

Les erreurs de prescription et leurs conséquences

J.C. MERCIER¹, L. MORIN¹, L. PULL¹, X. BELLETTRE¹,
B. MILLET¹, F. ANGOULVANT¹, S. PROT-LABARTHE²

Points clefs

- La gestion des risques est essentielle à l'amélioration des soins.
- Les *erreurs médicamenteuses* occupent la première place des risques encourus à l'hôpital.
- Le *cheminement du médicament*, depuis son choix par le prescripteur jusqu'à son administration au patient, comporte 6 étapes qui peuvent toutes être sources d'erreur.
- Il peut s'agir d'erreurs d'*indication*, de *prescription* (posologie erronée ou voie d'administration non précisée), de *transcription*, de *dispensation* (médicament erroné ou médicament administré à un autre enfant), d'*administration* (voie orale au lieu de la voie intraveineuse) et de *surveillance* du traitement médicamenteux.
- Si les erreurs recensées en pédiatrie semblent aussi fréquentes que celles recensées en médecine adulte, elles comportent 3 fois plus de risques d'effets indésirables graves.
- Les risques d'effets indésirables médicamenteux sont d'autant plus importants chez l'enfant qu'un grand nombre de médicaments utilisés couramment n'a pas reçu d'AMM pédiatrique, que les présentations par voie veineuse sont généralement inadaptées à l'enfant obligeant à procéder à des calculs (règle

1. Service d'Accueil des Urgences pédiatriques, Hôpital Robert Debré, Paris.

2. Pharmacie, Hôpital Robert Debré, Paris.

Correspondance : Pr Jean-Christophe Mercier, SAU pédiatrique, Hôpital Robert-Debré, 48, boulevard Sérurier, 75019 Paris. Tél. : 01 40 03 21 86. Fax : 01 40 03 47 85.

E-mail : jean-christophe.mercier@rdb.aphp.fr

de 3), à des arrondis, à réaliser des dilutions et à utiliser de petits volumes qui posent problème en fonction des espaces morts des systèmes de perfusion utilisée (longueur, section des tubulures).

- Certains médicaments utilisés chez l'enfant ont un *index thérapeutique étroit* (par exemple : insuline, quinine, digitaliques, anti-arythmiques) et sont dangereux à utiliser sans d'infinies précautions (double prescription, réalisation contrôlée par 2 infirmières) qui peuvent justifier d'un passage en Unité de Surveillance Continue ou Réanimation.
- En pédiatrie, 3 types de services *sont à risques* : les *services d'urgences*, de *réanimation* et de *néonatalogie*, parce que prescrire et réaliser une perfusion ou une administration médicamenteuse intraveineuse nécessitent un environnement sans stress.
- La perfusion de *solutés hydro-électrolytiques* pose également problème dans la mesure où les solutés usuellement utilisés sont *généralement hypotoniques* et peuvent être responsables d'hyponatrémie modérée voire sévère en cas de syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique (SIADH) avec de redoutables conséquences neurologiques.
- La prescription *médicale informatisée*, la généralisation de *protocoles de soins* et la présence de *pharmaciens* habitués aux formes galéniques et aux incompatibilités médicamenteuses diminuent significativement la fréquence des erreurs médicamenteuses, sinon de leurs effets indésirables qui ne sont pas toujours prévisibles.

Resté longtemps confidentiel, le problème des erreurs médicales notamment médicamenteuses et de leur prévention est devenu un sujet d'actualité. 2 raisons expliquent ce revirement relativement récent : a) l'amélioration de la sécurité des malades et b) les surcoûts hospitaliers engendrés par ces erreurs pourtant évitables. En 1999, une publication de l'Institute of Medicine intitulée « *To Err Is Human* » jetait « un pavé dans la mare » en dénonçant qu'entre 44 000 et 98 000 décès étaient liés chaque année aux erreurs médicales dans les hôpitaux des États-Unis (1). Immédiatement, cette publication suscitait de nombreuses réactions et commentaires qui minimisaient les chiffres avancés mais reconnaissaient la réalité du problème (2). Les erreurs médicales peuvent être de plusieurs types, schématiquement diagnostiques, thérapeutiques, prophylactiques et autres (Tableau 1).

Les erreurs médicamenteuses représentent la principale cause des erreurs médicales (3), et la négligence joue une part importante dans la genèse de ces erreurs (4). Le cheminement du médicament, depuis sa prescription jusqu'à son administration au patient, est généralement décrit en 6 étapes qui peuvent toutes comporter des erreurs. Il peut s'agir d'erreurs d'indication, de prescription (par le médecin), de transcription (par l'infirmière ou le pharmacien), de dispensation (médicament donné à un autre malade ou erreur de médicament) ou d'administration (voie intraveineuse au lieu de la voie orale). S'y ajoutent les défauts de surveillance du traitement médicamenteux. Toutes ces erreurs devraient pouvoir être évitées, mais ce sont les erreurs de prescription qui sont

- 2) Les médicaments à haut risque administrés par voie veineuse.
- 3) Les erreurs de prescription et de réalisation des perfusions iv chez l'enfant.
- 4) Le type de soluté perfusé et le risque d'hyponatrémie et ses conséquences neurologiques.

1. Les erreurs médicamenteuses et leurs effets indésirables identifiés chez l'enfant

L'importance des erreurs médicamenteuses et de leurs effets indésirables mise en évidence pour la première fois en médecine d'adulte au Brigham and Women's Hospital était confirmée chez l'enfant par une enquête similaire menée au Children's Hospital à Boston, MA (6). Cette étude était menée sur les 2 sites voisins, dans les unités de réanimation pédiatrique médicale et chirurgicale et dans l'unité d'hospitalisation de courte durée au Children's et dans tous les services pédiatriques du Brigham's. Sur 10 778 prescriptions médicales revues (soit 962 pour 100 admissions), il était identifié 616 (5,7 %) erreurs médicamenteuses (soit 55 % admissions), dont 115 (1,1 %) effets indésirables potentiels (soit 10 % admissions) et 26 (0,24 %) effets indésirables sérieux (soit 2,3 % par admissions). Parmi ceux-ci, 5 (19 %) auraient pu être prévenus (Tableau 2). Par comparaison aux données de l'enquête adulte précédente, il apparaissait que si les erreurs médicamenteuses étaient aussi fréquentes en pédiatrie (5,7 % vs 5,3 %), les effets indésirables potentiels étaient 3 fois plus fréquents (1,1 % vs 0,35 %, $P < 0,001$). Plusieurs explications étaient avancées dont la vulnérabilité des jeunes enfants en particulier des nouveau-nés, l'évolutivité rapide du poids à cet âge et surtout l'inadéquation des médicaments développés pour l'adulte et utilisés par extension chez l'enfant sans études spécifiques. Le mécanisme des erreurs médicamenteuses était plus spécifiquement analysé dans un article publié à part (7). La plupart des erreurs survenaient au stade de la prescription (74 %) et comportaient des erreurs de posologie (28 %), de voies d'administration (18 %) ou de fréquence d'administration (9 %). 3 interventions étaient jugées pouvoir prévenir ces erreurs les plus fréquentes et potentiellement les plus dangereuses : 1) une prescription informatisée et encadrée par des systèmes de support à la décision ; 2) la présence de pharmaciens basés dans les services cliniques ; et 3) l'amélioration de la communication entre médecins, infirmières et pharmaciens. Ce que confortait l'*American Academy of Pediatrics* en insistant sur l'importance d'améliorer l'organisation hospitalière, l'encadrement du prescripteur par un pharmacien, et l'établissement de procédures infirmières claires (8).

Ce phénomène est mondial, comme en attestent la multiplication d'études similaires menées au Royaume-Uni, au Canada, en France et récemment en Argentine. Au Royal Hospital for Sick Children à Glasgow, Scotland et dans l'hôpital voisin, une revue rétrospective a déterminé l'incidence des erreurs médicamenteuses qui étaient signalées de façon prospective sur une fiche standard de

Tableau 2 – Types d’erreurs médicamenteuses et d’effets indésirables chez l’enfant (6)

Variable	Erreurs médicamenteuses (n = 616)	Effets indésirables potentiels (n = 115)
Type d’erreur		
– Posologie	175 (28 %)	44 (64 %)
– Fréquence	58 (9,4 %)	23 (20 %)
– Voie	109 (18 %)	16 (14 %)
– Transcription administration médicament	85 (14 %)	9 (7,8 %)
– Médicament erroné	8 (1,3 %)	6 (5,2 %)
– Patient erroné	1 (0,16 %)	1 (0,86 %)
– Allergie connue	8 (1,3 %)	5 (4,3 %)
– Lisibilité prescription	14 (2,3 %)	2 (1,7 %)
– Poids manquant ou faux	23 (3,7 %)	1 (0,86 %)
– Pas de date ou mauvaise date	74 (12 %)	0 (0 %)
– Autre	61 (9,9 %)	8 (7 %)
Étape de l’erreur		
– Prescription médicale	454 (74 %)	91 (79 %)
– Transcription prescription	62 (10 %)	13 (11 %)
– Administration par l’infirmière	78 (13 %)	5 (4,3 %)
– Délivrance par pharmacie	6 (0,97 %)	4 (3,5 %)
– Surveillance de l’enfant	4 (0,65 %)	0 (0 %)
– Donnée manquante	12 (1,9 %)	3 (2,6 %)
Catégorie de médicament		
– Anti-infectieux	120 (20 %)	32 (26 %)
– Analgésiques et sédatifs	101 (16 %)	19 (17 %)
– Perfusions et électrolytes	162 (26 %)	17 (15 %)
– Bronchodilatateurs	44 (7,1 %)	11 (9,6 %)
– Autres	166 (27 %)	36 (31 %)
– Données manquantes	23 (3,7 %)	0 (0 %)
Voie d’administration		
– Intraveineuse	337 (55 %)	62 (54 %)
– Orale	126 (21 %)	25 (22 %)
– Inhalation	46 (7,5 %)	14 (12 %)
– Autres	82 (13 %)	14 (12 %)
– Données manquantes	25 (4,1 %)	0 (0 %)
Stratégie de prévention potentielle		
– Pharmacien basé dans le service	587 (95 %)	108 (94 %)
– Prescription informatisée et encadrée	419 (68 %)	107 (93 %)
– Base de données des médicaments administrés	110 (18 %)	0 (0 %)

recueil d’erreurs médicamenteuses (9). 195 erreurs étaient identifiées en 5 ans, soit 1 pour 662 admissions. Le plus grand nombre d’erreurs étaient identifiées en néonatalogie. Les infirmières étaient responsables de la majorité (59 %) des erreurs et 56 % de celles-ci concernaient une administration veineuse. Tandis qu’une politique de double vérification était introduite dans l’établissement, il

était reconnu qu'un système moins punitif de signalement des erreurs avait augmenté le nombre de ces erreurs signalées. Il était aussi mentionné que 48 % de ces erreurs n'avaient pas été signalées aux parents. Depuis, de multiples publications ont analysé et surtout sensibilisé les médecins du NHS (10) et les résidents à mieux prescrire (11). En particulier, l'emploi rapide de calechettes favorise les erreurs de posologie d'un facteur 10 lié à la mauvaise position de la virgule (ou du point dans le système anglo-saxon) (12).

Dans notre propre hôpital, une étude prospective était conduite dans 4 services de réanimation pédiatrique, de néonatalogie, de pédiatrie spécialisée (néphrologie) et de pédiatrie générale entre 2002 et 2003 (13). Sur 1 719 médicaments administrés par 485 infirmières à 336 enfants, 538 erreurs d'administration étaient identifiées, impliquant des retards (36%), d'erreurs de voie d'administration (19 %), de posologie (15 %) ou de présentations (8 %). Les médicaments administrés par voie veineuse étaient significativement associés à moins d'erreurs (RR = 0,28 ; IC 95 % = 0,16-0,49) que les autres. Les erreurs étaient significativement plus élevées pour les médicaments cardiovasculaires (RR = 3,38 ; IC 95 % = 1,24-9,27), les médicaments du système nerveux (RR = 2,65 ; IC 95 % = 1,06-6,59), les préparations en pharmacie (RR = 1,66 ; IC 95 % = 1,10-2,51) par rapport aux autres médicaments, et les administrations effectuées par une infirmière intérimaire ou une élève infirmière (RR = 1,22 ; IC 95 % = 1,01-1,48) par rapport à une infirmière confirmée (Tableau 3). 10 recommandations étaient données pour prévenir les erreurs d'administration médicamenteuse, en citant "the rule of 5 rights: Nurses must give the right drug to the right patient in the right dose by the right route at the right time" (12).

Tableau 3 – Nombre d'erreurs observées sur 1 719 administrations médicamenteuses réalisées par 538 infirmières à 336 enfants hospitalisés dans 4 services d'hospitalisation entre avril 2002 et mars 2003 à Robert Debré (13)

	Total	(%)
Nombre d'erreurs	538	(31,3)
– Erreurs d'administration autres que des erreurs d'horaires	352	(20,5)
– Erreurs d'horaires	186	(10,8)
Nombre d'opportunités avec au moins une erreur	467	(27,2)
– Au moins une erreur excluant les erreurs d'horaires	302	(17,6)
– Erreurs d'horaires seulement	165	(9,6)
Gravité des erreurs		
– Absence de correction nécessaire	144	(8,4)
– Action corrective mineure	240	(13,9)
– Investigations nécessaires ou extra-surveillance	20	(1,1)
– Modification majeure de traitement	63	(3,6)
– Erreur potentiellement létale	0	(0,0)

En France, une enquête multicentrique prospective à partir de l'analyse des dossiers médicaux et infirmiers par un observateur sur une période de 2 mois dans 9 centres de pédiatrie universitaires non informés de l'étude (pédiatrie générale, urgences pédiatriques, soins intensifs) identifiait 75 erreurs médicamenteuses (15). 21 concernaient des erreurs de prescription et 45 étaient des erreurs d'administration. 14 erreurs ont pu être rattrapées, mais 10 erreurs ont entraîné des conséquences médicales notables (prolongation de l'hospitalisation 4 cas, manifestations secondaires 6 cas). Dans 39 cas, un facteur contributif a pu être identifié. Pour les erreurs de prescription, il s'agissait du non-respect des protocoles 11 fois, d'un manque de connaissance du médecin prescripteur 3 fois et d'un défaut de communication 3 fois. Pour les erreurs d'administration, il s'agissait d'un personnel infirmier surchargé de travail ou inexpérimenté 8 fois, d'une mauvaise lisibilité de la prescription 6 fois, de problèmes d'organisation 6 fois, d'une confusion de molécules 2 fois. Des faits récents fortement médiatisés montrent que ces erreurs sont souvent le résultat d'une chaîne de dysfonctionnements mineurs qui peuvent avoir des conséquences majeures.

Récemment, la prévalence des erreurs de prescriptions médicamenteuses et l'impact des interventions destinées à réduire les erreurs médicamenteuses étaient publiés à l'Hôpital Italien de Buenos Aires, Argentine (16). Un total de 590 prescriptions et de 1 174 administrations médicamenteuses chez 95 enfants était évalué au cours de la première phase de l'étude en 2002, et de 1 144 prescriptions et de 1 588 administrations médicamenteuses chez 92 enfants au cours de la deuxième phase de l'étude en 2004, après un changement de culture moins punitive et plus explicative vis-à-vis des erreurs médicamenteuses. La prévalence des erreurs médicamenteuses était de 7,3 % (199/2 732) contre 11,4 % (201/1 764) au cours de la première phase, soit une réduction absolue de - 4,1 %. Là encore, étaient listées en annexe de l'article toutes les étapes prises visant à réduire les erreurs médicamenteuses et de perfusion.

2. Les médicaments à haut risque chez l'enfant

Les médicaments fréquemment impliqués dans les erreurs médicamenteuses chez les enfants sont donnés Tableau 4. Certains médicaments administrés par voie veineuse dans l'urgence et ayant un index thérapeutique étroit sont à « haut risque », pourtant les publications d'accidents sont finalement assez rares et probablement sous-estimés. Il s'agit des médicaments cardiovasculaires (catécholamines [cf. modalités de prescription en Annexe], digitaliques, anti-arythmiques), des anesthésiques, des antalgiques tels que la morphine ou des sédatifs, de certains anticonvulsivants, des anticoagulants, de l'insuline et de la quinine.

Les catécholamines (dopamine ou dobutamine, adrénaline ou noradrénaline) sont fréquemment utilisées pour leurs propriétés inotropes positives et vasopressives

Tableau 4 – Erreurs médicamenteuses fréquemment rapportées chez l'enfant (10)

Type d'erreur	Médicaments ou famille de médicaments
Erreur de posologie	Adrénaline Aminophylline Captopril Cyclosporine Diamorphine Digoxine Gentamicine Héparine Milrinone Morphine Nitroprussiate Paracétamol Phénytoïne Sédatifs Salbutamol Sédatifs Tacrolimus
Formulation inappropriée	Insuline Acétyl de Lysine
Voie d'administration erronée	Gouttes ORL Vincristine
Médicament erroné	Anesthésique Héparine Oxyde nitreux
Dosage erroné	Sulfate de Magnésie

au cours des états de choc cardiogéniques, septiques ou vasoplégiques. Leur durée d'action ultracourte (quelques minutes) oblige à utiliser une perfusion continue et des pompes maintenant informatisées. Néanmoins, l'utilisation de pompes « pulsatiles » peuvent s'accompagner de fluctuations hémodynamiques gênantes (variations tensionnelles) (17), faisant privilégier l'utilisation de pousse-seringues de débit plus stable. Malgré la vigilance des cliniciens, des anomalies inexplicables peuvent encore survenir chez des patients stables au cours de la perfusion continue de catécholamines, quand en particulier de faibles débits (~ 1 ml/h) sont utilisés chez le petit enfant afin d'éviter une surcharge hypovolémique ou de privilégier la nutrition parentérale. Ainsi, un positionnement vertical de la tubulure peut aboutir par siphonage gravitationnel à l'injection immédiate de 2,3 ml (> 2 h de perfusion réglée à 1 ml/h) suivie par 105 minutes de non-perfusion du médicament vaso-actif (18). Ce qui est important dans la précision n'est pas le faible débit lui-même, mais la vitesse du piston qui pousse la seringue. Trop souvent, de larges seringues (50-60 ml) sont utilisées avec de faibles débits. Ainsi, un débit d'1 ml/h avec une seringue de 60 ml oblige à une faible vitesse de déplacement du piston (~ 1 mm/h) tandis qu'avec une seringue de 10 ml la vitesse de déplacement est de 5 mm/h, ce qui non seulement aug-

mente la précision du système, mais aussi diminue le temps d'alarme d'occlusion (robinet à 3 voies fermé par inadvertance) et surtout réduit le bolus de catécholamine délivré à la réouverture du robinet à 3 voies (19). L'utilisation de petites seringues oblige nécessairement à des changements plus fréquents, mais un changement par équipe infirmière ne doit pas être insurmontable. Plusieurs techniques de changement de seringues de catécholamines ont été comparées, mais le changement rapide de pompe est aussi efficace que celui de double-perfusion, à la condition que la tubulure ait été complètement purgée et une nouvelle pompe utilisée avec les mêmes réglages (20,21). Néanmoins, des surdosages en catécholamines, souvent du fait d'erreurs de prescription d'un facteur 10 voire 100, surviennent encore avec pour conséquences un trouble du rythme ventriculaire (22), une hypokaliémie associée à une rhabdomyolyse (23).

D'autres effets indésirables à type d'hypotension, de bradycardie ou de bloc auriculo-ventriculaire ont été rapportés avec l'utilisation d'amiodarone (Cordarone®) par voie intraveineuse (24), dont la posologie optimale est de 5 mg/kg en 60 minutes de dose de charge suivie d'une perfusion continue de 0,5-1,0 mg/kg/h (~ 5-15 µg/kg/min). Autre problématique fréquemment rencontrée par les pédiatres du SMUR, faut-il intuber préventivement ou non les nouveau-nés transportés sous perfusion de prostaglandine E₁ (Prostine VR®) pour une cardiopathie ductodépendante ? Une intubation élective avant transport augmente significativement le risque de complications pendant le transport, plaidant en faveur d'un transport non intubé malgré le risque d'apnées liées à une posologie > 0,05 µg/kg/min (25).

Les risques d'intoxication grave liée à l'administration intraveineuse de quinine ont été rapportés il y a quelques années par notre groupe (26). 4 sur 5 enfants ont présenté des convulsions récidivantes et le 5^e s'est plaint de maux de tête, de bourdonnements d'oreilles et d'anomalies de la vision (« cinchonisme »). 4 enfants ont présenté une hypotension artérielle sévère suivie d'un arrêt cardiaque lié à un blocage de l'influx sodique transmembranaire. L'intoxication à la quinine doit être rapidement traitée par le diazepam *iv*, la réactivation du canal sodique rapide par une perfusion de bicarbonate ou de lactate semi- ou molaire tandis que la contractilité cardiaque est soutenue par une perfusion d'adrénaline. La prévention de ces accidents graves est essentielle, en n'utilisant qu'une seule présentation au lieu de 3 dans le passé (di-chlorhydrate de quinine PCH 1A = 10ml = 300 mg de quinine et 245 mg de quinine base), en respectant strictement la posologie (24 mg/kg/24 h en 3 perfusions de 8 mg/kg de quinine base dilués dans du glucosé à 5 % et perfusés en 4 heures), et en assurant une double vérification tant médicale de la prescription qu'infirmière de sa réalisation. Les erreurs de doses entre sels de quinine et quinine base sont fréquentes : seul le conditionnement externe du di-chlorhydrate de quinine PCH donne une équivalence de dose entre l'expression de la posologie en base et en di-chlorhydrate.

La morphine par voie veineuse est maintenant couramment utilisée dans les services d'urgences pédiatriques pour traiter la douleur aiguë sévère, notamment dans sa forme de « *patient-controlled analgesia* » (PCA) qui est très efficace pour

contrôler la douleur aiguë (en particulier les crises vaso-occlusives chez l'enfant drépanocytaire) et minimiser les effets indésirables notamment la dépression respiratoire. Un audit de la morphine PCA administrée sous le contrôle des centres de traitement de la douleur du Royaume-Uni montrait son excellente tolérance à la condition d'un protocole précis des doses de charge, de titration et d'entretien de morphine et de l'utilisation de pompes dédiées à cet usage (27). 46 incidents cliniques sérieux étaient recensés dont un seul arrêt cardiaque et 28 dépressions respiratoires toutes réversibles par naloxone pour 10 726 perfusions PCA sur une période de 17 mois.

3. Les erreurs de prescription et de réalisation des perfusions intraveineuses chez l'enfant

Comme pour tout médicament, les erreurs de prescription et de réalisation des perfusions intraveineuses sont fréquentes. Un travail de l'Université du Maryland publié sous forme de résumés d'un symposium comparait l'efficacité et la sécurité d'un système informatisé à la prescription manuelle pour détecter les erreurs de prescription médicale (28) et de réalisation par les infirmières des perfusions intraveineuses (29). Si le système informatisé de prescription des perfusions réduisait significativement les erreurs de calcul ou de concentration, ce système facilitait les réglages de la pompe à perfusion mais il ne réduisait pas la capacité des infirmières à détecter les erreurs d'administration médicamenteuse. Un autre travail réalisé dans les unités de réanimation pédiatrique médicale et chirurgicale de Johns Hopkins montrait que l'introduction d'un système de prescription en ligne des perfusions intraveineuses réduisait de 83 % les erreurs réalisées manuellement, notamment les erreurs de décimales, de posologies ou de mesures incorrectes (30).

Une évaluation systématique des erreurs survenant au cours de la préparation des perfusions intraveineuses a été réalisée à The Hospital for Sick Children de Toronto au Canada (31). Il s'agissait d'une étude observationnelle directe dans un environnement non clinique impliquant tous les professionnels de santé (médecins, infirmières, pharmaciens et techniciens de pharmacie). Les participants ont réalisé 1 180 calculs de volumes de médicaments, 1 180 calculs arrondis de posologie, et 1 767 mesures de volumes de seringues, puis ils ont préparé 464 perfusions de morphine. Des erreurs étaient détectées dans 58 (4,9 % ; IC 95 % 3,7 %-6,2 %) calculs de volumes de médicaments, 30 (2,5 % ; IC 95 % 1,6 %-3,4 %) calculs arrondis de posologie et 29 (1,6 % ; IC 95 % 1,1 %-2,2 %) mesures de volumes. 7 erreurs (1,6 % ; IC 95 % 0,4 %-2,7 %) étaient trouvées dans la dilution de médicaments. Parmi les 464 préparations de morphine à perfuser, 161 (34,7 % ; IC 95 % 30,4 %-39 %) contenaient des erreurs. L'utilisation d'une caleulette réduisait les erreurs dans les calculs de doses/volumes. 4 facteurs étaient significativement associés à la survenue d'erreurs de concentration : la réalisation de moins de prescriptions dans la semaine précé-

dente, l'utilisation de solutés plus concentrés et la préparation de faibles volumes, mais surtout un sommeil réduit la nuit d'avant. L'éditorial qui accompagnait cette étude insistait sur 3 principes : a) les erreurs sont inévitables ; b) des systèmes doivent être mis en place pour réduire la possibilité d'erreurs et ; c) des systèmes doivent être imaginés pour détecter les erreurs et les corriger avant qu'elles n'entraînent des conséquences catastrophiques (32). Il était suggéré que la standardisation de concentrations adaptées à l'enfant de médicaments tels que la morphine permettait de simplifier les calculs effectués mentalement.

Il semble important de s'arrêter un instant sur des problèmes pratiques triviaux en matière de perfusion et d'administration de médicaments par voie intra-veineuse, à savoir un rapport optimal entre volumes injectés, sites d'injection médicamenteuse, espaces morts des tubulures et des cathéters, et débits de perfusions relatifs entre la perfusion continue des solutés hydro-électrolytiques et celle discontinue des médicaments administrés par voie *iv*. 2 publications assez anciennes mais remarquables méritent d'être attentivement relues (33, 34). Prenons l'exemple d'une réanimation cardio-pulmonaire chez un nourrisson de 5 kg où il convient administrer rapidement 10 µg/kg d'adrénaline *iv*. Parce que l'on ne dispose pas malheureusement en France de seringues d'adrénaline prédiluéées prêtes à l'emploi, l'infirmière doit diluer en urgence 1 ml de l'ampoule d'1mg d'adrénaline dans une seringue de 10 ml puis aspirer 9 ml de sérum physiologique pour obtenir une concentration d'1 ml = 0,1mg afin d'administrer à l'enfant 0,5 ml = 50 µg. Si l'espace mort d'un cathéter court de 22G (bleu) est de 0,2 ml, celui d'un prolongateur de 30 cm de section pédiatrique (1 mm) de 0,3 ml et celui d'un robinet à 3 voies de 0,5 ml, il faut rincer la voie veineuse par 3 ml de sérum physiologique (3 fois l'espace mort) pour que l'adrénaline soit effectivement administrée à l'enfant. Si au contraire, elle prélève avec une seringue à tuberculine d'1 ml 0,1 ml = 0,1 mg d'adrénaline puis 0,9 ml de sérum physiologique pour injecter un volume de 0,5 ml, elle risque d'administrer à l'enfant 2,5 fois la dose souhaitée en raison de la quantité d'adrénaline contenue dans l'embout de la seringue et qui est insuffisamment diluée. Le tableau 5 donne la précision des seringues utilisées communément en France.

Maintenant, s'il s'agit de lui administrer une posologie de 5 mg/kg de gentamicine en une perfusion journalière unique de 30 minutes, il faut diluer l'ampoule de 2 ml = 40 mg dans 8 ml de sérum physiologique, puis injecter 6 ml (24 mg) dans une seringue de 50 ml complétée à 30 ml avec du sérum physiologique perfusée à 60 ml/h via une tubulure d'une longueur d'1 m de section pédiatrique (espace mort = 1 ml) connectée au même montage que précédemment (robinet à 3 voies + prolongateur court de 30 cm connectés au cathéter court) pour qu'au moins ~ 90 % de la posologie soit effectivement délivrée à l'enfant. Si, au contraire, elle prélève 1,25 ml de l'ampoule de gentamicine et qu'elle ajoute 1,75 ml de sérum physiologique perfusés à 6 ml/h, 1/3 de la posologie seulement est administré au nourrisson. De plus, si la mauvaise ampoule de gentamicine est dispensée (80 mg/2 ml ou 10 mg/1 ml), une erreur de facteur 4 peut s'ajouter.

Tableau 5 – Normes ISO concernant les seringues médicales (52)

Capacité nominale (ml)	Graduation (ml)	Tolérance (%)	Espace mort (ml)
1	0,05 ou 0,01	± 5	0,07
2	0,2 ou 0,1	± 5	0,07
5	0,5	± 4	0,07
10	1	± 4	0,10
20	2	± 4	0,15
30	2	± 4	0,17
60	5	± 4	0,20

NB : Le volume prélevé avec une seringue de 2 ml est de $2,09 \pm 0,20$ ml et injecté de $2,05 \pm 0,20$ ml. Mais avec une seringue de 20 ml, il est de $2,32 \pm 0,11$ ml et injecté de $2,21 \pm 0,10$ ml (tolérance ~ 10 %).

De ce qui précède, il est clair que l'utilisation de tubulures, de rampes de robinets et de cathéters de type adulte (disponibles dans les SAU adultes ou mixtes) doit être proscrite chez le petit enfant, car elle ne permet pas une administration fiable des médicaments par voie veineuse ce qui pourrait expliquer des échecs thérapeutiques. De même, l'utilisation de pousse-seringues électriques comporte d'autres risques d'erreur, notamment de sous-dosage quand l'alarme de fin de perfusion retentit alors qu'il reste encore quelques ml dans la seringue où a été dilué le médicament.

Lorsqu'il s'agit d'administration chez l'enfant de médicament contenant 2 principes actifs associés, le risque d'erreur est augmenté. Un cas d'administration de ticarcilline + acide clavulanique chez un nouveau-né prématuré en utilisant la posologie en mg de la ticarcilline, mais en appliquant la dilution à l'administration de cette dose en acide clavulanique a entraîné un surdosage (erreur de facteur 15) (35). L'administration de sulfaméthoxazole + triméthoprime chez l'enfant peut également être source d'erreur, d'autant que les références anglo-saxonnes expriment la posologie en triméthoprime alors que les références françaises sont en sulfaméthoxazole. Même si la notion d'ordre de grandeur est difficile à garder lorsqu'on calcule les doses en mg/kg ou mg/m², il est toujours important de garder en tête la posologie adulte : l'administration/dispensation de plus d'un flacon de ticarcilline + acide clavulanique par dose chez un nouveau-né doit attirer l'attention de l'infirmière/pharmacien. De même la posologie adulte doit être connue du prescripteur pour éviter de prescrire à un adolescent ou un grand enfant de 50 kg une dose supérieure à une posologie adulte maximale par prise.

4. Perfusion de solutés hypotoniques et risques d'hyponatrémie

Il est remarquable que les principes de perfusion intraveineuse notamment les volumes hydriques de maintenance et les quantités d'électrolytes nécessaires qui s'appliquent encore aujourd'hui aient été déterminés empiriquement chez l'enfant par Malcolm A. Holliday and William E. Segard, il y a plus de 50 ans (36). Pour les poids de 0 à 10 kg, les besoins caloriques étaient estimés à 100 Kcal/kg/j, pour les poids de 10 à 20 kg à 1 000 Kcal plus 10 Kcal/kg/kg de poids au-dessus de 10 kg et pour les poids > 20 kg à 1 500 Kcal + 20 Kcal/kg au-dessus de 20 kg. Les volumes hydriques de base dépendent des pertes insensibles et rénales ; ils étaient estimés à 50 ml pour 100 Kcal/j pour compenser les pertes insensibles et de 66,7 ml pour 100 cal/j pour remplacer les pertes rénales. Comme l'eau produite par l'oxydation des nutriments était estimée à 16,7 ml pour 100 Kcal/j, les besoins hydriques journaliers étaient estimés à 100 ml/Kcal/j, soit 1 500 ml/m² de surface corporelle et par jour. À peine croyable, les besoins en sodium et en potassium de 3 et de 2 mmol/100 cal/j étaient estimés être la « moyenne » entre ceux apportés par le lait de mère et par le lait de vache. Aussi, les premiers solutés de perfusion parentérale utilisés pour maintenir l'hydratation étaient des solutions de glucose à 5 % avec 3 g/L de NaCl et 1,5 g/L de KCl perfusées sur une base de 100 ml/kg ou de 1,5 L/m² et par jour.

Bien plus tard, 2 pédiatres néphrologues étudiant les hypernatrémies > 150 mmol/L recensées en 3 ans au Texas Children's of Houston, TX mettaient en évidence que seules 20 % d'entre-elles étaient expliquées par une gastro-entérite aiguë et que la majorité était liée à un apport inapproprié d'eau favorisé en particulier par une pathologie neurologique et associée à une mortalité de 16 % (37). 2 ans plus tard, étaient publiées deux revues magistrales sur l'hypernatrémie (38) et l'hyponatrémie (39), expliquant leur mécanisme et la physiopathologie de leurs graves conséquences neurologiques. Depuis, Moritz et Ayus, ayant migré entre-temps au Children's Hospital of Pittsburg, PA, n'ont eu de cesse d'attirer l'attention sur les risques de complications neurologiques graves consécutives à une hyponatrémie chez les enfants hospitalisés et de plaider pour l'utilisation de solutés isotoniques (40,41). De fait, de multiples pathologies comme les gastro-entérites aiguës (42), les bronchiolites aiguës, les encéphalites, ou les suites postopératoires peuvent s'accompagner d'un syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique (SIADH) et l'utilisation de solutés hypotoniques ("half-saline in D5W" ou G5 % avec 2-3 g/L de NaCl) peut favoriser la survenue d'une hyponatrémie iatrogène. D'ailleurs, un nombre croissant d'essais randomisés (outre une métaanalyse) démontre la stabilité de la natrémie lorsque des solutés isotoniques (« normal saline » ou sérum physiologique à 9‰) sont utilisés en maintenance vs solutés hypotoniques ("half-saline in D5W") (43,44,45). *A contrario*, l'utilisation de solutés isotoniques n'entraîne pas d'hypernatrémie (46). Récemment, il a été suggéré que de larges variations de la natrémie (24 % d'incidence d'une hyponatrémie < 130 mmol/L, 2 % d'incidence

Tableau 6 (suite) – Solutés polyioniques disponibles par nom commercial

Fournisseurs									
Formule	Aguettant	B-Braun	Baxter	Chaix du Marais	Fresenius Kabi	Macopharma	PCH usine		
B21 (Ringer Lactate)	Ringer Lactate (verre, PVC)	Ringer Lactate (Ecoflac)	Ringer Lactate (sans PVC, PVC)	Ringer Lactate (verre)	Ringer Lactate (PP, sans PVC, PVC)	Ringer Lactate (PVC)			
B22			Plasmalyte 4 G10 (PVC)	Dextrion G10 (verre)					
B25	Osmotan G10 (verre, PVC)	Glucidion G10 (ecoflac)	Plasmalyte 3 G10 (PVC) Polyionique 2A G10 (sans PVC)	Hydros G10 (verre)	Bionolyte G10 (PP, sans PVC, PVC)	Polyionique G10% (PVC)			
B26	Osmotan G5 (verre, PVC)	Glucidion G 5 (ecoflac) Compensal 12 G5 (verre)	Polyionique 1A G5 (sans PVC)	Hydros G5 (verre)	Bionolyte G5 (PP, sans PVC, PVC)	Polyionique G5% (PVC)			
B27			Plasmalyte 4 G5 (sans PVC)	Dextrion G5 (verre)	Polyionique B27 Fresenius (PVC)				
B45		Compensal 15 G10 (verre)							
B46							verre		
B55							verre		
B63							verre		
B66							verre		

Références

1. Kohn LT, Corrigan JM, Donaldson MS, eds. To err is human : building a safer health system. Washington, DC National Academy Press, 2000.
2. Brennan TA. The Institute of Medicine report on medical errors – Could it do harm? N Engl J Med 2000 ; 342 : 1123-5 (see correspondence N Engl J Med 2000 ; 343 : 663-5).
3. Leape LL, Brennan TA, Laird NM et al. The nature of adverse events in hospitalized patients. N Engl J Med 1991 ; 324 : 377-84.
4. Brennan TA, Leape LL, Laird et al. Incidence of adverse events and negligence in hospitalized patients. N Engl J Med 1991 ; 324 : 370-6.
5. Bates DW, Leape LL, Cullen DJ, et al. Effect of computerized physician order entry and a team intervention on prevention of serious medication errors. JAMA 1998 ; 280 : 1311-6.
6. Kaushal R, Bates DW, Landrigan C et al. Medication errors and adverse drug events in pediatric inpatients. JAMA 2001 ; 285 : 2114-20.
7. Fortescue EB, Kaushal R, Landrigan CP, et al. Prioritizing strategies for preventing medication errors and adverse events in pediatric inpatients. Pediatrics 2003 ; 111 : 722-9.
8. American Academy of Pediatrics. Committee on Drugs and Committee on Hospital Care. Prevention of medication errors in the pediatric inpatient setting. Pediatrics 2003 ; 112 : 431-6.
9. Ross LM, Wallace J, Paton JY. Medication errors in a paediatric teaching hospital in the UK: five years operational experience. Arch Dis Child 2000 ; 83 : 492-7.
10. Wong ICK, Wong LYJ, Cranswick NE. Minimising medication errors in children. Arch Dis Child 2007 ; 94 : 161-4.
11. Rowe C, Koren T, Koren G. Errors by paediatric residents in calculating drug doses. Arch Dis Child 1998 ; 79 : 56-8.
12. Koren G, Barzilay Z, Greenwald M. Tenfold errors in administration of drug doses: a neglected iatrogenic disease in pediatrics. Pediatrics 1986 ; 77 : 848-9.
13. Prot S, Fontan JE, Alberti C, et al. Drug administration errors and their determinants in pediatric inpatients. Internat J Qual Health Care 2005 ; 17 : 381-9.
14. ASHP guidelines on preventing medication errors in hospitals. Am J Hosp Pharm 1993 ; 50 : 305-14.
15. Stheneur C, Armengaud JB, Castro C, Chéron G, Chevallier B. Erreurs de prescription médicamenteuse en pédiatrie hospitalière : enquête prospective multicentrique. Implications pour la prévention. Arch Pédiatr 2006 ; 13 : 1294-8.
16. Otero P, Leyton A, Mariani G, Cernadas JM, and the Patient Safety Committee. Medication errors in pediatric inpatients: prevalence and results of a prevention program. Pediatrics 2008 ; 122 : e737-e43.
17. Klem SA, Farrington JM, Leff RD. Influence of infusion pump operation and flow rate on hemodynamic stability during epinephrine infusion. Crit Care Med 1993 ; 21 : 1213-7.
18. Krauskopf KH, Rascher J, Brandt L. Disturbances of continuous pump administration of cardiovascular drugs by hydrostatique pressure. Anesthetist 1996 ; 45 : 449-52.
19. Kim DW, Steward DJ. The effect of syringe size on the performance of an infusion pump. Pediatric Anesthesia 1999 ; 9 : 335-7.
20. Arino M, Barrington JP, Morrison AL, Gillies D. Management of the changeover of inotrope infusions in children. Intensive Crit Care Nurs 2004 ; 20 : 275-80.

21. De Barbieri I, Frigo AC, Zampieron A. Quick change versus double pump while changing the infusion of inotropes: an experimental study. *Nurs Crit Care* 2009 ; 14 : 200-6.
22. Colleen D, Wax P. Prehospital epinephrine overdose in a child resulting in ventricular dysrhythmias and myocardial ischemia. *Pediatr Emerg Care* 1999 ; 15 : 116-8.
23. Fang W, Chen JY, Fang Y, Huang JL. Epinephrine overdose-associated hypokalemia and rhabdomyolysis in a newborn. *Pharmacotherapy*. 2005 ; 25 : 1266-70.
24. Saul JP, Scott WA, Brown S, Marantz P, Acevedo V, Etheridge SP, Perry JC, Triedman JK, Burriss SW, Cargo P, Graepel J, Koskelo EK, Wang R, for the Intravenous Amiodarone Pediatric Investigators. *Circulation* 2005 ; 112 : 3470-7.
25. Meckler GD, Lowe C. To intubate or not to intubate? Transporting infants on prostaglandin E1. *Pediatrics* 2009 ; 123 : e25-e30.
26. Jacqz-Aigrain E, Bennast S, Desplanques L, Peralma A, Beaufilets F. Les risques d'intoxication grave liés à l'administration intraveineuse de quinine. *Arch Pédiatr* 1994 ; 1 : 14-9.
27. Morton NS, Errera A. APA national audit of pediatric opioid infusions. *Pediatr Anesth* 2009 [ahead of print doi:10.1111/j.1460-9552.2009.03187.x – accessed 20 Novembre 2009].
28. Sowan AK, Gaffoor M, Soeken K, Mills ME, Johantgen M, Vaidya V. A comparison of medication administration errors using CPOE orders vs handwritten orders for pediatric continuous drug infusions. *AMIA 2006 proceedings* p. 1105.
29. Vaidya V, Sowan AK, Mills ME, Soeken K, Gaffoor M, Hilmas E. Evaluating the safety and efficiency of a CPOE system for continuous medication infusions in a pediatric ICU. *AMIA 2006 proceedings*, p. 1128.
30. Lehmann CU, Kim GR, Gujral R, Veltri MA, Clark JS, Miller R. Decreasing errors in pediatric continuous intravenous infusions. *Pediatr Crit Care Med* 2006 ; 7 : 225-30.
31. Parshuram C, To T, Seto W, Trope A, Koren G, Laupacis A. Systematic evaluation of errors occurring during the preparation of intravenous medication. *CMAJ* 2008 ; 178 : 42-8.
32. Etchells E, Juurlink D. Medication errors: the human factor. *CMAJ* 2008 ; 178 : 63-4.
33. Gould T, Roberts RJ. Therapeutic problems arising from the use of the intravenous route for drug administration. *J Pediatr* 1979 ; 95 : 465-71.
34. Arwood L, Cordero L, Visconti JA. Effects of intravenous tubing lumen diameter on drug delivery. *Dev Pharmacol Ther* 1984 ; 7 : 252-9.
35. Prot S, Farnoux C, Rieutord A, Aujard Y, Brion F. Claventin®'s Overdose in Neonatology. Communication affichée au congrès de l'ESCP, Valence, Espagne, Novembre 2003
36. Chesney RW. The maintenance need for water in parenteral fluid therapy, by Malcolm A Holliday and William E Segard, *Pediatrics* 1957 ; 19 : 823-32. *Pediatrics* 1998 ; 102 : 229-30.
37. Moritz M, Ayus JC. The changing pattern of hypernatremia in hospitalized children. *Pediatrics* 1998 ; 104 : 435-9.
38. Adrogué HJ and Macias NE. Hypernatremia. *N Engl J Med* 2000 ; 342 : 1493-9.
39. Adrogué HJ and Macias NE. Hyponatremia. *N Engl J Med* 2000 ; 342 : 1581-9.
40. Moritz ML, Ayus JC. Prevention of hospital-acquired hyponatremia : A case for using isotonic saline. *Pediatrics* 2003 ; 111 : 227-30.
41. Moritz ML, Ayus JC. Preventing neurological complications from dysnatremias in children. *Pediatr Nephrol* 2005 ; 20 : 1687-700.

42. Neville KA, Verge CF, O'Meara MW, Walker JL. High antidiuretic hormone levels and hyponatremia in children with gastroenteritis. *Pediatrics* 2005 ; 116 : 401-7.
43. Neville KA, Verge CF, Rosenberg AR, O'Meara MW, Walker JL. Isotonic is better than hypotonic saline for intravenous rehydration of children with gastroenteritis: a prospective randomised study. *Arch Dis Chil* 2006 ; 91 : 226-32.
44. Choog K, Kho ME, Bohn D. Hypotonic versus isotonic saline in hospitalised children: a systematic review. *Arch Dis Child* 2006 ; 91 : 828-35.
45. Neville KA, Sandemann DJ, Rubinstein A, Henry GM, McGlynn M, Walker JL. Prevention of hyponatremia during maintenance intravenous fluid administration: a prospective randomized study of fluid type versus fluid rate. *J Pediatr* 2009 [ahead of print ; accessed at www.jpeds.com 21 November 2009).
46. Moritz ML, Ayus JC. Isotonic maintenance fluids do not produce hyponatraemia. *Arch Dis Child* 2009 ; 94 : 170.
47. Baraton L, Ancel PY, Flamant C, Orsonneau JL, Darmaun D, Rozé JC. Impact of changes in serum sodium levels on two-year neurological outcomes for very preterm neonates. *Pediatrics* 2009 ; 124 (4). Available at www.pediatrics.org/cgi/content/full/124/4/e655
48. Moritz ML, Ayus JC. Hyponatremia in preterm neonates: not a benign condition. *Pediatrics* 2009 ; 124(4) : e1014-5.
49. FDA. Name Differentiation Project. <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/MedicationErrors/ucm164587.htm>. Visité le 18 décembre 2009, mise à jour le 18 juin 2009.
50. Shaw KN, Ruddy RM, Olsen CS et al. Pediatric patient safety in emergency departments: unit characteristics and staff perceptions. *Pediatrics* ; 2009 ; 124 : 485-93.
51. Leape L, Lawthers AG, Brennan TA, et al. Preventing medical injury. *Qual Rev Bull* 1993 ; 19 : 144-9.
52. Tréluyer JM. Erreurs d'administration des médicaments par voie intraveineuse chez l'enfant. *Arch Pédiatr* 2005 ; 12 : 924-6.