ageing.* mars 2015;44(2):213-8.
40. Prot-Labarthe S, Weil T, Angoulvant F, Boukdedid R, Alberti C, et Bourdon O. « POPI (Pediatrics: Omission of Prescriptions and Inappropriate Prescriptions): Development of a Tool to Identify Inappropriate Prescribing ». *PloS One* 9, n° 6 (2014): e101171. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0101171>.
41. Berthe-Aucejo A, Nguyen PKH, Angoulvant F, Bellettre X, Albaret P, Weil T, et al. Retrospective study of irrational prescribing in French paediatric hospital: prevalence of inappropriate prescription detected by Pediatrics: Omission of Prescription and Inappropriate prescription (POPI) in the emergency unit and in the ambulatory setting. *BMJ Open.* 20 mars 2019;9(3):e019186.
42. Sadozai L, Sable S, Le Roux E, Coste P, Guillot C, Boizeau P, et al. International consensus validation of the POPI tool (Pediatrics: Omission of Prescriptions and Inappropriate prescriptions) to identify inappropriate prescribing in pediatrics. *PLoS One.* 2020;15(10):e0240105.
43. Rudolf Von Rohr T (2017). Élaboration d'un outil d'optimisation de traitement pharmacothérapeutique en néonatalogie et mesure de la variabilité des pratiques en Suisse. Travail de MAS pharmacie hospitalière. Repéré à : <https://pharmacie.hug.ch/enseignement/mas-pharmacie-hospitalere>
44. Bates DW, Leape LL, Cullen DJ, Laird N, Petersen LA, Teich JM, et al. Effect of computerized physician order entry and a team intervention on prevention of serious medication errors. *JAMA.* 21 oct 1998;280(15):1311-6.
45. Walsh KE, Adams WG, Bauchner H, Vinci RJ, Chessare JB, Cooper MR, et al. Medication errors related to computerized order entry for children. *Pediatrics.* nov 2006;118(5):1872-9.
46. B Beeler PE, Bates DW, Hug BL. Clinical decision support systems. *Swiss Med Wkly* 2014; 144:w14073.
47. McCoy A, Wright A, Sittig D. Cross-Vendor evaluation of key user-defined clinical decision support capabilities: A scenario-based assessment of certified electronic health records with guidelines for future development. *Journal of the American Medical Informatics Association : JAMIA.* 23 juin 2015;22.
48. Wright A, Sittig DF, Ash JS, Febowitz J, Meltzer S, McMullen C, et al. Development and evaluation of a comprehensive clinical decision support taxonomy: comparison of front-end tools in commercial and internally developed electronic health record systems. *J Am Med Inform Assoc.* 1 mai 2011;18(3):232-42.
49. Iten A, Perrier E, Lovis C. « Déploiement d'un programme de prescription informatisée : description du processus et enjeux ». *Revue Médicale Suisse.* Consulté le 31 mars 2021. <https://www.revmed.ch/RMS/2006/RMS-83/31724>.
50. Fondation privée des HUG. Une Prescription Médicamenteuse Rationnelle et Sécurisée - Développement du concept Swiss Cheese pour sécuriser la prescription médicamenteuse [Internet]. [cité 27 avr 2021]. Disponible sur: https://www.fondationhug.org/prescription_medicamenteuse_rationnelle_et_securisee
51. Skalafouris C, Reny JL, Stirnemann J, Grosgrurin O, Eggimann F, Grauser D, et al. 4CPS-369 PharmaCheck as a screening tool to intercept high risk situations in internal

- medicine that could lead to adverse drug events. Eur J Hosp Pharm. 1 mars 2021;28(Suppl 1):A98-A98.
52. Skalafouris C, Samer C, Stirnemann J, Grosgrurin O, Eggimann F, Grauser D, et al. Electronic monitoring of potential adverse drug events related to lopinavir/ritonavir and hydroxychloroquine during the first wave of COVID-19. Eur J Hosp Pharm. 8 avr 2021;
 53. PP du CHU Sainte-Justine. Impact Pharmacie [Internet]. [cité 22 janv 2021]. Disponible sur: <https://impactpharmacie.org/index.php?p=Apropos.php>
 54. omedit île-de-france. Never events [Internet]. [cité 19 janv 2021]. Disponible sur: <http://www.omedit-idf.fr/qualite-securite/securisation-de-la-prise-en-charge/never-events/>
 55. Institute for Safe Medication Practices. ISMP - Institute for Safe Medication Practices [Internet]. 2021 [cité 21 janv 2021]. Disponible sur: <https://www.ismp.org>
 56. Fox A, Pontefract S, Brown D, Portlock J, Coleman J. Developing consensus on hospital prescribing indicators of potential harm for infants and children. Br J Clin Pharmacol. août 2016;82(2):451-60.
 57. ISMP : Institute for Safe Medication Practices. High-Alert Medications in Acute Care Settings [Internet]. 2018 [cité 20 mars 2021]. Disponible sur: <https://www.ismp.org/sites/default/files/attachments/2018-08/highAlert2018-Acute-Final.pdf>
 58. Groeneveld S, Verweij PE, Hek LV, Bökkerink JPM, Warris A. Amphotericin B-deoxycholate overdose due to administration error in pediatric patients. Med Mycol. mars 2008;46(2):185-7.
 59. Fleury M, Fonzo-Christe C, Normand C, Bonnabry P. Confusion between Two Amphotericin B Formulations Leading to a Paediatric Rehospitalisation. Drug Saf Case Rep. déc 2016;3(1):4.
 60. Goswami E, Ogden RK, Bennett WE, Goldstein SL, Hackbarth R, Somers MJG, et al. Evidence-based development of a nephrotoxic medication list to screen for acute kidney injury risk in hospitalized children. Am J Health Syst Pharm. 30 oct 2019;76(22):1869-74.
 61. Stoops C, Stone S, Evans E, Dill L, Henderson T, Griffin R, et al. Baby NINJA (Nephrotoxic Injury Negated by Just-in-Time Action): Reduction of Nephrotoxic Medication-Associated Acute Kidney Injury in the Neonatal Intensive Care Unit. J Pediatr. déc 2019;215:223-228.e6.
 62. Goldstein SL, Dahale D, Kirkendall ES, Mottes T, Kaplan H, Muething S, et al. A prospective multi-center quality improvement initiative (NINJA) indicates a reduction in nephrotoxic acute kidney injury in hospitalized children. Kidney Int. mars 2020;97(3):580-8.
 63. KDIGO AKI Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. 2012 mars p. 1-138.

7. Annexes

Annexe 1 : Vingt règles PharmaCheck utilisées en médecine interne générale adulte.....	41
Annexe 2 : Classification des médicaments à haut risque (classes A et B).....	42
Annexe 3 : Tableau répertoriant les 110 situations cliniques pouvant faire l'objet d'une règle à partir de la recherche de littérature.....	43
Annexe 4 : Classification des 56 situations cliniques sélectionnées.....	71
Annexe 5 : Documents types présentés à chaque intervenant.....	73
Annexe 6 : Matrice illustrant le score de criticité.....	75
Annexe 7 : Résultats des entretiens pour la criticité et pertinence et score de faisabilité.....	76
Annexe 8 : Informations sur l'iatrogénie médicamenteuse chez l'enfant récoltées de manière spontanée lors des entretiens.....	92
Annexe 9 : Médicaments néphrotoxiques.....	98

Annexe 1 : Vingt règles PharmaCheck utilisées en médecine interne générale adulte

PharmaCheck	
Catégorie de risque	Description de la règle clinique
Prescription médicamenteuse avec une valeur de laboratoire anormale	Prescription d'un ACOD en présence d'une insuffisance rénale aiguë (CG-Clcr ≤ 30mL/min)
	Prescription d'un AVK en présence d'un INR supra-thérapeutique (≥ 4)
	Prescription de colchicine en présence d'une insuffisance rénale aiguë (CG-Clcr ≤ 30mL/min)
	Prescription de morphine en présence d'une insuffisance rénale aiguë (CG-Clcr ≤ 15mL/min)
	Prescription de metformine en présence d'une insuffisance rénale aiguë (CG-Clcr ≤ 30mL/min)
	Prescription de metformine en présence d'une hyperlactatémie (lactate ≤ 30mL/min)
	Prescription d'héparine (HNF, HBPM) en présence d'une thrombocytopénie (plaquettes ≤ 50 G/L)
	Prescription de digoxine en présence d'une dyskaliémie (kaliémie ≤ 3.5 mM ou kaliémie ≥ 5.5 mM)
	Prescription de digoxine en présence de taux élevés de digoxinémie (≥ 3 nM)
	Prescription d'une molécule hypoglycémiante en présence d'hypoglycémie (glycémie ≤ 4 mM)
	Prescription de vancomycine en présence d'un taux élevé de vancomycinémie (≥ 25 mg/L)
Prescription de gentamicine avec un haut taux sanguin (gentamicinémie ≥ 1mg/L) ; Prescription de tobramycine avec un haut taux sanguin (tobramycinémie ≥ 1mg/L) ; Prescription d'amikacine avec un haut taux sanguin (amikacinémie ≥ 5 mg/L)	
Médicament contre-indiqué ou à utiliser avec précaution	Patient avec une contre-indication aux molécules anticholinergiques en présence ≥ 1 médicament associé à un effet indésirable anticholinergique
	Patient avec un historique d'épilepsie en présence de ≥ 1 médicament qui peut exacerber l'épilepsie
	Patient avec une contre-indication aux AINS et présence de ≥ 1 AINS
Interaction médicamenteuse	Co-prescription de 2 anticoagulants
	Co-prescription de 2 médicaments pouvant potentiellement causer un syndrome sérotoninergique
Mode d'administration inadéquat	Planification des doses de méthotrexate à moins de 7 jours d'intervalle
	Prescription de KCl intraveineux à un débit ≥ 1 mmol/heure
	Prescription d'une perfusion intraveineuse intermittente de KCl à une concentration de ≥ 0.8 mmol/mL <u>ou</u> perfusion intraveineuse continue de KCl à une concentration de ≥ 1.0 mmol/mL

ACOD : Anticoagulant oral direct

AINS : Antiinflammatoires non stéroïdiens

AVK : Antivitamine K

CG – Clcr : Clairance de la créatinine selon Cockcroft-Gault

HBPM : Héparines de bas poids moléculaire

HNF : Héparines non fractionnées

INR : International Normalized Ratio

KCl : Chlorure de potassium

Annexe 2 : Classification des médicaments à haut risque (classes A et B) (35, 36)

Tableau : Classification des médicaments à haut risque se trouvant dans les règles identifiées

Médicaments à très haut risque aux soins intensifs de pédiatrie Classe A	Médicaments à haut risque en pédiatrie Classe B
Amiodarone	Acide valproïque
Calcium IV	Aspirine
Chlorure de potassium	Ceftriaxone
Codéine	Dompéridone
Digoxine	Ibuprofène
Dopamine	Méthylphénidate
Gentamicine	Midazolam
Héparines	Paracétamol
Insuline	Salbutamol
Méthotrexate*	Théophylline
Morphine	Vancomycine
Phénytoïne	Vitamine K
Propofol	AINS
Tramadol	Antiépileptiques
Vincristine*	Antihypertenseurs
APT	
Immunosuppresseurs	
Opioïdes	

* Faisant partie également des médicaments associés aux *never events*

Annexe 3 : Tableau répertoriant les 110 situations cliniques pouvant faire l'objet d'une règle à partir de la recherche de littérature

N°	Médicament / Classe	Code ATC	Situations cliniques	Risque	Service	Âge	Prescription / Administration	High-alert A ou B (*never events)	Sources
1	IPP	A02BC	Prescription d'un IPP et d'un AINS sans facteur de risque de saignement GI (coagulopathie, ventilation mécanique > 48h)	Risque des IPP : infection à C difficile, pneumonies, augmentation du risque de fractures	USI / Gastro / Tout service	< 18 ans	Prescription	Non	Joret-Descout, P., S. Dauger, M. Bellaïche, O. Bourdon, et S. Prot-Labarthe. « Guidelines for Proton Pump Inhibitor Prescriptions in Paediatric Intensive Care Unit ». International Journal of Clinical Pharmacy 39, no 1 (février 2017): 181-86. https://doi.org/10.1007/s11096-016-0420-4 .
2	IPP	A02BC	Prescription d'un IPP et d'un corticostéroïde sans facteur de risque de saignement GI (coagulopathie, ventilation mécanique > 48h)	Risque des IPP : infection à C difficile, pneumonies, augmentation du risque de fractures	USI / Gastro / Tout service	< 18 ans	Prescription	Non	Joret-Descout, P., S. Dauger, M. Bellaïche, O. Bourdon, et S. Prot-Labarthe. « Guidelines for Proton Pump Inhibitor Prescriptions in Paediatric Intensive Care Unit ». International Journal of Clinical Pharmacy 39, no 1 (février 2017): 181-86. https://doi.org/10.1007/s11096-016-0420-4 .
3	IPP	A02BC	Prescription d'un autre IPP que la suspension orale pédiatrique d'oméprazole si administration par sonde	Risque de prescription d'une forme non adaptée à la sonde	Gastro / Tout service	< 18 ans	Prescription	Non	Document des HUG : Administration d'(ES)-Oméprazole en pédiatrie https://pharmacie.hug.ch/infomedic/utilismedic/omeprazole_susp.pdf
4	Dompéridone	A03FA03	Prescription de dompéridone à > 1.2 mg/kg/jour et maximum 20mg	Risque augmenté d'arythmies et de mort cardiaque soudaine	Gastro / Tout service	< 18 ans	Prescription	Oui / B	Fox, Andy, Sarah Pontefract, David Brown, Jane Portlock, et Jamie Coleman. « Developing Consensus on Hospital Prescribing Indicators of Potential Harm for Infants and Children ». British Journal of Clinical Pharmacology 82, no 2 (août 2016): 451-60. https://doi.org/10.1111/bcp.12954 .
5	Insuline	A10A	Prescription d'insuline soluble au patient au besoin	Risque accru d'épisodes d'hypoglycémie importants notamment nocturnes	Tout service	< 18 ans	Prescription	Oui / A	Fox, Andy, Sarah Pontefract, David Brown, Jane Portlock, et Jamie Coleman. « Developing Consensus on Hospital Prescribing Indicators of Potential Harm for Infants and Children ». British Journal of Clinical Pharmacology 82, no 2 (août 2016): 451-60. https://doi.org/10.1111/bcp.12954 .

N°	Médicament / Classe	Code ATC	Situations cliniques	Risque	Service	Âge	Prescription / Administration	High-alert A ou B (*never events)	Sources
6	Hypoglycémiant s : insuline et antidiabétiques (sulfonylurées, glinides)	A10A & A10BB & A10BX	Prescription d'insuline ou d'AD hypoglycémiant et glycémie < 4 mmol/l	Arythmies, coma, mort	Tout service	< 18 ans	Prescription	Oui / A	Maaskant, Jolanda M., Anne Eskes, Petra van Rijn-Bikker, Diederik Bosman, Wim van Aalderen, et Hester Vermeulen. « High-Alert Medications for Pediatric Patients: An International Modified Delphi Study ». Expert Opinion on Drug Safety 12, no 6 (novembre 2013): 805-14. https://doi.org/10.1517/14740338.2013.825247 . Document des HUG : Diabète connu – procédure HUG - SAUP https://www.hug.ch/sites/interhug/files/structures/saup_professionnels/fichiers/diabete_connu.pdf
7	Vitamine D	A11CC	Omission de prescription de vitamine D aux patients pédiatriques (nourrissons pendant la 1ère année de vie : 400UI ; dès la 2ème année de vie : 600UI)	Nourrisson et petit enfant : rachitisme classique, retard de croissance, diminution des défenses immunitaires et hypotonie musculaire ; Adolescent : douleurs musculaires, des jambes ou articulaires, état de fatigue ou convulsions hypocalcémiques	Néonatalogie / Pédiatrie générale	< 18 ans	Prescription	Non	Pédiatrie suisse. « Recommandations de l'Office fédéral de la santé publique concernant l'apport en vitamine D en Suisse – quelle signification pour le pédiatre ? », 1 août 2012. https://www.paediatricschweiz.ch/fr/recommandations-de-loffice-federal-de-la-sante-publique-concernant-lapport-en-vitamine-d-en-suisse-quelle-signification-pour-le-pediatre/ . NeoCheck : https://neocheck.ch/documents/NeoCheck.pdf
8	AVK	B01AA	Prescription d'un AVK et INR > 4	Risque de saignements	Chirurgie / Tout service	< 18 ans	Prescription	Non	Hepponstall, Michele, Anthony Chan, et Paul Monagle. « Anticoagulation Therapy in Neonates, Children and Adolescents ». Blood Cells, Molecules & Diseases 67 (septembre 2017): 41-47. https://doi.org/10.1016/j.bcmed.2017.05.008 .
9	Héparines (HBPM et HNF)	B01AB	Prescription d'une HNF ou HBPM et un taux de plaquettes < 50 G/L	HIT : thrombocytopénie induite par l'héparine (plus rare que chez l'adulte, mais plus de complications importantes) et saignements	Chirurgie / Tout service	< 18 ans	Prescription	Oui / A	Hepponstall, Michele, Anthony Chan, et Paul Monagle. « Anticoagulation Therapy in Neonates, Children and Adolescents ». Blood Cells, Molecules & Diseases 67 (septembre 2017): 41-47. https://doi.org/10.1016/j.bcmed.2017.05.008 .

N°	Médicament / Classe	Code ATC	Situations cliniques	Risque	Service	Âge	Prescription / Administration	High-alert A ou B (*never events)	Sources
10	HBPM	B01AB	Prescription d'une HBPM à une dose hors valeurs SwissPedDose (< 28 jours : 0.75 - 2 mg/kg/dose ; 1 - 2 mois : 1.5mg/kg/dose ; 2 mois à 18 ans : 1mg/kg/dose) et activité anti-Xa anormale	Risque de saignements	Chirurgie / Tout service	< 18 ans	Prescription	Oui / A	Hepponstall, Michele, Anthony Chan, et Paul Monagle. « Anticoagulation Therapy in Neonates, Children and Adolescents ». Blood Cells, Molecules & Diseases 67 (septembre 2017): 41-47. https://doi.org/10.1016/j.bcmed.2017.05.008 . Données SwissPedDose : https://db.swisspeddose.ch/fr/
11	HBPM	B01AB	Prescription d'une HBPM et Clcr < 30ml/min	Risque de surdosage et donc de saignement	Chirurgie / Tout service	< 18 ans	Prescription	Oui / A	Hepponstall, Michele, Anthony Chan, et Paul Monagle. « Anticoagulation Therapy in Neonates, Children and Adolescents ». Blood Cells, Molecules & Diseases 67 (septembre 2017): 41-47. https://doi.org/10.1016/j.bcmed.2017.05.008 .
12	HBPM	B01AB	Prescription d'une HBPM et fonction rénale altérée sans ajustement de la dose	Augmentation du risque de saignement	Chirurgie / Tout service	< 18 ans	Prescription	Oui / A	Fox, Andy, Sarah Pontefract, David Brown, Jane Portlock, et Jamie Coleman. « Developing Consensus on Hospital Prescribing Indicators of Potential Harm for Infants and Children ». British Journal of Clinical Pharmacology 82, no 2 (août 2016): 451-60. https://doi.org/10.1111/bcp.12954 .
13	Héparine	B01AB 01	Prescription d'héparine IV pour le traitement d'événements thromboemboliques utilisant le mauvais dosage ou le mauvais débit d'injection basé sur le protocole local	Risque de dosage supra- ou sous-thérapeutique	Chirurgie / Tout service	< 18 ans	Prescription	Oui / A	Fox, Andy, Sarah Pontefract, David Brown, Jane Portlock, et Jamie Coleman. « Developing Consensus on Hospital Prescribing Indicators of Potential Harm for Infants and Children ». British Journal of Clinical Pharmacology 82, no 2 (août 2016): 451-60. https://doi.org/10.1111/bcp.12954 .
14	Antiagrégants plaquettaires	B01AC	Prescription d'un antiagrégant et trouble de la coagulation concomitant	Augmentation du risque de saignement chez un patient avec un historique de troubles du saignement	Cardiologie / Chirurgie / Tout service	< 18 ans	Prescription	Non	Fox, Andy, Sarah Pontefract, David Brown, Jane Portlock, et Jamie Coleman. « Developing Consensus on Hospital Prescribing Indicators of Potential Harm for Infants and Children ». British Journal of Clinical Pharmacology 82, no 2 (août 2016): 451-60. https://doi.org/10.1111/bcp.12954 .

N°	Médicament / Classe	Code ATC	Situations cliniques	Risque	Service	Âge	Prescription / Administration	High-alert A ou B (*never events)	Sources
15	Vitamine K	B02BA01	Non prescription de vitamine K à 4h, 4 jours et 4 semaines de vie	Risque d'hémorragie	Néonatalogie et maternité	< 28 jours	Prescription	Oui / B	Document des HUG : Prophylaxie vitamine K https://headtotoe.s3.eu-west-3.amazonaws.com/uploads/knowledge_item_media/file/1022/NEONATOLOGIE_Prophylaxie_Vitamine_K_2020.pdf NeoCheck : https://neocheck.ch/documents/NeoCheck.pdf
16	Chlorure de potassium	B05XA01	Prescription de KCl IV et taux de potassium > 4.5 mmol/l	Arythmie, arrêt cardiaque, nécrose	USI / Tout service	< 18 ans	Prescription	Oui / A	White, Jeanette R. M., Michael A. Veltri, et James C. Fackler. « Preventing Adverse Events in the Pediatric Intensive Care Unit: Prospectively Targeting Factors That Lead to Intravenous Potassium Chloride Order Errors ». Pediatric Critical Care Medicine: A Journal of the Society of Critical Care Medicine and the World Federation of Pediatric Intensive and Critical Care Societies 6, no 1 (janvier 2005): 25-32. https://doi.org/10.1097/01.PCC.0000149832.76329.90 .
17	Chlorure de potassium	B05XA01	Les suppléments de KCl sont poursuivis plus longtemps que nécessaire	Risque d'hyperkaliémie	Tout service	< 18 ans	Prescription	Oui / A	Fox, Andy, Sarah Pontefract, David Brown, Jane Portlock, et Jamie Coleman. « Developing Consensus on Hospital Prescribing Indicators of Potential Harm for Infants and Children ». British Journal of Clinical Pharmacology 82, no 2 (août 2016): 451-60. https://doi.org/10.1111/bcp.12954 .
18	Chlorure de potassium	B05XA01	Prescription de perfusion de chlorure de potassium excédant 40 mmol/l (ou 80 mmol/l) par voie périphérique	Arythmies	Tout service	< 18 ans	Prescription	Oui / A	Fox, Andy, Sarah Pontefract, David Brown, Jane Portlock, et Jamie Coleman. « Developing Consensus on Hospital Prescribing Indicators of Potential Harm for Infants and Children ». British Journal of Clinical Pharmacology 82, no 2 (août 2016): 451-60. https://doi.org/10.1111/bcp.12954 .
19	Digoxine	C01AA05	Administration de digoxine lors d'hypokaliémie, hypercalcémie, hypomagnésémie	Augmentation de la toxicité de la digoxine	Cardiologie	< 18 ans	Prescription	Oui / A	Théone, Sarah, Sebastian Carballo, David Carballo, et Christophe Marti. « [Digoxin and atrial fibrillation in 2016] ». Revue Medicale Suisse 12, no 535 (19 octobre 2016): 1758-60.

N°	Médicament / Classe	Code ATC	Situations cliniques	Risque	Service	Âge	Prescription / Administration	High-alert A ou B (*never events)	Sources
20	Digoxine	C01AA05	Prescription concomitante de sels de calcium en IV avec la digoxine	Renforcement de la toxicité des glucosides	Cardiologie	< 18 ans	Prescription	Oui / A	Théone, Sarah, Sebastian Carballo, David Carballo, et Christophe Marti. « [Digoxin and atrial fibrillation in 2016] ». Revue Medicale Suisse 12, no 535 (19 octobre 2016): 1758-60. Compendium : https://compendium.ch/product/1373861-digoxine-juvise-sol-inj-0-5-mg/mpro#MPro7300
21	Digoxine	C01AA05	Prescription de digoxine sans ajustement de la posologie selon la Clcr	Augmentation de la toxicité de la digoxine	Cardiologie	< 18 ans	Prescription	Oui / A	Théone, Sarah, Sebastian Carballo, David Carballo, et Christophe Marti. « [Digoxin and atrial fibrillation in 2016] ». Revue Medicale Suisse 12, no 535 (19 octobre 2016): 1758-60.
22	Digoxine	C01AA05	Dose de digoxine non revue en fonction de la diminution de la clairance rénale	Risque augmenté de dose supra-thérapeutique et d'effets indésirables	Cardiologie	< 18 ans	Prescription	Oui / A	Fox, Andy, Sarah Pontefract, David Brown, Jane Portlock, et Jamie Coleman. « Developing Consensus on Hospital Prescribing Indicators of Potential Harm for Infants and Children ». British Journal of Clinical Pharmacology 82, no 2 (août 2016): 451-60. https://doi.org/10.1111/bcp.12954 .
23	Amiodarone	C01BD01	Prescription d'amiodarone et de digoxine sans re-calcul de la dose de digoxine	Risque de toxicité de la digoxine	Cardiologie	< 18 ans	Prescription	Oui / A	Fox, Andy, Sarah Pontefract, David Brown, Jane Portlock, et Jamie Coleman. « Developing Consensus on Hospital Prescribing Indicators of Potential Harm for Infants and Children ». British Journal of Clinical Pharmacology 82, no 2 (août 2016): 451-60. https://doi.org/10.1111/bcp.12954 .
24	Dobutamine et dopamine	C01CA07 & C01CA04	Administration de dopamine à la place de dobutamine (ou inversement)	Augmentation de la toxicité cardiovasculaire	USI	< 18 ans	Administration	Oui / A	UpToDate : https://www.uptodate.com/contents/dobutamine-drug-information & https://www.uptodate.com/contents/dobutamine-drug-information ISMP : https://www.ismp.org/sites/default/files/attachments/2017-11/tallmanletters.pdf

N°	Médicament / Classe	Code ATC	Situations cliniques	Risque	Service	Âge	Prescription / Administration	High-alert A ou B (*never events)	Sources
25	Furosémide	C03CA01	Prescription de furosémide et hypokaliémie, hyponatrémie ou hypovolémie	Risque de troubles électrolytiques et arythmies	Tout service	< 18 ans	Prescription	Oui / B	Nydert, Per, Antonia Kumlien, Mikael Norman, et Synnöve Lindemalm. « Cross-Sectional Study Identifying High-Alert Substances in Medication Error Reporting among Swedish Paediatric Inpatients ». Acta Paediatrica (Oslo, Norway: 1992) 109, no 12 (décembre 2020): 2810-19. https://doi.org/10.1111/apa.15273 . Compendium : https://compendium.ch/product/5800-lasix-sol-inj-20-mg-2ml/mpro#Mpro7200 UpToDate : https://www.uptodate.com/contents/furosemide-drug-information?sectionName=Paediatric&topicId=8482&search=furosémide&usage_type=panel&anchor=F174871&source=panel_search_result&selectedTitle=1~148&kp_tab=drug_general&display_rank=1#F174871
26	Diurétiques d'épargne potassiques (sauf antagonistes de l'aldostérone)	C03DB	Prescription de diurétiques d'épargne potassique (sauf spironolactone, éplérénone) à un patient recevant également un IECA ou un antagoniste du récepteur à l'angiotensine II	Augmentation du risque d'hypercalcémie cardiaque	Cardiologie	< 18 ans	Prescription	Oui / B	Fox, Andy, Sarah Pontefract, David Brown, Jane Portlock, et Jamie Coleman. « Developing Consensus on Hospital Prescribing Indicators of Potential Harm for Infants and Children ». British Journal of Clinical Pharmacology 82, no 2 (août 2016): 451-60. https://doi.org/10.1111/bcp.12954 .
27	Bêtabloquants	C07A	Prescription d'un bêta-bloquant à un patient asthmatique	Risque de bronchoconstriction chez l'asthmatique et détérioration de l'état	Pneumologie / Cardiologie	< 18 ans	Prescription	Oui / B	Fox, Andy, Sarah Pontefract, David Brown, Jane Portlock, et Jamie Coleman. « Developing Consensus on Hospital Prescribing Indicators of Potential Harm for Infants and Children ». British Journal of Clinical Pharmacology 82, no 2 (août 2016): 451-60. https://doi.org/10.1111/bcp.12954 .

N°	Médicament / Classe	Code ATC	Situations cliniques	Risque	Service	Âge	Prescription / Administration	High-alert A ou B (*never events)	Sources
28	Antiseptique iodé (Bétadine, ...)	D08AG	Application d'un antiseptique iodé chez un bébé < 6 mois	Risque d'hypothyroïdie	Chirurgie	< 6 mois	Prescription	Non	https://compendium.ch/product/4930-betadine-onguent-desinfectant/mpro#Mpro7200 Aitken, Julie, et Fiona L. R. Williams. « A Systematic Review of Thyroid Dysfunction in Preterm Neonates Exposed to Topical Iodine ». Archives of Disease in Childhood. Fetal and Neonatal Edition 99, n° 1 (janvier 2014): F21-28. https://doi.org/10.1136/archdischild-2013-303799 .
29	Isotrétinoïne	D10BA01	Renouvellement d'une prescription d'isotrétinoïne sans contraception et/ou évaluation d'une grossesse en cours	Risque de malformation fœtale	Tout service	> 12 ans < 18 ans	Prescription	Non	Prot-Labarthe, Sonia, Thomas Weil, François Angoulvant, Rym Boulkedid, Corinne Alberti, et Olivier Bourdon. « POPI (Pediatrics: Omission of Prescriptions and Inappropriate Prescriptions): Development of a Tool to Identify Inappropriate Prescribing ». PLoS ONE 9, n° 6 (30 juin 2014). https://doi.org/10.1371/journal.pone.0101171 . Compendium : https://compendium.ch/product/6840-roaccutan-caps-20-mg/mpro#Mpro7200
30	Hydrocortisone	H02AB09	Échec d'augmentation des doses de maintien d'hydrocortisone pour les "sick days doses"	Diminution du risque de choc	Tout service	< 18 ans	Prescription	Non	Fox, Andy, Sarah Pontefract, David Brown, Jane Portlock, et Jamie Coleman. « Developing Consensus on Hospital Prescribing Indicators of Potential Harm for Infants and Children ». British Journal of Clinical Pharmacology 82, no 2 (août 2016): 451-60. https://doi.org/10.1111/bcp.12954 .
31	Tétracyclines (doxycycline, minocycline, ...)	J01AA	Prescription d'une tétracycline avec de l'isotrétinoïne	Hypertension intracrânienne bénigne (pseudotumeur cérébrale)	Tout service	< 18 ans	Prescription	Non	Compendium : https://compendium.ch/product/24274-vibramycine-tabs-cpr-100-mg/risks Autret-Leca, Elisabeth, Carmen Kreft-Jais, Elisabeth Elefant, Hawaré Cissoko, François Darrouzain, Lamiae Grimaldi-Bensouda, Sarah Attia, et Annie Pierre Jonville-Béra. « Isotretinoïn Exposure during Pregnancy: Assessment of Spontaneous Reports in France ». Drug Safety 33, n° 8 (1 août 2010): 659-65. https://doi.org/10.2165/11536250-000000000-00000 .

N°	Médicament / Classe	Code ATC	Situations cliniques	Risque	Service	Âge	Prescription / Adminis- tration	High-alert A ou B (*never events)	Sources
32	Tétracyclines (doxycycline, minocycline, ...)	J01AA	Prescription d'une tétracycline chez un enfant < 8 ans	Coloration des dents permanente des dents et de la muqueuse orale, retard de développement osseux	Tout service	< 8 ans	Prescription	Non	Sánchez, Andrés R., Roy S. Rogers, et Phillip J. Sheridan. « Tetracycline and Other Tetracycline-Derivative Staining of the Teeth and Oral Cavity ». <i>International Journal of Dermatology</i> 43, no 10 (octobre 2004): 709-15. https://doi.org/10.1111/j.1365-4632.2004.02108.x . Meyers, Rachel S., Jennifer Thackray, Kelly L. Matson, Christopher McPherson, Lisa Lubsch, Robert C. Hellinga, et David S. Hoff. « Key Potentially Inappropriate Drugs in Pediatrics: The KIDs List ». <i>The Journal of Pediatric Pharmacology and Therapeutics: JPPT: The Official Journal of PPAG</i> 25, n° 3 (2020): 175-91. https://doi.org/10.5863/1551-6776-25.3.175 .
33	Pénicilline	J01C	Administration d'une pénicilline alors qu'une allergie à la pénicilline est connue	Réaction allergique	Tout service	< 18 ans	Prescription	Non	Richter, Anja, Ian Bates, Meera Thacker, Yogini Jani, Bryan O'Farrell, Caroline Edwards, Helen Taylor, et Rob Shulman. « Impact of the Introduction of a Specialist Critical Care Pharmacist on the Level of Pharmaceutical Care Provided to the Critical Care Unit ». <i>The International Journal of Pharmacy Practice</i> 24, no 4 (août 2016): 253-61. https://doi.org/10.1111/ijpp.12243 .
34	Pénicilline	J01C	Pénicilline contenant un composé prescrit à un patient allergique à la pénicilline sans raisonnement	Risque de réaction d'hyper-sensibilité	Tout service	<18 ans	Prescription	Non	Fox, Andy, Sarah Pontefract, David Brown, Jane Portlock, et Jamie Coleman. « Developing Consensus on Hospital Prescribing Indicators of Potential Harm for Infants and Children ». <i>British Journal of Clinical Pharmacology</i> 82, no 2 (août 2016): 451-60. https://doi.org/10.1111/bcp.12954 .

N°	Médicament / Classe	Code ATC	Situations cliniques	Risque	Service	Âge	Prescription / Administration	High-alert A ou B (*never events)	Sources
35	Amoxicilline	J01CA04	Un antibiotique autre que l'amoxicilline comme traitement de 1ère intention pour l'OMA, l'angine à streptocoque ou la sinusite (sauf si allergie)	Risque de mauvais choix d'antibiotique	Tout service (sauf urgences)	< 18 ans	Prescription	Non	Site internet – PIGS (Pediatric Infectious Disease Group of Switzerland) : http://www.pigs.ch/pigs/05-documents/doc/reco2010-f.pdf
36	Co-amoxicilline	J01CR02	Prescription de Co-Amoxicilline per os 2x/jour au lieu de 3x/jour	Risque de troubles digestifs	Tout service	< 18 ans	Prescription	Non	Document des HUG : Formes pédiatriques d'amoxicilline / ac.clavulanique https://pharmacie.hug.ch/infomedic/utilismedic/CoAmoxi_ped.pdf
37	Piperacilline-tazobactam	J01CR05	Prescription de piperacilline-tazobactam > 10 jours et diagnostic de mucoviscidose	Risque accru de fièvre, myélotoxicité, thrombocytopénie et leucopénie	Tout service	< 18 ans	Prescription	Non	Diab Cáceres, Layla, María Celeste Marcos, et Rosa María Girón Moreno. « Cystic Fibrosis and Piperacillin-Tazobactam: Adverse Reactions ». Archivos De Bronconeumologia 51, no 12 (décembre 2015): 664-65. https://doi.org/10.1016/j.arbres.2015.02.014 .
38	Ceftriaxone & calcium IV	J01DD04	Prescription concomitante de ceftriaxone IV et de calcium IV chez les nouveau-nés	Toxicité pulmonaire et rénale	Néonatalogie	< 28 jours	Prescription	Oui / A	Fonzo-Christe, Caroline, Lucie Bouchoud, et Riccardo Pfister. « Incompatibilités médicamenteuses et nutrition parentérale en néonatalogie ». Nutrition Clinique et Métabolisme 31, no 1 (1 février 2017): 24-27. https://doi.org/10.1016/j.nupar.2016.10.001 . NeoCheck : https://neocheck.ch/documents/NeoCheck.pdf
39	Ceftriaxone	J01DD04	Ceftriaxone prescrite à une dose de 50 mg/kg au lieu de 80 mg/kg pour les infections sévères / septicémie chez un patient > 1 mois	Concentration sous-thérapeutique potentielle	Tout service	< 1 mois	Prescription	Oui / B	Fox, Andy, Sarah Pontefract, David Brown, Jane Portlock, et Jamie Coleman. « Developing Consensus on Hospital Prescribing Indicators of Potential Harm for Infants and Children ». British Journal of Clinical Pharmacology 82, no 2 (août 2016): 451-60. https://doi.org/10.1111/bcp.12954 .

N°	Médicament / Classe	Code ATC	Situations cliniques	Risque	Service	Âge	Prescription / Administration	High-alert A ou B (*never events)	Sources
40	Méropénem	J01DH02	Prescription de méropénem à une dose de 20 mg/kg au lieu de 40 mg/kg pour une méningite ou une exacerbation de fibrose kystique	Concentration sous-thérapeutique potentielle	Tout service	< 18 ans	Prescription	Non	Fox, Andy, Sarah Pontefract, David Brown, Jane Portlock, et Jamie Coleman. « Developing Consensus on Hospital Prescribing Indicators of Potential Harm for Infants and Children ». British Journal of Clinical Pharmacology 82, no 2 (août 2016): 451-60. https://doi.org/10.1111/bcp.12954 .
41	Triméthoprim & sulfaméthoxazole	J01EE01	Prescription de triméthoprim - sulfaméthoxazole à un nouveau-né	Risque d'ictère nucléaire	Néonatalogie	< 28 jours	Prescription	Non	Choonara, Imti, et Helen Sammons. « Paediatric Clinical Pharmacology in the UK ». Archives of Disease in Childhood 99, no 12 (1 décembre 2014): 1143-46. https://doi.org/10.1136/archdischild-2014-306853 . NeoCheck : https://neocheck.ch/documents/NeoCheck.pdf
42	Macrolides	J01FA	Prescription d'un antibiotique macrolide et de warfarine ou acénocoumarol sans ajustement de la dose	Diminution du métabolisme de la warfarine et augmentation de l'INR et du risque de saignement	Tout service	< 18 ans	Prescription	Non	Fox, Andy, Sarah Pontefract, David Brown, Jane Portlock, et Jamie Coleman. « Developing Consensus on Hospital Prescribing Indicators of Potential Harm for Infants and Children ». British Journal of Clinical Pharmacology 82, no 2 (août 2016): 451-60. https://doi.org/10.1111/bcp.12954 .
43	Macrolides	J01FA	Prescription d'un macrolide et avec une autre molécule interagissant sur le QT	Risque de prolongation de l'intervalle QT et des arythmies ventriculaires	Tout service	< 18 ans	Prescription	Oui / A	Fox, Andy, Sarah Pontefract, David Brown, Jane Portlock, et Jamie Coleman. « Developing Consensus on Hospital Prescribing Indicators of Potential Harm for Infants and Children ». British Journal of Clinical Pharmacology 82, no 2 (août 2016): 451-60. https://doi.org/10.1111/bcp.12954 .
44	Macrolides	J01FA	Prescription d'un macrolide et ciclosporine ou tacrolimus	Augmentation des doses des immunosuppresseurs (interaction médicamenteuse)	Oncologie	< 18 ans	Prescription	Oui / A	Fox, Andy, Sarah Pontefract, David Brown, Jane Portlock, et Jamie Coleman. « Developing Consensus on Hospital Prescribing Indicators of Potential Harm for Infants and Children ». British Journal of Clinical Pharmacology 82, no 2 (août 2016): 451-60. https://doi.org/10.1111/bcp.12954 .

N°	Médicament / Classe	Code ATC	Situations cliniques	Risque	Service	Âge	Prescription / Administration	High-alert A ou B (*never events)	Sources
45	Aminosides (neomycine, tobramycine, amikacine, gentamicine, ...)	J01G	Administration d'un aminoside et d'une autre molécule ototoxique (vancomycine, erythromycine, furosémide, ciplastine, carbopatine, oxaliplatine, ...)	Risque de perte de l'audition	Tout service	< 18 ans	Prescription	Oui / A	Lanvers-Kaminsky, C., Ag Am Zehnhoff-Dinnesen, R. Parfitt, et G. Ciarimboli. « Drug-Induced Ototoxicity: Mechanisms, Pharmacogenetics, and Protective Strategies ». Clinical Pharmacology and Therapeutics 101, no 4 (avril 2017): 491-500. https://doi.org/10.1002/cpt.603 .
46	Aminosides (neomycine, tobramycine, amikacine, gentamicine, ...)	J01G	Traitement par aminosides (gentamicine, tobramycine ou amikacine) et des taux résiduels supra-thérapeutiques	Néphrotoxicité, ototoxicité	Tout service	< 18 ans	Prescription	Oui / A	Maaskant, Jolanda M., Anne Eskes, Petra van Rijn-Bikker, Diederik Bosman, Wim van Aalderen, et Hester Vermeulen. « High-Alert Medications for Pediatric Patients: An International Modified Delphi Study ». Expert Opinion on Drug Safety 12, no 6 (novembre 2013): 805-14. https://doi.org/10.1517/14740338.2013.825247 . Document des HUG : TDM aminosides https://pharmacie.hug.ch/infomedic/utilismedic/tm_aminosides_ped_neo.pdf
47	Gentamicine	J01GB03	Prescription de gentamicine avec une fonction rénale diminuée sans ajustement de la dose/fréquence	Augmentation du risque de toxicité	Tout service	< 18 ans	Prescription	Oui / A	Fox, Andy, Sarah Pontefract, David Brown, Jane Portlock, et Jamie Coleman. « Developing Consensus on Hospital Prescribing Indicators of Potential Harm for Infants and Children ». British Journal of Clinical Pharmacology 82, no 2 (août 2016): 451-60. https://doi.org/10.1111/bcp.12954 .
48	Gentamicine	J01GB03	Prescription de gentamicine selon le calcul par rapport au poids actuel au lieu du poids idéal chez un patient obèse	Augmentation du risque de toxicité / surdosage	Tout service	< 18 ans	Prescription	Oui / A	Fox, Andy, Sarah Pontefract, David Brown, Jane Portlock, et Jamie Coleman. « Developing Consensus on Hospital Prescribing Indicators of Potential Harm for Infants and Children ». British Journal of Clinical Pharmacology 82, no 2 (août 2016): 451-60. https://doi.org/10.1111/bcp.12954 .

N°	Médicament / Classe	Code ATC	Situations cliniques	Risque	Service	Âge	Prescription / Administration	High-alert A ou B (*never events)	Sources
49	Vancomycine	J01XA01	Dose de vancomycine non ajustée à la fonction rénale	Néphrotoxicité, ototoxicité	Tout service	< 18 ans	Prescription	Oui / B	Leopoldino, Ramon Duarte, Marco Tavares Santos, Tatiana Xavier Costa, Rand Randall Martins, et António Gouveia Oliveira. « Drug related problems in the neonatal intensive care unit: incidence, characterization and clinical relevance ». BMC Pediatrics 19 (26 avril 2019). https://doi.org/10.1186/s12887-019-1499-2 . Document HUG : Administration et TDM de la vancomycine en néonatalogie et pédiatrie https://pharmacie.hug.ch/infomedic/utilismedic/tm_vancomycine_ped_neo.pdf
50	Vancomycine	J01XA01	Prescription de vancomycine IV sur une période de < 60 min	Risque de réactions sévères dû à la perfusion rapide	Tout service	< 18 ans	Prescription	Oui / B	Fox, Andy, Sarah Pontefract, David Brown, Jane Portlock, et Jamie Coleman. « Developing Consensus on Hospital Prescribing Indicators of Potential Harm for Infants and Children ». British Journal of Clinical Pharmacology 82, no 2 (août 2016): 451-60. https://doi.org/10.1111/bcp.12954 .
51	Nitrofurantoïne	J01XE01	Prescription de nitrofurantoïne à un patient avec une insuffisance rénale Clcr < 60ml/min	Risque de neuropathie périphérique et diminution de l'effet thérapeutique	Tout service	<18 ans	Prescription	Non	Fox, Andy, Sarah Pontefract, David Brown, Jane Portlock, et Jamie Coleman. « Developing Consensus on Hospital Prescribing Indicators of Potential Harm for Infants and Children ». British Journal of Clinical Pharmacology 82, no 2 (août 2016): 451-60. https://doi.org/10.1111/bcp.12954 .
52	Amphotéricine B	J02AA01	Confusion : Doses de Fungizone (0.25mg/kg et 1mg/kg/jour) et d'Ambisome (3-5mg/kg et 10mg/kg/jour) hors valeurs	Risque de confusion entre les deux formes et surdosage d'Amphotericine deoxycholate et toxicité rénale	Tout service	< 18 ans	Prescription	Non	Fleury, Mapi, Caroline Fonzo-Christe, Charline Normand, et Pascal Bonnabry. « Confusion between Two Amphotericin B Formulations Leading to a Paediatric Rehospitalisation ». Drug Safety - Case Reports 3, no 1 (décembre 2016): 4. https://doi.org/10.1007/s40800-016-0028-6 .

N°	Médicament / Classe	Code ATC	Situations cliniques	Risque	Service	Âge	Prescription / Administration	High-alert A ou B (*never events)	Sources
53	Amphotéricine B	J02AA01	Prescription d'amphotéricine B sans mention additionnelle du nom commercial et de la dose en mg/kg	Risque de confusion de la forme lipidique et non lipidique et donc de mauvaise administration et de toxicité	Tout service	< 18 ans	Prescription	Non	Fox, Andy, Sarah Pontefract, David Brown, Jane Portlock, et Jamie Coleman. « Developing Consensus on Hospital Prescribing Indicators of Potential Harm for Infants and Children ». British Journal of Clinical Pharmacology 82, no 2 (août 2016): 451-60. https://doi.org/10.1111/bcp.12954 .
54	Aciclovir	J05AB01	Prescription d'aciclovir à 250 mg/m ² au lieu de 500 mg/m ² pour une encéphalite à herpès simplex chez un patient entre 3 mois et 12 ans	Risque d'échec thérapeutique	Tout service	> 3 mois et < 12 ans	Prescription	Non	Fox, Andy, Sarah Pontefract, David Brown, Jane Portlock, et Jamie Coleman. « Developing Consensus on Hospital Prescribing Indicators of Potential Harm for Infants and Children ». British Journal of Clinical Pharmacology 82, no 2 (août 2016): 451-60. https://doi.org/10.1111/bcp.12954 .
55	Ganciclovir	J05AB06	Défaut d'ajustement de la dose ou de la fréquence de ganciclovir en présence d'une fonction rénale altérée	Risque de dosage supra- ou sous-thérapeutique	Tout service	< 18 ans	Prescription	Non	Fox, Andy, Sarah Pontefract, David Brown, Jane Portlock, et Jamie Coleman. « Developing Consensus on Hospital Prescribing Indicators of Potential Harm for Infants and Children ». British Journal of Clinical Pharmacology 82, no 2 (août 2016): 451-60. https://doi.org/10.1111/bcp.12954 .
56	Vaccins	J07	Omission de prescription des vaccins recommandés	Risque augmenté d'infection	Néonatalogie / Tout service	< 15 mois	Prescription	Non	Document HUG: Vaccins et autres disponibles pour la vaccination des nouveau-nés prématurés et à terme et leurs parents https://pharmacie.hug.ch/infomedic/utilismedic/vaccins_ped.pdf NeoCheck : https://neocheck.ch/documents/NeoCheck.pdf
57	Vaccins vivants atténués	J07	Prescription d'un vaccin vivant atténué chez un patient immunodéprimé	Risque de survenue de maladie infectieuse vaccinale	Tout service	< 18 ans	Prescription	Non	Infovac – Centre de vaccinologie CMU : https://www.infovac.ch/
58	Méthotrexate	L01BA01	Omission de prescription d'acide folinique lors de hautes doses de méthotrexate en chimiothérapie	Risque de toxicité du méthotrexate	Oncologie	< 18 ans	Prescription	Oui / A	Fox, Andy, Sarah Pontefract, David Brown, Jane Portlock, et Jamie Coleman. « Developing Consensus on Hospital Prescribing Indicators of Potential Harm for Infants and Children ». British Journal of Clinical Pharmacology 82, no 2 (août 2016): 451-60. https://doi.org/10.1111/bcp.12954 .

N°	Médicament / Classe	Code ATC	Situations cliniques	Risque	Service	Âge	Prescription / Administration	High-alert A ou B (*never events)	Sources
59	Méthotrexate	L01BA01	Prescription de méthotrexate et diminution significative des taux de globules blancs ou de plaquettes	Risque de suppression de la moelle osseuse	Oncologie / Tout service	< 18 ans	Prescription	Oui / A	Fox, Andy, Sarah Pontefract, David Brown, Jane Portlock, et Jamie Coleman. « Developing Consensus on Hospital Prescribing Indicators of Potential Harm for Infants and Children ». British Journal of Clinical Pharmacology 82, no 2 (août 2016): 451-60. https://doi.org/10.1111/bcp.12954 .
60	Méthotrexate	L01BA01	Prescription de méthotrexate à une fréquence inappropriée (méthotrexate per os 1x/jour et pas 1x/semaine)	Risque de toxicité du méthotrexate	Oncologie / Tout service	< 18 ans	Prescription	Oui / A*	Fox, Andy, Sarah Pontefract, David Brown, Jane Portlock, et Jamie Coleman. « Developing Consensus on Hospital Prescribing Indicators of Potential Harm for Infants and Children ». British Journal of Clinical Pharmacology 82, no 2 (août 2016): 451-60. https://doi.org/10.1111/bcp.12954 .
61	Méthotrexate	L01BA01	Prescription de méthotrexate à un patient dont les tests hépatiques sont anormaux	Risque de toxicité hépatique	Hépatentéro / Oncologie	< 18 ans	Prescription	Oui / A	Fox, Andy, Sarah Pontefract, David Brown, Jane Portlock, et Jamie Coleman. « Developing Consensus on Hospital Prescribing Indicators of Potential Harm for Infants and Children ». British Journal of Clinical Pharmacology 82, no 2 (août 2016): 451-60. https://doi.org/10.1111/bcp.12954 .
62	Méthotrexate	L01BA01	Prescription de méthotrexate et de triméthoprim	Risque augmenté de toxicité hématologique ; aplasie de la moelle osseuse	Oncologie	< 18 ans	Prescription	Oui / A	Compendium : https://compendium.ch/product/10047-methotrexat-farmos-50-mg-2ml/mpro#Mpro7200 Fox, Andy, Sarah Pontefract, David Brown, Jane Portlock, et Jamie Coleman. « Developing Consensus on Hospital Prescribing Indicators of Potential Harm for Infants and Children ». British Journal of Clinical Pharmacology 82, no 2 (août 2016): 451-60. https://doi.org/10.1111/bcp.12954 .

N°	Médicament / Classe	Code ATC	Situations cliniques	Risque	Service	Âge	Prescription / Administration	High-alert A ou B (*never events)	Sources
63	Vincristine	L01CA02	Prescription de vincristine par voie intrathécale ou lieu de par voie intraveineuse	Neurotoxicité et mort	Oncologie	< 18 ans	Prescription	Oui / A*	Hennipman, Bernadette, Esther de Vries, Jos P. M. Bökkerink, Lynn M. Ball, et Anjo J. P. Veerman. « Intrathecal Vincristine: 3 Fatal Cases and a Review of the Literature ». Journal of Pediatric Hematology/Oncology 31, no 11 (novembre 2009): 816-19. https://doi.org/10.1097/MPH.0b013e3181b83fba . ISMP : https://www.ismp-canada.org/news/item/63/
64	Immunosuppresseurs	L04	Taux de globules blancs diminués et oubli de diminution de(s) immunosuppresseur(s)	Augmentation du risque de neutropénie et donc d'infection	Oncologie / Tout service	< 18 ans	Prescription	Oui / A	Fox, Andy, Sarah Pontefract, David Brown, Jane Portlock, et Jamie Coleman. « Developing Consensus on Hospital Prescribing Indicators of Potential Harm for Infants and Children ». British Journal of Clinical Pharmacology 82, no 2 (août 2016): 451-60. https://doi.org/10.1111/bcp.12954 .
65	Ciclosporine, tacrolimus, évérolimus, sirolimus (immunosuppresseurs)	L04A	Association d'un immunosuppresseur avec un inducteur / inhibiteur du 3A4 et taux supra-/sous-thérapeutique	Risque de sur- ou sous-dosage et risque de toxicité accrue ou de rejet du greffon	Tout service / Transplantation / Oncologie	< 18 ans	Prescription	Oui / A	UpToDate : https://www.uptodate.com/contents/pharmacology-of-cyclosporine-and-tacrolimus?search=tacrolimus&source=search_result&selectedTitle=2~145&usage_type=default&display_rank=1 Oellerich, Michael, Victor W. Armstrong, Frank Streit, Lutz Weber, et Burkhard Tönshoff. « Immunosuppressive Drug Monitoring of Sirolimus and Cyclosporine in Pediatric Patients ». Clinical Biochemistry 37, n° 6 (juin 2004): 424-28. https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2004.04.001 .

N°	Médicament / Classe	Code ATC	Situations cliniques	Risque	Service	Âge	Prescription / Adminis- tration	High-alert A ou B (*never events)	Sources
66	AINS	M01A	Prescription ou utilisation de ≥ 2 AINS combinés	Insuffisance rénale aigüe	Tout service	< 18 ans	Prescription	Oui / B	Prot-Labarthe, Sonia, Thomas Weil, François Angoulvant, Rym Boukdedid, Corinne Alberti, et Olivier Bourdon. « POPI (Pediatrics: Omission of Prescriptions and Inappropriate Prescriptions): Development of a Tool to Identify Inappropriate Prescribing ». PLoS ONE 9, no 6 (30 juin 2014). https://doi.org/10.1371/journal.pone.0101171 . Krause, Irit, Roxana Cleper, Bella Eisenstein, et Miriam Davidovits. « Acute Renal Failure, Associated with Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs in Healthy Children ». Pediatric Nephrology (Berlin, Germany) 20, n° 9 (septembre 2005): 1295-98. https://doi.org/10.1007/s00467-005-1966-x .
67	AINS	M01A	Prescription d'AINS et suspicion d'un syndrome de choc toxique	Risque augmenté de relargage de cytokines contribuant au choc, à la défaillance d'organes	Tout service	< 18 ans	Prescription	Oui / B	Fox, Andy, Sarah Pontefract, David Brown, Jane Portlock, et Jamie Coleman. « Developing Consensus on Hospital Prescribing Indicators of Potential Harm for Infants and Children ». British Journal of Clinical Pharmacology 82, no 2 (août 2016): 451-60. https://doi.org/10.1111/bcp.12954 .
68	Ibuprofène	M01AE 01	Prescription d'ibuprofène chez un enfant < 3 mois (autre que pour la fermeture du canal artériel)	Insuffisance rénale aigüe	Néonatalogie / Tout service	< 3 mois	Prescription	Oui / B	Ziesenitz, Victoria C., Andreas Zutter, Thomas O. Erb, et Johannes N. van den Anker. « Efficacy and Safety of Ibuprofen in Infants Aged Between 3 and 6 Months ». Paediatric Drugs 19, n° 4 (août 2017): 277-90. https://doi.org/10.1007/s40272-017-0235-3 . Site internet Pediadol : https://pediadol.org/utilisation-des-ains-en-pediatrie SwissPedDose : https://db.swisspeddose.ch/fr/search/?_cases_search=ibu

N°	Médicament / Classe	Code ATC	Situations cliniques	Risque	Service	Âge	Prescription / Administration	High-alert A ou B (*never events)	Sources
69	Baclofène	M03BX01	Dose de baclofène non diminuée selon la fonction rénale (Clcr <90 ml/min)	Augmentation du risque d'effets toxiques	Tout service	< 18 ans	Prescription	Non	Fox, Andy, Sarah Pontefract, David Brown, Jane Portlock, et Jamie Coleman. « Developing Consensus on Hospital Prescribing Indicators of Potential Harm for Infants and Children ». British Journal of Clinical Pharmacology 82, no 2 (août 2016): 451-60. https://doi.org/10.1111/bcp.12954 .
70	Allopurinol	M04AA01	Allopurinol et mercaptopurine prescrits de façon concomitante	Augmentation de la toxicité de la mercaptopurine (dose de mercaptopurine devrait être diminuée de 1/4)	Oncologie	< 18 ans	Prescription	Non	Fox, Andy, Sarah Pontefract, David Brown, Jane Portlock, et Jamie Coleman. « Developing Consensus on Hospital Prescribing Indicators of Potential Harm for Infants and Children ». British Journal of Clinical Pharmacology 82, no 2 (août 2016): 451-60. https://doi.org/10.1111/bcp.12954 .
71	Propofol	N01AX10	Prescription de propofol à administrer durant plus de 48h et à un débit > 4mg/kg/h	Syndrome de perfusion au propofol : insuffisance cardiaque, rhabdomyolyse, acidose métabolique, insuffisance rénale, mort	USI / Néonatalogie / Chirurgie / Anesthésie / Urgences	< 18 ans	Prescription	Oui / A	Barnes, Sean, Myron Yaster, et Sapna R. Kudchadkar. « Pediatric Sedation Management ». Pediatrics in Review 37, no 5 (mai 2016): 203-12. https://doi.org/10.1542/pir.2014-0116 . Meyers, Rachel S., Jennifer Thackray, Kelly L. Matson, Christopher McPherson, Lisa Lubsch, Robert C. Hellinga, et David S. Hoff. « Key Potentially Inappropriate Drugs in Pediatrics: The KIDS List ». The Journal of Pediatric Pharmacology and Therapeutics: JPPT: The Official Journal of PPAG 25, n° 3 (2020): 175-91. https://doi.org/10.5863/1551-6776-25.3.175 .
72	Opioides	N02A	Utilisation d'un opioïde > 48h sans ajout d'un laxatif	Risque de constipation	Tout service	< 18ans	Prescription	Oui / A	Prot-Labarthe, Sonia, Thomas Weil, François Angoulvant, Rym Boulkedid, Corinne Alberti, et Olivier Bourdon. « POPI (Pediatrics: Omission of Prescriptions and Inappropriate Prescriptions): Development of a Tool to Identify Inappropriate Prescribing ». PLoS ONE 9, no 6 (30 juin 2014). https://doi.org/10.1371/journal.pone.0101171 .

N°	Médicament / Classe	Code ATC	Situations cliniques	Risque	Service	Âge	Prescription / Administration	High-alert A ou B (*never events)	Sources
73	Opioides	N02A	Prescription concomitante de deux opioïdes qui ne sont pas en ligne dans l'échelle de la douleur de l'OMS	Risque augmenté de toxicité des opioïdes	Tout service	<18 ans	Prescription	Oui / A	Fox, Andy, Sarah Pontefract, David Brown, Jane Portlock, et Jamie Coleman. « Developing Consensus on Hospital Prescribing Indicators of Potential Harm for Infants and Children ». British Journal of Clinical Pharmacology 82, no 2 (août 2016): 451-60. https://doi.org/10.1111/bcp.12954 .
74	Morphine	N02AA 01	Prescription d'une dose incorrecte ou non équivalente de morphine par de multiples voies	Les doses per os et IM ne sont pas équivalentes, risque d'échec thérapeutique ou de toxicité	Tout service	<18 ans	Prescription	Oui / A	Fox, Andy, Sarah Pontefract, David Brown, Jane Portlock, et Jamie Coleman. « Developing Consensus on Hospital Prescribing Indicators of Potential Harm for Infants and Children ». British Journal of Clinical Pharmacology 82, no 2 (août 2016): 451-60. https://doi.org/10.1111/bcp.12954 .
75	Tramadol	N02AX 02	Prescription de Tramadol et ≥ 1 molécule inhibitrice du CYP2D6 ou PM (poor métaboliseur) du CYP2D6	Augmentation du risque de syndrome sérotoninergique	Tout service	< 18 ans	Prescription	Oui / A	Beakley, Burton D., Adam M. Kaye, et Alan D. Kaye. « Tramadol, Pharmacology, Side Effects, and Serotonin Syndrome: A Review ». Pain Physician 18, n° 4 (août 2015): 395-400. Rodieux, Frédérique, Laszlo Vutskits, Klara M. Posfay-Barbe, Walid Habre, Valérie Piguet, Jules A. Desmeules, et Caroline F. Samer. « When the Safe Alternative Is Not That Safe: Tramadol Prescribing in Children ». Frontiers in Pharmacology 9 (2018): 148. https://doi.org/10.3389/fphar.2018.00148 .
76	Tramadol	N02AX 02	Prescription de tramadol et UM (ultra-métaboliseur) du CYP2D6	Dépression respiratoire et mort	Tout service	< 18 ans	Prescription	Oui / A	Rodieux, Frédérique, Laszlo Vutskits, Klara M. Posfay-Barbe, Walid Habre, Valérie Piguet, Jules A. Desmeules, et Caroline F. Samer. « When the Safe Alternative Is Not That Safe: Tramadol Prescribing in Children ». Frontiers in Pharmacology 9 (2018): 148. https://doi.org/10.3389/fphar.2018.00148 .

N°	Médicament / Classe	Code ATC	Situations cliniques	Risque	Service	Âge	Prescription / Administration	High-alert A ou B (*never events)	Sources
77	Tramadol	N02AX 02	Prescription de tramadol et facteur de risque de dépression respiratoire (syndrome d'apnée du sommeil, obésité, chirurgie ORL) et/ou début à des doses > 1mg/kg/dose (3-4x/jour)	Dépression respiratoire et mort	Tout service	<18 ans	Prescription	Oui / A	Rodieux, Frédérique, Laszlo Vutskits, Klara M. Posfay-Barbe, Walid Habre, Valérie Piguet, Jules A. Desmeules, et Caroline F. Samer. « When the Safe Alternative Is Not That Safe: Tramadol Prescribing in Children ». <i>Frontiers in Pharmacology</i> 9 (2018): 148. https://doi.org/10.3389/fphar.2018.00148 .
78	Tramadol	N02AX 02	Prescription de tramadol pour soulager la douleur lors d'amygdalectomie et/ou adénoïdectomie	Dépression respiratoire et mort	Chirurgie	< 18 ans	Prescription	Oui / A	Orliaguet, Gilles, Jamil Hamza, Vincent Couloigner, Françoise Denoyelle, Marie-Anne Lorient, Franck Broly, et Erea Noel Garabedian. « A Case of Respiratory Depression in a Child with Ultrarapid CYP2D6 Metabolism after Tramadol ». <i>Pediatrics</i> 135, no 3 (mars 2015): e753-755. https://doi.org/10.1542/peds.2014-2673 .
79	Paracétamol	N02BE 01	Prescription de paracétamol avec une dose par prise supérieure à la dose maximale par prise ou une dose journalière supérieure à la dose maximale journalière	Insuffisance hépatique aigüe	Tout service	< 18 ans	Prescription	Oui / B	Rajanayagam, J., J. R. Bishop, P. J. Lewindon, et Helen M. Evans. « Paracetamol-Associated Acute Liver Failure in Australian and New Zealand Children: High Rate of Medication Errors ». <i>Archives of Disease in Childhood</i> 100, no 1 (janvier 2015): 77-80. https://doi.org/10.1136/archdischild-2013-304902 .
80	Paracétamol	N02BE 01	Prescription de la dose de paracétamol inappropriée selon la voie d'administration	Risque de surdosage du paracétamol	Tout service	<18 ans	Prescription	Oui / B	Fox, Andy, Sarah Pontefract, David Brown, Jane Portlock, et Jamie Coleman. « Developing Consensus on Hospital Prescribing Indicators of Potential Harm for Infants and Children ». <i>British Journal of Clinical Pharmacology</i> 82, no 2 (août 2016): 451-60. https://doi.org/10.1111/bcp.12954 .

N°	Médicament / Classe	Code ATC	Situations cliniques	Risque	Service	Âge	Prescription / Administration	High-alert A ou B (*never events)	Sources
81	Antiépileptiques	N03A	Carbamazépine, gabapentine, oxcarbazépine, phénytoïne, prégabaline, tiagabine ou vigabatrine en cas d'épilepsie myoclonique	Absence d'efficacité clinique voire toxicité accrue	Neurologie	< 18 ans	Prescription	Oui / A	https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/anti-epileptiques-les-points-essentiels & Prot-Labarthe, Sonia, Thomas Weil, François Angoulvant, Rym Boukdedid, Corinne Alberti, et Olivier Bourdon. « POPI (Pediatrics: Omission of Prescriptions and Inappropriate Prescriptions): Development of a Tool to Identify Inappropriate Prescribing ». PLoS ONE 9, no 6 (30 juin 2014). https://doi.org/10.1371/journal.pone.0101171 .
82	Antiépileptiques	N03A	Carbamazépine, gabapentine, oxcarbazépine, phénytoïne, prégabaline, tiagabine ou vigabatrine en cas d'épilepsie avec crises d'absence (surtout en cas d'épilepsie d'absence infantile ou d'épilepsie d'absence juvénile)	Absence d'efficacité clinique voire toxicité accrue	Neurologie	< 18 ans	Prescription	Oui / A	Site internet – Pharmaco Médicale : https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/anti-epileptiques-les-points-essentiels Prot-Labarthe, Sonia, Thomas Weil, François Angoulvant, Rym Boukdedid, Corinne Alberti, et Olivier Bourdon. « POPI (Pediatrics: Omission of Prescriptions and Inappropriate Prescriptions): Development of a Tool to Identify Inappropriate Prescribing ». PLoS ONE 9, no 6 (30 juin 2014). https://doi.org/10.1371/journal.pone.0101171 .
83	Phénytoïne	N03AB02	Prescription de dose de phénytoïne non ajustée selon le taux abaissé d'albumine	Augmentation du risque de toxicité	Neurologie	<18 ans	Prescription	Oui / A	Fox, Andy, Sarah Pontefract, David Brown, Jane Portlock, et Jamie Coleman. « Developing Consensus on Hospital Prescribing Indicators of Potential Harm for Infants and Children ». British Journal of Clinical Pharmacology 82, no 2 (août 2016): 451-60. https://doi.org/10.1111/bcp.12954 .
84	Acide valproïque	N03AG01	Prescription d'acide valproïque chez un enfant < 6 ans et/ou signes d'hépatotoxicité	Risque d'hépatotoxicité	Neurologie	< 6 ans	Prescription	Oui / B	Meyers, Rachel S., Jennifer Thackray, Kelly L. Matson, Christopher McPherson, Lisa Lubsch, Robert C. Hellinga, et David S. Hoff. « Key Potentially Inappropriate Drugs in Pediatrics: The KIDs List ». The Journal of Pediatric Pharmacology and Therapeutics: JPPT: The Official Journal of PPAG 25, no 3 (2020): 175-91. https://doi.org/10.5863/1551-6776-25.3.175 .

N°	Médicament / Classe	Code ATC	Situations cliniques	Risque	Service	Âge	Prescription / Administration	High-alert A ou B (*never events)	Sources
85	Midazolam	N05CD08	Prescription de midazolam et 1 molécule inhibant le 3A4 (itraconazole, ketoconazole, clarithromycin, erythromycin, ritonavir, ...)	Sédation excessive	USI / Néonatalogie / Chirurgie / Anesthésie / Urgences	< 18 ans	Prescription	Oui / B	Dresser, G. K., J. D. Spence, et D. G. Bailey. « Pharmacokinetic-Pharmacodynamic Consequences and Clinical Relevance of Cytochrome P450 3A4 Inhibition ». <i>Clinical Pharmacokinetics</i> 38, no 1 (janvier 2000): 41-57. https://doi.org/10.2165/00003088-200038010-00003 .
86	Midazolam	N05CD08	Prescription de midazolam pour la sédation à une dose inappropriée pour la voie d'administration	Augmentation du risque de dose supra- ou sous-thérapeutique du midazolam	Anesthésie / USI / Chirurgie / NUSI	< 18 ans	Prescription	Oui / B	Fox, Andy, Sarah Pontefract, David Brown, Jane Portlock, et Jamie Coleman. « Developing Consensus on Hospital Prescribing Indicators of Potential Harm for Infants and Children ». <i>British Journal of Clinical Pharmacology</i> 82, no 2 (août 2016): 451-60. https://doi.org/10.1111/bcp.12954 .
87	Antidépresseurs tricycliques	N06AA	Prescription d'antidépresseurs tricycliques pour traiter une dépression chez l'enfant	Inefficacité clinique des AD tricycliques	Psychiatrie	< 18 ans	Prescription	Non	Mulla, Hussain. « Understanding Developmental Pharmacodynamics: Importance for Drug Development and Clinical Practice ». <i>Paediatric Drugs</i> 12, no 4 (1 août 2010): 223-33. https://doi.org/10.2165/11319220-000000000-00000 . Prot-Labarthe, Sonia, Thomas Weil, François Angoulvant, Rym Boukdedid, Corinne Alberti, et Olivier Bourdon. « POPI (Pediatrics: Omission of Prescriptions and Inappropriate Prescriptions): Development of a Tool to Identify Inappropriate Prescribing ». <i>PLoS ONE</i> 9, no 6 (30 juin 2014). https://doi.org/10.1371/journal.pone.0101171 .
88	Fluoxétine / sertraline	N06AB03 & N06AB06	Utilisation d'un antidépresseur autre que la fluoxétine / sertraline en 1ère intention	Risque d'inefficacité des autres antidépresseurs	Psychiatrie	> 6 ans et < 18 ans	Prescription	Non	https://www.revmed.ch/Medicaments/Psychotropes/Populations-speciales/Psychiatrie-de-l-enfant-et-de-l-adolescent

N°	Médicament / Classe	Code ATC	Situations cliniques	Risque	Service	Âge	Prescription / Administration	High-alert A ou B (*never events)	Sources
89	Méthylphénidate	N06BA04	Prescription de méthylphénidate à libération prolongée 2x/jour au lieu 1x/jour	Risque de surdosage	Tout service	< 18 ans	Prescription	Oui / B	Prot-Labarthe, Sonia, Thomas Weil, François Angoulvant, Rym Boukdedid, Corinne Alberti, et Olivier Bourdon. « POPI (Pediatrics: Omission of Prescriptions and Inappropriate Prescriptions): Development of a Tool to Identify Inappropriate Prescribing ». PLoS ONE 9, no 6 (30 juin 2014). https://doi.org/10.1371/journal.pone.0101171 .
90	Caféine & Théophylline	N06BC01 & R03DA04	Prescription de citrate de caféine et de théophylline chez les prématurés	Inter-conversion entre la caféine et la théophylline : Environ 3 % à 10 % de la caféine se transforme en théophylline et jusqu'à 50% de la théophylline se convertit en caféine	Néonatalogie	< 28 jours	Prescription	Oui / B	Document Swissmedic : dhpc_pegona_citratodecafeine Abdel-Hady, Hesham, Nehad Nasef, Abd Elazeez Shabaan, et Islam Nour. « Caffeine Therapy in Preterm Infants ». World Journal of Clinical Pediatrics 4, n° 4 (8 novembre 2015): 81-93. https://doi.org/10.5409/wjcp.v4.i4.81 .
91	Méthadone	N07BC02	Prescription de méthadone et QT-long congénital connu	Risque de torsades de pointe	Tout service / Anesthésie (protocole de sevrage)	< 18 ans	Prescription	Oui / A	Madden, Kevin, Eunji Jo, Janet L. Williams, Diane Liu, et Eduardo Bruera. « Corrected QT Interval Prolongation in Pediatric and Young Adult Patients on Methadone for Cancer-Related Pain ». Journal of Pain and Symptom Management 58, no 4 (octobre 2019): 678-84. https://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2019.05.021 .

N°	Médicament / Classe	Code ATC	Situations cliniques	Risque	Service	Âge	Prescription / Administration	High-alert A ou B (*never events)	Sources
92	Agonistes bêta-2 adrénergiques et corticoïdes	R03AC & R03B (ou H02)	Prescription d'agonistes bêta-2 ou de corticostéroïdes pour traiter le 1er cas de bronchiolite d'un nourrisson	Inefficacité clinique de ces traitements	Pneumologie / Néonatalogie	> 1 mois et < 2 ans	Prescription	Oui / B	Friedman, Jeremy N et al. "La bronchiolite : recommandations pour le diagnostic, la surveillance et la prise en charge des enfants de un à 24 mois." Paediatrics & Child Health vol. 19,9 (2014): 492–498. Prot-Labarthe, Sonia, Thomas Weil, François Angoulvant, Rym Boulkedid, Corinne Alberti, et Olivier Bourdon. « POPI (Pediatrics: Omission of Prescriptions and Inappropriate Prescriptions): Development of a Tool to Identify Inappropriate Prescribing ». PLoS ONE 9, no 6 (30 juin 2014). https://doi.org/10.1371/journal.pone.0101171 .
93	Salbutamol	R03AC 02	Prescription de salbutamol IV pour perfusion utilisant un mauvais dosage ou un mauvais débit de perfusion	Risque de dosage supra- ou sous-thérapeutique	Pneumologie / Tout service	< 18 ans	Prescription	Oui / B	Fox, Andy, Sarah Pontefract, David Brown, Jane Portlock, et Jamie Coleman. « Developing Consensus on Hospital Prescribing Indicators of Potential Harm for Infants and Children ». British Journal of Clinical Pharmacology 82, no 2 (août 2016): 451-60. https://doi.org/10.1111/bcp.12954 .
94	Codéine	R05DA 04	Prescription de codéine et UM ou PM du CYP2D6	Dépression respiratoire et mort ou inefficacité du traitement	Tout service	< 18 ans	Prescription	Oui / A	Gammal, Roseann S., Kristine R. Crews, Cyrine E. Haidar, James M. Hoffman, Donald K. Baker, Patricia J. Barker, Jeremie H. Estep, et al. « Pharmacogenetics for Safe Codeine Use in Sickle Cell Disease ». Pediatrics 138, no 1 (juillet 2016). https://doi.org/10.1542/peds.2015-3479 .
95	Codéine	R05DA 04	Prescription de codéine et facteur de risque de dépression respiratoire (syndrome d'apnée du sommeil, obésité, chirurgie ORL)	Dépression respiratoire et mort	Tout service	< 18 ans et > 12 ans	Prescription	Oui / A	Frédérique Rodieux, Célia Lloret-Linares, et Valérie Piguet. « Prescription des opioïdes chez les patients vulnérables : les enfants et les personnes âgées ». Revue Médicale Suisse, 2018, 9.

N°	Médicament / Classe	Code ATC	Situations cliniques	Risque	Service	Âge	Prescription / Administration	High-alert A ou B (*never events)	Sources
96	Codéine	R05DA04	Prescription de codéine pour soulager la douleur lors d'amygdalectomie et/ou adénoïdectomie	Dépression respiratoire et mort	Chirurgie	< 18 ans	Prescription	Oui / A	Gammal, Roseann S., Kristine R. Crews, Cyrine E. Haidar, James M. Hoffman, Donald K. Baker, Patricia J. Barker, Jeremie H. Estep, et al. « Pharmacogenetics for Safe Codeine Use in Sickle Cell Disease ». Pediatrics 138, no 1 (juillet 2016). https://doi.org/10.1542/peds.2015-3479 .
97	Saccharose 24%		Omission de donner une solution sucrée aux nouveau-nés et aux nourrissons < 4 mois 2 minutes avant une ponction veineuse	Douleur lors de la ponction veineuse	Néonatalogie	< 4 mois	Administration	Non	NeoCheck : https://neocheck.ch/documents/NeoCheck.pdf Prot-Labarthe, Sonia, Thomas Weil, François Angoulvant, Rym Boulkedid, Corinne Alberti, et Olivier Bourdon. « POPI (Pediatrics: Omission of Prescriptions and Inappropriate Prescriptions): Development of a Tool to Identify Inappropriate Prescribing ». PLoS ONE 9, no 6 (30 juin 2014). https://doi.org/10.1371/journal.pone.0101171 .
98			Ne pas prescrire de médicament sans avoir pesé au préalable le patient (sauf urgence)	Risque de sous ou surdosage	Tout service (sauf urgences)	< 18 ans	Prescription	Non	Document: ISMP Targeted Medication Safety Best Practices for Hospitals: https://www.ismp.org/sites/default/files/attachments/2020-02/2020-2021%20TMSBP-%20FINAL_1.pdf

N°	Médicament / Classe	Code ATC	Situations cliniques	Risque	Service	Âge	Prescription / Adminis- tration	High-alert A ou B (*never events)	Sources
99	Anticholinergiques (midazolam, tramadol, métopropramide, ...)		≥ 1 molécule anticholinergique et signes de toxicité anticholinergique (délirium, sédation prolongée, ...)	Risque de toxicité anticholinergique	USI / Chirurgie / Tout service	< 18 ans	Prescription	Oui / A	Madden, Kate, Kinza Hussain, et Robert C. Tasker. « Anticholinergic Medication Burden in Pediatric Prolonged Critical Illness: A Potentially Modifiable Risk Factor for Delirium ». <i>Pediatric Critical Care Medicine: A Journal of the Society of Critical Care Medicine and the World Federation of Pediatric Intensive and Critical Care Societies</i> 19, no 10 (octobre 2018): 917-24. https://doi.org/10.1097/PCC.0000000000001658 Meyburg, Jochen, Mona-Lisa Ritsert, Chani Traube, Konstanze Plaschke, et Rebecca von Haken. « Cholinesterases and Anticholinergic Medications in Postoperative Pediatric Delirium ». <i>Pediatric Critical Care Medicine: A Journal of the Society of Critical Care Medicine and the World Federation of Pediatric Intensive and Critical Care Societies</i> 21, n° 6 (juin 2020): 535-42. https://doi.org/10.1097/PCC.0000000000002246
100	Médicaments allongeant le QT (amiodarone, clarithromycine, dompéridone, erythromycine, ...)		≥ 1 médicament allongeant le QTc et syndrome du QT long congénital connu	Risque de torsade de pointe et de mortalité augmentée	Tout service	< 18 ans	Prescription	Oui / A	Site internet – Profession Santé : https://www.professionsante.ca/files/2011/04/QP_04_045-049.pdf
101	Médicaments allongeant le QT		≥ 1 médicament allongeant le QTc et QTc > 460 (ou 500) ms	Risque de torsade de pointe et de mortalité augmentée	Tout service	< 18 ans	Prescription	Oui / A	Site internet – Profession Santé : https://www.professionsante.ca/files/2011/04/QP_04_045-049.pdf
102	Médicaments allongeant le QT		≥ 1 médicament allongeant le QTc et hypokaliémie (<3.5 mmol/l) et/ou hypomagnésémie (<0.7 mmol/l) et/ou hypocalcémie (<2.2 mmol/l)	Risque de torsade de pointe et de mortalité augmentée	Tout service	< 18 ans	Prescription	Oui / A	Site internet – Profession Santé : https://www.professionsante.ca/files/2011/04/QP_04_045-049.pdf

N°	Médicament / Classe	Code ATC	Situations cliniques	Risque	Service	Âge	Prescription / Administration	High-alert A ou B (*never events)	Sources
103	AINS et aspirine		Prescription d'un AINS ou d'aspirine chez un enfant avec varicelle	AINS : risque de fasciite nécrosante et infections à streptocoques pyogènes / Aspirine : risque de syndrome de Reye	Tout service	< 18 ans	Prescription	Oui / B	ANSM : https://www.ansm.sante.fr/S-informer/Communiqués-Communiqués-Points-presse/Syndrome-de-Reye-et-Aspirine Low, Allison. « Does the Use of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs in Children with Varicella Increase the Risk of Soft Tissue Infections? » Archives of Disease in Childhood 102, n° 10 (octobre 2017): 988-90. https://doi.org/10.1136/archdischild-2017-313420 .
104	Molécules sédatives (opioïdes, BZD, ...)		Prescription de > 3 agents sédatifs/antalgiques	Lésion neurologique permanente, mort	USI / NUSI / Chirurgie / Anesthésie / Urgences	< 18 ans	Prescription	Oui / A	Coté, C. J., H. W. Karl, D. A. Notterman, J. A. Weinberg, et C. McCloskey. « Adverse Sedation Events in Pediatrics: Analysis of Medications Used for Sedation ». Pediatrics 106, no 4 (octobre 2000): 633-44. https://doi.org/10.1542/peds.106.4.633 .
105	Molécules sérotoninergiques (ISRS, ISRN, IMAO, lithium, tramadol, méthadone, ...)		Prescription > 1 médicament sérotoninergique	Risque de syndrome sérotoninergique : myoclonie, tremor, agitation, fièvre, altération de l'état de conscience, ...	Tout service	< 18 ans	Prescription	Oui / A	UpToDate : https://www.uptodate.com/contents/serotonin-syndrome-serotonin-toxicity#H3 Chassot M, Munz T, Livio F, Buclin T (2012). [Serotonin syndrome: review and case series from the Swiss pharmacovigilance system]. Rev Med Suisse 8: 2086–2090
106	APT		Administration simultanée d'APT et de médicaments connus pour être incompatibles	Obstruction des cathéters, des phlébites et des embolies pulmonaires ou rénales	Tout service	< 18 ans	Administration	Oui / A	Fonzo-Christe, Caroline, Lucie Bouchoud, et Riccardo Pfister. « Incompatibilités médicamenteuses et nutrition parentérale en néonatalogie ». Nutrition Clinique et Métabolisme 31, no 1 (1 février 2017): 24-27. https://doi.org/10.1016/j.nupar.2016.10.001 . Document des HUG : APT PEDIATRIQUES (APT) PRÉPARÉES À LA PHARMACIE : ADMINISTRATION https://pharmacie.hug.ch/infomedic/utilismedic/nutrition_admin_ped.pdf

N°	Médicament / Classe	Code ATC	Situations cliniques	Risque	Service	Âge	Prescription / Administration	High-alert A ou B (*never events)	Sources
107			Prescription d'un médicament pour un patient alors qu'une allergie est connue	Risque d'anaphylaxie	Tout service	< 18 ans	Prescription	Non	Fox, Andy, Sarah Pontefract, David Brown, Jane Portlock, et Jamie Coleman. « Developing Consensus on Hospital Prescribing Indicators of Potential Harm for Infants and Children ». British Journal of Clinical Pharmacology 82, no 2 (août 2016): 451-60. https://doi.org/10.1111/bcp.12954 .
108	Médicaments néphrotoxiques (aspirine, célécoxib, ibuprofène, indométhacine, ...)		Prescription ≥ 2 médicaments néphrotoxiques IV ou PO concomitants	Toxicité rénale	Néphrologie / Tout service	< 18 ans	Prescription	Oui / A	Goswami, Elizabeth, Richard K. Ogden, William E. Bennett, Stuart L. Goldstein, Richard Hackbarth, Michael J. G. Somers, Karyn Yonekawa, et Jason Misurac. « Evidence-Based Development of a Nephrotoxic Medication List to Screen for Acute Kidney Injury Risk in Hospitalized Children ». American Journal of Health-System Pharmacy: AJHP: Official Journal of the American Society of Health-System Pharmacists 76, no 22 (30 octobre 2019): 1869-74. https://doi.org/10.1093/ajhp/zxz203 .
109	Médicaments néphrotoxiques (amikacine, gentamicine, tobramycine, ...)		Prescription médicaments néphrotoxiques IV ≥ 3 jours	Toxicité rénale	Néphrologie / Tout service	< 18 ans	Prescription	Oui / A	Goswami, Elizabeth, Richard K. Ogden, William E. Bennett, Stuart L. Goldstein, Richard Hackbarth, Michael J. G. Somers, Karyn Yonekawa, et Jason Misurac. « Evidence-Based Development of a Nephrotoxic Medication List to Screen for Acute Kidney Injury Risk in Hospitalized Children ». American Journal of Health-System Pharmacy: AJHP: Official Journal of the American Society of Health-System Pharmacists 76, no 22 (30 octobre 2019): 1869-74. https://doi.org/10.1093/ajhp/zxz203 .
110	Médicaments substrats du CYP 3A4 (midazolam, tacrolimus, prednisolone, ...)		Prescription d'un médicament substrat majeur du 3A4 et un inducteur ou inhibiteur puissant du 3A4	Concentration supra- ou sous-thérapeutique	Tout service	< 18 ans	Prescription	Oui / A	Carte des cytochromes HUG : https://www.hug.ch/sites/interhug/files/structures/pharmacologie_et_toxicologie_cliniques/images/carte_des_cytochromes_2020.pdf Dieu, Ly Wen, Anne B. Leuppi-Taegtmeyer, John van den Anker, Daniel Trachsel, et Verena Gotta. « Prevalence of High-Risk Drug-Drug Interactions in Paediatric Inpatients: A Retrospective, Single-Centre Cohort Analysis ».

										Swiss Medical Weekly 149 (12 août 2019): w20103. https://doi.org/10.4414/smw.2019.20103 .
--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

Annexe 4 : Classification des 56 situations cliniques sélectionnées

Classification	Situation clinique	
Interaction médicamenteuse n=11	44	Prescription d'un macrolide et ciclosporine ou tacrolimus
	62	Prescription de méthotrexate et de triméthoprime
	65	Association d'un immunosuppresseur avec un inducteur / inhibiteur du 3A4 et taux supra-/sous-thérapeutique
	66	Prescription ou utilisation de ≥ 2 AINS combinés
	104	Prescription de > 3 agents sédatifs/analgésiques
	20	Prescription concomitante de sels de calcium en IV avec la digoxine
	23	Prescription d'amiodarone et de digoxine sans recalcul de la dose de digoxine
	110	Prescription d'un médicament substrat majeur du CYP3A4 et un inducteur ou inhibiteur puissant du CYP3A4
	38	Prescription concomitante de ceftriaxone IV et de calcium IV chez les nouveau-nés
	42	Prescription d'un antibiotique macrolide et de warfarine/acénocoumarol sans ajustement de la dose
	105	Prescription > 1 médicament sérotoninergique
Médicament contre-indiqué ou à utiliser avec précaution n=19	1	Prescription d'un IPP et d'un AINS ou corticoïde sans facteur de risque de saignement GI (coagulopathie, ventilation mécanique > 48 h)
	14	Prescription d'un antiagrégant et trouble de la coagulation concomitant (p. ex. Maladie de von Willebrand)
	27	Prescription d'un bêtabloquant à un patient asthmatique
	28	Application d'un antiseptique iodé chez un bébé < 6 mois
	33	Administration d'une pénicilline alors qu'une allergie à la pénicilline est connue
	37	Prescription de piperacilline-tazobactam > 10 jours et diagnostic de mucoviscidose
	45	Administration d'un aminoside et d'une autre molécule ototoxique
	52	Confusion des doses entre la Fungizone et l'Ambisome
	79	Prescription de paracétamol avec une dose par prise supérieure à la dose maximale par prise ou une dose journalière supérieure à la dose maximale journalière
	101	≥ 1 médicament allongeant le QTc et QTc > 460 ms (ou > 500 ms, à déterminer)
	108	Prescription ≥ 2 médicaments néphrotoxiques IV ou PO concomitants
	109	Prescription médicaments néphrotoxiques IV ≥ 3 jours
	57	Prescription d'un vaccin vivant atténué chez un patient immunodéprimé
	68	Prescription d'ibuprofène chez un enfant < 3 mois (autre que pour la fermeture du canal artériel)
	77	Prescription de tramadol et facteur de risque de dépression respiratoire (syndrome d'apnée du sommeil, obésité, chirurgie ORL) et/ou début à des doses > 1 mg/kg/dose (3-4x/jour)
78	Prescription de tramadol/codéine pour soulager la douleur lors d'amygdalectomie et/ou adénoïdectomie	
84	Prescription d'acide valproïque chez un enfant < 6 ans et/ou signes d'hépatotoxicité	
95	Prescription de codéine et facteur de risque de dépression respiratoire (syndrome d'apnée du sommeil, obésité, chirurgie ORL)	
99	≥ 1 molécule anticholinergique et signes de toxicité anticholinergique (délirium, sédation prolongée, ...)	
Mode d'administration inadéquat n=6	18	Prescription de perfusion de chlorure de potassium excédant 40 mmol/l (ou 80 mmol/l, à déterminer selon le service) par voie périphérique
	50	Prescription de vancomycine IV sur une période de < 60 minutes
	63	Administration de vincristine par voie intrathécale ou lieu de par voie intraveineuse
	60	Prescription de méthotrexate à une fréquence inappropriée (méthotrexate per os 1x/jour et pas 1x/semaine)
	71	Prescription de propofol à administrer durant plus de 48h et à un débit > 4 mg/kg/h

	93	Prescription de salbutamol IV pour perfusion utilisant un mauvais dosage ou un mauvais débit de perfusion
Omission de prescription n=5	7	Omission de prescription de vitamine D aux patients pédiatriques (nourrissons pendant la 1ère année de vie : 400UI ; dès la 2ème année de vie : 600UI)
	15	Non prescription de vitamine K à 4h, 4 jours et 4 semaines de vie
	56	Omission de prescription des vaccins recommandés (p.ex. DTPa-IPV/Hib, autres vaccins à déterminer)
	58	Omission de prescription d'acide folinique lors de hautes doses de méthotrexate en chimiothérapie
	72	Utilisation d'un opioïde > 48h sans ajout d'un laxatif
Prescription médicamenteuse avec une valeur de laboratoire anormale n=15	10	Prescription d'une HBPM à une dose hors valeurs et activité anti-Xa anormale (à déterminer)
	19	Administration de digoxine lors d'hypokaliémie, hypercalcémie, hypomagnésémie
	21	Prescription de digoxine sans ajustement de la posologie selon la Clcr
	55	Défaut d'ajustement de la dose ou de la fréquence de ganciclovir en présence d'une fonction rénale altérée
	59	Prescription de méthotrexate et diminution significative des taux de globules blancs ou de plaquettes
	61	Prescription de méthotrexate à un patient dont les tests hépatiques sont anormaux
	64	Taux de globules blancs diminués et oubli de diminution de(s) immunosuppresseur(s)
	6	Prescription d'insuline et glycémie < 4 mmol/l
	9	Prescription d'une HNF ou HBPM et un taux de plaquettes < 50 G/L
	11	Prescription d'une HBPM et Clcr < 30ml/min
	102	≥ 1 médicament allongeant le QTc et hypokaliémie (<3.5 mmol/l) et/ou hypomagnésémie (<0.7 mmol/l) et/ou hypocalcémie (<2.2 mmol/l)
	16	Prescription de KCl IV et taux de potassium > 4.5 mmol/l
	25	Prescription de furosémide et hypokaliémie (XY mmol/l), hyponatrémie (XY mmol/l) ou hypovolémie/réduction de la volémie de XY%
	46	Traitement par aminosides (gentamicine, tobramycine ou amikacine) et des taux résiduels supra-thérapeutiques
49	Dose de vancomycine non ajustée à la fonction rénale	

Annexe 5 : Documents types présentés à chaque intervenant

Évaluation des règles trouvées dans la littérature

Dans le tableau ci-après se trouvent **X règles qui ont été trouvées à partir d'une recherche de la littérature.**

Pour chaque règle veuillez :

- A. Évaluer la **pertinence de la règle**, en **cochant** la case correspondante, selon les critères suivants :
- Non pertinent : la règle ne vous semble pas pertinente
 - Pertinent si modification : la règle vous semble pertinente après modification de celle-ci (mentionnez quelle modification vous semble utile)
 - Pertinent : la règle est pertinente pour pouvoir être utilisée dans un outil de détection comme PharmaCheck
 - Très pertinent : la règle est très pertinente et vous serait particulièrement utile dans votre pratique
- B. Noter la **probabilité d'apparition des événements**, de **1 à 5**, selon le score ci-dessous :
1. Rare : cela ne se produira probablement jamais
 2. Peu probable : on ne s'y attend pas, mais il est possible que cela se produise
 3. Possible : cela peut se produire occasionnellement
 4. Probable : cela se produira probablement
 5. Presque certain : cela se produira sans aucun doute, éventuellement fréquemment
- C. Noter les **conséquences des événements** que l'on souhaite éviter, de **1 à 5**, selon le score ci-dessous :
1. Négligeable : aucun risque de blessure ou de préjudice pour le patient et aucune intervention requise
 2. Mineur : Blessure ou maladie mineure nécessitant une intervention mineure
 3. Modéré : Blessure modérée nécessitant une intervention
 4. Majeur : Blessure grave entraînant une incapacité ou une invalidité de longue durée
 5. Catastrophique : Entraînant la mort, de multiples blessures permanentes ou des effets irréversibles sur la santé

Exemple d'une partie d'un set de règles sélectionnées

Numéro	Médicament / Classe	Règles	Risque évité
9	Héparines (HBPM et HNF)	Prescription d'une HNF ou HBPM et un taux de plaquettes < 50 G/L	HIT : thrombocytopénie induite par l'héparine
10	HBPM	Prescription d'une HBPM à une dose hors valeurs et activité anti-Xa anormale (<u>à déterminer</u>)	Risque de saignements

Exemple d'une partie d'un tableau-réponse

Règle	Pertinence (si modification, noter laquelle)				Probabilité d'apparition (entre 1 et 5)	Conséquence des événements (entre 1 et 5)	Commentaires
	Non pertinent	Pertinent si modifiée	Pertinent	Très pertinent			
9							
10							

Annexe 6 : Matrice illustrant le score de criticité (56)

Calcul de la notion de risque : Score de criticité = conséquences x probabilité

Conséquences	Probabilité				
	1. <u>Rare</u> : Cela ne se produira probablement jamais	2. <u>Peu probable</u> : On ne s'y attend pas, mais il est possible que cela se produise	3. <u>Possible</u> : Cela peut se produire occasionnellement	4. <u>Probable</u> : Cela se produira probablement	5. <u>Presque certain</u> : Cela se produira sans aucun doute, éventuellement fréquemment
5. <u>Catastrophique</u> : Entraîne la mort, de multiples blessures permanentes ou des effets irréversibles sur la santé	5	10	15	20	25
4. <u>Majeur</u> : Blessure grave entraînant une incapacité ou une invalidité de longue durée	4	8	12	16	20
3. <u>Modéré</u> : Blessure modérée nécessitant une intervention	3	6	9	12	15
2. <u>Mineur</u> : Blessure ou maladie mineure nécessitant une intervention mineure	2	4	6	8	10
1. <u>Négligeable</u> : Aucun risque de blessure ou de préjudice pour le patient et aucune intervention requise	1	2	3	4	5

Catégories de criticité		
	15 à 25	Risque extrême
	8 à < 15	Haut risque
	4 à < 8	Risque modéré
	1 à < 4	Faible risque

Annexe 7 : Résultat des entretiens pour la criticité et pertinence et score de faisabilité

Partie I : Intervenants de pédiatrie générale et spécialités – entretiens individuels

Cardiologie

	Règles	Criticité (1-25)	Pertinence (0-3)	Faisabilité (0-100)
110	Prescription d'un médicament substrat majeur du CYP3A4 et un inducteur ou inhibiteur puissant du CYP3A4	15	3	100
33	Administration d'une pénicilline alors qu'une allergie à la pénicilline est connue	15	3	33.3
46*	Traitement par aminosides et des taux résiduels supra-thérapeutiques	12	2	100
6	Prescription d'insuline et glycémie < 4 mmol/l	12	3	100
23	Prescription d'amiodarone et de digoxine sans recalcul de la dose de digoxine	12	2	0
101*	≥ 1 médicament allongeant le QTc et QTc > 460 ms (ou > 500 ms, à déterminer)	12	3	66.7
19	Administration de digoxine lors d'hypokaliémie, hypercalcémie, hypomagnésémie	12	2	66.7
109	Prescription médicaments néphrotoxiques IV ≥ 3 jours	12	3	100
108	Prescription ≥ 2 médicaments néphrotoxiques IV ou PO concomitants	12	3	100
72	Utilisation d'un opioïde > 48h sans ajout d'un laxatif	10	3	66.7
66	Prescription ou utilisation de ≥ 2 AINS combinés	9	2	100
49	Dose de vancomycine non ajustée à la fonction rénale	9	3	66.7
14	Prescription d'un antiagrégant et trouble de la coagulation concomitant (p. ex. Maladie de von Willebrand)	9	3	33.3
21	Prescription de digoxine sans ajustement de la posologie selon la Clcr	9	2	66.7
20	Prescription concomitante de sels de calcium en IV avec la digoxine	9	2	66.7
45	Administration d'un aminoside et d'une autre molécule ototoxique	8	2	100
102*	≥ 1 médicament allongeant le QTc et hypokaliémie (<3.5 mmol/l) et/ou hypomagnésémie (<0.7 mmol/l) et/ou hypocalcémie (<2.2 mmol/l)	8	3	66.7
25	Prescription de furosémide et hypokaliémie (XY mmol/l), hyponatrémie (XY mmol/l) ou hypovolémie/réduction de la volémie de XY%	8	2	66.7
16	Prescription de KCl IV et taux de potassium > 4.5 mmol/l	4	1	66.7
27	Prescription d'un bêtabloquant à un patient asthmatique	1	0	33.3
93	Prescription de salbutamol IV pour perfusion utilisant un mauvais dosage ou un mauvais débit de perfusion	NA	0	66.7
105	Prescription > 1 médicament sérotoninergique	NA	0	100

9	Prescription d'une HNF ou HBPM et un taux de plaquettes < 50 G/L	NA	0	100
99	≥ 1 molécule anticholinergique et signes de toxicité anticholinergique (délirium, sédation prolongée, ...)	NA	0	33.3
52	Confusion des doses entre la Fungizone et l'Ambisome	NA	0	66.7
10	Prescription d'une HBPM à une dose hors valeurs et activité anti-Xa anormale (à déterminer)	NA	0	66.7
42	Prescription d'un antibiotique macrolide et de warfarine/acénocoumarol sans suivi thérapeutique	NA	0	66.7
11	Prescription d'une HBPM et Clcr < 30ml/min	NA	0	100

- * Top 3 des règles les plus pertinentes selon l'expert
- NA : non attribué

Chirurgie

	Règles	Criticité (1-25)	Pertinence (0-3)	Faisabilité (0-100)
25	Prescription de furosémide et hypokaliémie (XY mmol/l), hyponatrémie (XY mmol/l) ou hypovolémie/réduction de la volémie de XY%	20	2	66.7
66*	Prescription ou utilisation de ≥ 2 AINS combinés	16	3	100
46	Traitement par aminosides et des taux résiduels supra-thérapeutiques	16	3	100
49	Dose de vancomycine non ajustée à la fonction rénale	16	2	66.7
104*	Prescription de > 3 agents sédatifs/antalgiques	16	2	100
79*	Prescription de paracétamol avec une dose par prise supérieure à la dose maximale par prise ou une dose journalière supérieure à la dose maximale journalière	15	2	66.7
16	Prescription de KCl IV et taux de potassium > 4.5 mmol/l	15	1	66.7
68	Prescription d'ibuprofène chez un enfant < 3 mois (autre que pour la fermeture du canal artériel)	12	2	33.3
11	Prescription d'une HBPM et Clcr < 30ml/min	12	2	100
110	Prescription d'un médicament substrat majeur du CYP3A4 et un inducteur ou inhibiteur puissant du CYP3A4	12	2	100
45	Administration d'un aminoside et d'une autre molécule ototoxique	12	3	100
108	Prescription ≥ 2 médicaments néphrotoxiques IV ou PO concomitants	9	2	100
55	Défaut d'ajustement de la dose ou de la fréquence de ganciclovir en présence d'une fonction rénale altérée	9	2	66.7
109	Prescription médicaments néphrotoxiques IV ≥ 3 jours	9	2	100
99	≥ 1 molécule anticholinergique et signes de toxicité anticholinergique (délirium, sédation prolongée, ...)	9	2	33.3
18	Prescription de perfusion de chlorure de potassium excédant 40 mmol/l (ou 80 mmol/l, à déterminer selon le service) par voie périphérique	9	2	100

102	≥ 1 médicament allongeant le QTc et hypokaliémie (<3.5 mmol/l) et/ou hypomagnésémie (<0.7 mmol/l) et/ou hypocalcémie (<2.2 mmol/l)	8	2	66.7
9	Prescription d'une HNF ou HBPM et un taux de plaquettes < 50 G/L	8	2	100
101	≥ 1 médicament allongeant le QTc et QTc > 460 ms (ou > 500 ms, à déterminer)	8	2	66.7
78	Prescription de tramadol/codéine pour soulager la douleur lors d'amygdalectomie et/ou adénoïdectomie	5	2	33.3
10	Prescription d'une HBPM à une dose hors valeurs et activité anti-Xa anormale (à déterminer)	3	2	66.7
105	Prescription > 1 médicament sérotoninergique	2	2	100
28	Application d'un antiseptique iodé chez un bébé < 6 mois	NA	0	0
33	Administration d'une pénicilline alors qu'une allergie à la pénicilline est connue	NA	0	33.3
50	Prescription de vancomycine IV sur une période de < 60 minutes	NA	0	66.7
52	Confusion des doses entre la Fungizone et l'Ambisome	NA	0	66.7
84	Prescription d'acide valproïque chez un enfant < 6 ans et/ou signes d'hépatotoxicité	NA	0	66.7
93	Prescription de salbutamol IV pour perfusion utilisant un mauvais dosage ou un mauvais débit de perfusion	NA	0	66.7

- * Top 3 des règles les plus pertinentes selon l'expert
- NA : non attribué

Hépto-gastro-entérologie

	Règles	Criticité (1-25)	Pertinence (0-3)	Faisabilité (0-100)
33	Administration d'une pénicilline alors qu'une allergie à la pénicilline est connue	16	3	33.3
110*	Prescription d'un médicament substrat majeur du CYP3A4 et un inducteur ou inhibiteur puissant du CYP3A4	15	3	100
16	Prescription de KCl IV et taux de potassium > 4.5 mmol/l	15	3	66.7
109	Prescription médicaments néphrotoxiques IV ≥ 3 jours	12	3	100
45	Administration d'un aminoside et d'une autre molécule ototoxique	12	3	100
18	Prescription de perfusion de chlorure de potassium excédant 40 mmol/l (ou 80 mmol/l, à déterminer selon le service) par voie périphérique	12	3	100
108	Prescription ≥ 2 médicaments néphrotoxiques IV ou PO concomitants	12	3	100
9	Prescription d'une HNF ou HBPM et un taux de plaquettes < 50 G/L	12	3	100
25	Prescription de furosémide et hypokaliémie (XY mmol/l), hyponatrémie (XY mmol/l) ou hypovolémie/réduction de la volémie de XY%	12	3	66.7
52	Confusion des doses entre la Fungizone et l'Ambisome	12	2	66.7

79*	Prescription de paracétamol avec une dose par prise supérieure à la dose maximale par prise ou une dose journalière supérieure à la dose maximale journalière	12	3	66.7
46	Traitement par aminosides et des taux résiduels supra-thérapeutiques	9	3	100
49	Dose de vancomycine non ajustée à la fonction rénale	9	0	66.7
50	Prescription de vancomycine IV sur une période de < 60 minutes	9	3	66.7
84	Prescription d'acide valproïque chez un enfant < 6 ans et/ou signes d'hépatotoxicité	8	3	66.7
72*	Utilisation d'un opioïde > 48h sans ajout d'un laxatif	8	3	66.7
6	Prescription d'insuline et glycémie < 4 mmol/l	6	3	100
61	Prescription de méthotrexate à un patient dont les tests hépatiques sont anormaux	6	0	66.7
99	≥ 1 molécule anticholinergique et signes de toxicité anticholinergique (délirium, sédation prolongée, ...)	4	0	33.3
1	Prescription d'un IPP et d'un AINS ou corticoïde sans facteur de risque de saignement GI (coagulopathie, ventilation mécanique > 48h)	4	0	33.3
101	≥ 1 médicament allongeant le QTc et QTc > 460 ms (ou > 500 ms, à déterminer)	4	2	66.7
105	Prescription > 1 médicament sérotoninergique	NA	0	100
66	Prescription ou utilisation de ≥ 2 AINS combinés	NA	2	100

- * Top 3 des règles les plus pertinentes selon l'expert

- NA : non attribué

Infirmière QO

	Règles	Criticité (1-25)	Pertinence (0-3)	Faisabilité (0-100)
63	Administration de vincristine par voie intrathécale au lieu de par voie intraveineuse	25	0	0
16	Prescription de KCl IV et taux de potassium > 4.5 mmol/l	25	3	66.7
33	Administration d'une pénicilline alors qu'une allergie à la pénicilline est connue	25	3	33.3
108	Prescription ≥ 2 médicaments néphrotoxiques IV ou PO concomitants	16	3	100
46*	Traitement par aminosides et des taux résiduels supra-thérapeutiques	16	3	100
45	Administration d'un aminoside et d'une autre molécule ototoxique	16	3	100
52*	Confusion des doses entre la Fungizone et l'Ambisome	16	3	66.7
49	Dose de vancomycine non ajustée à la fonction rénale	16	3	66.7
25*	Prescription de furosémide et hypokaliémie (XY mmol/l), hyponatrémie (XY mmol/l) ou hypovolémie/réduction de la volémie de XY%	16	2	66.7
60	Prescription de méthotrexate à une fréquence inappropriée (méthotrexate per os 1x/jour et pas 1x/semaine)	15	2	100

20	Prescription concomitante de sels de calcium en IV avec la digoxine	15	0	66.7
110	Prescription d'un médicament substrat majeur du CYP3A4 et un inducteur ou inhibiteur puissant du CYP3A4	12	2	100
50	Prescription de vancomycine IV sur une période de < 60 minutes	12	3	66.7
109	Prescription médicaments néphrotoxiques IV ≥ 3 jours	12	3	100
38	Prescription concomitante de ceftriaxone IV et de calcium IV chez les nouveaux-nés	12	2	100
18	Prescription de perfusion de chlorure de potassium excédant 40 mmol/l (ou 80 mmol/l, à déterminer selon le service) par voie périphérique	12	1	100
101	≥ 1 médicament allongeant le QTc et QTc > 460 ms (ou > 500 ms, à déterminer)	9	2	66.7
79	Prescription de paracétamol avec une dose par prise supérieure à la dose maximale par prise ou une dose journalière supérieure à la dose maximale journalière	9	2	66.7
9	Prescription d'une HNF ou HBPM et un taux de plaquettes < 50 G/L	8	3	100
93	Prescription de salbutamol IV pour perfusion utilisant un mauvais dosage ou un mauvais débit de perfusion	6	2	66.7
6	Prescription d'insuline et glycémie < 4 mmol/l	5	2	100
71	Prescription de propofol à administrer durant plus de 48h et à un débit > 4mg/kg/h	4	0	66.7
105	Prescription > 1 médicament sérotoninergique	3	2	100
99	≥ 1 molécule anticholinergique et signes de toxicité anticholinergique (délirium, sédation prolongée, ...)	NA	0	33.3
15	Non prescription de vitamine K à 4 heures, 4 jours et 4 semaines de vie	NA	3	33.3

- * Top 3 des règles les plus pertinentes selon l'expert
- NA : non attribué

Oncologie

	Règles	Criticité (1-25)	Pertinence (0-3)	Faisabilité (0-100)
58*	Omission de prescription d'acide folinique lors de hautes doses de méthotrexate en chimiothérapie	25	3	33.3
49	Dose de vancomycine non ajustée à la fonction rénale	25	3	66.7
65*	Association d'un immunosuppresseur avec un inducteur / inhibiteur du 3A4 et taux supra-/sous-thérapeutique	25	3	66.7
52*	Confusion des doses entre la Fungizone et l'Ambisome	25	3	66.7
44	Prescription d'un macrolide et ciclosporine ou tacrolimus	20	3	100
79	Prescription de paracétamol avec une dose par prise supérieure à la dose maximale par prise ou une dose journalière supérieure à la dose maximale journalière	20	3	66.7
45	Administration d'un aminoside et d'une autre molécule ototoxique	20	3	100
46	Traitement par aminosides et des taux résiduels supra-thérapeutiques	20	3	100

16	Prescription de KCl IV et taux de potassium > 4.5 mmol/l	20	3	66.7
33	Administration d'une pénicilline alors qu'une allergie à la pénicilline est connue	16	3	33.3
109	Prescription médicaments néphrotoxiques IV ≥ 3 jours	16	2	100
55	Défaut d'ajustement de la dose ou de la fréquence de ganciclovir en présence d'une fonction rénale altérée	16	1	66.7
108	Prescription ≥ 2 médicaments néphrotoxiques IV ou PO concomitants	16	2	100
62	Prescription de méthotrexate et de triméthoprim	16	3	66.7
63	Administration de vincristine par voie intrathécale au lieu de par voie intraveineuse	16	2	0
9*	Prescription d'une HNF ou HBPM et un taux de plaquettes < 50 G/L	15	3	100
66	Prescription ou utilisation de ≥ 2 AINS combinés	10	2	100
64	Taux de globules blancs diminués et oubli de diminution de(s) immunosuppresseur(s)	8	1	66.7
77	Prescription de tramadol et facteur de risque de dépression respiratoire (syndrome d'apnée du sommeil, obésité, chirurgie ORL) et/ou début à des doses > 1mg/kg/dose (3-4x/jour)	8	1	33.3
101	≥ 1 médicament allongeant le QTc et QTc > 460 ms (ou > 500 ms, à déterminer)	6	2	66.7
99	≥ 1 molécule anticholinergique et signes de toxicité anticholinergique (délirium, sédation prolongée, ...)	6	1	33.3
60	Prescription de méthotrexate à une fréquence inappropriée (méthotrexate per os 1x/jour et pas 1x/semaine)	5	2	100
61	Prescription de méthotrexate à un patient dont les tests hépatiques sont anormaux	4	1	66.7
25	Prescription de furosémide et hypokaliémie (XY mmol/l), hyponatrémie (XY mmol/l) ou hypovolémie/réduction de la volémie de XY%	2	2	66.7
105	Prescription > 1 médicament sérotoninergique	NA	0	100
57	Prescription d'un vaccin vivant atténué chez un patient immunodéprimé	NA	0	33.3
59	Prescription de méthotrexate et diminution significative des taux de globules blancs ou de plaquettes	NA	0	66.7

- * Top 3 des règles les plus pertinentes selon l'expert
- NA : non attribué

Pédiatrie générale

	Règles	Criticité (1-25)	Pertinence (0-3)	Faisabilité (0-100)
49	Dose de vancomycine non ajustée à la fonction rénale	20	3	66.7
6*	Prescription d'insuline et glycémie < 4 mmol/l	20	3	100
46	Traitement par aminosides et des taux résiduels supra-thérapeutiques	20	3	100
45	Administration d'un aminoside et d'une autre molécule ototoxique	20	3	100

52	Confusion des doses entre la Fungizone et l'Ambisome	20	3	66.7
16	Prescription de KCl IV et taux de potassium > 4.5 mmol/l	20	3	66.7
108*	Prescription ≥ 2 médicaments néphrotoxiques IV ou PO concomitants	16	3	100
109	Prescription médicaments néphrotoxiques IV ≥ 3 jours	16	3	100
110	Prescription d'un médicament substrat majeur du CYP3A4 et un inducteur ou inhibiteur puissant du CYP3A4	16	2	100
25*	Prescription de furosémide et hypokaliémie (XY mmol/l), hyponatrémie (XY mmol/l) ou hypovolémie/réduction de la volémie de XY%	16	2	66.7
37	Prescription de piperacilline-tazobactam > 10 jours et diagnostic de mucoviscidose	16	2	33.3
50	Prescription de vancomycine IV sur une période de < 60 minutes	16	3	66.7
9*	Prescription d'une HNF ou HBPM et un taux de plaquettes < 50 G/L	15	3	100
105	Prescription > 1 médicament sérotoninergique	15	3	100
18	Prescription de perfusion de chlorure de potassium excédant 40 mmol/l (ou 80 mmol/l, à déterminer selon le service) par voie périphérique	15	3	100
101	≥ 1 médicament allongeant le QTc et QTc > 460 ms (ou > 500 ms, à déterminer)	15	3	66.7
11	Prescription d'une HBPM et Clcr < 30ml/min	15	3	100
60	Prescription de méthotrexate à une fréquence inappropriée (méthotrexate per os 1x/jour et pas 1x/semaine)	15	3	100
7	Omission de prescription de vitamine D aux patients pédiatriques	12	2	66.7
33	Administration d'une pénicilline alors qu'une allergie à la pénicilline est connue	12	3	33.3
66	Prescription ou utilisation de ≥ 2 AINS combinés	12	2	100
44	Prescription d'un macrolide et ciclosporine ou tacrolimus	12	3	100
79	Prescription de paracétamol avec une dose par prise supérieure à la dose maximale par prise ou une dose journalière supérieure à la dose maximale journalière	12	2	66.7
56	Omission de prescription des vaccins recommandés (p.ex. DTPa-IPV/Hib, autres vaccins à déterminer)	8	3	0
95	Prescription de codéine et facteur de risque de dépression respiratoire (syndrome d'apnée du sommeil, obésité, chirurgie ORL)	8	2	33.3
99	≥ 1 molécule anticholinergique et signes de toxicité anticholinergique (délirium, sédation prolongée, ...)	8	2	33.3
42	Prescription d'un antibiotique macrolide et de warfarine/acénocoumarol sans suivi thérapeutique	6	2	66.7
27	Prescription d'un bêta-bloquant à un patient asthmatique	6	2	33.3

- * Top 3 des règles les plus pertinentes selon l'expert

Pharmacologie

	Règles	Criticité (1-25)	Pertinence (0-3)	Faisabilité (0-100)
95	Prescription de codéine et facteur de risque de dépression respiratoire (syndrome d'apnée du sommeil, obésité, chirurgie ORL)	12	2	33.3
9	Prescription d'une HNF ou HBPM et un taux de plaquettes < 50 G/L	12	1	100
77	Prescription de tramadol et facteur de risque de dépression respiratoire (syndrome d'apnée du sommeil, obésité, chirurgie ORL) et/ou début à des doses > 1mg/kg/dose (3-4x/jour)	12	3	33.3
101	≥ 1 médicament allongeant le QTc et QTc > 460 ms (ou > 500 ms, à déterminer)	12	3	66.7
49	Dose de vancomycine non ajustée à la fonction rénale	12	2	66.7
63	Administration de vincristine par voie intrathécale au lieu de par voie intraveineuse	12	2	0
60	Prescription de méthotrexate à une fréquence inappropriée (méthotrexate per os 1x/jour et pas 1x/semaine)	12	3	100
45	Administration d'un aminoside et d'une autre molécule ototoxique	12	2	100
6	Prescription d'insuline et glycémie < 4 mmol/l	12	3	100
33	Administration d'une pénicilline alors qu'une allergie à la pénicilline est connue	12	3	33.3
65	Association d'un immunosuppresseur avec un inducteur / inhibiteur du 3A4 et taux supra-/sous-thérapeutique	12	2	66.7
16	Prescription de KCl IV et taux de potassium > 4.5 mmol/l	12	3	66.7
110	Prescription d'un médicament substrat majeur du CYP3A4 et un inducteur ou inhibiteur puissant du CYP3A4	9	3	100
55	Défaut d'ajustement de la dose ou de la fréquence de ganciclovir en présence d'une fonction rénale altérée	9	2	66.7
52	Confusion des doses entre la Fungizone et l'Ambisome	9	2	66.7
105	Prescription > 1 médicament sérotoninergique	9	2	100
1	Prescription d'un IPP et d'un AINS ou corticoïde sans facteur de risque de saignement GI (coagulopathie, ventilation mécanique > 48h)	9	2	33.3
108	Prescription ≥ 2 médicaments néphrotoxiques IV ou PO concomitants	9	3	100
102	≥ 1 médicament allongeant le QTc et hypokaliémie (<3.5 mmol/l) et/ou hypomagnésémie (<0.7 mmol/l) et/ou hypocalcémie (<2.2 mmol/l)	9	2	66.7
84	Prescription d'acide valproïque chez un enfant < 6 ans et/ou signes d'hépatotoxicité	9	2	66.7
78	Prescription de tramadol/codéine pour soulager la douleur lors d'amygdalectomie et/ou adénoïdectomie	9	2	33.3
104	Prescription de > 3 agents sédatifs/antalgiques	9	2	100
42	Prescription d'un antibiotique macrolide et de warfarine/acénocoumarol sans suivi thérapeutique	9	2	66.7
99	≥ 1 molécule anticholinergique et signes de toxicité anticholinergique (délirium, sédation prolongée, ...)	9	2	33.3

44	Prescription d'un macrolide et ciclosporine ou tacrolimus	9	2	100
79	Prescription de paracétamol avec une dose par prise supérieure à la dose maximale par prise ou une dose journalière supérieure à la dose maximale journalière	9	2	66.7
57	Prescription d'un vaccin vivant atténué chez un patient immunodéprimé	9	2	33.3
64	Taux de globules blancs diminués et oubli de diminution de(s) immunosuppresseur(s)	9	2	66.7
93	Prescription de salbutamol IV pour perfusion utilisant un mauvais dosage ou un mauvais débit de perfusion	9	1	66.7
46	Traitement par aminosides et des taux résiduels supra-thérapeutiques	9	2	100
38	Prescription concomitante de ceftriaxone IV et de calcium IV chez les nouveau-nés	8	2	100
109	Prescription médicaments néphrotoxiques IV ≥ 3 jours	6	0	100
7	Omission de prescription de vitamine D aux patients pédiatriques	6	2	66.7
56	Omission de prescription des vaccins recommandés (p.ex. DTPa-IPV/Hib, autres vaccins à déterminer)	6	2	0
11	Prescription d'une HBPM et Clcr < 30ml/min	6	2	100
23	Prescription d'amiodarone et de digoxine sans recalcul de la dose de digoxine	6	2	0
71	Prescription de propofol à administrer durant plus de 48h et à un débit > 4mg/kg/h	6	2	66.7
58	Omission de prescription d'acide folinique lors de hautes doses de méthotrexate en chimiothérapie	6	2	33.3
62	Prescription de méthotrexate et de triméthoprime	6	2	66.7
28	Application d'un antiseptique iodé chez un bébé < 6 mois	6	2	0
10	Prescription d'une HBPM à une dose hors valeurs et activité anti-Xa anormale (à déterminer)	6	2	66.7
14	Prescription d'un antiagrégant et trouble de la coagulation concomitant (p. ex. Maladie de von Willebrand)	6	2	33.3
20	Prescription concomitante de sels de calcium en IV avec la digoxine	6	2	66.7
21	Prescription de digoxine sans ajustement de la posologie selon la Clcr	6	2	66.7
66	Prescription ou utilisation de ≥ 2 AINS combinés	6	2	100
27	Prescription d'un bêtabloquant à un patient asthmatique	6	1	33.3
25	Prescription de furosémide et hypokaliémie (XY mmol/l), hyponatrémie (XY mmol/l) ou hypovolémie/réduction de la volémie de XY%	6	1	66.7
72	Utilisation d'un opioïde > 48h sans ajout d'un laxatif	6	2	66.7
15	Non prescription de vitamine K à 4 heures, 4 jours et 4 semaines de vie	6	2	33.3
61	Prescription de méthotrexate à un patient dont les tests hépatiques sont anormaux	4	1	66.7
68	Prescription d'ibuprofène chez un enfant < 3 mois (autre que pour la fermeture du canal artériel)	4	2	33.3

59	Prescription de méthotrexate et diminution significative des taux de globules blancs ou de plaquettes	4	1	66.7
37	Prescription de piperacilline-tazobactam > 10 jours et diagnostic de mucoviscidose	4	0	33.3
19	Administration de digoxine lors d'hypokaliémie, hypercalcémie, hypomagnésémie	3	2	66.7

Pneumologie

	Règles	Criticité (1-25)	Pertinence (0-3)	Faisabilité (0-100)
16	Prescription de KCl IV et taux de potassium > 4.5 mmol/l	25	3	66.7
25	Prescription de furosémide et hypokaliémie (XY mmol/l), hyponatrémie (XY mmol/l) ou hypovolémie/réduction de la volémie de XY%	20	3	66.7
33	Administration d'une pénicilline alors qu'une allergie à la pénicilline est connue	20	3	33.3
110*	Prescription d'un médicament substrat majeur du CYP3A4 et un inducteur ou inhibiteur puissant du CYP3A4	16	3	100
18	Prescription de perfusion de chlorure de potassium excédant 40 mmol/l (ou 80 mmol/l, à déterminer selon le service) par voie périphérique	16	3	100
101*	≥ 1 médicament allongeant le QTc et QTc > 460 ms (ou > 500 ms, à déterminer)	15	3	66.7
109	Prescription médicaments néphrotoxiques IV ≥ 3 jours	12	3	100
45*	Administration d'un aminoside et d'une autre molécule ototoxique	12	3	100
66	Prescription ou utilisation de ≥ 2 AINS combinés	12	2	100
108*	Prescription ≥ 2 médicaments néphrotoxiques IV ou PO concomitants	12	3	100
50	Prescription de vancomycine IV sur une période de < 60 minutes	12	2	66.7
49	Dose de vancomycine non ajustée à la fonction rénale	12	2	66.7
79	Prescription de paracétamol avec une dose par prise supérieure à la dose maximale par prise ou une dose journalière supérieure à la dose maximale journalière	12	3	66.7
46	Traitement par aminosides et des taux résiduels supra-thérapeutiques	12	3	100
93	Prescription de salbutamol IV pour perfusion utilisant un mauvais dosage ou un mauvais débit de perfusion	12	3	66.7
27	Prescription d'un bêta-bloquant à un patient asthmatique	9	2	33.3
9	Prescription d'une HNF ou HBPM et un taux de plaquettes < 50 G/L	9	2	100
77	Prescription de tramadol et facteur de risque de dépression respiratoire (syndrome d'apnée du sommeil, obésité, chirurgie ORL) et/ou début à des doses > 1mg/kg/dose (3-4x/jour)	9	2	33.3
99	≥ 1 molécule anticholinergique et signes de toxicité anticholinergique (délirium, sédation prolongée, ...)	9	2	33.3
37	Prescription de piperacilline-tazobactam > 10 jours et diagnostic de mucoviscidose	3	2	33.3

56	Omission de prescription des vaccins recommandés (p.ex. DTPa-IPV/Hib, autres vaccins à déterminer)	NA	0	0
104	Prescription de > 3 agents sédatifs/antalgiques	NA	0	100
105	Prescription > 1 médicament sérotoninergique	NA	0	100
52	Confusion des doses entre la Fungizone et l'Ambisome	NA	0	66.7
95	Prescription de codéine et facteur de risque de dépression respiratoire (syndrome d'apnée du sommeil, obésité, chirurgie ORL)	NA	0	33.3

- * Top 3 des règles les plus pertinentes selon l'expert
- NA : non attribué

Partie II : Intervenants des USI/Néonatalogie– entretiens de groupe

Néonatalogie – Intervenant 1

	Règles	Criticité (1-25)	Pertinence (0-3)	Faisabilité (0-100)
101	≥ 1 médicament allongeant le QTc et QTc > 460 ms (ou > 500 ms, à déterminer)	12	2	66.7
102	≥ 1 médicament allongeant le QTc et hypokaliémie (<3.5 mmol/l) et/ou hypomagnésémie (<0.7 mmol/l) et/ou hypocalcémie (<2.2 mmol/l)	12	2	66.7
109	Prescription médicaments néphrotoxiques IV ≥ 3 jours	10	2	100
52*	Confusion des doses entre la Fungizone et l'Ambisome	9	2	66.7
108*	Prescription ≥ 2 médicaments néphrotoxiques IV ou PO concomitants	8	2	100
45*	Administration d'un aminoside et d'une autre molécule ototoxique	8	2	100
56	Omission de prescription des vaccins recommandés (p.ex. DTPa-IPV/Hib, autres vaccins à déterminer)	5	2	0
71	Prescription de propofol à administrer durant plus de 48h et à un débit > 4mg/kg/h	4	2	66.7
15	Non prescription de vitamine K à 4 heures, 4 jours et 4 semaines de vie	4	2	33.3
18	Prescription de perfusion de chlorure de potassium excédant 40 mmol/l (ou 80 mmol/l, à déterminer selon le service) par voie périphérique	4	2	100
46*	Traitement par aminosides et des taux résiduels supra-thérapeutiques	3	3	100
7	Omission de prescription de vitamine D aux patients pédiatriques	3	2	66.7
68	Prescription d'ibuprofène chez un enfant < 3 mois (autre que pour la fermeture du canal artériel)	2	2	33.3
110	Prescription d'un médicament substrat majeur du CYP3A4 et un inducteur ou inhibiteur puissant du CYP3A4	2	2	100
72	Utilisation d'un opioïde > 48h sans ajout d'un laxatif	NA	0	66.7
38	Prescription concomitante de ceftriaxone IV et de calcium IV chez les nouveau-nés	NA	0	100

1	Prescription d'un IPP et d'un AINS ou corticoïde sans facteur de risque de saignement GI (coagulopathie, ventilation mécanique > 48h)	NA	0	33.3
11	Prescription d'une HBPM et Clcr < 30ml/min	NA	0	100
9	Prescription d'une HNF ou HBPM et un taux de plaquettes < 50 G/L	NA	0	100
16	Prescription de KCl IV et taux de potassium > 4.5 mmol/l	NA	0	66.7

- * Top 3 des règles les plus pertinentes selon l'expert
- NA : non attribué

Néonatalogie – Intervenant 2

	Règles	Criticité (1-25)	Pertinence (0-3)	Faisabilité (0-100)
9	Prescription d'une HNF ou HBPM et un taux de plaquettes < 50 G/L	16	1	100
108	Prescription ≥ 2 médicaments néphrotoxiques IV ou PO concomitants	12	3	100
102	≥ 1 médicament allongeant le QTc et hypokaliémie (<3.5 mmol/l) et/ou hypomagnésémie (<0.7 mmol/l) et/ou hypocalcémie (<2.2 mmol/l)	12	1	66.7
101	≥ 1 médicament allongeant le QTc et QTc > 460 ms (ou > 500 ms, à déterminer)	12	1	66.7
52	Confusion des doses entre la Fungizone et l'Ambisome	12	1	66.7
16	Prescription de KCl IV et taux de potassium > 4.5 mmol/l	12	1	66.7
18	Prescription de perfusion de chlorure de potassium excédant 40 mmol/l (ou 80 mmol/l, à déterminer selon le service) par voie périphérique	9	1	100
109*	Prescription médicaments néphrotoxiques IV ≥ 3 jours	9	3	100
15	Non prescription de vitamine K à 4 heures, 4 jours et 4 semaines de vie	8	2	33.3
38	Prescription concomitante de ceftriaxone IV et de calcium IV chez les nouveau-nés	6	1	100
7*	Omission de prescription de vitamine D aux patients pédiatriques	6	2	66.7
45*	Administration d'un aminoside et d'une autre molécule ototoxique	6	3	100
110	Prescription d'un médicament substrat majeur du CYP3A4 et un inducteur ou inhibiteur puissant du CYP3A4	6	2	100
46	Traitement par aminosides et des taux résiduels supra-thérapeutiques	4	1	100
56	Omission de prescription des vaccins recommandés (p.ex. DTPa-IPV/Hib, autres vaccins à déterminer)	1	1	0
71	Prescription de propofol à administrer durant plus de 48h et à un débit > 4mg/kg/h	NA	0	66.7
1	Prescription d'un IPP et d'un AINS ou corticoïde sans facteur de risque de saignement GI (coagulopathie, ventilation mécanique > 48h)	NA	0	33.3
11	Prescription d'une HBPM et Clcr < 30ml/min	NA	0	100

72	Utilisation d'un opioïde > 48h sans ajout d'un laxatif	NA	0	66.7
68	Prescription d'ibuprofène chez un enfant < 3 mois (autre que pour la fermeture du canal artériel)	NA	0	33.3

- * Top 3 des règles les plus pertinentes selon l'expert
- NA : non attribué

USI – Intervenant 1

	Règles	Criticité (1-25)	Pertinence (0-3)	Faisabilité (0-100)
109	Prescription médicaments néphrotoxiques IV ≥ 3 jours	25	2	100
108	Prescription ≥ 2 médicaments néphrotoxiques IV ou PO concomitants	25	2	100
101	≥ 1 médicament allongeant le QTc et QTc > 460 ms (ou > 500 ms, à déterminer)	25	2	66.7
110	Prescription d'un médicament substrat majeur du CYP3A4 et un inducteur ou inhibiteur puissant du CYP3A4	25	2	100
77	Prescription de tramadol et facteur de risque de dépression respiratoire (syndrome d'apnée du sommeil, obésité, chirurgie ORL) et/ou début à des doses > 1mg/kg/dose (3-4x/jour)	20	2	33.3
93	Prescription de salbutamol IV pour perfusion utilisant un mauvais dosage ou un mauvais débit de perfusion	20	2	66.7
99	≥ 1 molécule anticholinergique et signes de toxicité anticholinergique (délirium, sédation prolongée, ...)	20	2	33.3
84	Prescription d'acide valproïque chez un enfant < 6 ans et/ou signes d'hépatotoxicité	20	2	66.7
42	Utilisation d'un opioïde > 48h sans ajout d'un laxatif	20	2	66.7
95	Prescription de codéine et facteur de risque de dépression respiratoire (syndrome d'apnée du sommeil, obésité, chirurgie ORL)	20	2	33.3
66	Prescription ou utilisation de ≥ 2 AINS combinés	16	2	100
49	Dose de vancomycine non ajustée à la fonction rénale	16	2	66.7
50	Prescription de vancomycine IV sur une période de < 60 minutes	16	1	66.7
105	Prescription > 1 médicament sérotoninergique	15	2	100
20	Prescription concomitante de sels de calcium en IV avec la digoxine	15	2	66.7
16	Prescription de KCl IV et taux de potassium > 4.5 mmol/l	15	2	66.7
7	Omission de prescription de vitamine D aux patients pédiatriques (nourrissons pendant la 1ère année de vie : 400UI ; dès la 2ème année de vie : 600UI)	12	2	66.7
6	Prescription d'insuline et glycémie < 4 mmol/l	10	0	100
33	Administration d'une pénicilline alors qu'une allergie à la pénicilline est connue	9	2	33.3
46	Traitement par aminosides (gentamicine, tobramycine ou amikacine) et des taux résiduels supra-thérapeutiques	9	0	100
45	Administration d'un aminoside et d'une autre molécule ototoxique	9	1	100

1	Prescription d'un IPP et d'un AINS ou corticoïde sans facteur de risque de saignement GI (coagulopathie, ventilation mécanique > 48h)	9	2	33.3
9	Prescription d'une HNF ou HBPM et un taux de plaquettes < 50 G/L	8	2	100
25	Prescription de furosémide et hypokaliémie (XY mmol/l), hyponatrémie (XY mmol/l) ou hypovolémie/réduction de la volémie de XY%	6	0	66.7
18	Prescription de perfusion de chlorure de potassium excédant 40 mmol/l (ou 80 mmol/l, à déterminer selon le service) par voie périphérique	6	0	100

USI – Intervenant 2

	Règles	Criticité (1-25)	Pertinence (0-3)	Faisabilité (0-100)
33*	Administration d'une pénicilline alors qu'une allergie à la pénicilline est connue	25	3	33.3
9	Prescription d'une HNF ou HBPM et un taux de plaquettes < 50 G/L	20	3	100
109*	Prescription médicaments néphrotoxiques IV ≥ 3 jours	20	3	100
108*	Prescription ≥ 2 médicaments néphrotoxiques IV ou PO concomitants	20	3	100
110	Prescription d'un médicament substrat majeur du CYP3A4 et un inducteur ou inhibiteur puissant du CYP3A4	16	3	100
6	Prescription d'insuline et glycémie < 4 mmol/l	16	2	100
49	Dose de vancomycine non ajustée à la fonction rénale	16	3	66.7
72	Utilisation d'un opioïde > 48h sans ajout d'un laxatif	16	3	66.7
46	Traitement par aminosides et des taux résiduels supra-thérapeutiques	16	3	100
25	Prescription de furosémide et hypokaliémie (XY mmol/l), hyponatrémie (XY mmol/l) ou hypovolémie/réduction de la volémie de XY%	16	3	66.7
84	Prescription d'acide valproïque chez un enfant < 6 ans et/ou signes d'hépatotoxicité	12	3	66.7
66	Prescription ou utilisation de ≥ 2 AINS combinés	8	3	100
99	≥ 1 molécule anticholinergique et signes de toxicité anticholinergique (délirium, sédation prolongée, ...)	8	3	33.3
50	Prescription de vancomycine IV sur une période de < 60 minutes	6	2	66.7
16	Prescription de KCl IV et taux de potassium > 4.5 mmol/l	6	3	66.7
1	Prescription d'un IPP et d'un AINS ou corticoïde sans facteur de risque de saignement GI (coagulopathie, ventilation mécanique > 48h)	4	0	33.3
20	Prescription concomitante de sels de calcium en IV avec la digoxine	4	0	66.7
105	Prescription > 1 médicament sérotoninergique	4	3	100
101	≥ 1 médicament allongeant le QTc et QTc > 460 ms (ou > 500 ms, à déterminer)	4	3	66.7

45	Administration d'un aminoside et d'une autre molécule ototoxique	4	3	100
7	Omission de prescription de vitamine D aux patients pédiatriques	2	2	66.7
93	Prescription de salbutamol IV pour perfusion utilisant un mauvais dosage ou un mauvais débit de perfusion	NA	0	66.7
18	Prescription de perfusion de chlorure de potassium excédant 40 mmol/l (ou 80 mmol/l, à déterminer selon le service) par voie périphérique	NA	0	100
95	Prescription de codéine et facteur de risque de dépression respiratoire (syndrome d'apnée du sommeil, obésité, chirurgie ORL)	NA	0	33.3
77	Prescription de tramadol et facteur de risque de dépression respiratoire (syndrome d'apnée du sommeil, obésité, chirurgie ORL) et/ou début à des doses > 1mg/kg/dose (3-4x/jour)	NA	0	33.3

- * Top 3 des règles les plus pertinentes selon l'expert
- NA : non attribué

USI – Intervenant 3

	Règles	Criticité (1-25)	Pertinence (0-3)	Faisabilité (0-100)
6	Prescription d'insuline et glycémie < 4 mmol/l	16	3	100
9*	Prescription d'une HNF ou HBPM et un taux de plaquettes < 50 G/L	12	3	100
66	Prescription ou utilisation de ≥ 2 AINS combinés	12	3	100
108*	Prescription ≥ 2 médicaments néphrotoxiques IV ou PO concomitants	9	3	100
1	Prescription d'un IPP et d'un AINS ou corticoïde sans facteur de risque de saignement GI (coagulopathie, ventilation mécanique > 48h)	9	2	33.3
109	Prescription médicaments néphrotoxiques IV ≥ 3 jours	9	3	100
49	Dose de vancomycine non ajustée à la fonction rénale	9	3	66.7
50*	Prescription de vancomycine IV sur une période de < 60 minutes	9	3	66.7
110	Prescription d'un médicament substrat majeur du CYP3A4 et un inducteur ou inhibiteur puissant du CYP3A4	6	3	100
18	Prescription de perfusion de chlorure de potassium excédant 40 mmol/l (ou 80 mmol/l, à déterminer selon le service) par voie périphérique	6	2	100
93	Prescription de salbutamol IV pour perfusion utilisant un mauvais dosage ou un mauvais débit de perfusion	6	2	66.7
72	Utilisation d'un opioïde > 48h sans ajout d'un laxatif	6	2	66.7
101	≥ 1 médicament allongeant le QTc et QTc > 460 ms (ou > 500 ms, à déterminer)	4	2	66.7
7	Omission de prescription de vitamine D aux patients pédiatriques	4	2	66.7
84	Prescription d'acide valproïque chez un enfant < 6 ans et/ou signes d'hépatotoxicité	3	2	66.7
45	Administration d'un aminoside et d'une autre molécule ototoxique	NA	0	100

95	Prescription de codéine et facteur de risque de dépression respiratoire (syndrome d'apnée du sommeil, obésité, chirurgie ORL)	NA	0	33.3
77	Prescription de tramadol et facteur de risque de dépression respiratoire (syndrome d'apnée du sommeil, obésité, chirurgie ORL) et/ou début à des doses > 1mg/kg/dose (3-4x/jour)	NA	0	33.3
20	Prescription concomitante de sels de calcium en IV avec la digoxine	NA	0	66.7
46	Traitement par aminosides et des taux résiduels supra-thérapeutiques	NA	0	100
33	Administration d'une pénicilline alors qu'une allergie à la pénicilline est connue	NA	0	33.3
99	≥ 1 molécule anticholinergique et signes de toxicité anticholinergique (délirium, sédation prolongée, ...)	NA	0	33.3
105	Prescription > 1 médicament sérotoninergique	NA	0	100
25	Prescription de furosémide et hypokaliémie (XY mmol/l), hyponatrémie (XY mmol/l) ou hypovolémie/réduction de la volémie de XY%	NA	0	66.7
16	Prescription de KCl IV et taux de potassium > 4.5 mmol/l	NA	1	66.7

- * Top 3 des règles les plus pertinentes selon l'expert

- NA : non attribué

Annexe 8 : Informations sur l'iatrogénie médicamenteuse chez l'enfant récoltées de manière spontanée lors des entretiens

Pharmacologie (25 février 2021) :

a. Pharmacodynamique type d'effets indésirables :

- Dépression respiratoire
- Abaissement du seuil épileptogène
- Saignements
- Allongement du QT
- Troubles électrolytiques

b. Pharmacocinétique risque d'interactions fréquent:

- Azolés : interactions passant par le 3A4
- Rifampicine : inducteur du 3A4
- Antiépileptiques et le 2D6
- Macrolides et le 3A4
- Dexaméthasone

c. Opioïdes :

Codéine :

- La codéine ne devrait plus être prescrite chez les enfants < 12 ans

Tramadol :

- Règle sur les interactions avec le tramadol : interagit avec les antidépresseurs, le métoprolol et la rispéridone notamment

Hydromorphone :

- Règle à définir sur l'équivalence avec la morphine (5 : 1)

d. Autres idées :

- Règle sur l'oubli de la **dé-prescription** ou sur la **réévaluation de la prescription** : par exemple évaluation après un certain temps de la balance bénéfice/risque des AINS, IPP, opioïdes ou corticoïdes
- Interaction des **quinolones** et **tétracyclines** avec les cations divalents : antiacides à base de magnésium ou d'aluminium, comprimés de didanosine, sucralfate, médicaments à base de fer ou de zinc
- Règle sur la **duplication** des molécules sédatives (risque de dépression respiratoires) : BZD et opioïdes
- Règle sur l'oubli de la **dé-prescription** de la forme iv quand la forme orale est prescrite
- Règle sur la duplication de la prescription : 1 AINS avec la novalgine
- Règle sur la **tizanidine** : prescription de la tizanidine avec un opioïde
- Règle sur les anticholinergiques : notamment il y a eu une consultation pharmaco pour la scopolamine
- Règle sur les opioïdes et l'oubli de laxatifs
- **Paracétamol** et inducteur enzymatique ou alors paracétamol et enfant à jeun ou test hépatiques anormaux (dans ce cas on devrait diminuer la posologie)

Commentaire : le projet HUG Riskbase de calcul du risque d'effet indésirable pour chaque patient intégré à la feuille d'ordre 3 de Presco prendra en compte ces éléments hormis les troubles électrolytiques. A évaluer si ce projet sera également pertinent pour l'enfant. Détection des interactions entre médicaments est active dans PrescoPed pour le prescripteur. Règle éventuelle pour cas très à risque.

Pédiatrie générale (8 mars 2021):

Aminoglycosides / glycopeptides :

- Taux supra-thérapeutiques : tout taux devrait être réévalué peu importe le type de patient

Clexane :

- Enfant alité (lit strict, immobilisation) et âge pubère > 11 ans: ne pas oublier de mettre une anticoagulation en place (prophylaxie thromboembolique par Clexane)
- Échelle de puberté : classification de Tanner
- Alitement : indiqué dans certaines prescriptions

Phénytoïne :

- Filtre doit être mis en place (c'est rare donc souvent oublié)

Antibiotiques antianaérobies :

- Double prescription d'antibiotiques antianaérobies (p.ex. carbapénems et métronidazole)

Commentaire : projet Compass Kids pour prévention des résistances aux antibiotiques en cours de développement. Réévaluer si double prescription prise en compte par ce projet

Soins infirmiers QO (9 mars 2021) :

Rappel : Au DFEA, 10 à 14% des incidents sont en lien avec les médicaments : administration et prescription notamment

Différents EIG survenus :

- Choix de médicament inapproprié :

- Récemment : Corticoïdes (par exemple, incident survenu en MedA1 sur la confusion entre la **Dexaméthasone** et la **Mephamesone (forme sel base)**)
- Autre : **Facteurs de coagulation confusion Haemate et Haemoctin**
- Identitovigilance : erreur d'administration d'un médicament lorsque 2 patients ont le même prénom
- Prescriptions médicales faites par les anesthésistes : prescription papier avant et après la chirurgie → problème important surtout lors du changement d'unité
- Deux EIG sont survenus lors de la prescription faite par des consultants : prescription orale au médecin de l'unité et erreur de compréhension
- Ambulatoire : problème lors des prescriptions papiers
- EI survenus lors de prescription par des intérimaires en pédiatrie par manque de connaissances pédiatriques
- Au niveau du matériel : il y a eu des administrations de **Ventolin** alors que l'aérosol était vide
- Erreur dans les doubles doses : préparation des doubles doses chez les bébés et il est arrivé d'administrer 2 fois le médicament
- **Vaccin** : mauvaise reconstitution du vaccin, une seule partie du vaccin administré
- Cartographie des risques :
 - Focus sur les calculs non ajustés par rapport aux poids
 - Lieux de préparation des médicaments non adaptés
- Prescription des produits sanguins labiles (commande et non pas prescription)
- Prescription des stupéfiants (en lien avec les PCA)
- Mode de préparation des médicaments injectables dans DPI (PresCo perfusion, DPI onco sont attendus)
- Problèmes survenus lors des **transferts de patients** : divergence entre la prescription à la sortie des USI et la prescription à l'admission dans PresCo. **Réconciliation et continuité des soins**
- Médicaments adultes prescrits en pédiatrie **sans dose max** (dose selon poids)
- **Clexane** thérapeutique :
 - A donner 1 fois toutes les 12h et pas 1 fois toutes les 24h
 - EI survenu mais on ne l'a remarqué qu'un mois plus tard que l'infirmier donnait aux 24h et pas aux 12h
 - Il faudrait pouvoir matcher la fréquence prescrite avec la fréquence administrée
- Confusions lors de changements de nom de marque

Idées d'alertes possibles sur les thématiques :

- Fréquences de prescription et les planifications infirmières
- État des lieux sur les médicaments adultes prescrits en pédiatrie
- Sound-alike : confusion entre noms médicaments ou de substances actives
- Transition et continuité de soins entre interfaces aux HUG : réconciliation

Autre discussion : Comment trouver dans le dossier patient la mention « alité » ?

- Lit strict : c'est une prescription
- Alitement : est mentionné dans l'anamnèse

Commentaire : problèmes d'administration de médicaments ne peuvent être résolus par une règle Pharmacheck. A réévaluer lors d'activités cliniques sur site avec les soignants. Divers projets PrescoPed en cours pour sécuriser la prescription des PCA et des produits sanguins labiles. A réévaluer selon développement si apport de Pharmacheck utile.

Pneumologie (22 mars 2021):

- Les prescriptions en ambulatoire ont tendance à augmenter mais celles des patients hospitalisés à baisser
- Au niveau de la prescription ambulatoire, les prescriptions se font dans « ordonnance de sortie »
 - Questionnement sur comment pouvoir réaliser une carte de traitement
- Au niveau de la sortie d'un patient hospitalisé, il y a différentes façons de prescrire :
 - Via PresCo domicile
 - Via l'onglet « à la sortie »
 - Existe-t-il des bonnes pratiques de prescription ?

Mucoviscidose :

- Bonne connaissance des médicaments par les parents, ils vont donc surveiller ce qui va se passer à l'hôpital (souvent un traitement compliqué à gérer, parfois les infirmières s'y connaissent moins bien)
- Plusieurs intervenants sur patients mucoviscidose et plusieurs façons de prescrire les médicaments à la sortie. Polymédication
- Alerte sur les doublons :
 - Si on a des **macrolides** 3x/semaine pour leur action anti-inflammatoire (**azithromycine**), faire attention si introduction pour le traitement d'une autre pathologie lors de l'hospitalisation
 - Si on a des **aminosides** en IV, on ne devrait pas avoir le traitement également par nébulisation. Traitement au long cours, effets indésirables type ototoxicité souvent oublié
- Interactions médicamenteuses : **Modulateurs du CFTR** (thérapies assez nouvelles : Kalydeko, Orkambi dès 2 ans, Symbeke dès 12 ans, Trikafta prévu dès 6 ans)
 - Passe par le CYP 3A4 → Molécules susceptibles d'interagir : itraconazole (parfois le voriconazole est aussi donné comme antifongique) ; dompéridone ; esoméprazole
 - Attention aussi pour les substrats de la P-gP à marge thérapeutique étroite tels que la ciclosporine, l'évérolimus, le sirolimus et le tacrolimus (les patients avec mucoviscidose pouvant être transplantés. Greffe pulmonaire immunosuppression plus forte que pour greffe hépatique ou rénale)
 - Quel est l'impact clinique de ces interactions ?
- Réconciliation médicamenteuse importante pour ces patients : on a une trentaine de patients muco suivis aux HUG (Genève + Valais)

Commentaire : problème de prescription pour enfant ambulatoire (besoin de carte de traitement, nombreux traitements à retranscrire) -> feuille d'ordre 3 de PrescoPed en cours de déploiement devrait faciliter la prescription et l'harmoniser

Chirurgie (22 mars 2021):

Clexane :

- Personne à risque de thromboses des membres inférieurs : filles plâtrées (encore plus si sous contraceptif oral) ; personnes avec hémopathies ; mobilisation ou non ; opération pendant un certain nombre d'heures minimum

Plâtre :

- Il existe un ordre médical pour les plâtres : JP, CP (cruro-pédieux)

AINS : Kétorolac, Algifor, Aspirine à visée AAP

- Éviter d'avoir des AINS à double
- Interdire les AINS chez les < 6 mois (fréquemment prescrits après la sortie du bloc opératoire), risque d'hémorragie digestive
- Si AINS pendant > un certain temps, mettre en place un IPP

Héparine, Clexane :

- Inutilité de l'héparine dosée faiblement dosée, < 10 UI /kg/h
- CHEST : recommandations très claires sur les adaptations de doses

Tramadol :

- Interdit en dessous de 2 ans d'âge

Iso-G5 et Iso-G10 :

- Règle de suivi de la natrémie en fonction de l'âge gestationnel (> 3 mois et 6kg) : protocole de surveillance à mettre en place (hyperosmolarité -> risque extravasation)
- En chirurgie : il y a principalement une VVP (sauf pour les transplantés qui ont une VVC)

Commentaire : Prise en charge des extravasations -> protocole existant et score dans DPI. A réévaluer lors d'activités cliniques dans l'unité

USI soins intensifs (22 mars 2021):

I. Focus group (4 médecins) :

a. Type de patients les plus à risque :

- Post-transplantation hépatique (interactions médicamenteuses, inducteurs/inhibiteurs, tacrolimus, hépatotoxicité, ...)
- Patients avec insuffisance multi-organique : IH, sepsis, IRA (choix du médicament, ...) -> choix thérapeutique, adaptation doses
- Patients hémato-oncologie (interactions médicamenteuses, inducteurs/inhibiteurs, tacrolimus, myélotoxicité, chimiothérapie peu connue, ...)
- Patients en acido-cétose -> fluctuations électrolytes et glycémie
- < 3 mois ou > 17 ans (adaptation de la dose dans les âges extrêmes, risque mg/kg vs dose max adulte...)

b. Médicaments ou classe de médicaments les plus à risque :

- Néphrotoxiques
- Anticoagulants : héparines, AVK, antiplaquetaires (doubles traitements (AC et AAP), croiser le suivi de l'anti-Xa et les doses d'héparine)
- Allongement du QT (plusieurs médicaments allongeant le QT, patients polymédiqués et greffés, > 2-3 médicaments) -> choix du traitement le moins à risque
- Antiarythmiques : amiodarone, sotalol, digoxine (marge thérapeutique étroite, surdosages, confusion mg/kg, mg/m², dose PO / IV)
- Antibiotiques- anti-infectieux (toxicité rénale amphotericin B, inducteurs (rifampicine)/inhibiteurs (fluconazole), Bactrim et myélotoxicité)

c. Situations cliniques ou moment dans le parcours patient les plus à risque :

- Circuits extracorporels : ECMO, dialyse (adaptation des doses, fentanyl/morphine, choix du traitement le moins à risque de variabilité)
- Multidisciplinarité : greffés hépatique, patients oncologiques
- Réconciliation médicamenteuse entre USI et DPI lors de transition des soins (SAUP, bloc, étages), risque d'oubli de traitement chronique
- Nuits et weekend
- Situations urgentes / Réanimation (surdosage en réa, ordre oral)
- Changements des internes et des chefs de clinique (tous les 4 mois pour les internes)
- Arrêt d'amine sans compléter le relais (alerte si nouvelle prescription d'amine)
- Durée de traitement à réévaluer : antibiotiques et risque résistance, benzodiazépines/opiacés et risque sevrage, corticoïdes et risque suppression de l'axe hypothalamo-hypophysaire
- Médicaments à risque si bolus : levosimendan, dexmedetomidine

II. Idées d'alertes possibles :

- **Tacrolimus** et inducteur ou inhibiteur enzymatique
- Association de plusieurs médicaments responsables de l'allongement du QTc
- Avoir une alerte quand on dépasse les 5 jours puis les 10 jours de traitement avec : **opiacés / midazolam / agonistes alpha-2** (permettre d'être plus vigilants)
- **Morphine** et insuffisance rénale aiguë

- Système d'alerte quand > 2 médicaments **néphrotoxiques**
- Système d'alerte quand dose dépasse dose max adulte (tous les médicaments)
- Système d'alerte quand posologie doit être adaptée au poids idéal et non effectif
 - Patients obèses, patients dénutris, pour les > 50kg (différencier le surpoids du profil adulte)
 - Exemple de molécules : héparines
 - Choix de la formule pour calculer le poids ?
- Mauvaise dose de noradrénaline
- Durées des **antibiotiques** à réévaluer
- Durée de **corticoïdes** et suppression de l'axe HHS

Commentaire : durée de traitement des antibiotiques éventuellement pris en charge par projet Compass Kids. Mais déploiement pour USI ? Médicaments ne devant pas être administrés en bolus -> réévaluer utilité des bibliothèques médicaments (SmartPumps). Compatibilité entre médicaments -> réévaluer avec projet SIMAAP si attribution des médicaments par voie IV et possibilité de détection. Problèmes de transition des soins également à réévaluer dans le cadre de SIMAAP.

Néonatalogie (25 mars 2021):

III. Focus group (3 médecins) :

a. Type de patients les plus à risque :

- Prématurés extrêmes (< 28 semaines ou < 1000g)
- Patients ultra-malades (multitudes de médicaments pouvant interagir) & patients avec défaillance multi-organique et support respiratoire
- Patient avec insuffisance rénale
- Patients asphyxiques (en hypoxémie), gros sepsis et état de choc (organes fragilisés et notamment le rein qui ne fait pas bien son travail)

b. Médicaments ou classe de médicaments les plus à risque :

- Inotropes (DA, NA, vasopressine) :
 - NA et vasopressine ont des courtes demi-vies avec effets bolus (à risque)
 - Vasopressine utilisée très rarement qui est exceptionnellement prescrite (problématique de la prescription en UI/kg/min avec quadruple zéro)
- Dexmédétomidine : risques inconnus chez les prématurés
- Opioïdes (morphine, fentanyl) et risque de syndrome de sevrage
- Morphine : intoxication / globes urinaires et IR
- Toxicité particulière ou médicament rarement utilisé (marge thérapeutique étroite)
- Médicaments néphrotoxiques (antibiotiques, AINS et canal artériel)
- Paracétamol (antalgique, canal artériel)
- Propofol
- Amphotéricine B : confusion Ambisome et Fungizone
- Médicaments et poids :
 - Poids de naissance vs patients œdématisés (prise de poids) vs poids réel
 - Calcul des médicaments sur le poids réel / Apports selon le poids sec
 - Clinisoft donne l'opportunité de choisir un poids mais pas de le documenter
- Ibuprofène : diminution de la diurèse (néphrotoxicité en plus de vancomycine et gentamicine notamment)
- Lipides : passés trop vite (erreur de débit x 10)
- Insuline :
 - Imprégnation matériel de perfusion en plastique, délai d'action différent selon le pH (acidose métabolique), le délai du steady-state est plus long que celui du plus grand enfant
 - Risque d'hypoglycémie massive (< 2.5 mmol/l) ; les apports de glucose sont souvent négligés
 - Démarrage trop lent car croyance de besoins hyper faibles puis augmentation rapide par agacement puis dépassement de la cible thérapeutique
- Pompe sous-cutanée (accidents, hématomes)
- Vitamines : mauvaise quantification et mauvais suivi (sur/sous-dosage), multiplication des sources d'apport et pas d'outils pour calculer

c. Situations cliniques ou moment dans le parcours patient les plus à risque :

- Diurèse variable :
 - Oligurie : Canal artériel, AINS qui altèrent la diurèse, morphine et globe urinaire
 - Polyurie
 - Swap oligurie vers polyurie : modification rapide des taux
- Blocs en chambres :
 - Situations rares, inconfort de travail, charge mentale ++, conditions techniques complexes (pas accès rampes médicaments)
 - Les médicaments a priori inoffensifs peuvent poser problème dans ces situations, comme par exemple le glucose ; ne pas oublier les antibiotiques qui exposent à des risques également
 - Les véhicules (solvants/diluants) posent des problèmes (apports ajoutés) → vont impacter les apports hydroélectriques
 - Les erreurs de x10 pourraient arriver dans cette situation
- Situation urgence :
 - Salle de réa NN (multitâches, surveillances, équipement, monitoring, OM oraux)
 - Prise en charge arrêt CR, maladies graves (nouveau protocole intu contrario de procédures très spécifiques qui sont bien codifiées comme intubation)

Idées d'alertes possibles :

- a. **Dérivées du projet Néo-Check** : (en italique, réponse des néonatalogues)

- Enfant à J60, J90 ou J120 et pas de prescription à ce jour pour le vaccin DTPa-IPV/Hib
 - *Alerte comme rappel de vacciner = bonne idée*
- Cardiopathie canal-dépendante (p.ex. atrésie pulmonaire) + prescription ibuprofène et/ou indométacine et/ou paracétamol
 - *Utile pour les intensivistes notamment pour le paracétamol, souvent oublié*
- Apnée du prématuré et pas de prescription de caféine
 - *Pas un problème pour les médecins*
- Enfant prématuré, 35S PMA, caféine en cours
- NEC suspectée ou confirmée (stade I-III) + médicaments PO ou sonde
 - *Pas utile pour les médecins, c'est un réflexe et du pain quotidien*
- T4 libre < norme pour l'âge ou TSH veineuse > 20mUI/L et pas de prescription de lévothyroxine en cours
 - *Pas dosé systématiquement, problématique pas courante et non dosé en routine*
- Prescription de triméthoprimé – sulfaméthoxazole chez un nouveau-né
 - *Bonne idée, car le Bactrim a déjà été donné par le passé en Neonat*

b. Selon les néonatalogues :

- Néphrotoxicité à partir de 2 médicaments **néphrotoxiques** ou 1 médicament néphrotoxique et insuffisance rénale liée au CAP
- Mettre les doses de **paracétamol** pour traiter un CAP
- Règle par rapport au calcul de médicaments avec le poids de naissance
- Alerte si un Guthrie non effectué
- Réévaluation quotidienne de la durée et du type **d'antibiothérapie**
- Schémas dégressifs de l'**hydrocortisone (plan de sevrage)** : ligne qui saute dans le logiciel, on ne voit plus la ligne, personne ne pense à prescrire la suite
- **Ibuprofène** : liste des CI dans l'indication du CAP, oubli de vérifier les plaquettes

Commentaire : Problèmes de schémas automatisés (hydrocortisone), traçabilité du poids à réévaluer dans le cadre de SIMAAP. Situations à risque bloc en chambre ou salle d'accouchement non gérable par Pharmacheck.

Hépatogastro-entérologie (25 mars 2021):

Hépatologie :

- Prescription de **Nexium** surdosée
- Switch de l'IPP per os le plus rapidement possible
- Pour l'utilisation de **corticoïdes** > 1 semaine → il faudrait rajouter un IPP
- Dose erronée d'**antibiotiques** (sur- et sous-dosage) : piperacilline-tazobactam, vancomycine, méropénème ; pas d'erreur connue avec la téicoplanine
- Interaction entre les antibiotiques et les **antifongiques** : caspofungine et voriconazole utilisés
- Interactions également des antifongiques avec le **tacrolimus**
- Confusion entre le **valacyclovir** (Valtrex) et le **valganciclovir** (Valcyte) (il n'y a pas de raison que l'on donne les deux à un patient)
- Le ganciclovir pose lui moins de problèmes du fait de la standardisation des doses en seringues et poches prêtes à l'emploi
- Lors d'une insuffisance hépatocellulaire on donne le **ganciclovir** (pour le CMV) d'office dans le protocole
- Oubli du **Simulect** à J4 après la transplantation : ce n'est pas un EI très grave, par contre une alerte pour rappeler cela serait bénéfique

Gastrologie :

MICI : Biologiques

- On donne l'infliximab (**Remicade**) chez les enfants, pour les adolescents, il y a une convention pour les ados de débiter par l'**Inflectra** plutôt
- Ces deux molécules se donnent occasionnellement en hospitalisation (protocoles très bien surveillés) / Pour l'Hôpital de jour : existence de protocoles papiers avec données perfusions séquentielles
- En pratique utilisation de MabThera (rituximab) / IVIg / Entyvio (védolizumab) / Stelara (ustekinumab) (dose 1 IV puis SC), mais il n'y a pas eu de problème avec ces molécules ; idéalement il faudrait faire apparaître le débit (sécurisation ++, amélioration des modalités d'administration) → PresCo perfusion sera un immense atout
- Pour ces anti-TNF on fait des taux → Dose max adulte selon taux anti TNF dans le sang 15 ou 20 mg/kg, à voir si doses adultes max sont atteintes → alerte au moment de la prescription !

Autres idées :

- Prescription différentes → « Domicile » ou « A la sortie » : possiblement un travail à faire sur l'harmonisation des pratiques
- **Fer** : on donne le Venofer avant 12 ans et le Ferinject après 12 ans
- Le calcul du déficit en fer se fait encore à la main → peut-être un moyen informatique pourrait faciliter la prescription
- **Octréotide** (Sandostatine) : il faudrait une dose maximale ; les petits enfants peuvent avoir une dose par kilo plus grande que les plus grands enfants
- Nutrition parentérale : pour les APT à la carte, il y a parfois des oublis de prescription des **lipides** ; il serait intéressant de mettre un menu déroulant avec une alerte pour les choix de lipides
- **Amlodipine** : Pour le traitement de l'hypertension chez un patient sous inhibiteur calcineurine / Swispeddose : 0.06 à 0.3 mg/kg/dose et dose max/jour 10 mg à intégrer dans prescriptible !
- Alertes de compatibilités sur médicaments IV

Commentaire : Posologies de certains prescriptibles (amlodipine, dose max octreotide, Venofer et Ferinject (dose totale, débit, calcul déficit en fer), dose max adulte anti TNF à régler dans Presco. Programme prescription APT et alertes si absence de

lipides ? Problèmes administration AK monoclonaux à régler dans Presco perfusion. Alertes sur compatibilité médicaments non gérables avec Pharmacheck.

Oncohématologie (29 mars 2021):

- Utilisation de la **vincristine** et des antifongiques azolés → interactions avec risque de neuropathie périphérique
- Pour le, **voriconazole** arrêt 1 semaine avant la vincristine serait souhaitable / Souvent associée avec autres chimiothérapie pour leucémie lymphoblastique → cette situation devrait être prévenue
- Le **méthotrexate** doit être arrêté si association avec le Bactrim ou le Nexium → risque d'EI
- Les **stéroïdes** ne sont pas étiquetés comme de la chimiothérapie et il y a une méconnaissance des différences de puissance entre stéroïdes / Confusion entre médicament au niveau infirmier / Chaque protocole a un type de stéroïdes différents
- **Mephamesone** et erreur de doses / Il y a aussi des problèmes entre la forme sel et la forme base : protocole dose bien défini, ne peut pas être changé
- Stéroïdes : double prescription en principe non (prévention anaphylaxie, ...)
- Médicaments **néphrotoxiques** : Il y a eu dans le passé un problème avec l'Ambisome et le risque d'IRA → diminution de la charge néphrotoxique et suivi de la créatinine régulièrement
- Héparine et taux de thrombocytes **< 50 G/L** : lors d'une ponction lombaire, il faut minimum 50 G/L de plaquettes (protocole papier ou protocole cyto) → important d'avoir ce taux de plaquettes
- Si < 70 Hb : on fait une transfusion automatiquement → information manuelle donnée au médecin et à l'infirmière
- Pour la chimiothérapie intrathécale : risque de vincristine en intrathécale → beaucoup d'améliorations déjà effectuées à l'hôpital
- **Antibiotiques** : il y a des protocoles pour les aplasies fébriles avec piperacilline-tazobactam puis teicoplanine qui sont écrits et que l'on pourrait entrer dans le système pour être automatisés (si T°C > x -> ad protocole)
- On utilise également les antimicrobiens suivants : vancomycine, posaconazole, Ambisome → Jamais de **Fungizone** en MedA1 ! Il faudrait éventuellement supprimer le prescriptible dans PresCo
- Adaptation à la fonction rénale de **ciclosporine** et **tacrolimus** : selon le taux résiduel, on pourrait éventuellement proposer la dose suivante + adaptation la fonction rénale. Actuellement, on fait une adaptation avec une règle de 3. Si le patient est stable, le taux est fait 1x/semaine, sinon tous les 3 jours.
- Dose TDM de **chimiothérapie**
- **Oméprazole** : IA avec chimiothérapie : les gastro-entérologues mettent des doses énormes, risque d'inhibition de certains traitements, par exemple le posaconazole. Les alertes dans PresCo pour les interactions sont trop fréquentes, pas lues.
- Génotypage TMPT pour la **mercaptopurine** pour éviter aplasie, pour le **busulfan** on génotype le GST. Hôpital St. Jude est une référence pour l'oncohématologie en pédiatrie. Ils font de larges génotypages à tous leurs patients. Il y a un projet en cours avec cet hôpital.
- Base de données des chimiothérapies avec les effets indésirables à part → quand le nouveau programme sera là, la feuille d'informations sortira avec toutes les infos. Disponible pour règles et le pharmacien clinicien ?
- **Cisplatine** et **Lasix** (Sodium thiosulfate pour diminuer l'ototoxicité, marche très bien réduction de 60% EI)
- DPI ambulatoire pas pour Polionco qui prescrit à la main
- **Anti-vomitifs** et risque d'interactions avec chimiothérapies

Commentaire : Néphrotoxicité des médicaments et risque d'interactions à évaluer par Pharmacheck. DPI Onco en cours déploiement, revoir si données médicament intégrées dans le système utilisables pour Pharmacheck. Automatisation de certains protocoles à évaluer (aplasie fébrile). Revoir prescription en PoliOnco et risques.

Cardiologie 30 mars 2021:

- Médicaments **allongeant le QT** : Patient à risque lorsqu'il y a une hypokaliémie et 1 ou 2 médicaments qui allongent le QT. Le plus souvent il y a un QT long sur médicament mais pas de torsade de pointes. Attention si QT long congénital, on peut être très iatrogène.
- Pour le cardiologue, il faudrait classer dans cet ordre le risque de problème de QT → 1. QT long congénital 2. Troubles électrolytiques 3. Médicaments
- Documentation du QT : peu d'ECG spontanés sous amiodarone et ondansétron ; ECG de base surtout aux USI
- **Amiodarone** : antiarythmique avec le plus de problèmes. Parfois un problème en IV car possible décompensation cardiaque (inotrope négatif → cardioversion plutôt en per os pour éviter ce souci). Peu de patients sous amiodarone à long terme (risque d'hypothyroïdie). Le sotalol est utilisé chez les plus petits pour éviter ce souci.
- **Diurétiques** : IRA et troubles électrolytiques avec ces molécules. IR pré-rénale sur **furosémide** et **acide étacrinique**. Effet visualisé de ce dernier sur le patient même si son utilisation reste peu claire dans la littérature.
- **Amines** et problème sédation : cercle vicieux besoin de sédation (midazolam, propofol) et besoin d'amines (noradrénaline) → désescalade difficile. Problème bloc-USI.
- Pas de problème rencontré avec l'énalapril
- **Sildénafil** : toujours donné per os. En général, passe par une prescription des cardiologues. Il y a peu d'EI. Le souci serait plus en néonatalogie, revoir les indications du sildénafil (augmentation effet shunt).
- HTAP : utilisation des inhibiteurs phosphodiésterases, pas de réels soucis, rarement en hospitalisation
- Les néphrologues prennent en charge les antihypertenseurs chroniques PO
- Levosimendan (Simdax) : patients ne tolèrent pas son effet vasodilatateur (et sont déjà à la base peu stabilisés)
- Milrinone : certains patients en post CEC ne tolèrent pas non plus cette molécule
- **Antibiotiques** : les taux de vancomycine ne sont pas toujours pertinents. Il faudrait établir les types de taux que l'on fait selon le médicament (parfois taux résiduels, parfois des pics).

Commentaire : Médicaments et QT : réévaluer documentation du QT dans DPI si règle souhaitée avec Pharmacheck

Annexe 9 : Médicaments néphrotoxiques

Règle 108 : Prescription ≥ 2 médicaments néphrotoxiques IV ou PO concomitants

Antibiotiques :

- Amikacine
- Colistimethate
- Daptomycine
- Gentamicine
- Pentamidine
- Pipéracilline
- Pipéracilline/Tazobactam
- Polymyxine B
- Tobramycine
- Vancomycine

Antiviraux :

- Aciclovir
- Cidofovir
- Foscarnet
- Ganciclovir
- Ténofovir
- Valaciclovir
- Valganciclovir

Antifongiques :

- Amphotéricine B

AINS :

- Aspirine
- Célécoxib
- Ibuprofène
- Indométhacine

- Ketorolac
- Mesalazine (5-ASA)
- Sulfasalazine

Immunosuppresseurs :

- Ciclosporine
- Everolimus
- Méthotrexate
- Sirolimus
- Tacrolimus

IECA / Sartans :

- Captopril
- Enalaprilat
- Enalapril
- Lisinopril
- Losartan
- Valsartan

Cytotoxiques :

- Carboplatine
- Cisplatine
- Ifosfamide
- Mitomycine

Autres :

- Deferasirox
- Lithium
- Topiramate
- Zonisamide

Règle 109 : Prescription de médicaments néphrotoxiques IV ≥ 3 jours

Antibiotiques :

- Amikacine
- Gentamicine
- Tobramycine
- Vancomycine

Antiviraux :

- Aciclovir
- Ganciclovir

Antifongiques :

- Amphotéricine B