

UNIVERSITE MOHAMMED V - RABAT
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT-

ANNEE: 2015

THESE N°: 14

ADMINISTRATION DES MÉDICAMENTS À L'HÔPITAL
ET RECOMMANDATIONS DE BONNES PRATIQUES

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le :.....

PAR

Mlle. Siham ELHAMYANI
Né le 18 décembre 1988 à Salé

Pour l'Obtention du Doctorat en pharmacie

MOTS CLES: Médicament – Administration – Bonnes pratiques – Hôpital – Pharmacien

JURY

Mr. My-A. FAOUZI
Professeur de Pharmacologie
Mme. B. MEDDAH
Professeur Agrégée de Pharmacologie
Mr. A. LAATIRIS
Professeur de Pharmacie Galénique
Mme. N. CHERKAOUI
Professeur de Pharmacie Galénique
Mr. S. AHID
Professeur Agrégé de Pharmacologie

PRESIDENT
RAPPORTEUR
JUGES

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

قَالُوا سُبْحَانَكَ لَا عِلْمَ لَنَا إِلَّا مَا
عَلَّمْتَنَا إِنَّكَ أَنْتَ الْعَلِيمُ
الْحَكِيمُ

سورة البقرة : الآية: 32

صَبَّحَهُ بِرَبِّهِ الْعَظِيمِ



UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT

DOYENS HONORAIRES :

1962 – 1969 : Professeur Abdelmalek FARAJ
1969 – 1974 : Professeur Abdellatif BERBICH
1974 – 1981 : Professeur Bachir LAZRAK
1981 – 1989 : Professeur Taieb CHKILI
1989 – 1997 : Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 – 2003 : Professeur Abdelmajid BELMAHI
2003 – 2013 : Professeur Najia HAJJAJ - HASSOUNI

ADMINISTRATION :

Doyen : Professeur Mohamed ADNAOUI
Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et étudiantes
Professeur Mohammed AHALLAT
Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération
Professeur Taoufiq DAKKA
Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie
Professeur Jamal TAOUFIK
Secrétaire Général : Mr. El Hassane AHALLAT

**1- ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS
ET
PHARMACIENS**

PROFESSEURS :

Mai et Octobre 1981

Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajih	Chirurgie Cardio-Vasculaire
Pr. TAOBANE Hamid*	Chirurgie Thoracique

Mai et Novembre 1982

Pr. BENOSMAN Abdellatif	Chirurgie Thoracique
-------------------------	----------------------

Novembre 1983

Pr. HAJJAJ Najia ép. HASSOUNI	Rhumatologie
-------------------------------	--------------

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz	Médecine Interne – <i>Clinique Royale</i>
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi	Anesthésie -Réanimation
Pr. SETTAF Abdellatif	pathologie Chirurgicale

Novembre et Décembre 1985

Pr. BENJELLOUN Halima
Pr. BENSAID Younes
Pr. EL ALAOUI Faris Moulay El Mostafa

Janvier, Février et Décembre 1987

Pr. AJANA Ali
Pr. CHAHED OUAZZANI Houria
Pr. EL YAACOUBI Moradh
Pr. ESSAID EL FEYDI Abdellah
Pr. LACHKAR Hassan
Pr. YAHYA OUI Mohamed

Cardiologie
Pathologie Chirurgicale
Neurologie

Radiologie
Gastro-Entérologie
Traumatologie Orthopédie
Gastro-Entérologie
Médecine Interne
Neurologie

Décembre 1988

Pr. BENHAMAMOUCHE Mohamed Najib
Pr. DAFIRI Rachida
Pr. HERMAS Mohamed

Chirurgie Pédiatrique
Radiologie
Traumatologie Orthopédie

Décembre 1989

Pr. ADN AOUI Mohamed
Pr. BOUKILI MAKHOUKHI Abdelali*
Pr. CHAD Bouziane
Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda

Médecine Interne – **Doyen de la FMPR**
Cardiologie
Pathologie Chirurgicale
Neurologie

Janvier et Novembre 1990

Pr. CHKOFF Rachid
Pr. HACHIM Mohammed*
Pr. KHARBACH Aïcha
Pr. MANSOURI Fatima
Pr. TAZI Saoud Anas

Pathologie Chirurgicale
Médecine-Interne
Gynécologie -Obstétrique
Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AL HAMANY Zaïtounia
Pr. AZZOUZI Abderrahim
Pr. BAYAHIA Rabéa
Pr. BELKOUCHI Abdelkader
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif
Pr. BENSOU DA Yahia
Pr. BERRAHO Amina
Pr. BEZZAD Rachid
Pr. CHABRAOUI Layachi
Pr. CHERRAH Yahia
Pr. CHOKAIRI Omar
Pr. KHATTAB Mohamed
Pr. SOULAYMANI Rachida
Pr. TAOUFIK Jamal

Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation – **Doyen de la FMPO**
Néphrologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Biochimie et Chimie
Pharmacologie
Histologie Embryologie
Pédiatrie
Pharmacologie – **Dir. du Centre National PV**
Chimie thérapeutique

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOU DA Adil
Pr. BOUJIDA Mohamed Najib

Chirurgie Générale
Anesthésie Réanimation
Radiologie

Pr. CHAHED OUZZANI Laaziza
Pr. CHRAIBI Chafiq
Pr. DAOUDI Rajae
Pr. DEHAYNI Mohamed*
Pr. EL OUAHABI Abdessamad
Pr. FELLAT Rokaya
Pr. GHAFIR Driss*
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. TAGHY Ahmed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Nouredine
Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika
Pr. CHRAIBI Abdelmjid
Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. EL AOUAD Rajae
Pr. EL BARDOUNI Ahmed
Pr. EL HASSANI My Rachid
Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. HADRI Larbi*
Pr. HASSAM Badredine
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. JELTHI Ahmed
Pr. MAHFOUD Mustapha
Pr. MOUDENE Ahmed*
Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. ABDELHAK M'barek
Pr. BELAIDI Halima
Pr. BRAHMI Rida Slimane
Pr. BENTAHILA Abdelali
Pr. BENYAHIA Mohammed Ali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHAMI Ilham
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
Pr. EL ABBADI Najia
Pr. HANINE Ahmed*
Pr. JALIL Abdelouahed
Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAOUI Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz

Gastro-Entérologie
Gynécologie Obstétrique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Neurochirurgie
Cardiologie
Médecine Interne
Anatomie
Chirurgie Générale
Microbiologie

Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Gynécologie Obstétrique
Immunologie
Traumato-Orthopédie
Radiologie
Chirurgie Générale- **Directeur CHIS**
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Médecine Interne
Dermatologie
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique
Traumatologie – Orthopédie
Traumatologie- Orthopédie **Inspecteur du SS**
Gynécologie –Obstétrique
Dermatologie

Urologie
Chirurgie – Pédiatrique
Neurologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Gynécologie – Obstétrique
Traumatologie – Orthopédie
Radiologie
Ophtalmologie
Neurochirurgie
Radiologie
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique

Pr. BARGACH Samir
Pr. CHAARI Jilali*
Pr. DIMOU M'barek*
Pr. DRISSI KAMILI Med Nordine*
Pr. EL MESNAOUI Abbas
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
Pr. HDA Abdelhamid*
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Décembre 1996

Pr. AMIL Touriya*
Pr. BELKACEM Rachid
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
Pr. GAOUZI Ahmed
Pr. MAHFOUDI M'barek*
Pr. MOHAMMADI Mohamed
Pr. OUADGHIRI Mohamed
Pr. OUZEDDOUN Naima
Pr. ZBIR EL Mehdi*

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BEN SLIMANE Lounis
Pr. BIROUK Nazha
Pr. CHAOUIR Souad*
Pr. ERREIMI Naima
Pr. FELLAT Nadia
Pr. HAIMEUR Charki*
Pr. KADDOURI Nouredine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
Pr. OUAHABI Hamid*
Pr. TAOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Novembre 1998

Pr. AFIFI RAJAA
Pr. BENOMAR ALI
Pr. BOUGTAB Abdesslam
Pr. ER RIHANI Hassan
Pr. EZZAITOUNI Fatima
Pr. LAZRAK Khalid *
Pr. BENKIRANE Majid*
Pr. KHATOURI ALI*
Pr. LABRAIMI Ahmed*

Gynécologie Obstétrique
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation – **Dir. HMIM**
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Cardiologie - **Directeur ERSM**
Urologie
Ophtalmologie
Génétique
Réanimation Médicale

Radiologie
Chirurgie Pédiatrie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Radiologie
Médecine Interne
Traumatologie-Orthopédie
Néphrologie
Cardiologie

Gynécologie-Obstétrique
Urologie
Neurologie
Radiologie
Pédiatrie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Pédiatrie
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Neurologie
Psychiatrie
Gynécologie Obstétrique

Gastro-Entérologie
Neurologie – **Doyen Abulcassis**
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Néphrologie
Traumatologie Orthopédie
Hématologie
Cardiologie
Anatomie Pathologique

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
Pr. AIT OUMAR Hassan
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr.Sououd
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
Pr. ECHARRAB El Mahjoub
Pr. EL FTOUH Mustapha
Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
Pr. ISMAILI Hassane*
Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*
Pr. TACHINANTE Rajae
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Pneumophtisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Traumatologie Orthopédie
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia
Pr. AIT OURHROUI Mohamed
Pr. AJANA Fatima Zohra
Pr. BENAMR Said
Pr. CHERTI Mohammed
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
Pr. EL HASSANI Amine
Pr. EL KHADER Khalid
Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah*
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
Pr. HSSAIDA Rachid*
Pr. LAHLOU Abdou
Pr. MAFTAH Mohamed*
Pr. MAHASSINI Najat
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae
Pr. NASSIH Mohamed*
Pr. ROUIMI Abdelhadi*

Neurologie
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie
Urologie
Rhumatologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Anesthésie-Réanimation
Traumatologie Orthopédie
Neurochirurgie
Anatomie Pathologique
Pédiatrie
Stomatologie Et Chirurgie Maxillo-Faciale
Neurologie

Décembre 2000

Pr. ZOHAIR ABDELAH*

ORL

Décembre 2001

Pr. ABABOU Adil
Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BENABDELJLIL Maria
Pr. BENAMAR Loubna
Pr. BENAMOR Jouda
Pr. BENELBARHDADI Imane
Pr. BENNANI Rajae
Pr. BENOACHANE Thami
Pr. BEZZA Ahmed*
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
Pr. BOUMDIN El Hassane*
Pr. CHAT Latifa
Pr. DAALI Mustapha*

Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Neurologie
Néphrologie
Pneumo-phtisiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Rhumatologie
Anatomie
Radiologie
Radiologie
Chirurgie Générale

Pr. DRISSI Sidi Mourad*
 Pr. EL HIJRI Ahmed
 Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
 Pr. EL MADHI Tarik
 Pr. EL OUNANI Mohamed
 Pr. ETTAIR Said
 Pr. GAZZAZ Miloudi*
 Pr. HRORA Abdelmalek
 Pr. KABBAJ Saad
 Pr. KABIRI EL Hassane*
 Pr. LAMRANI Moulay Omar
 Pr. LEKEHAL Brahim
 Pr. MAHASSIN Fattouma*
 Pr. MEDARHRI Jalil
 Pr. MIKDAME Mohammed*
 Pr. MOHSINE Raouf
 Pr. NOUINI Yassine
 Pr. SABBAAH Farid
 Pr. SEFIANI Yasser
 Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Radiologie
 Anesthésie-Réanimation
 Neuro-Chirurgie
 Chirurgie-Pédiatrique
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Neuro-Chirurgie
 Chirurgie Générale
 Anesthésie-Réanimation
 Chirurgie Thoracique
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Médecine Interne
 Chirurgie Générale
 Hématologie Clinique
 Chirurgie Générale
 Urologie
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Pédiatrie

Décembre 2002

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*
 Pr. AMEUR Ahmed *
 Pr. AMRI Rachida
 Pr. AOURARH Aziz*
 Pr. BAMOU Youssef *
 Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
 Pr. BENZEKRI Laila
 Pr. BENZZOUBEIR Nadia
 Pr. BERNOUSSI Zakiya
 Pr. BICHRA Mohamed Zakariya*
 Pr. CHOHO Abdelkrim *
 Pr. CHKIRATE Bouchra
 Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair
 Pr. EL HAOURI Mohamed *
 Pr. EL MANSARI Omar*
 Pr. FILALI ADIB Abdelhai
 Pr. HAJJI Zakia
 Pr. IKEN Ali
 Pr. JAAFAR Abdeloihab*
 Pr. KRIOUILE Yamina
 Pr. LAGHMARI Mina
 Pr. MABROUK Hfid*
 Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
 Pr. MOUSTAGHFIR Abdelhamid*
 Pr. NAITLHO Abdelhamid*
 Pr. OUJILAL Abdelilah
 Pr. RACHID Khalid *

Anatomie Pathologique
 Urologie
 Cardiologie
 Gastro-Entérologie
 Biochimie-Chimie
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques
 Dermatologie
 Gastro-Entérologie
 Anatomie Pathologique
 Psychiatrie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Chirurgie Pédiatrique
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Gynécologie Obstétrique
 Ophtalmologie
 Urologie
 Traumatologie Orthopédie
 Pédiatrie
 Ophtalmologie
 Traumatologie Orthopédie
 Gynécologie Obstétrique
 Cardiologie
 Médecine Interne
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Traumatologie Orthopédie

Pr. RAISS Mohamed
Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*
Pr. RHOU Hakima
Pr. SIAH Samir *
Pr. THIMOU Amal
Pr. ZENTAR Aziz*

Chirurgie Générale
Pneumophtisiologie
Néphrologie
Anesthésie Réanimation
Pédiatrie
Chirurgie Générale

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
Pr. AMRANI Mariam
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
Pr. BENKIRANE Ahmed*
Pr. BOUGHALEM Mohamed*
Pr. BOULAADAS Malik
Pr. BOURAZZA Ahmed*
Pr. CHAGAR Belkacem*
Pr. CHERRADI Nadia
Pr. EL FENNI Jamal*
Pr. EL HANCHI ZAKI
Pr. EL KHORASSANI Mohamed
Pr. EL YOUNASSI Badreddine*
Pr. HACHI Hafid
Pr. JABOUIRIK Fatima
Pr. KHABOUZE Samira
Pr. KHARMAZ Mohamed
Pr. LEZREK Mohammed*
Pr. MOUGHIL Said
Pr. OUBAAZ Abdelbarre*
Pr. TARIB Abdelilah*
Pr. TIJAMI Fouad
Pr. ZARZUR Jamila

Ophtalmologie
Anatomie Pathologique
Oto-Rhino-Laryngologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie Réanimation
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Neurologie
Traumatologie Orthopédie
Anatomie Pathologique
Radiologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Cardiologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Gynécologie Obstétrique
Traumatologie Orthopédie
Urologie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Ophtalmologie
Pharmacie Clinique
Chirurgie Générale
Cardiologie

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
Pr. ALAOUI Ahmed Essaid
Pr. ALLALI Fadoua
Pr. AMAZOUZI Abdellah
Pr. AZIZ Nouredine*
Pr. BAHIRI Rachid
Pr. BARKAT Amina
Pr. BENHALIMA Hanane
Pr. BENYASS Aatif
Pr. BERNOUSSI Abdelghani
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Mohamed
Pr. DOUDOUH Abderrahim*
Pr. EL HAMZAOUI Sakina*
Pr. HAJJI Leila
Pr. HESSISSEN Leila
Pr. JIDAL Mohamed*
Pr. LAAROUSSI Mohamed

Chirurgie Réparatrice et Plastique
Chirurgie Générale
Microbiologie
Rhumatologie
Ophtalmologie
Radiologie
Rhumatologie
Pédiatrie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo Faciale
Cardiologie
Ophtalmologie
Ophtalmologie
Biophysique
Microbiologie
Cardiologie
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire

(mise en disponibilité)

Pr. LYAGOUBI Mohammed
Pr. NIAMANE Radouane*
Pr. RAGALA Abdelhak
Pr. SBIHI Souad
Pr. ZERAIDI Najia

Parasitologie
Rhumatologie
Gynécologie Obstétrique
Histo-Embryologie Cytogénétique
Gynécologie Obstétrique

Décembre 2005

Pr. CHANI Mohamed

Anesthésie Réanimation

Avril 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
Pr. AKJOUJ Said*
Pr. BELMEKKI Abdelkader*
Pr. BENCHEIKH Razika
Pr. BIYI Abdelhamid*
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
Pr. BOULAHYA Abdellatif*
Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
Pr. DOGHMI Nawal
Pr. ESSAMRI Wafaa
Pr. FELLAT Ibtiham
Pr. FAROUDY Mamoun
Pr. GHADOUANE Mohammed*
Pr. HARMOUCHE Hicham
Pr. HANAFI Sidi Mohamed*
Pr. IDRIS LAHLOU Amine*
Pr. JROUNDI Laila
Pr. KARMOUNI Tariq
Pr. KILI Amina
Pr. KISRA Hassan
Pr. KISRA Mounir
Pr. LAATIRIS Abdelkader*
Pr. LMIMOUNI Badreddine*
Pr. MANSOURI Hamid*
Pr. OUANASS Abderrazzak
Pr. SAFI Soumaya*
Pr. SEKKAT Fatima Zahra
Pr. SOUALHI Mouna
Pr. TELLAL Saida*
Pr. ZAHRAOUI Rachida

Rhumatologie
Radiologie
Hématologie
O.R.L
Biophysique
Chirurgie - Pédiatrique
Chirurgie Cardio – Vasculaire
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Gastro-entérologie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Urologie
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation
Microbiologie
Radiologie
Urologie
Pédiatrie
Psychiatrie
Chirurgie – Pédiatrique
Pharmacie Galénique
Parasitologie
Radiothérapie
Psychiatrie
Endocrinologie
Psychiatrie
Pneumo – Phtisiologie
Biochimie
Pneumo – Phtisiologie

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
Pr. ACHACHI Leila
Pr. ACHOUR Abdessamad*
Pr. AIT HOUSSA Mahdi*
Pr. AMHAJJI Larbi*
Pr. AMMAR Haddou*
Pr. AOUI Sarra
Pr. BAITE Abdelouahed*

Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Chirurgie générale
Chirurgie cardio vasculaire
Traumatologie orthopédie
ORL
Parasitologie
Anesthésie réanimation

Pr. BALOUCH Lhousaine*
Pr. BENZIANE Hamid*
Pr. BOUTIMZINE Nourdine
Pr. CHARKAOUI Naoual*
Pr. EHIRCHIOU Abdelkader*
Pr. ELABSI Mohamed
Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
Pr. EL OMARI Fatima
Pr. GANA Rachid
Pr. GHARIB Noureddine
Pr. HADADI Khalid*
Pr. ICHOU Mohamed*
Pr. ISMAILI Nadia
Pr. KEBDANI Tayeb
Pr. LALAOUI SALIM Jaafar*
Pr. LOUZI Lhoussain*
Pr. MADANI Naoufel
Pr. MAHI Mohamed*
Pr. MARC Karima
Pr. MASRAR Azlarab
Pr. MOUTAJ Redouane *
Pr. MRABET Mustapha*
Pr. MRANI Saad*
Pr. OUZZIF Ez zohra*
Pr. RABHI Monsef*
Pr. RADOUANE Bouchaib*
Pr. SEFFAR Myriame
Pr. SEKHSOKH Yessine*
Pr. SIFAT Hassan*
Pr. TABERKANET Mustafa*
Pr. TACHFOUTI Samira
Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
Pr. TANANE Mansour*
Pr. TLIGUI Houssain
Pr. TOUATI Zakia

Décembre 2007

Pr. DOUHAL ABDERRAHMAN

Décembre 2008

Pr ZOUBIR Mohamed*
Pr TAHIRI My El Hassan*

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali*
Pr. AGDR Aomar*

Biochimie-chimie
Pharmacie clinique
Ophtalmologie
Pharmacie galénique
Chirurgie générale
Chirurgie générale
Anesthésie réanimation
Psychiatrie
Neuro chirurgie
Chirurgie plastique et réparatrice
Radiothérapie
Oncologie médicale
Dermatologie
Radiothérapie
Anesthésie réanimation
Microbiologie
Réanimation médicale
Radiologie
Pneumo phtisiologie
Hématologique
Parasitologie
Médecine préventive santé publique et hygiène
Virologie
Biochimie-chimie
Médecine interne
Radiologie
Microbiologie
Microbiologie
Radiothérapie
Chirurgie vasculaire périphérique
Ophtalmologie
Chirurgie générale
Traumatologie orthopédie
Parasitologie
Cardiologie

Ophtalmologie

Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale

Médecine interne
Pédiatre

Pr. AIT ALI Abdelmounaim*
 Pr. AIT BENHADDOU El hachmia
 Pr. AKHADDAR Ali*
 Pr. ALLALI Nazik
 Pr. AMAHZOUNE Brahim*
 Pr. AMINE Bouchra
 Pr. ARKHA Yassir
 Pr. AZENDOUR Hicham*
 Pr. BELYAMANI Lahcen*
 Pr. BJIJOU Younes
 Pr. BOUHSAIN Sanae*
 Pr. BOUI Mohammed*
 Pr. BOUNAIM Ahmed*
 Pr. BOUSSOUGA Mostapha*
 Pr. CHAKOUR Mohammed *
 Pr. CHTATA Hassan Toufik*
 Pr. DOGHMI Kamal*
 Pr. EL MALKI Hadj Omar
 Pr. EL OUENNASS Mostapha*
 Pr. ENNIBI Khalid*
 Pr. FATHI Khalid
 Pr. HASSIKOU Hasna *
 Pr. KABBAJ Nawal
 Pr. KABIRI Meryem
 Pr. KARBOUBI Lamy
 Pr. L'KASSIMI Hachemi*
 Pr. LAMSAOURI Jamal*
 Pr. MARMADÉ Lahcen
 Pr. MESKINI Toufik
 Pr. MESSAOUDI Nezha *
 Pr. MSSROURI Rahal
 Pr. NASSAR Ittimade
 Pr. OUKERRAJ Latifa
 Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *
 Pr. ZOUHAIR Said*

Chirurgie Générale
 Neurologie
 Neuro-chirurgie
 Radiologie
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Rhumatologie
 Neuro-chirurgie
 Anesthésie Réanimation
 Anesthésie Réanimation
 Anatomie
 Biochimie-chimie
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Traumatologie orthopédique
 Hématologie biologique
 Chirurgie vasculaire périphérique
 Hématologie clinique
 Chirurgie Générale
 Microbiologie
 Médecine interne
 Gynécologie obstétrique
 Rhumatologie
 Gastro-entérologie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Microbiologie
 Chimie Thérapeutique
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Pédiatrie
 Hématologie biologique
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Cardiologie
 Pneumo-phtisiologie
 Microbiologie

PROFESSEURS AGREGES :

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
 Pr. AMEZIANE Taoufiq*
 Pr. BELAGUID Abdelaziz
 Pr. BOUAITY Brahim*
 Pr. CHADLI Mariama*
 Pr. CHEMSI Mohamed*
 Pr. DAMI Abdellah*
 Pr. DARBI Abdellatif*
 Pr. DENDANE Mohammed Anouar
 Pr. EL HAFIDI Naima
 Pr. EL KHARRAS Abdennasser*

Anesthésie réanimation
 Médecine interne
 Physiologie
 ORL
 Microbiologie
 Médecine aéronautique
 Biochimie chimie
 Radiologie
 Chirurgie pédiatrique
 Pédiatrie
 Radiologie

Pr. EL MAZOUZ Samir
Pr. EL SAYEGH Hachem
Pr. ERRABIH Ikram
Pr. LAMALMI Najat
Pr. LEZREK Mounir
Pr. MALIH Mohamed*
Pr. MOSADIK Ahlam
Pr. MOUJAHID Mountassir*
Pr. NAZIH Mouna*
Pr. ZOUAIDIA Fouad

Chirurgie plastique et réparatrice
Urologie
Gastro entérologie
Anatomie pathologique
Ophtalmologie
Pédiatrie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie générale
Hématologie
Anatomie pathologique

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
Pr. ABOUELALAA Khalil*
Pr. BELAIZI Mohamed*
Pr. BENCHEBBA Driss*
Pr. DRISSI Mohamed*
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna
Pr. EL KHATTABI Abdessadek*
Pr. EL OUAZZANI Hanane*
Pr. ER-RAJI Mounir
Pr. JAHID Ahmed
Pr. MEHSSANI Jamal*
Pr. RAISSOUNI Maha*

Chirurgie Pédiatrique
Anesthésie Réanimation
Psychiatrie
Traumatologie Orthopédique
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Médecine Interne
Pneumophtisiologie
Chirurgie Pédiatrique
Anatomie pathologique
Psychiatrie
Cardiologie

Février 2013

Pr. AHID Samir
Pr. AIT EL CADI Mina
Pr. AMRANI HANCHI Laila
Pr. AMOUR Mourad
Pr. AWAB Almahdi
Pr. BELAYACHI Jihane
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain
Pr. BENCHEKROUN Laila
Pr. BENKIRANE Souad
Pr. BENNANA Ahmed*
Pr. BENSEFFAJ Nadia
Pr. BENSGHIR Mustapha*
Pr. BENYAHIA Mohammed*
Pr. BOUATIA Mustapha
Pr. BOUABID Ahmed Salim*
Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba
Pr. CHAIB Ali*
Pr. DENDANE Tarek
Pr. DINI Nouzha*
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa
Pr. ELFATEMI Nizare

Pharmacologie – Chimie
Toxicologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Réanimation Médicale
Anesthésie Réanimation
Biochimie-Chimie
Hématologie
Informatique Pharmaceutique
Immunologie
Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chimie Analytique
Traumatologie Orthopédie
Anatomie
Cardiologie
Réanimation Médicale
Pédiatrie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Neuro-Chirurgie

Pr. EL GUERROUJ Hasnae	Médecine Nucléaire
Pr. EL HARTI Jaouad	Chimie Thérapeutique
Pr. EL JOUDI Rachid*	Toxicologie
Pr. EL KABABRI Maria	Pédiatrie
Pr. EL KHANNOUSSI Basma	Anatomie Pathologie
Pr. EL KHLOUFI Samir	Anatomie
Pr. EL KORAICHI Alae	Anesthésie Réanimation
Pr. EN-NOUALI Hassane*	Radiologie
Pr. ERREGUIG Laila	Physiologie
Pr. FIKRI Meryim	Radiologie
Pr. GHANIMI Zineb	Pédiatrie
Pr. GHFIR Imade	Médecine Nucléaire
Pr. IMANE Zineb	Pédiatrie
Pr. IRAQI Hind	Endocrinologie et maladies métaboliques
Pr. KABBAJ Hakima	Microbiologie
Pr. KADIRI Mohamed*	Psychiatrie
Pr. LATIB Rachida	Radiologie
Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra	Médecine Interne
Pr. MEDDAH Bouchra	Pharmacologie
Pr. MELHAOUI Adyl	Neuro-chirurgie
Pr. MRABTI Hind	Oncologie Médicale
Pr. NEJJARI Rachid	Pharmacognosie
Pr. OUBEJJA Houda	Chirurgie Pédiatrique
Pr. OUKABLI Mohamed*	Anatomie Pathologique
Pr. RAHALI Younes	Pharmacie Galénique
Pr. RATBI Ilham	Génétique
Pr. RAHMANI Mounia	Neurologie
Pr. REDA Karim*	Ophtalmologie
Pr. REGRAGUI Wafa	Neurologie
Pr. RKAIN Hanan	Physiologie
Pr. ROSTOM Samira	Rhumatologie
Pr. ROUAS Lamiaa	Anatomie Pathologique
Pr. ROUIBAA Fedoua*	Gastro-Entérologie
Pr. SALIHOUN Mouna	Gastro-Entérologie
Pr. SAYAH Rochde	Chirurgie Cardio-Vasculaire
Pr. SEDDIK Hassan*	Gastro-Entérologie
Pr. ZERHOUNI Hicham	Chirurgie Pédiatrique
Pr. ZINE Ali*	Traumatologie Orthopédie

Avril 2013

Pr. EL KHATIB Mohamed Karim*	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Pr. GHOUNDALE Omar*	Urologie
Pr. ZYANI Mohammad*	Médecine Interne

***Enseignants Militaires**

2- ENSEIGNANTS – CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS / PRs. HABILITES

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie – chimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. BOURJOUANE Mohamed	Microbiologie
Pr. BARKYOU Malika	Histologie-Embryologie
Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia	Biochimie – chimie
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie
Pr. DRAOUI Mustapha	Chimie Analytique
Pr. EL GUESSABI Lahcen	Pharmacognosie
Pr. ETTAIB Abdelkader	Zootéchnie
Pr. FAOUZI Moulay El Abbès	Pharmacologie
Pr. HAMZAOUI Laila	Biophysique
Pr. HMAMOUCHE Mohamed	Chimie Organique
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Biologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med	Chimie Organique
Pr. REDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie
Pr. ZELLOU Amina	Chimie Organique

*Mise à jour le 09/01/2015 par le
Service des Ressources Humaines*

- 9 JAN 2015





DEDICACES



À ma mère et à mon père,

Aucune dédicace ne saurait exprimer mon respect, mon amour éternel et ma considération pour les sacrifices que vous avez consenti pour mon instruction et mon bien être. Je vous remercie pour tout le soutien et l'amour que vous me portez depuis mon enfance et j'espère que votre bénédiction m'accompagne toujours. Que ce modeste travail soit l'exaucement de vos vœux tant formulés, le fruit de vos innombrables sacrifices, bien que je ne vous en acquitterai jamais assez. Puisse Dieu, le Très Haut, vous accorder santé, bonheur et longue vie et faire en sorte que jamais je ne vous déçoive.



À mes frères, Hamza et Marouane,

En témoignage de mon affection fraternelle, de ma profonde tendresse et reconnaissance, je vous souhaite une vie pleine de bonheur et de succès et que Dieu, le tout puissant, vous protège et vous garde.



À mes chers oncles, tantes, leurs époux et épouses

À mes chers cousins cousines,

*Aucune expression ne pourrait exprimer à sa juste valeur, le respect et l'estime
que je vous dois.*

À toute ma famille,

*Que ce travail soit le témoignage de mon respect avec mes souhaits de bonheur
pour vous tous. Que dieu vous procure santé, bonheur et succès.*



À mes amies de toujours, Majda, Yasmine, Kawtar, Maha,

En souvenir de notre sincère et profonde amitié et des moments agréables que nous avons passés ensemble. Veuillez trouver dans ce travail l'expression de mon respect le plus profond et mon affection la plus sincère.



*À TOUTES LES PERSONNES QUI ONT PARTICIPÉ A
L'ÉLABORATION DE CE TRAVAIL À TOUS CEUX QUE J'AI
OMIS DE CITER.*





REMERCIEMENTS



A notre maître et président de thèse

Monsieur le Professeur FAOUZI Moulay El Abbes

Professeur de Pharmacologie

Nous sommes très honorés de vous avoir comme président du jury de notre thèse.

*Veillez, monsieur le professeur, trouver dans ce travail l'expression de notre
sincère considération et de notre profond respect.*

A notre maître et rapporteur de thèse
Madame le Professeur MEDDAH Bouchra
Professeur Pharmacologie

Vous m'avez toujours accueilli et encouragé avec bienveillance et compréhension, c'est à vous que revient tout le mérite de cette thèse ; J'ai été profondément touché par votre rigueur scientifique et votre précieuse attention ; Je garderai pour toujours de vous la meilleure des impressions.

Veillez trouver ici, mon cher professeur, l'expression de ma grande reconnaissance, de mes vifs remerciements, de ma profonde estime et de ma gratitude.

A notre maître et juge de thèse

Monsieur le Professeur LAATIRIS Abdelkader

Professeur de Pharmacie Galénique

C'est pour nous un grand honneur de vous voir siéger dans notre jury. Nous vous sommes très reconnaissants de la spontanéité et de L'amabilité avec lesquelles vous avez accepté de juger notre travail. Veuillez trouver, chère

*Maître, le témoignage de notre grande Reconnaissance
et de notre profond respect.*

A notre maître et juge de thèse

Madame le Professeur CHARKAOUI Naoual

Professeur de Pharmacie Galénique

Je tiens à vous exprimer ici mes sincères remerciements pour l'honneur que vous me faites en acceptant de juger ce modeste travail ; La richesse de votre savoir, votre esprit de synthèse et votre ardeur ont toujours suscité l'admiration de vos étudiants ; Veuillez trouver, dans ce travail, le témoignage de ma haute considération et de mon profond respect.

A notre maître et juge de thèse

Monsieur le Professeur AHID Samir

Professeur de Pharmacologie

Je vous remercie chaleureusement pour le privilège que vous m'avez accordé en siégeant parmi mon jury ; J'ai pour vous le respect d'admiration qu'imposent votre compétence et vos qualités humaines ; Permettez-moi, cher maître, de vous exprimer mon immense reconnaissance et ma respectueuse estime.

LISTE DES ABREVIATIONS

AFSSAPS	: Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé
AINS	: Anti inflammatoires non stéroïdiens
AMM	: Autorisation de mise sur le marché
CCLIN	: Centre de coordination et de lutte contre les infections nosocomiales
DIN	: Dispensation individuelle et normative
DM	: Dispositifs médicaux
DU	: Dose unitaire
EM	: Erreurs médicamenteuses
EPPI	: Eau pour préparation injectable
EV	: Extravasculaire
HAS	: Haute autorité de santé
HUG	: Hôpitaux universitaires de Genève
ID	: Intradermique
Ig	: Immunoglobuline
IM	: Intramusculaire
INJ	: Injectable
ISMP	: Institute for safe medication practices
IT	: Intrathécale
IV	: Intraveineuse
IVD	: Intraveineuse directe

LP	: Libération prolongé
NE	: Nutrition entérale
NP	: Nutrition parenterale
ORL	: Ortho-rhino-laryngée
PA	: Principe actif
PCA	: Patient-controlled analgesia
PO	: Pression osmotique
PUI	: Pharmacie à usage intérieur
PVC	: Polychlorure de vinyle
SFPC	: Société française de pharmacie clinique
SC	: Sous cutanée
SGI	: Sérum glucosé isotonique
SSI	: Sérum salé isotonique
THS	: Traitement hormonal substitutif

TABLE DES FIGURES

Figure 1 : Phases de recherche et développement d'un nouveau médicament.....	10
Figure 2 : Les types d'injection par voie générale.....	16
Figure 3 : Cathéter veineux central à 3 voies avec son matériel de pose.....	28
Figure 4 : Cathéter veineux central à 3 voies.....	28
Figure 5 : Cathéter veineux central placé sur le patient.....	29
Figure 6 : Cathéter de Swan-Ganz avec son matériel de pose.....	29
Figure 7 : Cathéter de Swan-Ganz en place.....	30
Figure 8 : Détails d'un cathéter de Swan-Ganz.....	31
Figure 9 : Cathéter veineux périphérique.....	32
Figure 10 : Différents sites d'insertion du cathéter veineux périphérique.....	33
Figure 11 : Cathéter de dialyse à 3 voies.....	34
Figure 12 : Rallonge à 4 voies.....	34
Figure 13 : Rampe à 5 voies.....	34
Figure 14 : Tubulures pour écoulement par gravité.....	36
Figure 15 : Exemple de pousse-seringue.....	37
Figure 16 : Cheminement des principes actifs depuis le lieu d'application, jusqu'à la circulation générale.....	45
Figure 17 : Impact de la voie d'administration sur le C_{max} et le T_{max} (Intra et Extravasculaire).....	46
Figure 18 : Évolution des concentrations plasmatique selon le schéma posologique.....	48

Figure 19 : Cinétique plasmatique d'un médicament lors de prises régulières	49
Figure 20 : Cinétique plasmatique d'un médicament pour une mauvaise observance	50
Figure 21 : Circuit de médicament à l'hôpital	60
Figure 22 : Exemple de barquette avec le traitement d'un patient pour 24 heures.....	67
Figure 23 : DU correctement identifiés	68
Figure 24 : Exemples de DU reconditionnées par un automate.....	68
Figure 25 : Présentation de flacons de Céfazoline et de Ceftriaxone.....	69
Figure 26 : Emballages externes et internes de Fluconazole de trois dosages différents	70
Figure 27 : Processus d'administration de médicament en milieu hospitalier.	77
Figure 28 : Circonstances de contamination microbienne des médicaments	82
Figure 29 : Schéma d'administration des médicaments per os chez patient âgé à l'hôpital.	95
Figure 30 : Sources de contamination particulières à l'hôpital	99
Figure 31 . Médicament dans la NP	108
Figure 32 : Méthode clinique d'administration de médicament et NP en <i>Y-site</i>	109
Figure 33 : Description d'un filtre en ligne	114
Figure 34 : Montage d'un filtre en ligne durant une administration concomitante de deux médicaments en Y	115
Figure 35 : Exemple d'étiquetage	125

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Formes galéniques orales	13
Tableau 2 : Les formes galéniques injectables	17
Tableau 3 : Les formes galéniques transmuqueuses	20
Tableau 4 : Les formes galéniques cutanées	21
Tableau 5 : Les formes galéniques transdermiques	22
Tableau 6 : Formes à libération accélérée	23
Tableau 7 : Formes à libération prolongée.	24
Tableau 8 : Formes à libération retardée ou différée	25
Tableau 9 : Abréviations et appellations particulières	26
Tableau 10 : Classification des erreurs médicamenteuses.	62
Tableau 11 : Caractérisation des erreurs médicamenteuses en fonction de la gravité des conséquences cliniques chez le patient.....	64
Tableau 12 : Norme ISO concernant les seringues.....	87
Tableau 13 : Exemples de pH différent de produits injectables	104

Sommaire

INTRODUCTION	1
CHAPITRE I : GENERALITES	3
I-Etapes de développement de nouveau médicament et de voie (s) d'administration	3
1.Recherche de nouvelle substance active	4
2.Développement d'un nouveau médicament et de voie(s) d'administration	5
2.1.Les études précliniques	5
2.2.Phase de conception	6
3.Les essais cliniques	8
CHAPITRE II : ADMINISTRATION ET DEVENIR DU MEDICAMENT DANS L'ORGANISME	11
I-Administration des médicaments	12
1.Voies d'administration et formes galéniques	12
1.1 La voie orale « per os »	12
1.2 La voie parentérale ou injectable	14
1.3 Les voies transmuqueuses	17
1.4 La voie cutanée et percutanée	21
1.5 La voie transcutanée	22
1.6 Les voies particulières	22
2.Formes galéniques particulières	23
2.1.Formes galéniques orales particulières	23
2.1.1.Libération accélérée	23

2.1.2.Libération prolongée	24
2.1.3.Libération différée ou retardée.....	25
2.2.Les formes galéniques parentérales particulières	25
3.Dispositifs médicaux et appareils utilisés pour l'administration des médicaments injectables	27
3.1 Dispositifs médicaux utilisés pour faciliter l'accès veineux	27
3.2 Dispositifs utilisés pour l'administration de médicaments en perfusion	35
II-Devenir du médicament dans l'organisme : Pharmacocinétique.....	38
1.La réabsorption	38
2.La distribution	40
3.Métabolisme, biotransformation	41
4.Elimination	43
III-Concentration plasmatique d'un médicament en fonction des modalités d'administration	46
1.Administration unique	46
2.Administration régulière	47
CHAPITRE III : LES PRATIQUES D'ADMINISTRATION DES MEDICAMENTS EN MILIEU HOSPITALIER.....	51
Introduction	51
I-Contexte réglementaire et aspects organisationnels de l'administration des médicaments en milieu hospitalier	53
1.Au niveau international	53
2.Au niveau européen	54
3.En France	54

II-Place de l'administration des médicaments dans le processus de la prise en charge médicamenteuse du patient en milieu hospitalier	56
1.La prescription	56
1.1.Professionnels médical habilité	57
1.2.Règles de prescription pour un patient hospitalisé	57
2.La dispensation	58
3.L'administration	58
4.La surveillance thérapeutique du patient	59
III-Erreurs d'administration médicamenteuses	61
1.Types d'erreurs	61
2.Gravité des conséquences cliniques	62
3.Erreurs d'administration des médicaments	65
3.1.Les erreurs médicamenteuses liées aux produits	66
3.1.1.Le problème d'identification des doses unitaires des médicaments	66
3.1.2.Look-alik et Sound-alike	69
3.2.Erreurs liées aux pratiques humaines	71
3.3.Sécurisation de l'administration du médicament en milieu hospitalier	72
3.3.1.La prescription informatisée	72
3.3.2.La distribution automatisée des médicaments	72
3.3.3.La délivrance nominative	73
3.3.4.Les codes-barres	73
3.3.5.Autres	73
IV-Les bonnes pratiques d'administration des médicaments en milieu hospitalier	75

1.Rappel du processus d'administration de médicaments	75
1.1.Prise connaissance de la prescription médicamenteuse	75
1.2.Préparation du médicament à administrer	76
1.3.Administration proprement dite du médicament	76
1.4.Enregistrement de l'administration	76
1.5.Surveillance du patient	77
2.Règles de bonnes pratiques d'administration des médicaments	77
2.1.Le bon patient	78
2.2.Le bon médicament	78
2.3.La bonne dose	79
2.4.La bonne voie	80
2.5.Le bon moment	80
3.Règles d'hygiène appliquées à l'administration des médicaments	81
3.1.Circonstances de contamination	82
3.1.1.Les étapes à risque de contamination	82
3.1.2.Le matériel	83
3.2.Les recommandations de bonnes pratiques d'hygiène.....	83
3.2.1.Le personnel	83
3.2.2.La préparation des médicaments	83
3.2.3.La distribution et l'administration des médicaments	84
I-L'administration des médicaments en pédiatrie	86
1.Difficultés d'administration des médicaments en pédiatrie	86
1.1.Médicaments injectables	86

1.2.Médicaments de la voie orale :	87
2.Risques liés à l'administration des médicaments en pédiatrie	88
3.Recommandations pour sécuriser l'administration des médicaments en pédiatrie	89
II-L'administration des médicaments en gériatrie	91
1.Ecrasement des médicaments	91
2.Patients sous sonde entérale	92
3.Recommandations pour sécuriser l'administration des médicaments en gériatrie	93
CHAPITRE V : ADMINISTRATION DES MEDICAMENTS INJECTABLES A	
L'HOPITAL	96
Introduction	97
I-Difficultés et risques liés à l'administration des médicaments injectables à l'hôpital.....	98
1.Difficultés et risques liés à la préparation	98
1.1.Préparation proprement dite	98
1.1.1.Stabilité physico-chimique des préparations	98
1.1.2.Contamination	99
1.2. Respect du délai entre la préparation et l'administration des médicaments	100
1.3. Réglage de débit de perfusion	101
1.4.Incompatibilités	102
1.4.1.Incompatibilités entre mélange de produits	103
1.4.2.Incompatibilités contenant – contenu	106
1.4.3.Incompatibilités médicaments – NP (Nutrition parentérale)	106
1.4.3.1.Modalités d'administration concomitante médicaments-NP	107
1.4.3.2.Risques liés à l'administration de NP et médicaments incompatibles	110

2. Difficultés et risques liés à l'étape d'administration	111
II- Recommandations de bonnes pratiques d'administration des médicaments injectables en milieu hospitalier	107
1. Mesures recommandées pour diminuer le risque de contamination microbienne	112
2. Recommandations de la Société Francophone Nutrition Clinique et Métabolique (SFNEP) pour limiter les incompatibilités	112
3. Utilisations de filtres en lignes	113
4. Recommandations de bonnes pratiques de perfusion	115
5. Recommandations pour la voie intrathécale	117
CHAPITRE VI : PHARMACIEN ET PHARMACIE A USAGE INTERIEUR	118
I- Pharmacien	118
1. L'assistance pharmaceutique	119
2. Rôle du pharmacien clinicien	119
II- Les préparations par la pharmacie à usage intérieur	122
1. Préparation et reconstitution des médicaments cytotoxiques	122
2. Les fabrications pédiatriques	123
3. Préparation de nutrition parentérale	123
4. Etiquetage des médicaments préparés au sein de la PUI	124
CONCLUSION	126
RESUME	
LES ANNEXES	
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	

INTRODUCTION

En milieu hospitalier, après les actes invasifs et les infections liées aux soins, les médicaments constituent en effet la troisième cause d'événements indésirables graves (EIG) : 60 000 à 130 000 par an dont 18 000 à 60 000 sont évitables d'après les résultats de l'enquête sur les événements indésirables associés aux soins en établissements de santé (ENEIS) menée en 2009 en France [219].

L'erreur médicamenteuse peut survenir à toute étape du circuit du médicament à l'hôpital. Le processus d'administration du médicament est considéré d'après des études, comme deuxième source d'erreur après la prescription [76, 77].

L'objectif de ce travail est de mettre le point sur les risques, les difficultés et les sources d'erreur, liés aux processus de l'administration de médicament en milieu hospitalier et citer certaines mesures correctives et recommandations élaborées par les experts de santé pour sécuriser ce processus.

L'administration des médicaments en milieu hospitalier nécessite la connaissance des médicaments à administrer, notamment la classe, les paramètres pharmacologiques, les voies d'administration et les différentes formes galéniques. Pour cela, nous avons choisi de détailler, dans une première partie, le développement des médicaments, les voies d'administration les formes galéniques et le devenir du médicament dans l'organisme après administration, pour décrire dans un deuxième temps les pratiques d'administration des médicaments en détaillant le processus d'administration et sa place dans le circuit de prise en charge médicamenteuse du patient.

Nous décrirons par la suite les règles de bonnes pratiques et d'hygiène liées à l'administration des médicaments.

Les difficultés et les risques liés à l'administration des médicaments en milieu hospitalier sont multiples dont plusieurs sont majorés par la particularité de l'état de certains patients : l'âge, la physiologie et la comorbidité, ce qui nous a mené à traiter dans le quatrième chapitre l'administration des médicaments en pédiatrie et en gériatrie.

Les voies et les moyens d'administration des médicaments sont nombreux et variés, mais la voie injectable reste, à côté de la voie orale, l'une des voies les plus couramment utilisées chez les patients hospitalisés. Pour cela nous avons choisi, dans le cinquième chapitre, de décrire l'administration des médicaments injectables d'une part vue leurs caractères invasifs et d'autre part, en prenant compte le risques liés aux produits eux-mêmes et à l'étape de leur préparation, les médicaments injectables peuvent être fournis aux soignants soit sous une forme prête à l'emploi, soit sous forme de solution concentrée à diluer ou de poudre à dissoudre avant l'utilisation. Ce qui nécessite une connaissance et une maîtrise de ces aspects de reconstitution, de dilution et de stabilité des médicaments.

Afin de faciliter les accès fréquents aux veines, on utilise des dispositifs particuliers : les cathéters, et perfuseurs, transfuseurs. Les médicaments peuvent y être injectés directement à l'aide d'une seringue ou alors perfusés sur une plus longue durée, variant de quelques minutes à plusieurs jours. Les solutions à perfuser sont administrées par simple gravité ou par l'action mécanique de pompes ou de pousse-seringues qui permettent d'assurer un débit plus constant. Ces différents dispositifs médicaux seront décrit en détail dans la partie « Généralités ».

Le dernier chapitre sera consacré à la mise en évidence du rôle du pharmacien dans l'administration des médicaments aux patients en milieu hospitalier.

CHAPITRE I : GENERALITES

I- Etapes de développement de nouveau médicament et de voie (s) d'administration :

Jusqu'à la fin du siècle dernier, les médicaments utilisés pour le traitement des maladies étaient des produits naturels, dérivés ou non de la matière vivante, le plus souvent des plantes ou de fragments de plantes séchées mais parfois fraîches. Celles-ci peuvent renfermer des substances exerçant une action thérapeutique, mais aussi des composés toxiques.

Le choix d'un produit naturel ou d'un extrait pour le traitement d'une maladie implique en général l'administration d'un ensemble de molécules de nature très diverse. Si bien que la concentration d'une molécule donnée dans un produit naturel peut varier de façon importante selon son origine, son mode d'obtention et ses conditions de stockage (durée et conditions).

La proportion d'un composant donné peut également varier de façon importante pour d'autres raisons [1].

1. Recherche de nouvelle substance active :

Depuis près de deux siècles, les médicaments apportent des progrès thérapeutiques continus. Ce chemin est jalonné par des innovations majeures, qui soignent et guérissent des maladies jusqu'alors incurables, et par des avancées régulières, qui permettent au médicament de gagner en efficacité, en simplicité d'utilisation ou en sécurité. Cette innovation a une importance médicale et économique importante. Elle est le fruit de recherches soutenues et se traduit par des bénéfices, parfois majeurs, pour les patients (**Figure.1**)

Les étapes clés des phases de recherche et de développement permettent de vérifier l'efficacité de la molécule et d'en connaître les éventuels effets secondaires. De nombreux candidats médicaments sont ainsi écartés car ils ne présentent pas un rapport bénéfice/risque positif.

Les étapes de recherche de nouvelles substances actives passent par l'identification de nouvelles cibles thérapeutique en rapport avec une pathologie, classiquement, il s'agit de récepteurs ou enzymes sur lesquels se fixent les médicaments afin de modifier les fonctions cellulaires. Actuellement, grâce à l'exploration du génome humain, le potentiel de nouvelles cibles a considérablement augmenté et, à l'avenir, les traitements gagneront en spécificité.

La cible définie est soumise à l'action de différentes substances de façon à isoler le composant le plus promoteur. Cette étape est appelée le « screening ».

A partir d'une voie de synthèse chimique, une population moléculaire homogène et reproductible du même principe actif, est obtenue. Par contre, les substances biologiques issues de systèmes biologiques vivants, sont obtenues à l'aide de procédés de biotechnologie ou encore, de technologie de l'ADN recombinant. Ce procédé consiste à insérer des séquences de gènes naturels ou intentionnellement modifiés dans un système hôte approprié afin de lui faire exprimer le produit génétique d'intérêt [2].

2. Développement d'un nouveau médicament et de voie(s) d'administration :

2.1. Les études précliniques :

L'investigation préclinique fournit des informations sur les propriétés des nouvelles substances. Le premier tri peut être effectué à l'aide *d'études pharmacologiques et biochimiques* (par exemple des études de liaison aux récepteurs) ou encore d'expériences réalisées sur des cellules en culture, des tissus ou des organes isolés. Comme ces modèles ne peuvent jamais reproduire les événements complexes qui se déroulent dans un organisme vivant, les médicaments potentiels devront être testés chez l'animal. L'étude chez l'animal indique d'abord si l'effet recherché a bien lieu et s'il existe des effets toxiques. Les *études de toxicité* permettent de mettre en évidence la toxicité aigüe ou à long terme, les effets mutagènes, cancérigènes et les éventuelles anomalies du développement (effet tératogène). Il et aussi tester chez l'animal, à cette étape, les voies d'administration, la distribution et l'élimination des diverses molécules.

Déjà, pendant cette étude préclinique, on se rend compte que seule une faible proportion des molécules pourra être testée chez l'homme. Les techniques galéniques permettent ensuite de préparer les formes d'administration de la substance [3].

2.2. Phase de conception : pré-formulation, formulation et choix de la voie d'administration [4, 5].

Habituellement, un médicament comporte un principe actif qui est associé à des excipients. Les excipients sont utilisés dans différents buts : stabilité de la molécule active, forme et couleur du médicament, dissolution plus au moins rapide dans le corps humain, masquage d'un goût désagréable, etc. L'ensemble de ces composés forment la formulation d'un médicament. Lors du développement d'un médicament, les travaux de formulation sont gérés par un département de recherche et développement galénique travaillant en collaboration avec des laboratoires.

Tout au long de la mise au point du nouveau médicament, il y a des choix à faire en ce qui concerne la voie d'administration, la forme galénique, et les matériaux de conditionnement, le procédé de fabrication, les contrôles et les conditions de conservation, afin de trouver pour chaque substance active la présentation la mieux adaptée au traitement d'une maladie et en favoriser l'acceptation par le patient. La formule galénique la mieux adaptée sera compromise entre la meilleure efficacité thérapeutique, la meilleure tolérance clinique, la meilleure observance et le plus faible coût de traitement. Ces choix ne peuvent être faits sans une connaissance aussi complète que possible du principe actif.

a) La connaissance du principe actif :

Une fois que le principe actif est défini suite aux premières études au laboratoire, il faut pour déterminer la formulation, une grande connaissance des propriétés physico-chimiques de celui-ci, ainsi que son devenir dans l'organisme. Cette phase est appelée **pré-formulation**.

Au niveau des propriétés physicochimiques du PA, les scientifiques étudient les **caractères organoleptiques**.

La solubilité dans l'eau. Aucun PA ne peut atteindre son but thérapeutique au sein de l'organisme sans passer d'abord en solution. Par conséquent c'est le premier critère physicochimique à déterminer. Il a été estimé que jusqu'à 40% de molécules candidats ont été abandonnées pour leur faible solubilité aqueuse [6]. Elle oriente le choix de la forme d'administration et joue un grand rôle dans la biodisponibilité. Il est de la plus grande importance de connaître la solubilité du PA dans l'eau à différents pH et de savoir comment il se partage en fonction du pH en présence de deux phases, l'une aqueuse et l'autre huileuse.

Il est également important de s'informer de **la stabilité** du PA, c'est à dire vérifier sa résistance à l'humidité, aux variations de température ainsi que l'influence de la lumière et de l'oxygène sur sa stabilité. Des expositions du PA à ces différentes conditions permettent ensuite de définir les conditions de conservation et la date limite d'utilisation du médicament. Enfin les caractéristiques chimiques du PA rendent possible de prévoir d'éventuelles incompatibilités avec d'autres constituants du médicament. Le devenir du PA dans l'organisme est un facteur essentiel à prendre en compte.

b) Choix de la formulation :

Maintenant que les propriétés du PA sont bien connues, le choix de la formulation dépend de plusieurs facteurs tels que la voie d'administration, la forme galénique, les différents excipients utilisés, les propriétés de fabrication, les articles de conditionnement, etc.

Le principe actif peut exister sous plusieurs formes : par exemple cristallines, non cristallines, il peut aussi exister sous forme de dérivés tels que les hydrates. Le choix de la forme du PA se fait en fonction des facteurs de stabilité et biodisponibilité définis précédemment, ainsi qu'en fonction du mode d'administration.

c) Choix de la voie d'administration :

La voie d'administration est quant à elle déterminée par rapport au patient (par exemple le cas de malades ne pouvant déglutir ne pourra pas être sous forme orale ou bien un médicament destiné au nourrisson aura une voie d'administration la plus adaptée pour celui-ci, etc.). On prend aussi en compte la biodisponibilité du PA, la vitesse d'action désirée (un médicament destiné aux cas d'urgences sera le plus souvent administré en intraveineuse), la

durée du traitement et le nombre de prises par jour sont aussi des facteurs de choix. Il faut ensuite déterminer quels excipients vont être utilisés. Ils doivent avant tout être sans danger et non toxiques pour l'homme ce qui limite d'avantage le choix de la voie d'administration. Dans la formulation des formes médicamenteuses liquides et dont le PA est instable dans l'eau, ils ont recours à l'utilisation de solvants non-aqueux (les Esters), ces formes sont en général limités à certaines voies d'administration comme l'intramusculaire et la voie topique. Certains excipients qui vont pouvoir stabiliser parfaitement la molécule du PA, permettre une dissolution complète et parfois spécifique de la forme galénique (exemple du comprimé effervescent pour lequel il faut trouver l'excipient qui permet une dissolution complète et rapide). Leurs propriétés pourront gérer la vitesse de libération du PA (notamment pour les comprimés à libération prolongée). Il faut aussi tenir compte de certains caractères dits mécaniques comme la compressibilité ou encore le pouvoir lubrifiant qui sont importants pour la perspective d'une production industrielle.

3. Les essais cliniques :

L'**étude clinique** comprend les phases suivantes :

La **phase 1** : où l'on détermine chez des volontaires sains si les propriétés observées chez l'animal se manifestent également chez l'homme, et où l'on établit la relation entre l'effet et les doses.

La **phase 2**: au cours de laquelle, le médicament éventuel est, pour la première fois, testé contre la maladie pour laquelle il est prévu chez un groupe de patients sélectionnés. Si la substance montre une efficacité réelle et peu d'effets secondaires, on passe alors aux études de la phase suivante.

La **phase 3** : l'action thérapeutique de la nouvelle substance est comparée chez un groupe de patients plus important, à celle du médicament de référence ou à un placebo.

Durant ces études cliniques, la majorité des molécules testées s'avère inutilisable. Sur 10.000 molécules synthétisées, une seule aboutira à un médicament.

Ces trois étapes, quand elles sont franchies avec succès, vont être intégrées dans le dossier qui sera présenté aux autorités sanitaires, pour recevoir, avec l'approbation officielle, l'autorisation de mise sur le marché.

La **décision de mise sur le marché** est prise après une demande officielle du laboratoire, par un organisme public (au Maroc, *la Direction de Médicament et de Pharmacie*).

Le demandeur doit justifier, à l'aide de ses résultats expérimentaux, que les critères d'efficacité et d'innocuité sont remplis et que les formes galéniques répondent aux normes de qualité.

Après mise sur le marché, la nouvelle substance reçoit un nom commercial et il reste aux médecins à la prescrire et aux pharmaciens à la délivrer à leurs malades. Durant l'ensemble de la vie du médicament, on continuera à examiner, s'il fait ses preuves, arrivant à la **phase 4** de l'étude clinique.

La phase 4 : la pharmacovigilance

La pharmacovigilance a pour objet la surveillance du risque d'effet indésirable résultant de l'utilisation des médicaments et produits à usage humain [7]. Une fois le médicament dispensé aux malades, la pharmacovigilance l'accompagne pendant toute son existence et fera aussi l'objet de procédures rigoureuses. Tout accident de santé lié à la prise de médicaments est signalé dans un délai obligatoire aux instances réglementaires [1, 8].

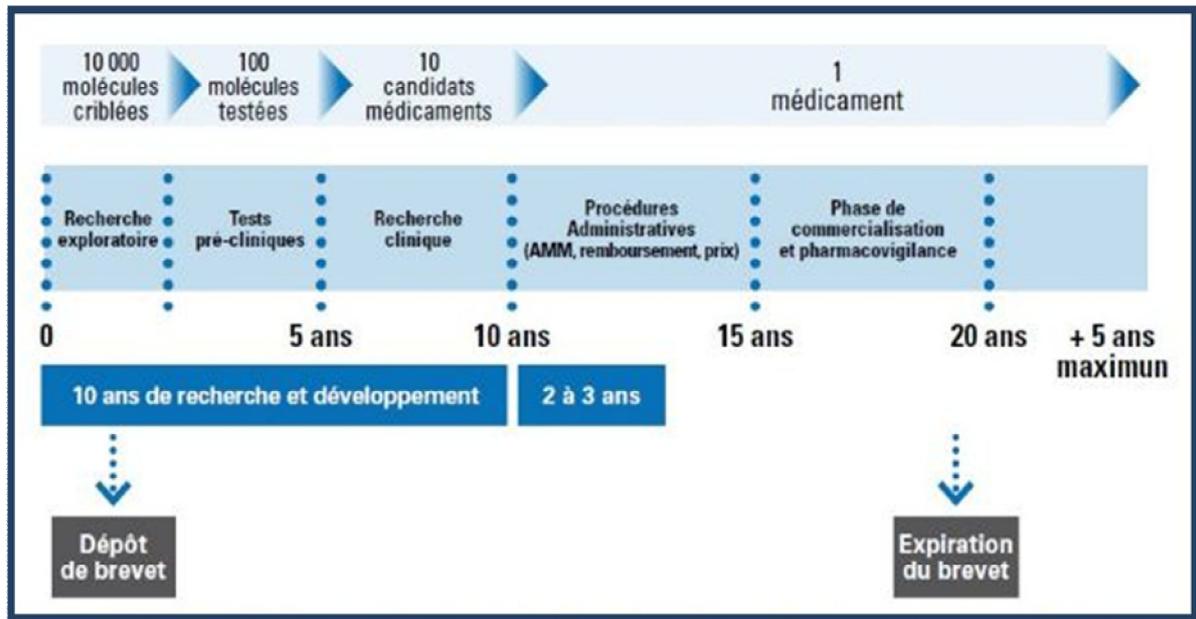


Figure 1. Phases de Recherche et Développement d'un nouveau médicament.

L'expérience de plusieurs années de prescription permet d'abord d'évaluer les indications et les risques et ensuite de définir la valeur thérapeutique du nouveau médicament.

**CHAPITRE II : ADMINISTRATION
ET DEVENIR DU MEDICAMENT
DANS L'ORGANISME**

I - Administration des médicaments :

1. Voies d'administration et formes galéniques :

Le choix d'une voie d'administration dépend, en général, du **type d'action souhaité**, selon qu'on cherche une action locale ou une action générale (c'est-à-dire un passage dans le milieu interne ou « résorption »), ou encore, **des circonstances d'administration** (cas d'urgence, point d'administration particulier...).

Les médecins ont bien sûr orienté les voies d'administration par rapport à l'effet recherché. Ils prennent en compte la biodisponibilité du médicament. Le traitement doit arriver au bon moment, au bon endroit et à la bonne dose, d'où l'importance du choix de voie d'administration et la forme galénique.

Toutes ces voies doivent être connues, car c'est d'elles que découleront toutes les formes pharmaceutiques.

1.1 La voie orale « per os » :

C'est la voie la plus utilisée (voie d'administration de 70 à 80 % des médicaments) [9]. Le médicament est pris par la bouche, traverse la barrière intestinale puis le foie avant d'atteindre la circulation générale et de là les organes, pour son action thérapeutique.

La voie orale présente l'avantage d'être non traumatisante, avec un coût faible et une facilité de maniabilité, les inconvénients relèvent de l'interférence du médicament avec l'appareil digestif : irritation du tube digestif, altération des principes actifs par les sécrétions gastriques, goût désagréable, impossibilité d'administration à un comateux ou un nouveau-né (comprimé), etc. [10]. Il faut cependant faire attention aux médicaments qui interagissent avec certains aliments (les tétracyclines, par exemple, se lient assez fortement aux ions calcium, ce qui en freine l'absorption) [11].

Les formes galéniques destinées à l'administration par voie orale : [12]

Tableau.1

	Forme galénique	Caractéristiques
Formes solides	Comprimés	Forme médicamenteuse de consistance solide préparée par compression de poudre contenant un PA et divers excipients. Ils sont classés en : - comprimés non enrobés- comprimés enrobés- comprimés spéciaux (effervescents, gastro-résistant, à libération modifiée)
	Capsules	Formes médicamenteuses de consistance solide constituée par une enveloppe dure « <i>gélule</i> » ou molle, de forme et capacité variable.
	Granulé	Forme sèche, principalement à base de sucre, constituée d'agrégats de particules de faible dimension.
	Poudre	Forme sèche présentée, soit en vrac, soit en <i>sachet unidose</i> , obtenue par mélange homogène de PA et d'excipients pulvérisés.
Formes liquides	Soluté buvable	Forme liquide présentée en récipient <i>unidose</i> (ampoule buvable) ou en flacon <i>multidose</i> , préparée par dissolution de PA dans un solvant appropriés.
	Suspension	Forme liquide résultant de la dispersion de PA solide (phase dispersée) dans un liquide (phase dispersante)
	Emulsion	Forme liquide résultant du mélange stable de deux liquides non miscibles, en plus d'un agent émulsionnant
	Gouttes buvables	Forme liquide à boire généralement après dilution, il s'agit de soluté concentré obtenu par dissolution de PA dans un solvant approprié.
	Sirop	Forme liquide, aqueuse, contenant une forte quantité de sucre (minimum 45%) et un ou plusieurs PA, liquides ou solides soluble dans l'eau.

Tableau 1.Formes galéniques orales.

1.2 La voie parentérale ou injectable :

C'est la voie d'administration la plus directe car elle évite le passage par le tube digestif, le médicament est directement disponible, sans avoir à subir l'effet de premier passage. Elle permet l'utilisation de substances normalement dégradées par l'estomac ou l'intestin et c'est la voie d'urgence [10]. Ce mode d'administration nécessite une aiguille ou un cathéter (petit tube), à l'aide de laquelle la peau est percée [13] ; le médicament, en solution aqueuse, huileuse ou alcoolique, est contenu dans une seringue ou un flacon à perfusion (administration au goutte-à-goutte). Plus rarement le médicament est injecté dans une chambre implantable¹.

Le médicament est alors destiné à se diffuser dans tout l'organisme, parfois une diffusion plus restreinte est recherchée, on parle dans ce cas des injections **locorégionales**, elles comprennent les injections intra-articulaires ou infiltrations, intraartérielles, intracardiaques, intradermiques et intrarachidiennes.

L'inconvénient majeur de la voie parentérale est que l'on risque d'introduire ainsi des germes pathogènes dans l'organisme si des règles d'asepsie très strictes ne sont pas appliquées : hygiène des mains, désinfection de la peau avant la piqûre, utilisation de matériel stérile à usage unique.

On distingue les injections par voie générale : (figure.2)

a) Intramusculaire :

L'injection intramusculaire vise à déposer la solution médicamenteuse dans le muscle situé immédiatement sous le tissu **sous-cutané** (les muscles privilégiés pour cette voie sont les fessiers, au quart supéro-externe de la fesse, le muscle quadriceps (tiers moyen de la face antéro-externe de la cuisse), le muscle deltoïde (épaule) [14]. Elle permet d'injecter des préparations douloureuses, en particulier les solutions et les suspensions huileuses.

¹Petit réservoir mis en place à l'intérieur du corps, généralement sous la peau, lors d'une intervention chirurgicale mineure, et se prolongeant par un tube qui permet de libérer le produit lentement sur son lieu d'action.

b) Intraveineuse :

Injection qui fait pénétrer le produit médicamenteux dans la circulation sanguine, c'est la voie de prédilection en cas d'urgence. Elle permet une action thérapeutique diffusée à tout l'organisme, plus intense et plus rapide que par les autres voies, elle s'utilise aussi lorsque les produits prescrits sont irritants et donc peu adaptés à l'injection intramusculaire [13].

On distingue deux types de voies veineuses chez l'adulte : [15]

- Voie d'abord veineuse²**périphérique** (pour l'abord superficiel la veine ponctionnée est vue ou palpée, dans l'abord profond, la veine est invisible mais de taille et de rapports anatomiques constants permettant la ponction percutanée à l'aveugle : jugulaire interne, sous-clavière, fémorale).

- Voie d'abord veineuse **centrale** (les voies centrales superficielles dont la veine basilique au pli du coude et les voies centrales profondes dont la veine jugulaire interne droite et gauche, la veine sous-clavière et la veine fémorale).

Les méthodes utilisées pour l'administration des médicaments intraveineux sont les suivants : [16]

- Perfusion de grand volume par injection longue et progressive, le médicament sera dilué dans un volume de 500 ou 1000 ml, ou en dérivation et dans ce cas le médicament sera dilué dans un volume de 50 à 100 ml. Le liquide de dilution doit obligatoirement être compatible tel qu'une solution de NaCl 0,9%.

- Bolus³ intraveineux : injection directement dans la circulation sanguine d'un bolus ou d'une dose de médicament que l'on doit administrer au complet d'un seul coup (bol intraveineux).

² Voie d'abord veineux est le terme médical utilisé pour décrire un accès veineux.

³ C'est une quantité définie d'une substance nécessaire pour obtenir un effet thérapeutique, utilisée en injection rapide et brève dans un vaisseau sanguin.

c) Sous cutanée :

Injection qui amène le médicament sous la peau. L'angle de pénétration est à environ 45° de la base du pli cutané et dans le sens de la circulation veineuse. Les injections sous-cutanées permettent d'injecter de nombreux produits, dont tout spécialement la plupart des vaccins [14].

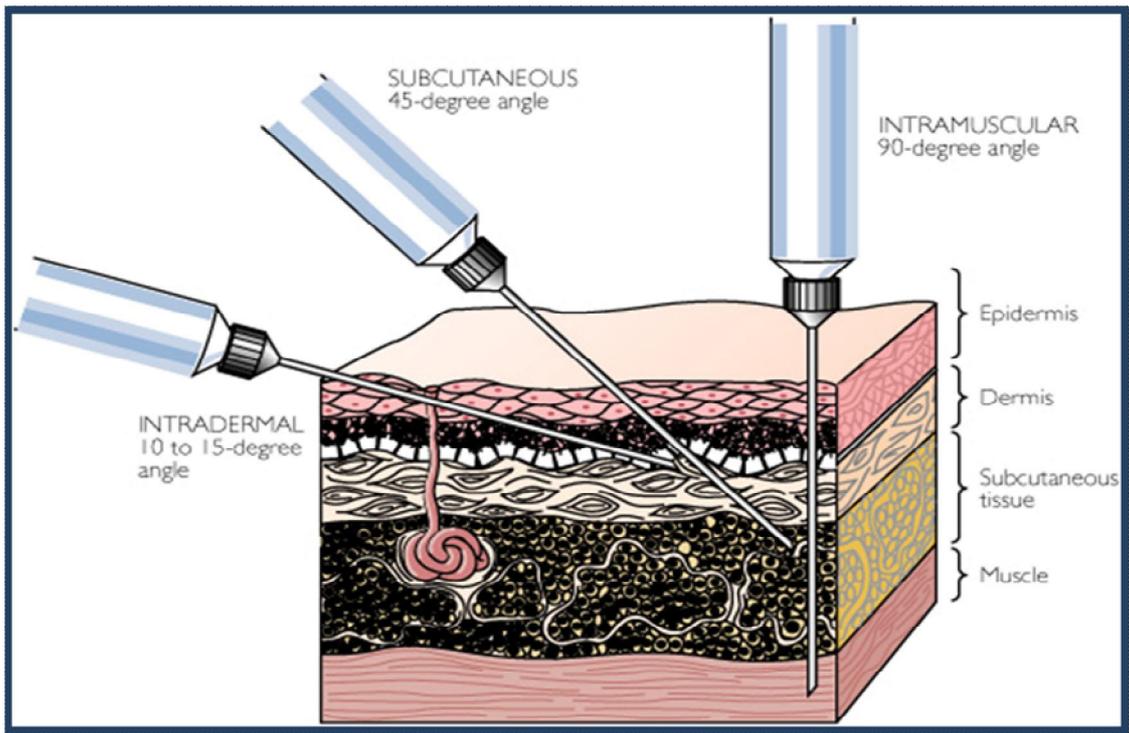


Figure 2. Les types d'injection par voie générale.

Les formes galéniques destinées à la voie parentérale : (Tableau. 2) [17]

	Nature de la préparation	Voies d'administration	Caractéristiques
Préparations injectables	Solution	IM, SC, IV	<ul style="list-style-type: none"> - Stérilité - Absence de substances pyrogènes⁴
	Emulsion	IV	
	Suspension	IM, SC,	
Préparations injectables pour perfusion	Solution (volume >100 ml)	IV	<ul style="list-style-type: none"> - Limpidité (absence de particules en suspension) - Isotonie (possédant la même PO que le sang)
	Emulsion (volume >100 ml)	IV	
Poudres pour préparations injectables	Poudre lyophilisée donnant après reconstitution une solution ou une suspension	Solution : IM, SC, IV	<ul style="list-style-type: none"> - Neutralité : avoir un pH voisin de celui du sang
		Suspension : IM, SC,	

Tableau 2. Les formes galéniques injectables.

1.3 Les voies transmuqueuses :

Les voies transmuqueuses représentent aujourd'hui une méthode de choix pour l'administration des médicaments. En effet, ce mode d'administration permet soit de traiter directement la muqueuse (ex : nez, oreille, œil), soit de faciliter la pénétration des principes actifs au travers des muqueuses, ce qui leur permet d'exercer soit une action générale, soit une activité sur organe différent éloigné du lieu d'administration (voie rectal, perlinguale). Les médicaments sont déposés à la surface de la muqueuse sous une forme galénique adéquate [18].

⁴ Substances pouvant provoquer des poussées fébriles plus au moins graves.

a) Muqueuse buccale :

Correspond à la muqueuse linguale et aux muqueuses du plancher, de la bouche, et de la face interne des joues, cette voie d'administration est facile, pratique et rapide permettant une pénétration directe du médicament dans la circulation générale, sans passer par le foie, ce qui évite, l'effet du premier passage hépatique.

b) Muqueuse buccopharyngée :

C'est l'administration sur les muqueuses de la cavité buccale et de l'arrière-gorge pour une action locale.

c) Muqueuse oculaire :

Les médicaments sont directement placés, au niveau de l'œil pour une action locale. La fragilité et la sensibilité de cette muqueuse exigent l'utilisation de médicaments parfaitement contrôlés et stériles.

d) Muqueuses de la sphère ORL :

Constituée par la muqueuse nasale, pharyngée et tympanique, cette voie permet l'administration de médicament pour un traitement d'appoint local, en complément, le plus souvent, du traitement par voie générale, elle permet d'agir directement sur les voies respiratoires supérieures [19].

e) Voie pulmonaire :

C'est une voie d'absorption et d'élimination rapide car elle évite le passage par le foie : le médicament absorbé au niveau du poumon, passe dans l'oreillette gauche et le ventricule gauche, et ensuite dans la circulation générale. Cette voie est utilisée pour un traitement local bronchique mais avec possibilité d'absorption partielle et d'effets généraux, ou encore, pour un traitement général.

L'intérêt de la voie pulmonaire est d'éviter le métabolisme de premier passage intestinal et hépatique. Elle pourrait être utilisée pour certains médicaments comme l'héparine.

f) Muqueuse vaginale :

Il s'agit de l'administration de médicament, directement dans le vagin. Plus généralement, ces médicaments sont destinés à une action locale car cette muqueuse présente une perméabilité plus faible que les autres muqueuses.

g) Muqueuse rectale :

Elle consiste en l'administration des médicaments dans le rectum (ou ampoule rectale), qui est la partie terminale du tube digestif. La bonne vascularisation de cette muqueuse permet une rapide biodisponibilité des principes actifs. Certains de ses vaisseaux drainent le sang directement vers le cœur (par la veine cave) et ne traversent pas le foie, où le médicament est métabolisé à chaque passage [20].

Les formes galéniques destinées à la voie transmuqueuse : [21] (Tableau. 3)

Voie d'administration	Présentation	Caractéristiques
Sublinguale ou perlingual	« lyoc » (lyophilisat oral), comprimé Orodispersible.	Forme solide se dissout en contact de la salive.
	Solution : bain de bouche, gargarisme, collutoire.	Formes liquides destinées à être appliquées sur les muqueuses de la cavité buccale et la gorge, ne doivent pas être avalés.
Rectal	suppositoire	Préparations de consistance molle ou solide, en forme de cône, se liquéfiant à la température du corps.
	Lavement	Préparation liquide/semi-liquide, administrée à l'aide d'une canule.
	Mousse rectale	Flacon pressurisé. Recto-colite hémorragique.
Vaginale	Ovule Capsule molle Comprimé gynécologique	<ul style="list-style-type: none"> - Action locale - Action immédiate ou à libération prolongée - Désagrégation à la température du corps
Aériennes supérieures et ORL	Pastilles, gommes Gouttes auriculaires. Gouttes nasales.	Destinées à une action locale en générale (antiseptique, anti-inflammatoire).
Oculaire	Collyre Pommade ophtalmique Solution pour bain oculaire	<ul style="list-style-type: none"> - Préparations stériles. - Unidose ou multidose. - Action locale (cornée, conjonctive, paupières)
Pulmonaire	Aérosol Inhalateur à poudre Nébuliseurs	<ul style="list-style-type: none"> - Action locale. - Produit grâce à un générateur d'aérosol réutilisable, un aérosol doseur ou un inhalateur de poudre. - L'administration est réalisée par la bouche par l'intermédiaire d'un embout buccal ou masque.

Tableau 3. Les formes galéniques transmuqueuses.

1.4 La voie cutanée et percutanée :

Les médicaments sont appliqués sur la peau et sont destinés à exercer soit une action locale, soit une action générale après pénétration, sans effraction, à travers les différentes couches cellulaires constituant la barrière cutanée. Les médicaments sont appliqués, directement à l'endroit où ils doivent agir en cas d'action locale, ou dans une zone que les principes actifs peuvent traverser facilement, ce qui facilite leur absorption pour exercer une action générale sans premier passage hépatique [18]. On parle alors de disponibilité cutanée ou biodisponibilité cutanée.

Il faut noter que la peau saine présente une perméabilité sélective mais que, si elle est altérée, sa perméabilité est fortement augmentée et certaines substances incapables de traverser normalement sont absorbées et provoquent des réactions secondaires [22].

Formes galéniques destinées à la voie cutanée : [17] (Tableau. 4)

Forme galénique	Caractéristiques
Crème dermique	Préparation de consistance molle dont la composition favorise la pénétration dans les tissus cutanée.
Pâte dermique	Pommade renfermant de fortes proportions de poudres dispersées dans l'excipient.
Pommade	Préparation de consistance molle, d'aspect homogène
Solution et lotion à usage externe	Forme liquide obtenue par dissolution ou dispersion de principes actifs dans un véhicule aqueux ou légèrement alcoolisé.

Tableau 4. Les formes galéniques cutanées.

1.5 La voie transcutanée :

Cette voie, cutanée, utilisée comme moyen d'introduction des médicaments dans l'organisme, notamment lorsque l'on veut éviter un catabolisme hépatique. Il existe différentes modalités d'administration cutanée, allant de la simple application à l'utilisation de dispositifs transdermiques complexes [20].

Les formes galéniques destinées à la voie transcutanée : [17] (Tableau. 5)

Forme galénique	Caractéristiques
Dispositifs transdermique « patches »	Petit réservoir fixé sur la peau contenant un PA. La membrane, en contact avec la surface cutanée, libère progressivement le PA qui pénètre dans la circulation générale après diffusion à travers la peau.
Pommades transdermiques	Application sur la peau dans le cas d'un THS, stockage au niveau de la couche cornée et diffusion systémique lente à partir du réseau vasculaire dermique.

Tableau 5. Les formes galéniques transdermiques.

1.6 Les voies particulières :

Ce sont des voies d'administration qui correspondent à des *actes médicaux*, elles sont utilisées pour introduire localement un médicament à visée diagnostic ou thérapeutique [23] :

- Voie intra-artérielle : administration dans une artère ;
- Voie intrarachidienne ou intrathécale : administration dans l'espace sous-arachnoïdien où circule le liquide céphalorachidien ;
- Voie intracardiaque : administration dans le muscle cardiaque ou dans les cavités cardiaques ;
- Voie intra-articulaire : administration dans une articulation ;

- Voie épidurale : administration dans l'espace épidurale situé entre la dure-mère et la paroi du canal rachidien.

2. Formes galéniques particulières [6, 24, 25] :

2.1. Formes galéniques orales particulières :

Les formes pharmaceutiques destinées à la voie orales sont multiples et ont des caractéristiques variées. Connaître leurs différences permet de mieux les comprendre et de les manipuler correctement.

La vitesse de libération du PA à partir de sa forme galénique est accélérée, ralenti ou prolongée grâce à des procédés technologiques ou une formulation particulière. Ces formes galéniques particulières sont souvent caractérisées par la présence d'une abréviation après le nom de la spécialité. On notera que les appellations ne sont pas toujours présentes, et qu'une vérification sur l'emballage et/ou la notice est nécessaire pour savoir.

2.1.1. Libération accélérée :

Appellation	Caractéristiques de la forme galénique
Expidet	Les comprimés ORO dispersibles sont destinés à être placés directement sur la langue, avant de se déliter et d'être déglutis avec la salive. L'absorption se fait à travers la muqueuse gastro-intestinale, comme pour les comprimés traditionnels. Ils sont indiqués dans les troubles de la déglutition. Ne pas confondre avec les comprimés sublinguaux et gingivaux.
Lingual	
Odis	
Oro	
Quicklet	
Sol Tab	
Velotab	
Zydis	

Tableau 6. Formes à libération **accélérée** (Orodispersibles)

2.1.2. Libération prolongée :

La libération prolongée signifie que le PA est libéré de sa forme galénique sur une période de temps plus au moins étendue, dans certains cas à vitesse constante. Le but étant d'obtenir des taux plasmatiques constants ou de réduire la fréquence d'administration pour les PA de durée d'action brève dont on souhaite une action prolongée.

Appellation	Signification	Forme galénique	Caractéristiques de la forme galénique.
CIR	Controlled Release Ileal	comprimé avec pellets gastro-résistants et retard	Libération retardée dans l'iléon et le colon ascendant
CR	Controlled-Release	Comprimé osmotique	Une pression osmotique est générée dans le comprimé et expulse le PA hors du comprimé.
DR	Dual release	Comprimé triple couche	Libération biphasique du PA.
ER LA PR SR Uno	Extended Release Long-Acting Retard Release Slow Release	Comprimé avec pellets retard	Prise une fois par jour.
FAS	Facilitated Absorption System	Comprimé enrobé gastro résistant	Augmentation de la biodisponibilité, maintien de concentrations plasmatiques élevées.
MR	Modified-Release	Comprimé	Libération sur 24 heures en plusieurs phases pour répondre aux variations circadiennes de la glycémie.
OROS	Oral Osmotic System	Comprimé osmotique	Idem CR
SRO	Slow Release Oral	Comprimé avec poudre formant un gel par hydratation	Prise une fois par jour
ZOK	Zero Order Kinetic	Comprimé avec pellets retard	Libération à vitesse constante

Tableau 7. Formes à libération prolongée.

2.1.3. Libération différée ou retardée

La libération différée signifie que le PA est libéré de sa forme galénique à un moment ou un lieu différent par rapport à une forme conventionnelle, par exemple dans l'intestin au lieu de l'estomac.

Appellation	Signification de l'abréviation	Forme galénique	Particularité
EC	Enteric Coated	Capsule avec pellets gastro-résistants	Protection du PA contre une dégradation à pH acide
EN	ENrobage	Dragées gastro-résistantes	Protection de l'estomac (substances irritantes)
MUPS	Multipl Unit Pellet System	Comprimés avec pellets gastro-résistants	Protection du PA contre une dégradation à pH acide.

Tableau 8. Formes à libération retardée ou différée.

2.2. Les formes galéniques parentérales particulières :

La formulation des médicaments parentéraux peut poser des problèmes de nature physique (exemple. Substance insoluble dans l'eau) ou de nature clinique (exemple. Effet ne dure pas suffisamment longtemps). Certains médicaments parentéraux sont ainsi de nature galénique particulière. De part leur formulation, la plupart de ces médicaments ne peuvent pas être administrés par voie IV.

Appellation	Formes galénique	Effet
Acutard	Sel peu soluble dans une solution huileuse/ IM	Résorption prolongé sur quelques jours.
Chrono	Mélange d'un sel très soluble et d'une forme peu soluble dans une suspension aqueuse/ IM, intraarticulaire	Délai d'action courte (sel bien soluble) suivi d'une action prolongée (sel peu soluble)
Consta	Microsphères biodégradables/ IM	Réservoir avec libération régulière continue.
Depo	Solution huileuse/ IM Solution aqueuse/ IM Sel peu soluble dans une suspension aqueuse/ IM, IT, intrasynovial PA complexé par l'hydroxyde de zinc dans une suspension aqueuse/ IM Sel peu soluble dans une solution huileuse/ IM	Résorption prolongée sur quelques jours voire quelques semaines
	Suspension liposomale/ IT	Réservoir avec libération régulière continue
	PA adsorbé à l'hydroxyde ou phosphate d'aluminium/ SC	Elimination retardée et renforcement de la réponse immunitaire.
LA	Matrice dégradable composée d'un copolymère d'acide lactique et d'acide glycolique/ SC	Réservoir avec libération régulière continue.
LAR (Long-Acting Repeatable)	Microsphères biodégradables/ IM	
MM (Micelles Ixtes)	Micelles mixtes /IV	Solubilisation
NTX	Matrice non dégradable composée d'un copolymère d'éthylène et d'acétate de vinyl et de sulfate de barium /SC	Réservoir avec libération régulière continue.
Retard	Microcapsules biodégradables/ IM ou SC	

Tableau 9. Abréviations et appellations particulières

3. Dispositifs médicaux et appareils utilisés pour l'administration des médicaments injectables :

Certains médicaments (chimiothérapie, antibiothérapie, etc.) ou substances doivent être administrés de façon régulière pendant plusieurs semaines ou mois d'affilée. Ces injections répétées ainsi que la nature de certains produits administrés peuvent finir par abîmer les veines du bras. C'est pourquoi, à la fois pour faciliter la mise en place des perfusions, pour permettre une bonne diffusion des médicaments dans l'organisme et pour le confort du patient hospitalisé, il est habituel de lui poser un ou plusieurs cathéters veineux pour faciliter l'accès veineux et l'introduction, par la suite, des dispositifs pour administration des médicaments en perfusion.

3.1 Dispositifs médicaux utilisés pour faciliter l'accès veineux [26] :

En général, sont utilisés des cathéters. Il s'agit de tige souple et creuse, de diamètre variable, en polyuréthane, élastomère de silicone ou autre polymère plastique, dont l'une des extrémités est introduite dans un vaisseau sanguin tandis que l'autre dépasse à la surface de la peau du patient. Ils sont radio-opaque, c'est-à-dire opaques aux rayons X [27].

Le constituant idéal d'un cathéter doit répondre à certains critères : biocompatibilité tissulaire, résistance à la thrombose, flexibilité, solidité, surface la plus lisse possible, stabilité des constituants, résistance à l'effet corrosif de certains médicaments [28].

a) Le cathéter veineux central :

Les cathéters veineux centraux peuvent avoir plusieurs voies, ou lumières (**Figure. 3**), le cathéter est alors subdivisé en 2 ou 3 canaux, complètement isolés (**Figure. 4**), ce qui permet aux médicaments administrés dans les diverses voies de ne pas entrer en contact direct les uns avec les autres et comme il est introduits dans des vaisseaux à débit sanguin élevé, les médicaments vont être ensuite rapidement dilués, cette technique permet aussi de limiter les problèmes d'incompatibilités.

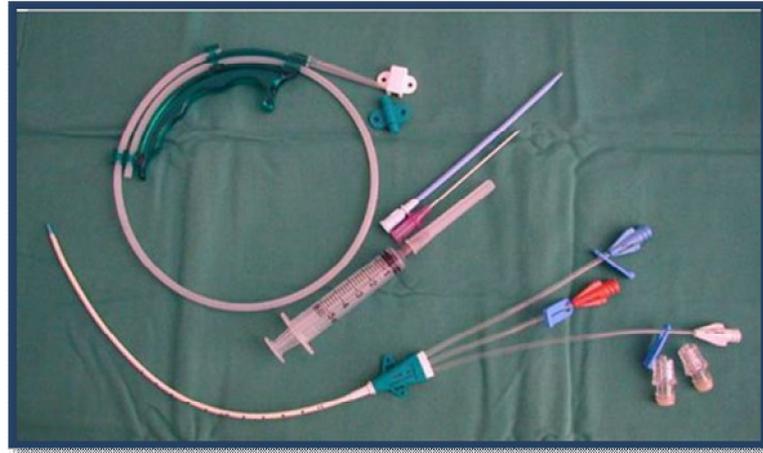


Figure 3. Cathéter veineux central à 3 voies avec son matériel de pose.

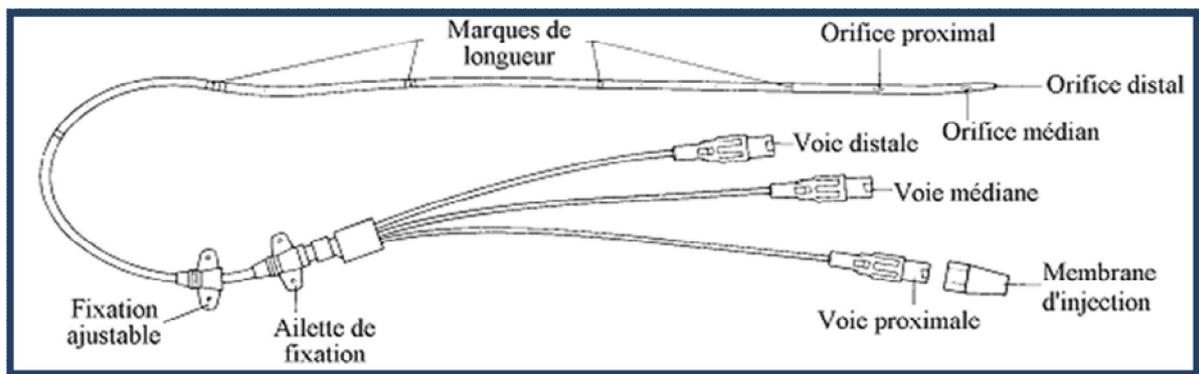


Figure 4. Cathéter veineux central à 3 voies.

La pose d'un tel cathéter est un geste complexe, qui requiert l'intervention d'un médecin et doit se faire sous monitoring cardiaque⁵.

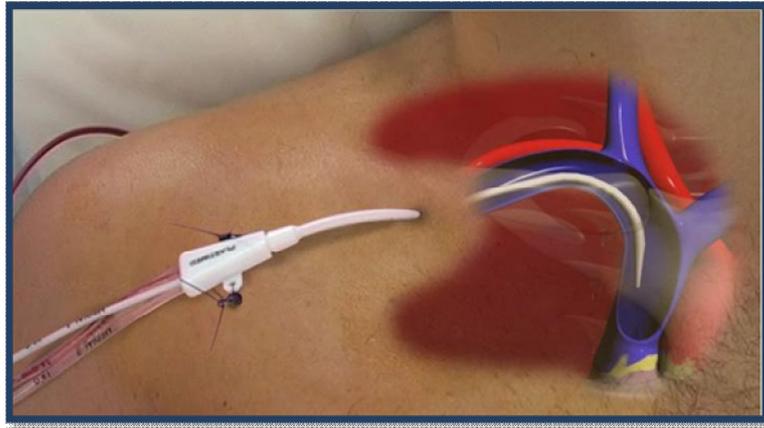


Figure 5. Cathéter veineux central placé sur le patient.

b) Le cathéter de Swan-Ganz :

C'est un cathéter introduit par voie veineuse central jusque dans l'oreillette droite puis le ventricule droit. (**Figure 6**) un ballonnet situé à son extrémité est ensuite gonflé et le cathéter est ainsi guidé, par flux sanguin, jusque dans l'artère pulmonaire.



Figure 6. Cathéter de Swan-Ganz avec son matériel de pose.

⁵ Enregistrement continu de mesures des paramètres du fonctionnement cardiaque par électrocardiogramme.

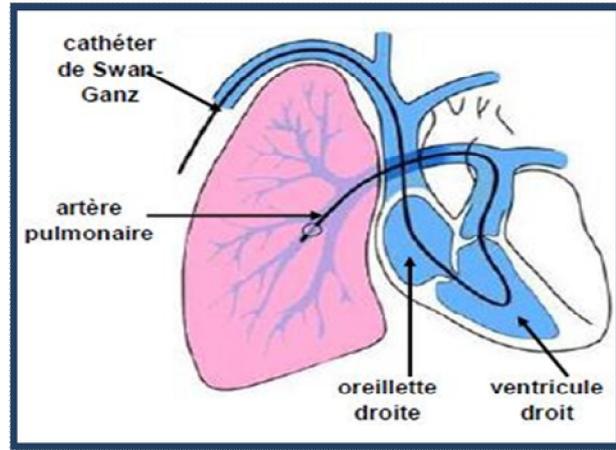


Figure 7. Cathéter de Swan-Ganz en place

Il est composé de plusieurs éléments (**Figure 8**) :

- 1 ballonnet.
- 1 thermistance (permet la mesure de vitesse d'écoulement du liquide injecté par voie proximale et connaitre ainsi le débit cardiaque)
- 1 voie distale, 1 voie proximale (servir à l'administration du médicament)

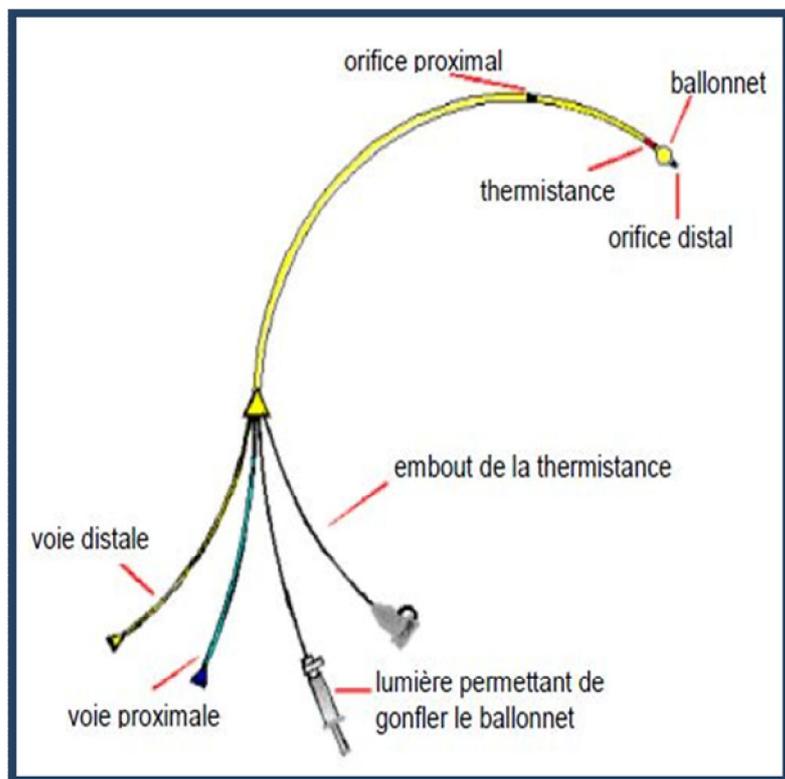


Figure 8. Détails d'un cathéter de Swan-Ganz.

c) **Cathéter veineux périphérique :**

Le cathéter veineux périphérique (**Figure 9**) est généralement posé dans une veine superficielle des mains, des bras ou des pieds. Il permet l'administration de médicaments par injection directe ou perfusion, ainsi que des prélèvements de sang répétés.



Figure 9. Cathéter veineux périphérique.

Il peut être posé par un infirmier, à différents sites d'insertion. Selon les recommandations du *Coordination de la lutte contre les infections nosocomiales & associées aux soins*, sont privilégiés, les sites d'insertion aux membres supérieurs plutôt qu'aux membres inférieurs [29]. (**Figure 10**)

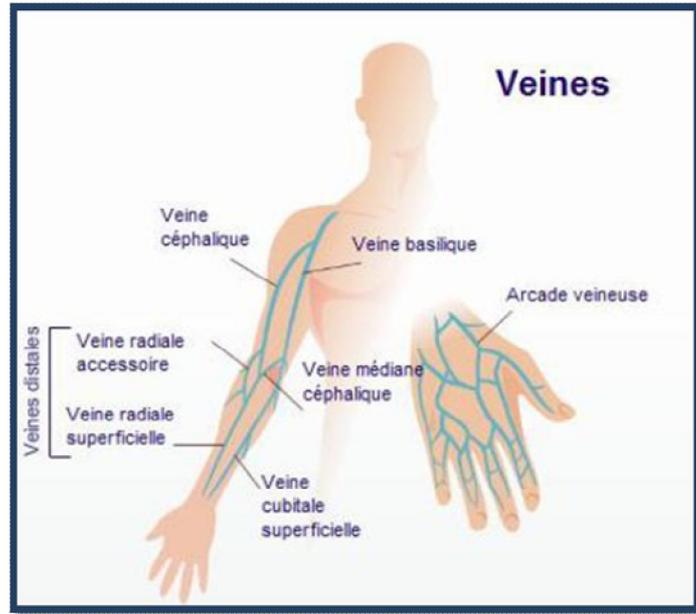


Figure10. Différents sites d'insertion du cathéter veineux périphérique.

d) Cathéter de dialyse :

Les patients en hémodialyse chronique sont au bénéfice d'une fistule artério-veineuse. Il s'agit de la mise en communication, chirurgicale, d'une des artères du bras et d'une veine proche.

Mais chez les malades n'ayant pas de fistule et nécessitant d'être dialysés de façon temporaire et/ou en urgence, on pose un cathéter de dialyse (**Figure 11**) ; il s'agit d'un cathéter veineux centrale, avec au minimum deux lumières, si une troisième voie est présente, elle permet l'administration de médicaments.

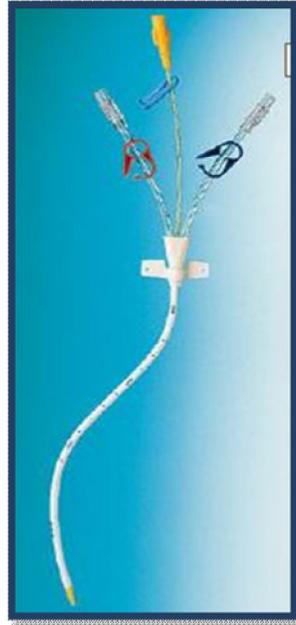


Figure 11. Cathéter de dialyse à 3 voies.

e) Rampes et rallonges :

Lorsque plusieurs médicaments doivent être administrés sur la même lumière d'un cathéter, on a recours à des rampes multivoies (**Figure 13**) et/ou à des rallonges à plusieurs voies (**Figure 12**) qui permettent de connecter diverses solutions médicamenteuses en parallèle.



Figure 12. Rallonge à 4 voies.



Figure 13. Rampe à 5 voies.

3.2 Dispositifs utilisés pour l'administration de médicaments en perfusion [30] :

La perfusion peut faire intervenir deux grands principes

- La perfusion par gravité.
- La perfusion assistée par pompe.

a) Les dispositifs à écoulement par gravité :

Ils sont à la base de l'administration de médicaments, il s'agit de poche ou flacon de perfusion à laquelle est raccordée une tubulure qui est fixée au patient par un cathéter.

Une tubulure est composée d'un certain nombre d'éléments :

- Un perforateur avec sa protection : partie servant à percer le bouchon de la poche (ou flacon)
- Un système compte-goutte avec sa chambre
- Un tuyau : partie maîtresse de la tubulure, par laquelle le liquide de perfusion s'écoule.
- Régulateur de débit
- Un raccord Luer 6% : embout terminal de la tubulure. Elle raccorde le système de perfusion au patient.

Dans la majorité des cas les tubulures sont fabriquées en PVC. Les matériaux constituant le nécessaire pour perfusion ne doivent pas avoir d'effet indésirable sur le liquide de perfusion qui le traverse, dans les conditions normales d'emploi. Ils ne doivent entraîner aucune manifestation de toxicité générale ni aucune réaction locale sur la personne recevant le liquide de perfusion.

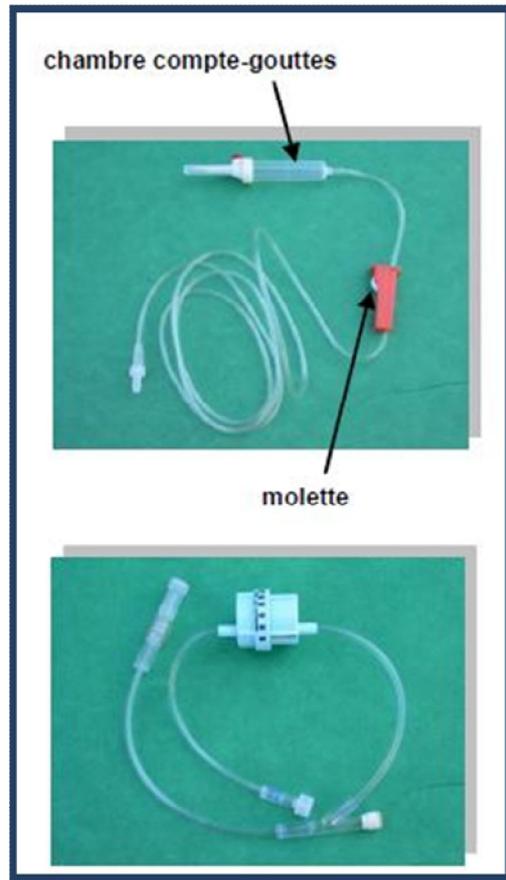


Figure 14. Tubulures pour écoulement par gravité.

Le débit dépend donc de deux facteurs :

- Du régulateur de débit
- De la qualité des tuyaux de la tubulure (diamètre et matière de fabrication).

Elles conviennent à l'administration de solutés de perfusion ou de médicaments peu sensibles.

b) Les pompes volumétriques :

Contrairement à la perfusion par gravité, la perfusion assistée par pompe n'est plus basée sur un écoulement passif mais actif en exerçant une pression positive.

Il existe deux types de pompes [31] :

- Les pompes à comptage de gouttes : dans ce type de pompes, le débit est indiqué par l'équipement en nombre de gouttes par unité de temps.
- Les pompes volumétriques : pompes à perfusion pour lesquelles le débit est indiqué en tant que volume par unité de temps, excluant les pompes par seringue.

c) Les pousse-seringues :

Les pousse-seringues sont des dispositifs qui permettent de délivrer un débit précis et constant de médicament. Le volume des seringues utilisées varie de 10 à 60 ml. Il s'agit d'un dispositif sur lequel est placée une seringue (**Figure 15**), remplie avec une solution médicamenteuse ; le système va pousser sur le piston de la seringue de façon automatique et continue, à une vitesse dépendant du débit programmé. Dans la plupart des cas, il suffit de programmer le volume de la seringue en ml et le débit souhaité en ml/h avant de connecter le dispositif au patient. Pour certains médicaments, comme l'adrénaline, la dopamine, ou la dobutamine, la dose à administrer est exprimée en $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$, et un calcul est nécessaire pour la convertir en ml/h [32, 33].



Figure 15. Exemple de pousse-seringue.

II- Devenir du médicament dans l'organisme : Pharmacocinétique

L'effet du médicament dépend des concentrations au niveau de son site d'action. La pharmacocinétique étudie les concentrations d'une substance et de ses métabolites dans les différents tissus de l'organisme en fonction du temps, permettant ainsi de faire le lien entre les effets d'une substance (pharmacodynamie) et ses concentrations circulantes (pharmacocinétique). La voie d'administration peut conditionner l'effet des médicaments en modulant la quantité et la vitesse auxquelles la substance active parvient à la circulation générale [34].

La pharmacocinétique étudie de la **résorption**, de la **distribution**, du **métabolisme** et de l'**élimination** des médicaments dans des organismes divers [35].

L'objectif de la pharmacocinétique est l'optimisation des schémas thérapeutiques. Il est ainsi possible de définir la posologie, la fréquence et la voie d'administration qui permettront d'atteindre, chez un malade donné, des concentrations sanguines en principe actif efficaces tout en minimisant la survenue d'effets indésirables [36].

1. La réabsorption :

Tous les médicaments, autres que ceux appliqués localement (topiques), après être libérés de la forme galénique d'administration, et dissouts dans le milieu physiologique, sont résorbés au niveau de leurs sites d'administration ou autres sites, pour passer ensuite dans le sang [37]. On parle alors du phénomène de *résorption*, cette étape n'existe pas lorsque le médicament est introduit directement dans la circulation par voie intraveineuse [17]. Pour atteindre cette circulation, le médicament doit franchir certaines barrières qui séparent l'organisme de son environnement et délimitent le milieu intérieur. Ces limites sont constituées par la peau et les muqueuses.

L'absorption⁶ entérale (au niveau de l'intestin) s'effectue à travers l'épithélium intestinal, à ce niveau-là, seules les molécules dont les propriétés physico-chimiques permettent un passage à travers la phase interne lipophile, ou celles pour lesquelles existe un

⁶ Le terme absorption est réservé à la résorption après administration par voie orale.

mécanisme de transport particulier peuvent être absorbées [1]. De même, pour les autres voies d'administration, citons la voie sublinguale, pulmonaire ou la voie dermique, l'absorption et le passage dans le sang se fait à travers l'épithélium et la couche de phospholipide.

La résorption des médicaments diffère, son importance est variable selon les propriétés chimiques de la molécule (nature chimique, poids moléculaire, solubilité, coefficient de partage) et les variables physiologique (motilité gastrique, pH au site d'absorption, aires des surfaces absorbantes, ingestion avec ou son aliments...) [37].

- Notion de biodisponibilité :

La biodisponibilité d'un médicament est la *fraction* de la dose administrée qui atteint la circulation générale et la *vitesse* avec laquelle elle l'atteint. Par définition, la biodisponibilité est de 100% pour un médicament administré par voie intraveineuse. Il est important de connaître la biodisponibilité, particulièrement pour les formes galéniques destinées à la voie orale. Ainsi un même principe actif présenté sous différentes formes galéniques (*gouttes, comprimés...*) ne présentera pas nécessairement la même biodisponibilité [17].

- Effet de premier passage :

Avant de passer dans la circulation générale, la quantité administrée d'un médicament peut être réduite lors de son premier contact avec les enzymes du milieu dans lequel il se trouve, c'est « *l'effet du premier passage* », qui peut se dérouler avant la résorption du médicament, c'est l'effet de premier passage intestinal, ou encore après sa résorption et c'est l'effet de premier passage hépatique et/ou pulmonaire [38].

L'effet de premier passage est fortement dépendant de la **voie d'administration** utilisée, puisque celle-ci détermine les sites de métabolisme que le médicament devra traverser. Ainsi, l'organisation du système vasculaire permet d'éviter en grande partie l'effet de premier passage en cas d'administration par voie rectal ou sublinguale.

Lors de la prise orale d'un médicament, la fraction absorbée par l'intestin circule par la veine porte vers le foie dans lequel elle peut subir un premier passage de **biotransformation hépatique** en fonction de sa fragilité et selon son affinité pour les transporteurs d'excrétion biliaire, la fraction de dose non extraite par le foie rejoint la veine cave puis le cœur [18].

La reconnaissance de ces phénomènes est importante. Ils conditionnent la voie d'administration, (cas de certains médicaments dont l'administration orale est impossible en raison de leur destruction par les enzymes du tractus digestif : héparine, insuline, etc.). La posologie administrée aussi, (cas de médicament avec un coefficient de résorption satisfaisant et un effet de premier passage hépatique élevée, il est possible donc de saturer les enzymes hépatiques en augmentant la dose administrée : les antihypertenseurs, les anti-angineux, dont la dose active per os est environ 20 fois supérieure à celle active par voie intraveineuse) [39].

2. La distribution :

Après l'entrée dans l'organisme, la substance atteint le sang, et peut par son intermédiaire se distribuer également dans les tissus. Elle peut se limiter à l'espace extracellulaire, ou comprendra également le volume cellulaire, comme certaines substances peuvent se fixer très fortement aux structures tissulaires de telle sorte que la concentration de la substance dans le sang décroisse fortement [1].

De point de vue anatomique, l'organisme est composé d'une très grande quantité de *compartiments* (cellules, fractions subcellulaire, etc.), mais la pharmacocinétique ne définit comme compartiment que *les ensembles tissulaires où une substance semble entrer, se distribuer et sortir d'une manière cinétiquement uniforme si l'on se place dans le sang ou le plasma* [36].

Le système de distribution du médicament comprend trois compartiments [9] :

- Le plasma.
- Les organes richement vascularisés (cœur, foie, les reins, le cerveau...).
- Tous les organes peu vascularisés (cellules adipeuses, le cartilage, les tendons...).

Le **volume apparent de distribution** est un paramètre qui définit le rapport qui existe entre la quantité de médicament présente dans l'organisme et la concentration sanguine ou plasmatique mesurée au même instant [36].

Une fois dans le sang, une partie de la substance active se fixe sur des protéines sanguines, assurant le transport des médicaments. Le pourcentage de fixation est variable selon les médicaments, cette fixation n'est pas totale ; il existe des pourcentages de fixation variables en fonction des substances actives (une des caractéristiques importantes des AINS est leur fixation très forte aux protéines plasmatiques. Pour la plupart d'entre eux, la fraction fixée représente plus de 90% de la concentration plasmatique [39].

Sous forme libre, la substance active peut agir au niveau de sa cible. Tant qu'elle reste liée, la substance active est inactivée. La libération progressive et lente, à partir de la protéine de transport, explique le maintien de l'activité pharmacologique dans le temps. La **liaison médicament/protéine** est rapide et réversible.

Les principales molécules impliquées dans ce phénomène de liaison sont l'albumine qui fixe les médicaments acides, l'alpha-glycoprotéine fixe les molécules basiques, dans une moindre mesure, les lipoprotéines et les immunoglobulines [19].

L'échange de substances entre le sang et les tissus se déroule principalement au niveau des **capillaires**. Ce passage dépend essentiellement de la perméabilité de la paroi des capillaires vis-à-vis de la substance, les substances liposolubles quittent le sang très rapidement contrairement à celles hydrosolubles, qui sortent d'autant plus vite des capillaires qu'elles sont plus petites [9].

3. Métabolisme, biotransformation :

On appelle métabolisme, la **transformation biologique** d'une substance par un ou des système(s) enzymatique(s). Ainsi la dégradation des peptides par l'acide gastrique n'est pas considérée comme un phénomène de biotransformation au sens propre. Les transformations ou métabolisme du médicament révèle importantes car elles déterminent, à la fois, **la voie d'administration** (tout médicament rapidement dégradé par les sucs digestifs ne devra pas

être administré par voie orale), et **le rythme d'administration** (un médicament rapidement dégradé doit être administré plus fréquemment dans la journée, au contraire, si l'inactivation est insuffisante (sujets âgés par exemple) il faut diminuer la posologie pour éviter des risques toxiques par surdosage) [9].

La majeure partie des réactions métaboliques a lieu dans le **foie**, mais on connaît aussi des réactions de biotransformation dans le sang ou dans les tissus. Généralement, les réactions de biotransformation conduisent à des métabolites plus facilement éliminés par l'organisme que la molécule mère.

Les métabolites peuvent être actifs, inactifs ou toxiques, et on distingue quatre grands types de réactions métaboliques :

- Oxydation :

Il s'agit d'une réaction très fréquente, généralement gouverné par le **cytochrome P450** qui se trouve dans les hépatocytes. Ce système est à la base d'un grand nombre de réaction d'oxydation (désamination, désalkylation...). L'oxydation d'une molécule peut aboutir à une augmentation de l'hydrosolubilité (rendre la molécule facile à éliminer), ou faciliter la réaction de conjugaison, etc. [40].

- Réduction :

Il ne s'agit pas d'une voie de biotransformation prépondérante dans le tissu des mammifères. Elle est cependant parfois importante à cause de l'action des bactéries intestinales chez lesquelles cette voie de métabolisme est très développée.

- Hydrolyse :

La transformation d'un ester en un alcool et un acide par addition d'une molécule d'eau est importante en pharmacocinétique essentiellement au niveau de la barrière gastro-intestinale et dans le sang. C'est ainsi, par exemple, que les esters synthétiques de l'*ampicilline* sont transformés en *ampicilline*.

- Conjugaison :

Contrairement aux trois types de réactions précédentes, les réactions de conjugaison impliquent une synthèse par l'addition d'une molécule telle que l'acide glucuronique (*Glucuronidation*= glucuronogonjugaison) ou sulfurique (*Sulphation* =sulfoconjugaison) à un médicament ou l'un de ses métabolites [40]. Les réactions de conjugaison suivent dans bien des cas une réaction d'oxydation ayant transformé la molécule mère en un métabolite plus réactif face aux transférases. Les produits de ces synthèses sont souvent inactifs et facilement éliminés par les reins grâce à leur forte polarité et faible liaison aux protéines.

4. Elimination :

Les médicaments peuvent être excrétés par plusieurs voies, le rein (urine), le tractus intestinal (bile et fèces), les poumons (air exhalé), le lait et la sueur. Les excrétions par l'urine et les fèces sont les principales voies d'élimination des médicaments [37].

Notion de demi-vie d'élimination :

La demi-vie d'un médicament, appelée également demi-durée d'élimination ou $T_{1/2}$, est *le temps nécessaire pour que disparaisse la moitié de la concentration sanguine d'un médicament* [41].

La valeur de la demi-vie est en fonction des processus de métabolisme et d'élimination. Il s'agit d'une notion statistique donnée à titre d'indication, mais elle est variable d'un patient à l'autre en fonction de l'état physiopathologique individuel [17].

En général, le mécanisme d'élimination se base sur transformation du produit en métabolites, plus solubles dans l'eau et donc plus facilement éliminables et par les fonctions rénales et/ou biliaires. Ce processus est caractérisé par la **clairance**⁷. (Il est extrêmement important de préciser à quel type de clairance on fait allusion quand on parle de clairance d'un médicament et à quels fluides biologiques on a eu accès pour la mesurer.)

⁷ La clairance représente le volume de l'organisme totalement épuré de la substance par unité de temps. (L/H ou ml/min).

Au niveau du foie, l'élimination hépatique se fait via la bile principalement pour les métabolites liposolubles [42].

Au niveau des reins, le produit à éliminer suit des mécanismes de filtration, de sécrétion, de réabsorption. La sécrétion tubulaire d'un médicament sous forme libre et ionisée n'a lieu qu'au niveau des tubes contournés proximaux, la réabsorption n'intervient que pour les médicaments liposolubles et non ionisés au niveau des tubes contournés proximaux et distaux.

L'élimination rénale dépend du débit et du pH urinaires, nous ne rentrerons pas dans le détail des facteurs qui influencent ces étapes, souvent décrites dans les monographies. Cependant, il est important de retenir qu'en cas d'insuffisance rénale, appréciée par la clairance de la créatinine, l'adaptation posologique est souvent nécessaire. Le volume de sang totalement débarrassé d'un médicament par unité de temps correspond à la clairance hépatique. Elle résume à la fois la transformation du médicament par le foie en métabolites et le produit de l'excrétion par la bile [34].

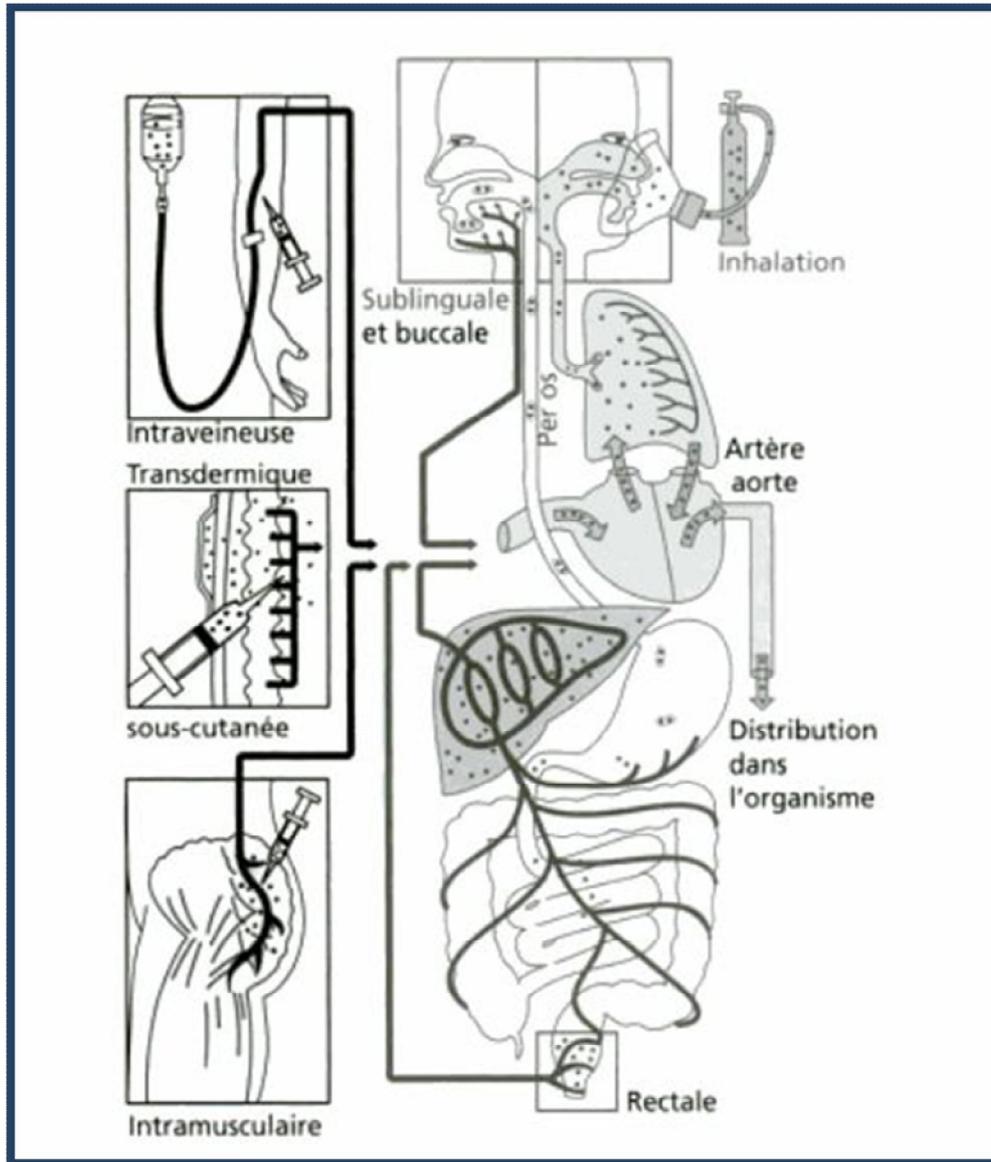


Figure 16. Cheminement des principes actifs depuis le lieu d'application, jusqu'à la circulation générale. (Source : « Atlas de pharmacologie ».)

III- Concentration plasmatique d'un médicament en fonction des modalités d'administration :

1. Administration unique :

La concentration plasmatique d'un médicament dépend des conditions de son administration, unique ou répétée, de la voie utilisée et du nombre de compartiments dans lesquels il se distribue.

Par voie intravasculaire, la phase d'absorption est absente puisque la substance est injectée directement dans le sang (le facteur de biodisponibilité est égal à 100%) et le T_{max} est observé très rapidement (de l'ordre de 3 à 5 minutes) après l'administration, temps nécessaire à la répartition homogène de la dose administrée dans son espace de distribution immédiat. Seules les phases de distribution et d'élimination caractérisent donc la pharmacocinétique d'une substance administrée par voie intravasculaire. (**Figure 17**)

La pharmacocinétique des médicaments injectée présentera donc souvent un pic de concentration élevé à l'origine d'effets quasi immédiats. En revanche, une substance administrée par voie extravasculaire (orale, intramusculaire, sous-cutanée, etc.) présente une phase d'absorption avec une biodisponibilité pouvant varier de 0 à 100%, et un T_{max} dépendant de la molécule et de la voie d'administration [34].

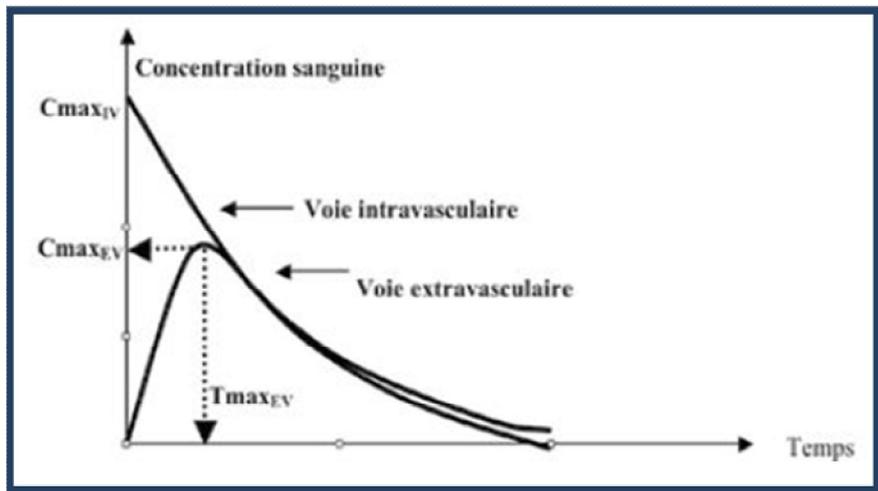


Figure 17. Impact de la voie d'administration sur le C_{max} et le T_{max} (Intra et Extravasculaire).

2. Administration régulière [43] :

Les médicaments sont le plus souvent administrés de manière répétée. Pour obtenir l'effet thérapeutique recherché, il faut maintenir la concentration plasmatique du principe actif dans la zone thérapeutique. Il faut éviter l'accumulation du PA dans l'organisme, pouvant conduire au seuil toxique.

La quantité de médicament à administrer pour obtenir une concentration plasmatique efficace est définie, il faut déterminer la fréquence d'administration du médicament pour une efficacité régulière.

En effet, le pic plasmatique correspond à la somme de la quantité de PA restant dans l'organisme et de la dose réadministrée. Il faut que l'apport de substance, par la nouvelle administration, compense l'élimination de la dose précédente, pour que la concentration sanguine reste la plus stable possible.

L'intervalle entre deux prises doit être proche de la demi-vie plasmatique du produit. Si l'intervalle est inférieur, le risque est que le PA s'accumule, dépassant le seuil de toxicité (**Figure 18**. courbe 1). Si l'intervalle est supérieur, le risque est de se retrouver en sous-dosage, sans aucune efficacité thérapeutique (**Figure 18**.courbe 2).

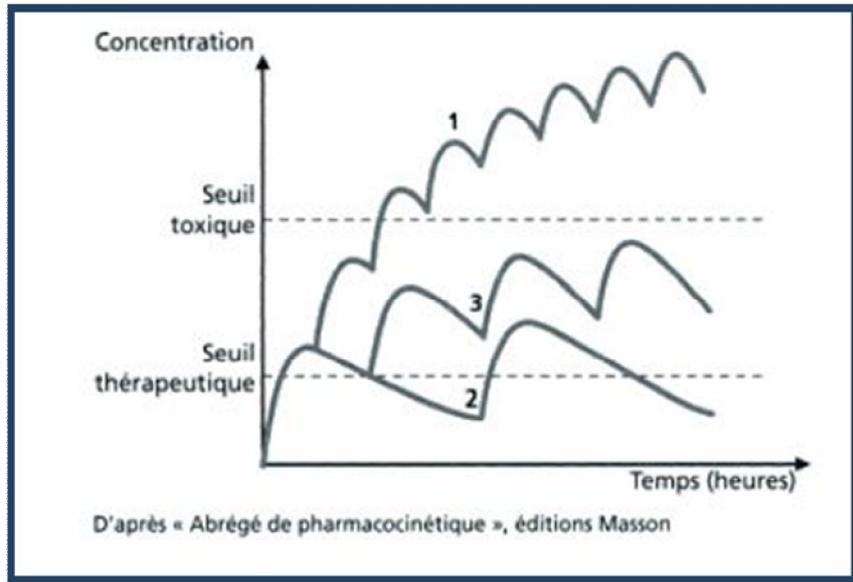


Figure 18. Évolution des concentrations plasmatique selon le schéma posologique.

L'administration répétée a pour but d'atteindre un état d'équilibre encore nommé « plateau » ou « steady-state ». Il correspond au moment où la quantité de produit éliminé est égale à la quantité de produit administré. Cet état est atteint au bout de quatre à six demi-vies plasmatiques.

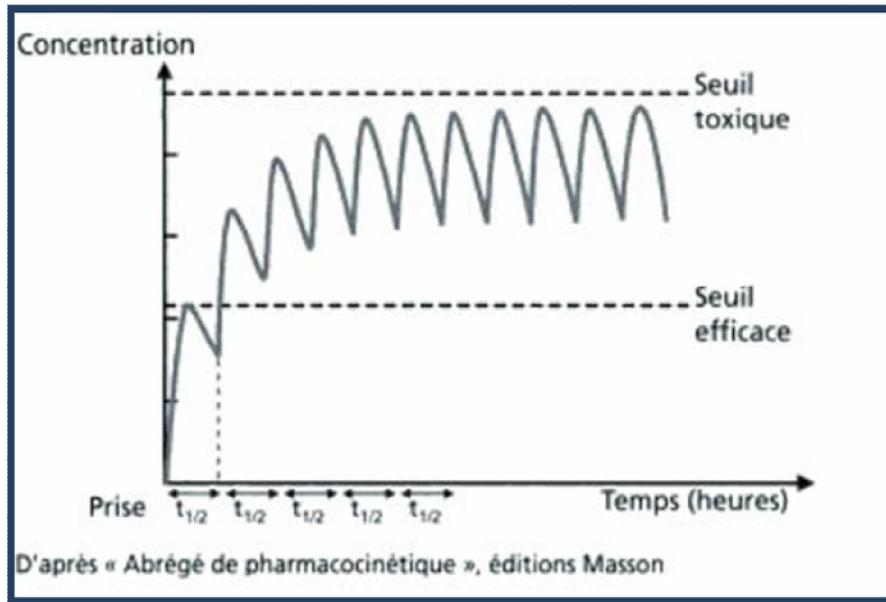


Figure 19. Cinétique plasmatique d'un médicament lors de prises régulières.

Lors de la première prise, la concentration plasmatique ne se situe pas toujours dans la zone thérapeutique, ce qui explique le délai existant avant d'obtenir l'efficacité d'un traitement. Pour avoir une action immédiate, on administre une dose d'attaque (ou dose de charge) situant immédiatement les concentrations plasmatiques dans la zone thérapeutique. On maintient ensuite cette concentration par des doses d'entretien.

Dans la pratique, il faut insister sur l'importance de la prise régulière des médicaments dénommée observance ou compliance, afin d'avoir des concentrations plasmatiques ondulant autour du niveau thérapeutique.

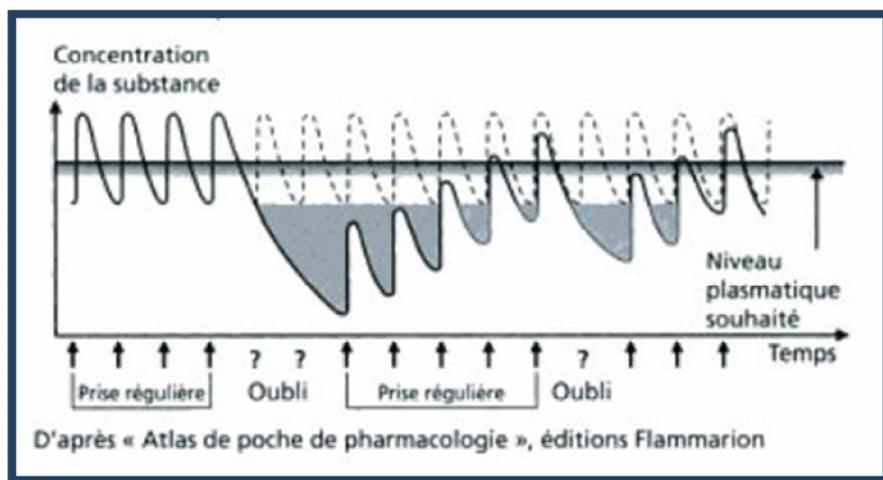


Figure 20. Cinétique plasmatique d'un médicament pour une mauvaise observance.

**CHAPITRE III : LES PRATIQUES
D'ADMINISTRATION DES
MÉDICAMENTS EN MILIEU
HOSPITALIER**

Introduction :

Outre la connaissance des médicaments à administrer, notamment la classe, les effets attendus, le pic d'action, les effets secondaires à surveiller et la gestion des risques, **l'administration adéquate** des médicaments ou d'autres substances requiert nécessairement une compétence infirmière qui va bien au-delà du geste de donner un comprimé ou une injection. Administrer un médicament ou une autre substance signifie que l'infirmière⁸ doit être capable d'évaluer l'état de santé du patient, de prendre la décision clinique de lui administrer le médicament, de consigner adéquatement au dossier l'information sur le médicament administré et de faire un suivi du patient.

Cette réserve d'activité signifie que l'infirmière peut administrer, quel que soit le milieu des soins, tout médicament ou toute autre substance, y compris la chimiothérapie, les substance anesthésiques, les substance iodées ou de contraste, etc. Outre les voies d'administration usuelles, l'infirmier peut administrer un médicament ou une autre substance par les voies entérale et parentérale, par les accès vasculaires sous-cutanés, périphériques et centraux, de même que par les voies intrathécale et épidurale lorsqu'un cathéter est déjà installé.

L'administration des médicaments est une activité réservée, mais **partagée** par plusieurs professionnels de la santé lorsqu'elle est exécutée dans le cadre de l'exercice de leur profession.

Cette activité favorise également la collaboration entre les différents acteurs de système de santé.

⁸ Le terme « infirmière » a été utilisé pour désigner indifféremment les soignants des deux sexes.

I- Contexte réglementaire et aspects organisationnels de l'administration des médicaments en milieu hospitalier :

En établissement de santé, la prise en charge médicamenteuse⁹ du patient est un processus complexe notamment par :

- La diversité des pathologies, leur degré d'urgence, leur gravité couplée à la diversité des thérapeutiques et aux terrains des patients.
- L'intervention de différents acteurs de santé : le médecin prescripteur, le pharmacien dispensateur, l'infirmière qui administre le médicament et enfin le patient qui doit être informé de son traitement.
- L'enchaînement de nombreuses étapes du processus qui se passe en des lieux géographiques différents.
- La circulation de l'information qui doit rester accessible.

Les textes législatifs ou recommandations ne cessent d'inciter au développement d'une démarche qualité visant à minimiser les risques iatrogéniques pour le patient dans le secteur sanitaire comme dans les structures médicosociales.

L'amélioration de la prise en charge thérapeutique médicamenteuse du patient, dont l'administration des médicaments révèle l'étape clé, fait l'objet d'une littérature abondante et de préoccupation internationale dont on va citer quelques exemples.

1. Au niveau international :

En 1999, l'ISMP énonce la règle des *5 Rights* ou règle des **5 Bon** qui devient le fil conducteur de la sécurisation de l'administration médicamenteuse : « Administrer le **bon médicament**, à la **bonne dose**, au **bon moment**, sur la **bonne voie**, au **bon patient** ». Ils représentent des objectifs à atteindre, pour lesquels des stratégies sont définies et mises en œuvre [44].

⁹ La prise en charge médicamenteuse en établissement de santé est un processus complexe comprenant de nombreuses étapes (prescription, dispensation, administration, information du patient...) et impliquant de nombreux acteurs.

Fin 2006, l'OMS dans le cadre du programme « High Five » propose notamment de développer des pratiques standardisées pour l'administration des électrolytes concentrés [45].

Les pratiques organisationnelles canadiennes (POR) de 2011 disposent d'un chapitre entier sur l'utilisation des médicaments qui cible les pratiques suivantes : concentrations de médicaments, électrolytes concentrés, formation sur les pompes à perfusion, sécurité liée à l'héparine, sécurité liée aux narcotiques [46].

2. Au niveau européen :

Le projet Eu Net Pa S (European Union Network for Patient Safety) coordonnée en France par la HAS, porte sur l'amélioration de la qualité des soins. Il comprend notamment la création d'un réseau européen sur la sécurité des patients dont un volet porte sur la sécurité de la prise en charge médicamenteuse [47].

3. En France :

En France, le droit d'administrer des médicaments est réservé aux médecins, chirurgiens-dentistes et sages-femmes (articles article L 4111-1 CSP, code de santé public), aux infirmières et aux infirmiers (articles article L 4311-1 CSP, code de santé public). Toute autre personne qui administre un médicament se rend coupable du délit d'exercice illégal. Au fil des années, la réglementation française donne de plus en plus d'importance à la sécurisation de la prise en charge médicamenteuse des patients hospitalisés :

- A la suite d'accidents graves médiatisés, le Ministère de la santé est des sports a missionné la Direction générale de l'offre de soins (DGOS) pour élaborer un référentiel de management de la qualité dont le but est d'accroître la qualité et la sécurité de la prise en charge médicamenteuse. Le référentiel repose sur l'arrêté du 6 avril 2011 relatif au management de la qualité de la prise en charge médicamenteuse et aux médicaments dans les établissements de santé.

- L'arrêté du mars 1999 précise les conditions de prescription, dispensation et administration des médicaments soumis à la réglementation des substances vénéneuses. L'article L. 162-22-7 et les articles D. 162-9 et suivants du code de la sécurité sociale

définissant les contrats de bon usage des médicaments et des produits mentionnés à l'article L. 162-22-7 du code de la sécurité sociale, a pour finalité l'harmonisation et la sécurisation des pratiques [48].

- La maîtrise de la prise en charge médicamenteuse a toujours constitué un des critères majeurs de la sécurité des patients dans la certification des établissements de santé. L'analyse des résultats de la V.2007 a montré que le critère relatif à l'administration du médicament est le 2^e à être l'objet des décisions sur les 138 critères de la V.2007 et la V.2010 le confirme en qualifiant ce critère de « pratique exigible prioritaire » [49].

- L'Afssaps a mis en place en 2005 un guichet erreurs médicamenteuses et a présenté en juin 2009 le bilan de 30 mois de phase pilote concernant les signalements d'erreurs ou de risques d'erreurs liés à la présentation ou à la dénomination des médicaments, à des erreurs de posologie ou à des problèmes d'incompatibilité ou d'intolérance [50].

II- Place de l'administration des médicaments dans le processus de la prise en charge médicamenteuse du patient en milieu hospitalier :

Le circuit du médicament en établissement de santé recouvre deux circuits, distincts et interconnectés.

Le premier circuit, clinique, est celui de la prise en charge médicamenteuse du patient hospitalisé, depuis son entrée, au moment où son traitement personnel est pris en compte, jusqu'à sa sortie au moment où une prescription, qui sera dispensée en ville, est effectuée. Au sein de l'hôpital, ce circuit clinique inclut les phases de prescription, dispensation, administration et la surveillance thérapeutique du patient.

Le second circuit, logistique, concerne le médicament en tant que produit, de l'achat jusqu'à la délivrance dans l'unité de soins, rejoignant le circuit clinique au stade ultime, celui de l'administration du médicament au patient.

Chacune des phases de ce circuit fait intervenir des acteurs différents. Leur formation initiale et continue, leur positionnement sur les tâches où leur plus-value est maximale ainsi que leur coordination et collaboration, conditionnent la qualité, la sécurité et l'efficacité de la prise en charge thérapeutique du patient [51].

Le circuit de médicament à l'hôpital, ne cesse d'évoluer. A ce jour, il est devenu totalement informatisé dans certains établissements de santé, de la prescription à la dispensation pharmaceutique, l'informatisation comprend aussi l'étape de l'administration [52].

1. La prescription :

La prescription, est le point de départ du circuit du médicament. C'est la prescription qui déclenche l'activité pharmaceutique et l'acte de soin. En dehors des soins urgents, il n'y a pas de délivrance de médicaments sans ordonnance, de même, l'infirmière ne peut administrer un médicament que s'il a été prescrit.

1.1. Professionnels médical habilité :

Les prescripteurs habilités à prescrire dans l'établissement hospitalier, librement ou sous réserve, sont :

- Prescripteurs sans limitation de la prescription¹⁰ : médecins hospitalier à temps plein ou à temps partiel, à titre provisoire, contractuels, attachés¹¹, assistants généralistes et spécialistes, praticiens adjoints contractuels [53].
- Prescripteurs délégués : internes et résidents en médecine, Faisant Fonction d'Interne (FFI) [54].
- Prescripteurs avec limitation de prescription : chirurgien dentistes, sages-femmes [55].

1.2. Règles de prescription pour un patient hospitalisé :

- Tout prescripteur doit rédiger ses prescriptions sur support papier ou informatique et les valider [56]. L'administration sur prescription orale ainsi que le non-respect des obligations réglementaires des prescriptions, majore le risque d'incompréhension, d'oublis et d'erreurs [57].
- L'infirmière est habilitée, après avoir reconnu une situation comme relevant de l'urgence ou de la détresse psychologique¹², à mettre en œuvre des protocoles de soins d'urgence préalablement écrits, datés, signés par le médecin responsable, en cas d'absence de ce dernier [58].
- Faire attention aux médicaments à statut particulier (respect des durées maximales de traitement (stupéfiant, hypnotique...) et des supports de prescription spécifiques).
- Mentionner toutes autres informations nécessaires à la bonne conduite du traitement.

¹⁰ Certains médicaments sont soumis à des exigences de compétences particulières. Leur prescription est limitée par l'AMM à certaines spécialités médicales.

¹¹ Ils exercent leurs fonctions sous l'autorité du praticien hospitalier responsable du service dans lequel ils sont attachés.

¹² La détresse psychologique est un processus durant lequel apparaissent des signes de stress et d'anxiété faisant suite à un ou plusieurs événements chez une personne n'ayant pas des troubles d'ordre psychiatriques.

La liberté de prescription est, pour les médecins, un principe fondamental inscrit dans les textes de loi. Cette liberté est toutefois encadrée. Le *code de santé publique* rappelle les devoirs corollaire : limiter les prescriptions à ce qui est nécessaire à la qualité, la sécurité et l'efficacité des soins et tenir compte des avantages, inconvénients et conséquences des différentes thérapeutiques possibles [59].

2. La dispensation :

Au Maroc, le terme de dispensation est défini par l'article 29 de la loi n° 17-04 portant code du médicament et de la pharmacie : « on entend par dispensation au sens de la présente loi, l'acte pharmaceutique qui consiste en :

1. La délivrance d'un médicament ou d'un produit pharmaceutique non médicamenteux associée à l'analyse de l'ordonnance ou de la commande les concernant ;
2. La mise à disposition du public des informations nécessaires au bon usage des médicaments et des produits pharmaceutiques ainsi que les actes liés aux conseils préventifs et à l'éducation pour la santé.
3. Le conseil lié à l'utilisation d'un médicament dont la dispensation n'est pas légalement soumise à la nécessité de fournir une ordonnance médicale.

Appliquée au circuit du médicament à l'hôpital, la dispensation comporte plusieurs activités que sont l'analyse pharmaceutique de l'ordonnance, la préparation des doses, la délivrance et la mise à disposition des informations sur le médicament [60].

3. L'administration :

L'administration des médicaments est un acte sur prescription médicale. A ce titre, il relève de la compétence infirmière et exige des connaissances pharmacologiques.

Cependant, lorsque cet acte concerne exclusivement des traitements non injectable à des personnes empêchées temporairement ou durablement d'accomplir ce geste pour elles-mêmes et ne présentant pas de difficulté particulière quant à leur mode de prise, leur préparation ou

leur forme, il peut s'analyser comme une « aide à la prise¹³ ». Dans ce cas, il est alors possible que des personnes autres que les infirmières puissent assurer cette aide en tant qu'une aide à un acte de la vie courante, et sous condition d'avoir été bien informées des doses prescrites aux patients et des modalités de la prise [61].

Afin de garantir une administration optimale, l'infirmier doit tout d'abord prendre connaissance de la prescription, puis planifier les soins et donner les médicaments aux patients.

Après l'administration, l'infirmier en effectue la validation et l'enregistrement des soins, ce qui permet aux autres intervenants de santé d'assurer la surveillance thérapeutique du patient afin d'évaluer le bénéfice rendu et de repérer la survenue éventuelle d'un effet indésirable [62].

4. La surveillance thérapeutique du patient :

La surveillance thérapeutique du patient permet d'évaluer le bénéfice rendu et de repérer la survenue éventuelle de tout effet indésirable, y compris mineur. Ce dernier fait l'objet d'un enregistrement dans le dossier du patient, d'une déclaration selon les procédures en vigueur dans l'établissement et d'une analyse en vue d'une action corrective et d'une réévaluation.

Elle comporte, la déclaration au centre régional de pharmacovigilance (obligatoire) pour les effets indésirables graves, les effets indésirables inattendus et les réactions nocives et non voulues résultant d'un mésusage.

Une information sur le traitement est délivrée au patient sous forme adaptée et, le cas échéant, une éducation thérapeutique du patient et/ou de son entourage est mise en œuvre dans les cas de pathologies chroniques, et dont le but de les aider (ainsi que leur famille) à comprendre leur maladie et leur traitement et améliorer leur qualité de vie [63].

Le patient est informé de la survenue d'un effet indésirable médicamenteux le concernant et son éventuelle déclaration aux autorités sanitaires [64].

¹³ Cette nouvelle notion ne concerne que les médicaments sans difficulté particulière d'administration en termes de voie d'administration, de posologie, de dilution... Comme cela ne peut concerner les nourrissons et jeunes enfants, et cela exclut toute administration injectable.

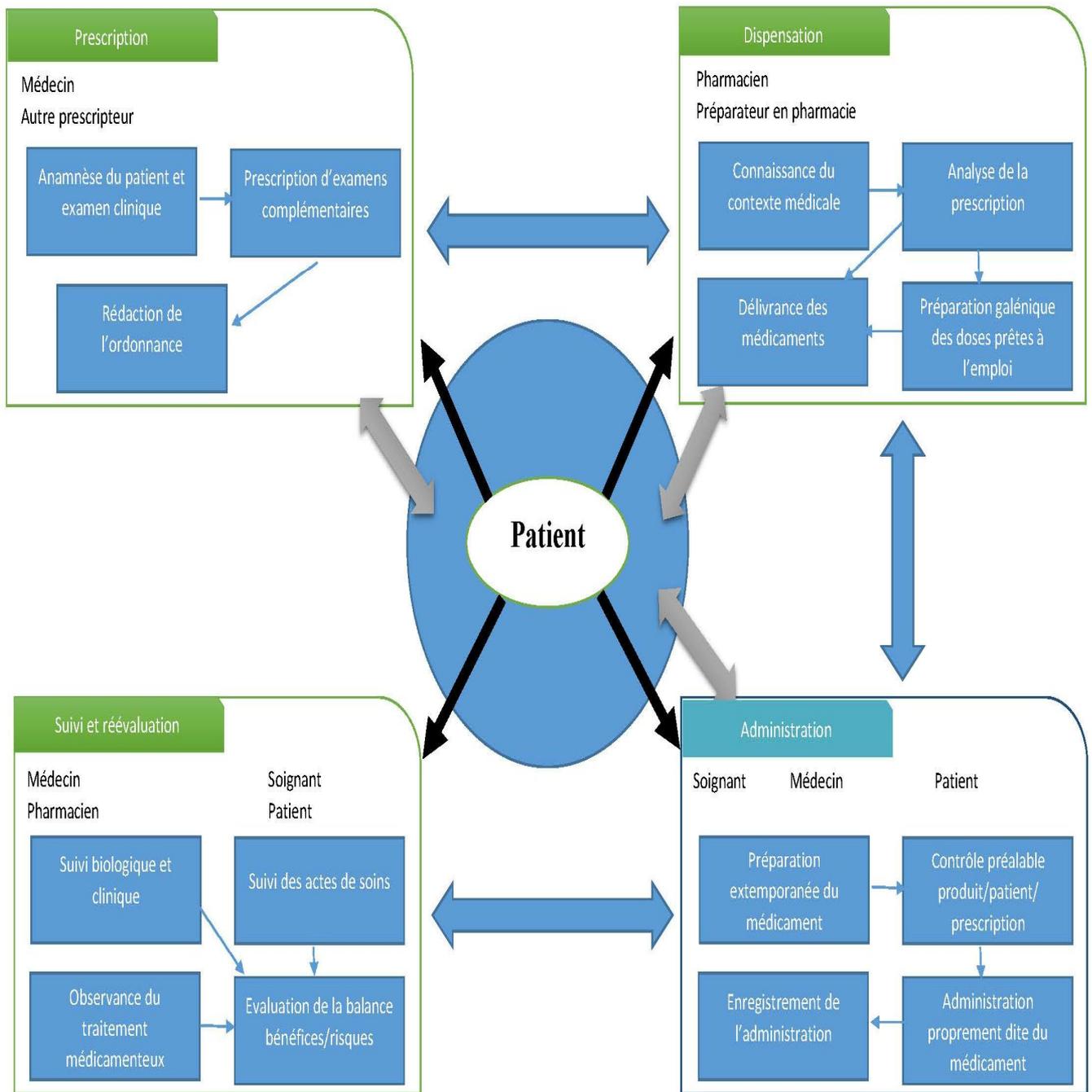


Figure 21. Circuit de médicament à l'hôpital

III - Erreurs d'administration médicamenteuses :

Les erreurs médicamenteuses suscitent un grand intérêt de part l'appréciation de leur fréquence et des implications qu'elles peuvent avoir.

L'Afssaps a défini l'erreur médicamenteuse « *dans le domaine de la santé, l'erreur médicamenteuse est l'omission ou la réalisation non intentionnelle d'un acte survenu au cours du processus de soins impliquant un médicament, qui peut être à l'origine d'un risque ou d'un événement indésirable pour le patient* »

Aux Etats-Unis, les erreurs médicamenteuses présentent la quatrième cause d'effets indésirables graves déclarés et sont responsables d'environ 7000 décès annuels évitables [65, 66]. En France, elles provoquent un effet indésirable grave toutes les 2000 journées d'hospitalisation [67], soit environ 70 000 effets indésirables graves par an (chiffre estimé sur la base de 140 millions de journées d'hospitalisation par an) [68].

Les erreurs médicamenteuses sont un lourd fardeau pour le système de santé. Ainsi, aux Etats-Unis, le cout annuel des erreurs médicamenteuses survenues dans un hôpital universitaire a été estimé à 1.5 milliards de dollars [69]. En anesthésie, les rares études publiées montrent, qu'une erreur médicamenteuse survient entre une fois sur 900 et une fois sur 130 anesthésies [70, 71].

1. Types d'erreurs :

Il s'agit de la caractéristique le plus souvent retrouvée dans les études portant sur les erreurs médicamenteuses.

La Société Française de Pharmacie Clinique a défini différents types d'erreurs [72].
(Tableau 10)

Types d'erreurs	Exemples de situations correspondantes
Erreur de dosage	Dose supplémentaire non requise, sous dosage, surdosage.
Erreur de forme galénique	Formes orales solides à la place de formes injectables, etc.
Erreur de technique d'administration	IV directe au lieu de perfusion, etc.
Erreur de voie d'administration	IM au lieu de IV, intrathécale au lieu de IV, etc.
Erreur de débit d'administration	Débit trop lent, débit trop rapide
Erreur de durée d'administration	Traitement arrêté trop rapidement
Erreur de suivi thérapeutique ou clinique	Allergie documentée, contre-indication, redondance, etc.

Tableau 10. Exemples de classification des erreurs médicamenteuses.

2. Gravité des conséquences cliniques :

Une fois parvenue au patient, l'erreur médicamenteuse peut :

- N'entraîner aucune conséquence clinique, paraclinique ou psychique.
- Etre à l'origine d'une prise en charge inappropriée de la pathologie pour laquelle le médicament est utilisé.
- Entraîner des effets indésirables.

Lorsqu'il apparaît des effets indésirables, les dommages subis par le patient peuvent être plus au moins graves : aggravation de la pathologie, survenue d'une pathologie nouvelle ou non prévenue, altération d'une fonction de l'organisme ou autre réaction nocive [73].

Pour décrire la gravité des conséquences cliniques, la SFPC a défini neuf catégories de A à I (**Tableau 11**), la catégorie I correspond au niveau maximal de gravité : le décès du patient.

La catégorisation du niveau de gravité dépend de 3 paramètres :

1. Le degré de réalisation (erreur latente, potentielle ou avérés)
2. Les effets indésirables chez le patient (absence d'effet indésirable, dommages temporaires, dommages irréversibles, pronostic vital engagé voir décès)
3. Les moyens supplémentaires mis en œuvre pour optimiser la prise en charge du patient suite à l'erreur (surveillance accrue, allongement de la durée de l'hospitalisation, nécessité de thérapeutiques supplémentaires).

Catégories	Descriptifs des catégories
A	Circonstance ou événement susceptibles de provoquer une erreur
B	Une erreur s'est produite, mais le médicament n'est pas parvenu jusqu'au patient
C	Une erreur s'est produite jusqu'au patient, sans dommage pour le patient
D	Une erreur s'est produite et a provoqué une surveillance accrue pour le patient mais sans dommage pour le patient
E	Une erreur s'est produite et a motivé un traitement ou une intervention en provoquant un préjudice temporaire au patient
F	Une erreur s'est produite en entraînant ou en allongeant un séjour hospitalier et en provoquant un préjudice temporaire au patient
G	Une erreur s'est produite et a provoqué un préjudice permanent au patient
H	Une erreur s'est produite et a provoqué un accident mettant en jeu le pronostic vital du patient
I	Une erreur s'est produite et a provoqué le décès du patient

Tableau 11. Caractérisation des erreurs médicamenteuses en fonction de la gravité des conséquences cliniques chez le patient. (Classification de SEPC) [72].

La plupart des études montrent que les erreurs médicamenteuses sont fréquentes, mais qu'elles sont rarement à l'origine d'effets indésirables graves. Dans une méta-analyse de six études observationnelles chez des adultes hospitalisés en unités de soins intensifs, Kiekkas et al. Mettent en évidence que suite aux erreurs, le plus souvent, la conduite à tenir a été d'augmenter la surveillance des patients (catégorie D) [74].

Certains patients toutefois sont victimes d'effets indésirables suite aux erreurs médicamenteuses et selon Kanjanarat et al. Qui ont fait une revue de la littérature, cela représenterait 1 à 2 % des patients hospitalisés [75].

3. Erreurs d'administration des médicaments :

L'erreur médicamenteuse peut affecter toutes les étapes du circuit du médicament, la partie allant de la préparation jusqu'à l'administration est considérée d'après certaines études comme deuxième source d'erreur médicamenteuse après la prescription [76, 77].

L'erreur de préparation a été définie par la Société française de pharmacie clinique comme erreur médicamenteuse survenant au niveau de la préparation d'une dose de médicament, qu'il s'agisse de sa formulation, de sa préparation galénique, de son conditionnement ou de son étiquetage. L'erreur d'administration est appréciée par toute déviation par rapport à la prescription par le médecin, telle qu'elle est inscrite sur le dossier du patient, ou par rapport aux recommandations d'emploi [72].

On peut répartir les erreurs d'administration des médicaments en deux catégories : les erreurs par commission (donner le mauvais médicament par exemple) et les erreurs par omission (ne pas administrer un médicament prescrit).

Si une erreur est commise, il y a deux possibilités : soit elle entraîne une réaction indésirable capable de conduire à des effets indésirables, soit elle est détectée avant d'atteindre le patient (exemple : s'apercevoir qu'une dose incorrecte a été prescrite avant d'administrer le médicament). On parle alors d' « accident évité de justesse » [78].

Les erreurs d'administration peuvent se produire à deux niveaux : lors de la préparation des doses à administrer et lors de l'administration au patient.

Dans les dispensations globales ou reglobalisées, ce sont les infirmières qui préparent les différentes doses à administrer aux patients dans les piluliers. Plusieurs erreurs peuvent survenir à ce niveau : erreur dans la constitution du pilulier, erreur d'étiquette, etc.

La préparation des doses à administrer concerne également les médicaments à reconstituer extemporanément. Ces préparations nécessitent souvent des calculs pouvant être source d'erreurs (calculs de la dose nécessaire, des dilutions à effectuer, du débit d'administration à programmer,...). D'autres erreurs peuvent survenir lors de la réalisation de préparation : sélection d'un autre produit, erreur sur les volumes à prélever, etc.

Ainsi, on peut classer les causes d'erreur médicamenteuse en deux grandes catégories [79] : les causes liées aux produits, et les causes liées aux pratiques ou à l'organisation du circuit de médicament. Il est à noter que ces deux catégories d'erreurs sont cependant souvent très intriquées et il est parfois difficile de privilégier l'une ou l'autre des causes (produit ou pratique).

3.1. Les erreurs médicamenteuses liées aux produits :

3.1.1. Le problème d'identification des doses unitaires des médicaments :

La délivrance des médicaments dans les hôpitaux peut être organisée de différentes manières. Dans de nombreux établissements où une délivrance globale est en vigueur (les infirmières préparent les traitements individualisés de chaque patient sur la base de la prescription médicale), ou au contraire, dans un contexte de dispensation avec une délivrance nominative, les prescriptions sont transmises à la pharmacie, qui prépare les traitements de manière individualisée. Dans les deux cas de figure, l'administration au patient se fait à l'aide d'un contenant qui contient des doses unitaires de médicament, à partir desquelles un contrôle finale doit être réalisé en vérifiant la concordance avec la prescription.

A cette étape, une identification défaillante des doses unitaires rend le contrôle ultime moins performant (**Figure 22**), voire impossible, vue que des informations sont manquantes (totales ou partielles) après découpe des blisters [80], et par conséquent une erreur peut survenir lors de l'administration.

Une étude évaluant ce problème a été menée par *R. Ducommun et al.* Dans un hôpital suisse, selon cette étude, il a été estimé que l'identification (nom du médicament, du PA, du dosage, de l'unité de dosage) incomplète était responsable d'un taux d'erreur d'administration de 0.15 à 0.35 %, correspondant à 300 à 700 événements indésirables graves.

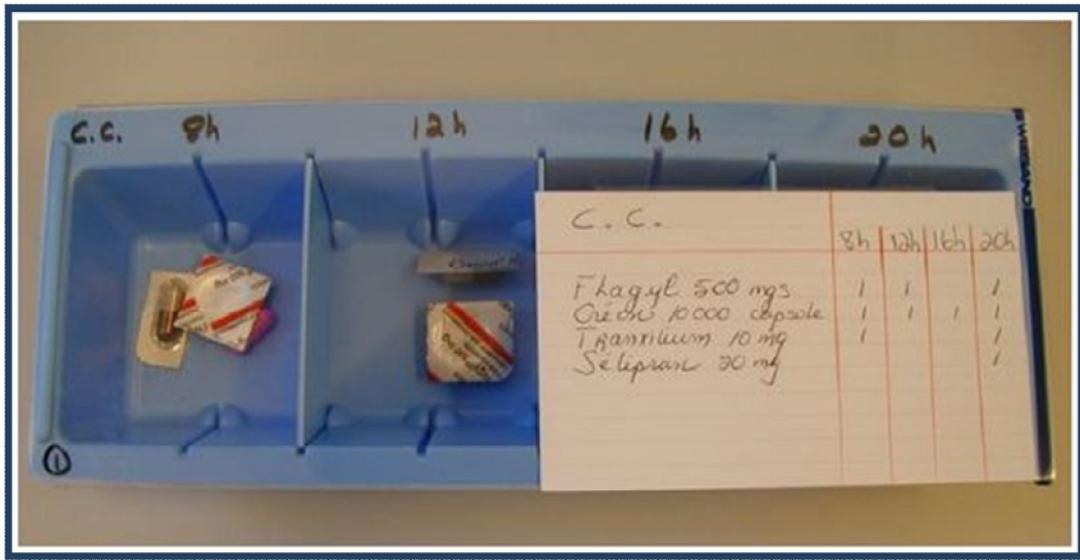


Figure 22. Exemple de barquette avec le traitement d'un patient pour 24 heures.

Face à ce problème, une présentation des doses unitaires correctement identifiées par l'industrie pharmaceutique est la solution qui doit être privilégiée (**Figure 23**) [81]. Ou encore un reconditionnement des doses unitaires après découpage au niveau des unités de soins ; à l'heure actuelle et dans certains hôpitaux, cette étape est devenue automatisée. (**Figure 24**)



Figure 23. DU correctement identifiés.



Figure 24. Exemples de DU reconditionnées par un automate.

3.1.2. Look-alik et Sound-alike :

De nombreux médicaments peuvent être confondus en raison des similarités de leurs noms ou de leurs présentations (**Figure 24**). Ces confusions sont fréquentes et conduisent souvent à des incidents graves ou même fatals [82]. Ces médicaments sont habituellement désignés selon leur dénomination anglophone par les termes *Look-alik* et *Sound-alike*.

Le problème des médicaments *Looks-alike* est souvent fréquent en anesthésie et réanimation [83]. Il présente, selon A. Rivière et al. 84% des erreurs d'administration des médicaments [79], et souvent concerne les ampoules injectables de petite tailles, ces médicaments sont habituellement destinés à l'administration en seringue autopropulsée et donc à être dilués, leur harmonisation et leur petit volume participe à l'accroissement du risque d'erreur par la petite tailles de l'étiquetage et la similitude des ampoules. (**Figure 25**)



Figure 26. Présentation de flacons de Céfazoline et de Ceftriaxone. *Les présentations générales, les volumes et les couleurs des étiquettes des deux ampoules sont très proches. En fonction de la partie de l'étiquette examinée, les deux flacons peuvent être facilement confondus.*



Figure 25. Emballages externes et internes de Fluconazole de trois dosages différents. *Les présentations externes et les emballages internes (blisters) sont très proches pour les trois dosages. La couleur et le style général sont pratiquement identiques.*

Concernant le problème des médicaments *Sound-alike*, certaines données révèlent que les confusions entre différents noms de médicaments représentent environ un quart des erreurs en lien avec leur utilisation [84].

En suisse, 7% des erreurs recensées dans le système CIRNET (*Critical incident reporting and reacting network*) concernent des confusions de médicaments [85].

Un cas clinique d'erreur médicamenteuse décrit l'administration de néosynéphrine à la place de la néostigmine [86] ayant entraîné une myocardopathie de stress postopératoire mettant en jeu le pronostic vital d'une femme de 28 ans, l'analyse systématique de cet

accident est en faveur d'une difficulté de lecture de l'étiquetage des ampoules puisque les quatre premières lettres du nom de ces deux produits sont exactement les mêmes (NEOS).

3.2. Erreurs liées aux pratiques humaines :

Parmi les erreurs humaines, on distingue les erreurs de pratiques qui sont réalisées par les professionnels de santé, et des erreurs d'utilisation qui se rapportent aux patients. Selon une étude, les 5 plus grands types d'erreur d'administration commis par le personnel soignant sont : les erreurs de débit, l'administration d'un médicament non prescrit, les omissions d'administration, les erreurs d'horaire et les erreurs de dose [87].

En unité de soins intensifs en néonatalogie, l'erreur d'administration est fréquente. Elle concerne principalement l'horaire d'administration [88]. La confusion entre tubulure de perfusion et d'alimentation entérale est rare mais grave. L'utilisation de codes couleurs sur les deux circuits est une solution efficace. L'erreur d'administration passe préférentiellement par l'erreur de programmation des pompes [89]. Ce type d'erreur est favorisé par les situations d'urgence. Une étude spécifique des perfusions d'Intralipide* en néonatalogie a montré qu'une administration trop rapide (par défaut de programmation des pompes) représentait 93% des erreurs [90].

Une étude prospective réalisée dans le service de chirurgie orthopédique d'un centre hospitalo-universitaire en Tunisie. En évaluant les pratiques de préparation et d'administration des médicaments injectables par les infirmières, l'équipe a montré que la majorité des erreurs retrouvés ont été : le non-respect des procédures d'asepsie, avec un taux relativement important en regard de celui retrouvé par des études similaires réalisées dans des hôpitaux européens (100% contre 9%), les erreurs de débit, de vitesse d'administration, les erreurs de solvant et les erreurs de dose administrée.

Une étude prospective menée dans neuf hôpitaux marocains, a montré que les erreurs médicamenteuses commises étaient due principalement, à des erreurs d'étiquetage, et des situations d'inattention. Les erreurs de substitution (seringue ou ampoule) étaient les plus fréquemment relevées [83].

Suite à ces observations, qui révèlent la fréquence et la gravité des erreurs médicamenteuses, une attention particulière a été portée aux USA sur le problème des erreurs médicamenteuses. Un rapport de *l'Institute of Medicine* publié par la *National Academy of Science* a rapporté 98 000 décès liés à des EM évitables. Parce que ce nombre, supérieur à celui des décès liés aux accidents de la route, au cancer du sein ou au SIDA, a été jugé inacceptable, une politique active de sécurité du patient a été initiée aux USA et priorité a été donnée de faire diminuer le taux des EM de 50% dans les 5 années suivantes avec la mise en application de mesures systémiques [91].

3.3. Sécurisation de l'administration du médicament en milieu hospitalier :

Au sein du processus de prise en charge médicamenteuse du patient à l'hôpital, l'étape de l'administration peut être l'étape initiale de survenue d'une erreur médicamenteuse. Cette étape est la plus sensible car les moyens de détection d'une erreur médicamenteuse sont les moins nombreux et les plus difficiles à mettre en œuvre.

L'administration est une étape cumulant les risques liés aux étapes précédentes de prescription et de dispensation ; en ce sens, elle est la dernière étape pour mettre en œuvre une barrière ultime d'interception. La sécurisation de l'administration du médicament passe par la sécurisation de toutes les étapes du processus de prise en charge médicamenteuse.

3.3.1. La prescription informatisée :

Les logiciels de prescription informatisée intègrent, en général, l'ensemble du circuit du médicament en permettant un interfaçage informatique des modules de prescription, analyse pharmaceutique, préparation des médicaments et administration au patient.

De nombreuses études ont mis en évidence une réduction des erreurs médicamenteuses dans le cas d'une prescription informatisée [92, 93].

3.3.2. La distribution automatisée des médicaments :

Il s'agit d'automates de distribution globale des médicaments permettent la préparation des médicaments à partir de la pharmacie centrale. Ces systèmes sont en cours de déploiement en Europe et plus particulièrement au Royaume-Uni. Ils ont fait leur apparition en France

depuis quelques années déjà. Lors d'une évaluation menée par Slee et al [94] le taux d'erreur de délivrance a été réduit de 50%.

3.3.3. La délivrance nominative :

Malgré les évolutions réglementaires, la délivrance des médicaments par la pharmacie aux unités de soins est encore majoritairement organisée selon le mode globale : commande globale de l'unité de soins à la pharmacie puis approvisionnement de la réserve en médicaments du service par la pharmacie. Les choses ont changé avec la mise en place de la dispensation individuelle et nominative, qui peut être hebdomadaire ou journalière. Le principal avantage, outre l'analyse pharmaceutique des prescriptions, est de fournir les médicaments identifiés au nom de chaque malade.

La mise en place de la DIN peut se faire selon différentes modalités : soit centralisée au sein de la pharmacie, soit délocalisée au sein des unités de soins, assurée dans le cadre d'une préparation manuelle des doses par les préparateurs en pharmacie ou bien être réalisée par un automate de délivrance individuelle [95].

Des études ont pu mettre en évidence l'impact positif de ces organisations en matière de réduction de l'iatrogénèse médicamenteuse [96, 97].

3.3.4. Les codes-barres :

L'identification des médicaments au moment de l'administration au patient est primordiale ; l'identification par code-barres permet de sécuriser cette étape, en permettant un lien direct entre le logiciel de prescription, le patient et le médicament.

Ces systèmes permettent d'éviter la plupart des erreurs d'administration avec un taux d'erreur de l'ordre de 1 sur dix millions [98].

3.3.5. Autres :

En concertation avec le centre marocain de pharmacovigilance, M. Amor et al. Recommandent des mesures préventives simples qui semblent essentielles et réalisables au Maroc, pour prévenir les erreurs de dilution et de substitution (erreurs de seringues essentiellement), on cite : la rédaction et l'application de protocoles de préparation des

médicaments et l'étiquetage des seringues de manière lisible sans masquer leurs graduations [83].

Aucune solution unique ne pouvait résoudre toutes les erreurs du circuit de médicament. Ainsi, la résolution des erreurs médicamenteuses nécessite une réflexion globale de l'établissement du processus allant de l'approvisionnement en médicament à l'administration au patient. Toutefois, ces mécanismes de sécurisation peuvent, elles aussi, générer de nouvelles erreurs médicamenteuses... [99].

IV- Les bonnes pratiques d'administration des médicaments en milieu hospitalier :

Assurer l'administration des médicaments conformément aux normes de sécurité, d'efficacité et de déontologie est un aspect important des soins infirmiers.

Le rôle principal de soins infirmiers est d'optimiser la santé et le bien être des patients. Cependant, la prise en charge médicamenteuse du patient est un processus complexe parfois générateur de risques. Selon Vincent et al, Sari et al. [100, 101] en Royaume uni, 10% de patients hospitalisés peuvent exprimer un ou plusieurs effets indésirables. Des études menées dans d'autres pays indiquent que ce taux peut atteindre jusqu'à 30% [102, 103].

L'administration de médicaments est un processus continu, qui ne se résume pas à donner un médicament à un patient. L'infirmière doit appliquer ses connaissances sur le patient et le médicament à toutes les étapes de la démarche : évaluation, planification, mise en œuvre et suivi des résultats [78].

1. Rappel du processus d'administration de médicaments :

L'administration, dernière étape du circuit du médicament, succède aux étapes de prescription et dispensation.

Le processus de l'administration se décline lui-même en cinq sous processus également générateurs de risques [104] : **(Figure 26)**

1.1. Prise connaissance de la prescription médicamenteuse :

Cette étape comprend, dans un premier temps, **l'identification du prescripteur** (le nom et la qualification du médecin) et vérification des habilitations à la prescription de certains produits, **l'identification du patient et la posologie du médicament** (l'exigence sécuritaire porte sur la précision du fractionnement des doses de médicament par jour).

Puis une vérification des **concordances** entre le **produit**, le **patient** et la **prescription**.

1.2. Préparation du médicament à administrer :

Cette étape fait intervenir les connaissances de l'infirmière sur les thérapeutiques médicamenteuses, elle comprend, **la collecte** des médicaments dans la dotation de l'unité de soin et/ou le traitement nominatif du patient, la réalisation d'éventuelles reconstitutions, le calcul et **la vérification** de la justesse des doses pour certains médicaments (injectables). Durant cette étape l'infirmière doit veiller à la séparation des circuits d'acheminement concernant des voies d'administration différentes.

En fonction des établissements, la durée de délivrance varie. En effet, elle est généralement journalière ou hebdomadaire. Tout d'abord, les médicaments qui sont présentés sous forme de conditionnement multidoses comme par exemple les sirops, gouttes ou collyres, comportent le nom du patient, la date d'ouverture ainsi que la date limite d'utilisation en découlant. En ce qui concerne les médicaments injectables, leur préparation et leur reconstitution doivent être réalisées par le personnel infirmier au sein de la salle de soins où ils sont stockés.

1.3. Administration proprement dite du médicament :

L'infirmière administre le médicament au patient selon, l'horaire prévu, la voie d'administration prescrite tout en respectant les règles d'hygiène et d'asepsie.

Le contrôle ultime, la règle des 5B est la base des critères de qualité exigibles dans les vérifications ultimes.

1.4. Enregistrement de l'administration :

L'enregistrement de l'administration médicamenteuse dans le dossier patient est un élément important de la prise en charge du patient et de la traçabilité des soins prodigués.

Le caractère de la traçabilité dépend de l'outil choisi par l'établissement (manuscrit, informatisé) pour la réalisation du dossier patient unique. Cet élément clé permet de retracer les thérapeutiques administrées et participe pleinement à l'historique de la maladie et de sa prise en charge. Elle revêt par ailleurs un caractère médico-légal.

L'enregistrement de l'administration comporte : l'enregistrement de la molécule administrée, la dilution, la dose, la forme et la voie d'administration, la date et l'heure de l'acte, ainsi les non-administrations.

1.5. Surveillance du patient :

La surveillance comporte la survenue d'effets indésirables, la vérification du bénéfice

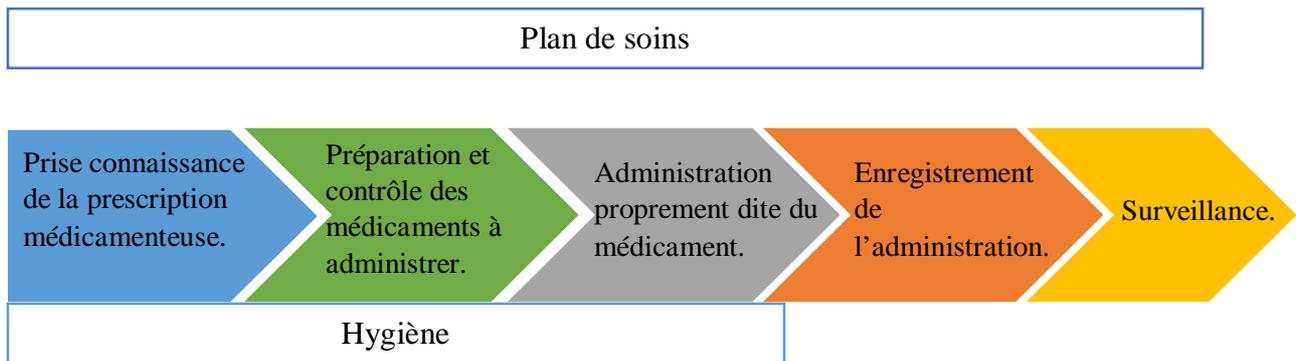


Figure 27. Processus d'administration de médicament en milieu hospitalier.

Ces 5 sous processus se déclinent en actions à réaliser. Leur réalisation doit assurer la mise en œuvre des règles de bonnes pratiques dont les règles d'hygiène.

2. Règles de bonnes pratiques d'administration des médicaments [105, 106] :

Selon l'institut « Institute for Safe Medication Practices », le fil conducteur de la sécurisation de l'administration médicamenteuse repose sur la règle des *5 rights* (« administrer au Bon patient, le Bon médicament, à la Bonne dose, sur la Bonne voie, au Bon moment »). Ils représentent des objectifs à atteindre, pour lesquels des stratégies sont définies et mises en œuvre. Cette règle évolutive est un outil pédagogique de prévention, qui doit guider chaque action réalisée lors de l'administration des médicaments.

L'une des conditions de réussite de la mise en œuvre de cette règle, consiste à limiter les interruptions dans les tâches réalisées par l'infirmières.

2.1. Le bon patient :

Cette règle est évidente : le médicament doit être administré au patient pour qui, il est prescrit. Administré un médicament au mauvais patient est, cependant, une erreur commune, et souvent liée au manque de vérification de l'identité de patient : Lisby et al, parlent, dans une étude menée aux services médicaux et chirurgicaux du CHU *Aarhusen* 2005, d'un taux alarmant de 36% de médicaments administrés sans aucune vérification de l'identité du patient [107].

Afin de s'assurer d'administrer des médicaments au bon patient, l'infirmière doit :

- Vérifier l'identité du patient lors de chaque administration. (la vérification verbale du patient est une méthode d'identification correcte, mais ne devrait pas être la seule)
- Connaitre la procédure en vigueur dans l'établissement en cas d'homonymie.
- Utiliser deux identifiants.
- Demander aux patient de se présenter, si l'état ne le permet pas, d'autres moyens peuvent être utilisés (bracelet d'identification, photo dans certains secteurs, etc.)

2.2. Le bon médicament :

Les études ont montré que jusqu'au tiers des erreurs médicamenteuses implique l'administration au patient d'un médicament erroné [108, 109]. Cette erreur est souvent liée à l'emballage et à l'étiquetage des médicaments. Les noms de médicaments qui sont orthographiés de façon similaire constituent un facteur contributif d'erreur connu, créant une confusion susceptible de causer les préjudices aux patients, parfois fatals. Avec l'arrivée continue de nouveaux médicaments sur le marché, la possibilité d'erreurs médicamenteuses en raison de la ressemblance est là pour rester, sinon s'aggraver [110].

Pour réduire ces erreurs, il est recommandé aux infirmières de prendre le temps de lire de façon attentive l'étiquette, notamment lors des 3 vérifications successives :

- Au moment de la collecte du médicament dans le stock du service (armoire, chariot, etc.)
- Au moment de la préparation (reconstitution, pilulier)
- Juste avant de donner le médicament au patient dans sa chambre.

Ainsi, la prescription doit être rédigée pour le bon patient, elle doit être lisible et conforme aux exigences réglementaires. Une prescription illisible, incomplète ou inadaptée peut conduire à une difficulté d'interprétation et par conséquent à des interprétations erronées.

2.3. La bonne dose :

Administrer la bonne dose aux patients est plus complexe que d'assurer l'administration du bon médicament. Les infirmières doivent faire très attention, lors de la lecture de la prescription, un point décimal mal placé pourrait entraîner soit un dixième ou dix fois la dose à administrer, ainsi, lors de calcul de dose à administrer car c'est une opération mentale préalable à toute administration de médicament, qu'il nécessite ou non une dilution. Il permet l'administration de médicaments en voie entérale, parentérale, ou même parfois être nécessaire avant l'administration de médicament per os, en solution ou encore en comprimés, dans certains cas. Les conséquences d'une erreur peuvent être dramatiques pour la santé du malade, c'est le cas d'un patient décédait par erreur de dosage de morphine [111].

La règle de bonne dose consiste à :

- Vérifier les calculs de dose réalisés et si besoin faire vérifier par un autre professionnel. L'infirmière doit connaître les doses « habituelles » des médicaments.
- Questionner le prescripteur ou le pharmacien lorsque la dose prescrite diffère de la posologie habituelle.

- Vérifier si la dose prescrite est adaptée au patient (enfant, personne âgée, insuffisant rénal, etc.)
- Porter une attention particulière lors des calculs de dose et dilution.
- Faire une double vérification en cas de doute sur les calculs et systématiquement pour certains médicaments considérés à risque.

2.4. La bonne voie :

Une bonne voie d'administration signifie administrer le médicament prescrit en utilisant la bonne méthode. Avec l'apparition de nouvelles formes de médicaments et les progrès technologiques en termes de dispositifs médicaux d'administration [112], les infirmières se trouvent face à plusieurs voies et modes d'administration, des exemples comprennent « l'analgésie auto-controlée (PCA) », « les perfusions péridurales », « ports de perfusion sous-cutanée », avec plus de risques médicamenteux associés. Un cas d'un patient qui a décédé, en Amérique du Nord, suite à une administration d'analgésie péridurale par voie intraveineuse [113].

Pour en assurer l'utilisation de la voie prescrite, l'infirmière doit :

- S'assurer que la voie est appropriée et sécurisée.
- Demander confirmation pour certaines voies très à risque (intrathécale en particulier).

2.5. Le bon moment :

Parmi les nombreux facteurs susceptibles de modifier la réponse de l'organisme aux médicaments, le moment d'administration n'est pas souvent ou pas suffisamment pris en compte. Il a pourtant été démontré depuis de nombreuses années qu'un médicament n'a pas le même effet, ni la même toxicité, selon l'état dans lequel se trouve l'organisme au moment de son administration [114].

En effet, l'existence de variations rythmiques de l'organisme, nommées rythmes biologiques, conditionne la réponse au médicament : la chronopharmacologie étudie ces phénomènes en s'intéressant aux variations d'activité, de toxicité et de cinétique des médicaments. Son application clinique au traitement permet de définir la chronothérapie dans le but de permettre une amélioration du rapport bénéfice/risque des médicaments par le choix du moment d'administration [115].

Charbonneau et J. Mian, ont démontré que l'administration d'au moins d'un antihypertenseur au coucher, par rapport à la prise de tous les antihypertenseurs au réveil, résultait en une diminution significative du nombre total d'événements cardiovasculaires parmi les patients hypertendus avec insuffisance rénale chronique [116].

Les infirmières, en administrant le médicament, doivent prendre en considération, les besoins du patient et tenter de concilier « son bon moment » avec les contraintes liées au traitement, ainsi les contraintes pharmacocinétiques propres à chaque médicament.

3. Règles d'hygiène appliquées à l'administration des médicaments [117, 118].

Le risque infectieux lié à la préparation, la conservation et l'administration des médicaments, même s'il est sous-estimé, existe. L'application des recommandations de bonnes pratiques doit permettre de prévenir ce risque.

Des cas d'infections ont pu être reliés à un non-respect des procédures d'hygiène dans la préparation ou la conservation des médicaments [119]. Ces infections sont secondaires à la contamination extrinsèque par des micro-organismes de l'environnement ou du personnel soignant, ou plus rarement, d'un autre patient. Dans le cas des produits non stériles (forme orales ou topique), la contamination peut, de plus, être liée à une prolifération des micro-organismes présents dans le produit du fait de mauvaises conditions de conservation [120]. Ainsi, les circonstances de contamination du médicament peuvent être variées.

3.1. Circonstances de contamination :

3.1.1. Les étapes à risque de contamination :

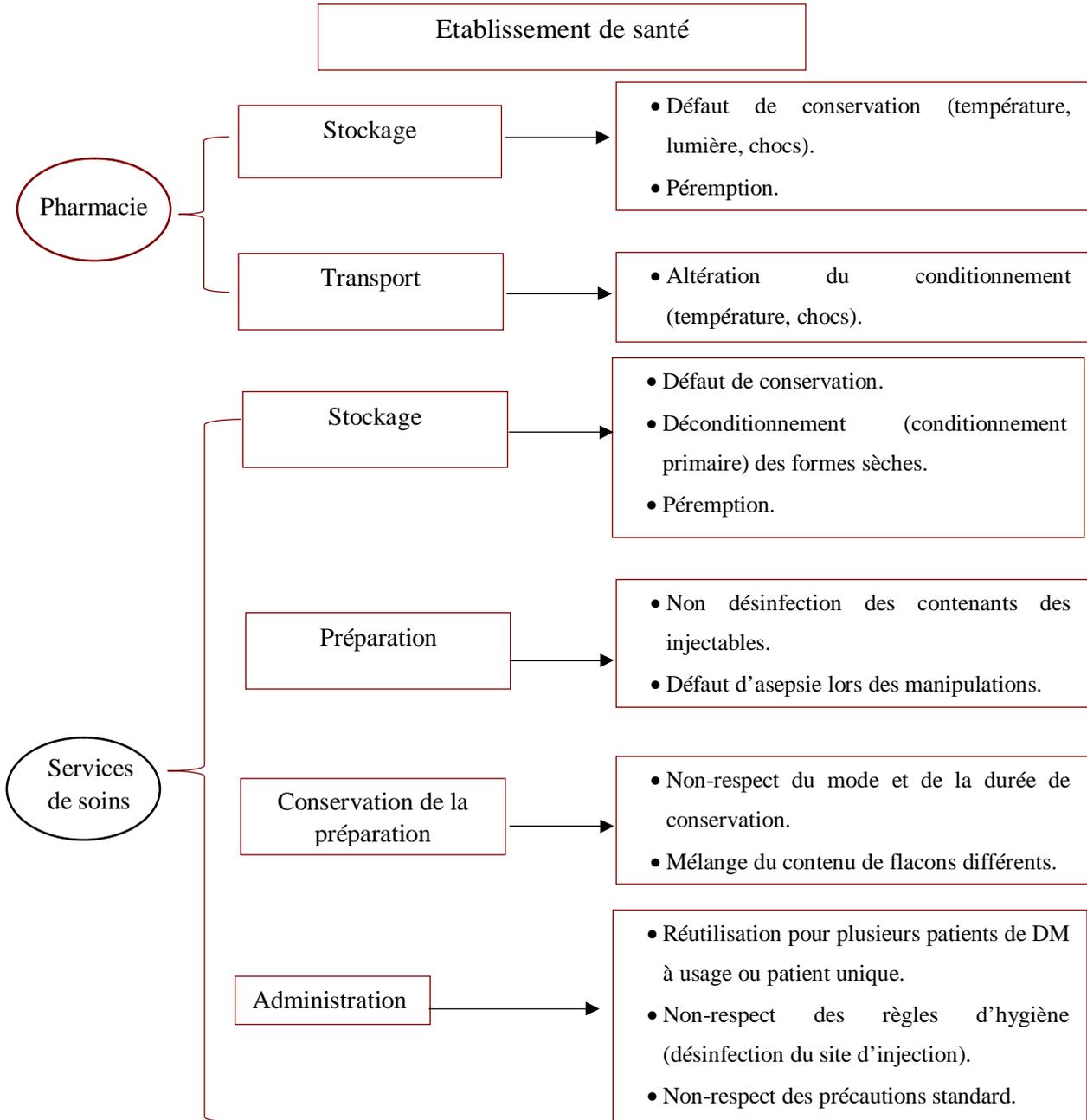


Figure 28. Circonstances de contamination microbienne des médicaments.

(Source CCLIN sud-ouest, édition 2006)

3.1.2. Le matériel :

Il existe de nombreux types de matériel sur le marché. Leurs composants, taille et forme sont très variés, et constituent parfois des limites à l'entretien (graduation en creux, diamètre, rainures...).

Par ailleurs, ce matériel n'ayant pas été conçu exclusivement pour les hôpitaux, il résiste mal à des températures élevées ou à des produits désinfectants. A long terme, les plateaux des chariots de distribution peuvent se déformer, devenir poreux, ne plus coulisser correctement et les chocs répétés limitent leur durée de vie. Les pipettes, compte-gouttes, sont difficiles à nettoyer en raison de leur faible diamètre et leurs composants multiples (verre, caoutchouc...).

3.2. Les recommandations de bonnes pratiques d'hygiène [121] :

3.2.1. Le personnel :

- Le lavage simple des mains est indispensables en cas de contact avec du matériel souillé.
- La désinfection des mains par friction est indispensable avant la préparation des médicaments, avant et en cours de distribution des médicaments, en particulier en cas de contact avec un patient.

Il est donc fortement recommander de disposer d'un flacon de produit hydro-alcoolique sur le chariot de distribution de médicaments.

3.2.2. La préparation des médicaments :

Elle doit être effectuée dans les conditions suivantes :

- La surface de travail est préalablement nettoyée et désinfectée.
- Le médicament est maintenu dans son conditionnement d'origine ; dans un support propre.
- Le matériel servant à la préparation est propre et sec.

- Les ciseaux utilisés pour la préparation des médicaments doivent être réservés à cet usage.

- Pour les flacons multidoses doivent être datés à leur ouverture et conservés conformément aux recommandations du fabricant. Le flacon est immédiatement refermé après emploi.

3.2.3. La distribution et l'administration des médicaments :

Afin de conserver la qualité intrinsèque des médicaments et leur propreté, certaines mesures doivent être appliquées :

- Les médicaments présentés en conditionnement unitaire ou sous blister peuvent être posés directement sur une surface propre (table adaptable, table de nuit...) mais il est préférable de les mettre dans un contenant spécifique.

- Les médicaments en vrac (ou sans conditionnement unitaire) doivent être mis dans un contenant propre (godet, cupule, cuillère...).

- La préparation des solutions buvables doit être réalisée extemporanément, au moment de leur administration.

- Les pipettes et les compte-gouttes présentent des repères de dosage qui diffèrent selon le produit. Au cours de la distribution, il faut donc respecter le couple médicament/dispositif de dosage. Après utilisation, ces accessoires sont collectés dans un contenant réservé à cet effet.

- Les flacons multidoses, en particulier les flacons compte-gouttes, ne doivent pas être mis en contact direct avec le patient. Au mieux, ces flacons devront être à patient unique, dans la mesure du possible.

**CHAPITRE IV : ADMINISTRATION
DES MÉDICAMENTS CHEZ DES
TERRAINS PARTICULIERS.**

I- L'administration des médicaments en pédiatrie :

1. Difficultés d'administration des médicaments en pédiatrie :

L'enfant est considéré comme un patient particulièrement à risque, en médecine libérale et à l'hôpital [122]. L'une des raisons étant que les spécialités commerciales disponibles sont souvent inadaptées. L'absence d'étude clinique chez l'enfant se traduit par l'absence d'indications et de posologies pédiatriques dans les résumés des caractéristiques du produit. Les dosages des spécialités commerciales sont souvent très supérieurs à ce qui serait nécessaire à l'enfant tant pour les formes orales qu'injectables, conduisant au prélèvement de faibles volumes dont la précision est médiocre. Les formes sont souvent inadaptées : les formes orales solides ne peuvent être avalées par les enfants moins de six ans. Les excipients utilisés sont parfois déconseillés chez l'enfant [123]. S'ajoute, notamment pour les nouveau-nés, la faible maturité digestive et métabolique [124].

1.1. Médicaments injectables :

Pour les médicaments injectables, le problème le plus délicat pour l'administration consiste en la mesure de faibles volumes de médicaments injectables ainsi que la programmation de vitesse de perfusion surtout chez le prématuré en réanimation et néonatalogie [125].

Le problème de dilution et de prélèvement sont à prendre en compte. Il existe peu de publication concernant les concentrations idéales des dilutions de médicaments intraveineux en pédiatrie. Quelles que soient les concentrations choisies, les techniques qu'il convient d'employer pour diluer des solutions très concentrées doivent faire l'objet d'un protocole infirmier détaillé. Il faut en particulier tenir compte de la précision des seringues utilisées, celle-ci faisant l'objet de normes internationales (**Tableau 12**) [126]. Une seringue n'est précise que pour des volumes supérieurs à plus de la moitié du volume de la seringue. Les seringues de plus faible volume ont une capacité maximale de 1 ml. Elles ne sont donc précises que pour des volumes supérieurs à 0.5 ml.

Capacité normale de la seringue (ml)	Intervalle de l'échelle (ml)	Tolérance sur toute la capacité graduée dépassant la moitié de la capacité nominale (%)	Tolérance sur le diamètre intérieur du corps de seringue (%)	Espace mort maximum (ml)
1	0.005 ou 0.01	± 5	±1	0.07
2	0.2 ou 0.1	±5	±1	0.07
5	0.5	±4	±1	0.07
10	1	±4	±1	0.10
20	2	±4	±1	0.15
30	2	±4	±1	0.17
60	5	±4	±1	0.20

Tableau 12. Norme ISO concernant les seringues (Norme ISO 7886-1 et 7886-2).

Les faibles débits pratiqués lors des perfusions à l'aide de pousse-seringue en néonatalogie sont à l'origine d'erreurs d'administration : le volume mort de la tubulure devient critique, et une tubulure spécifique à la pédiatrie, de faible diamètre interne doit être préférée [125]. Le volume nécessaire pour purger la tubulure est de l'ordre de 1.5 à 2 fois le volume interne de la tubulure. Un trop faible débit de perfusion peut également entraîner une perfusion par à-coups.

1.2. Médicaments de la voie orale : comprimés/gélules.

Pour les médicaments de la voie orale, l'AFSSAPS recommande de ne pas administrer de forme orale solide à l'enfant de moins de six ans. Lorsqu'aucune spécialité adaptée n'est disponible sur le marché, les médecins peuvent demander la réalisation d'une préparation en pharmacie [127]. Si aucune spécialité pédiatrique ou préparation pour voie orale n'est mise à leur disposition, le personnel infirmier a recours à des pratiques peu évaluées, souvent à risque : broyage des comprimés ou ouvertures de gélules, avec mise en suspension de la poudre obtenue dans un liquide et prélèvement d'une quantité de ce liquide après calcul du volume nécessaire [128].

2. Risques liés à l'administration des médicaments en pédiatrie :

Des études observationnelles des actes d'administration de médicaments injectables ont été menées dans différents services de pédiatrie, en Royaume Uni, en Allemagne et en France. Les résultats obtenus révèlent des taux d'erreurs médicamenteuses liées à la préparation et/ou l'administration de médicaments injectables, élevés par rapport aux autres étapes du circuit du médicament, dont 45% concernait la programmation de vitesse de perfusion, 33% représentent des erreurs de calcul de dose à administrer et 22% représentent des erreurs liées à la compréhension de la prescription [129, 130].

L'analyse de la base de données des erreurs médicamenteuses du centre national de pharmacovigilance entre janvier 2006 et septembre 2008 a révélé que ces erreurs sont apparues essentiellement au niveau de l'étape d'administration du circuit du médicament, et que les erreurs de médicament et les erreurs de dose sont les plus fréquentes [131].

Les pratiques d'administration des médicaments cités dans le paragraphe précédent (I-1) et le taux d'erreurs médicamenteuses élevées, peuvent exposer les patients à des risques parfois graves de surdosage, d'inefficacité du traitement ou encore des intoxications, surtout quand il s'agit de certains médicaments qui sont à haut niveau de risque pour l'enfant, notamment le chlorure de potassium, la morphine, l'insuline, le fentanyl, le salbutamol [132].

Le recours à l'écrasement de comprimé et/ou à l'ouverture de gélule peut révéler le goût désagréables du PA ce qui pose des problèmes d'acceptation de la part du patient [133]. En cas de comprimés à libération prolongée ou modifiée, l'écrasement conduit à une modification de la pharmacocinétique du produit, pour les formes gastro-résistantes il entraîne la perte de la résistance à l'acidité gastrique et le produit est dégradé avant d'être absorbé [135].

3. Recommandations pour sécuriser l'administration des médicaments en pédiatrie :

Considérés comme des patients à risque¹⁴, pour l'administration de médicaments en pédiatrie la HAS préconise, en complément des bonnes pratiques générales d'administration des médicaments, des bonnes pratiques spécifiques [106], Il s'agit de :

- Former le personnel infirmier à l'administration médicamenteuse chez l'enfant.
- Assurer une formation de tous les acteurs impliqués dans la prise en charge pédiatrique sur le risque médicamenteux.
- Mettre à disposition du personnel, un thésaurus¹⁵ des protocoles thérapeutiques médicamenteux pédiatriques.
- Prendre en compte les exigences du domaine pédiatrique dans la formulation de la prescription.
- La prescription contient systématiquement le poids et/ou la surface corporelle et l'âge.
- Favoriser les formes orales liquides par rapport aux formes sèches et préciser la concentration de la spécialité médicamenteuse car il existe souvent plusieurs concentrations.
- Organiser les préparations centralisées pour la pédiatrie.
- Mettre en œuvre un processus de double vérification des préparations et du calcul de doses. Fournir des abaques pour les médicaments les plus utilisés et/ou utilisés en cas d'urgences.
- Tracer le calcul réalisé pour établir la dose à administrer sur une fiche réservée à cet effet.

¹⁴Les erreurs médicamenteuses ont de conséquences plus importantes dans la population pédiatrique.

¹⁵ C'est un recueil documentaire sur un domaine de connaissance donné (ici les pratiques des infirmiers (ère)s) liées à l'administration du médicament dont la forme est normalisée. Il regroupe par ordre alphabétique les protocoles standardisés

Quant à la forme galénique, la HAS préconise :

1. Formes orales liquides

- Développer la prescription des formes orales liquides mieux adaptées à l'enfant.
- Eviter l'utilisation de flacon multi-doses pour le conditionnement des flacons pédiatriques liquides.
- Inscrire la date d'ouverture sur le flacon.
- Fournir des tables de conversion dosage/volume et des abaques.
- Utiliser une seringue spécifique « voie orale ».
- Fournir au personnel l'unité de mesure adaptée.

2. Formes orales sèches

- Réaliser la préparation à la pharmacie.
- Adapter la prescription aux dosages et formes galéniques existantes quand c'est possible.
- Assurer la formation des prescripteur quant aux formes galéniques existantes les mieux adaptées à l'enfant.
- Fournir la liste de comprimés qui ne doivent pas être coupés, broyés et dissous.
- Mettre à disposition l'instrument pour couper.
- Si dispersion ou dissolution, veiller à la prise « complète » de la préparation.

3. Formes injectables

- Fournir des protocoles thérapeutiques médicamenteux pour l'administration des médicaments les plus prescrits.
- Double vérification obligatoires pour les calculs de dose pour certains médicaments.
- Guide d'administration des médicaments injectables.
- Guide sur le choix des seringues.
- Privilégier l'utilisation de pousse-seringues acceptant les seringues de faibles volumes.

II- L'administration des médicaments en gériatrie :

La prise en charge médicamenteuse des patients âgés nécessite une prescription et un suivi adaptés à cette population et idéalement individualisés. Les modifications physiologiques liées à l'âge ont des répercussions notables sur la pharmacocinétique, c'est à dire sur le devenir du médicament dans l'organisme [135]. Ainsi Les troubles de la déglutition [136], de comportement, et l'altération des fonctions cognitives, fréquents chez cette population, peuvent gêner l'administration des médicaments. Le problème se pose le plus souvent pour la voie orale et les soignants ne sont pas toujours bien informés des facteurs de risque et de symptômes qui pourraient faire évoquer le diagnostic avant la survenue d'une complication parfois bruyante.

1. Ecrasement des médicaments :

La forme galénique du médicament peut, dans certains cas, rendre l'administration du médicament au patient plus difficile. Dans la pratique quotidienne des unités de soins de gériatrie, l'administration des médicaments peut être précédée par une étape de modification de la galénique. Ils ont recours souvent à, un écrasement des comprimés ou ouverture des gélules (paragraphe I.1.2). Selon les médicaments considérés, cette pratique peut exposer à des risques iatrogènes et des risques professionnels [137].

Une première étude prospective observationnelle, menée par un groupe multidisciplinaire sur l'ensemble des lits de gériatrie du CHU de Rouen en France en 2009, avait pour but d'analyser la pratique de l'écrasement des médicaments [138]. L'étude a révélé qu'un tiers des médicaments étaient réduits en poudre avant d'être administrés aux patients, toutes les classes thérapeutiques étant concernées. Or dans 42% des cas, l'écrasement de ces médicaments était contre-indiqué. L'étude révèle également des biais dans la préparation artisanale de ces poudres (écrasement de plusieurs médicaments ensemble expose à des interactions chimiques, utilisation d'un même système d'écrasement pour plusieurs patients, utilisation d'ingrédients peu adaptés pour faciliter l'administration...).

La modification de la forme galénique peut conduire à une modification du profil de libération et d'absorption du principe actif. De nombreuses études ont décrit les modifications de biodisponibilité liées à l'écrasement de médicament, à titre d'exemples, la biodisponibilité reste la même après écrasement pour les formes solides de « Voriconazole » [139], « Telithromycine » [140], « Ximelagatran » [141]. Mais, elle peut changer pour d'autres médicaments (augmentée ou diminuée) c'est le cas ici de « Pantrozole », « Levothyroxine », « clopidogrel »... [142, 143, 144].

Ce changement peut modifier la tolérance et/ou l'efficacité du médicament. Les principaux risques sont des erreurs de dosage (sous ou surdosage), des risques de toxicité locale avec irritation ou d'ulcération des muqueuses, voire un risque tératogène pour les femmes enceinte qui manipulent ces traitements et enfin des modifications des propriétés pharmacocinétiques ou pharmacodynamiques. Le principe actif peut être libéré de façon accélérée (exemple pour les formes retards) ou, à l'inverse, l'activité pharmacologique est diminuée (exemple pour les comprimés gastro-protégés) [145].

Dans ces pratiques, il faut non seulement tenir compte de la substance active, mais aussi des excipients contenant dans la forme solide lors de la préparation du mélange à administrer [146]. Une étude examinant la compatibilité de l'isoniazide et les excipients contenant dans la forme solide après écrasement et mélange, a montré que le lactose est responsable de la dégradation de l'isoniazide [147].

Face à ces pratiques, de grande prévalence, il n'existait jusqu'à présent aucun référentiel de bonne pratique, ni de banque de données validée, facilement accessible et régulièrement actualisée, sur les moyens de substitution en cas d'impossibilité d'écrasement. De plus, les résumés de caractéristiques des produits mentionnent rarement la possibilité ou non d'écraser les comprimés ou l'ouverture des gélules et les informations sont parfois contradictoires...

2. Patients sous sonde entérale :

La population des personnes âgées regroupe des patients fragiles particulièrement exposés au risque de dénutrition : La nutrition entérale (NE) est indiquée dans le cas où l'alimentation normale par voie orale est impossible ou insuffisante pour répondre aux

besoins nutritionnels du patient et lorsque le tube digestif est fonctionnel. C'est une technique de choix par rapport à la nutrition parentérale car elle préserve l'intégrité des voies digestives, présente moins de complications notamment infectieuses et a un coût moindre [148].

Toutefois, l'un des problèmes majeurs lié à la NE demeure l'administration de médicaments par cette voie : ce n'est pas toujours une utilisation approuvée [149], le fait d'altérer une forme galénique peut être à l'origine d'iatrogénie médicamenteuse soit en augmentant la toxicité du médicament soit en diminuant son efficacité (paragraphe précédente), tous les médicaments sont mélangés et administrés en même temps quelle que soit la forme galénique. De plus la question de l'interaction entre les nutriments contenus dans la NE et les médicaments reste entière. Les données disponibles sur la stabilité chimique et physique de chaque médicament dans chacune des formules entérales sont très restreintes [150].

Enfin, en rappel, les comprimés présentant un pelliculage insoluble, hydrophobe, ou en mélange avec d'autres médicaments sont une des causes principales de l'obstruction des sondes de NE [151]. Par ailleurs, certains principes actifs forment en milieux aqueux des substances visqueuses qui passent difficilement dans les sondes, d'autres substances actives sont hydrophobes et difficiles à disperser dans l'eau [152].

3. Recommandations pour sécuriser l'administration des médicaments en gériatrie :

En se référant au guide de l'administration du médicament publié en décembre 2011 par la HAS, les préconisations concernent [106]:

a) La prescription :

- Indiquer si le patient peut le cas échéant s'administrer lui-même ses médicaments prescrits Per Os (après avoir recherché préalablement un trouble cognitif ou un syndrome dépressif qui entrave l'observance, ou un trouble sensoriel ou moteur entravant le maniement des médicaments.

- Indiquer sur la feuille de prescription le poids et la clairance estimée de la créatinine.

- Adapter la posologie.
- Choisir la forme galénique la mieux adaptée au patient.
- Réévaluer régulièrement les traitements au long cours.

b) La préparation :

- S'assurer que la voie per os est la mieux adaptée. (tracer sur la feuille de prescription les difficultés de l'administration per os)

- Vérifier systématiquement si le médicament est broyable, sécable ou peut être ouvert. (liste des médicaments non broyables non sécables : exemple de liste en annexe 1 [153, 154, 155, 156]).

- Ne mélanger deux médicaments qu'après avis du pharmacien.
- Utiliser des matériels sécurisés écraseurs-broyeurs.
- Respecter les règles d'hygiène après chaque médicament (matériel, mains surface).
- Réaliser la préparation au plus proche de l'administration.
- Utiliser une substance véhicule de type eau ou eau gélifiée.

c) La sonde entérale :

- Administrer les médicaments séparément afin d'éviter l'obstruction de la sonde et les interactions médicamenteuse.

- Favoriser les formes liquides.
- Diluer toutes les formes liquides visqueuses avant administration.
- Se référer à la liste des comprimés non sécable et non broyables.
- Dans la mesure du possible faire préparer en PUI.
- Etiqueter les voies d'abord.

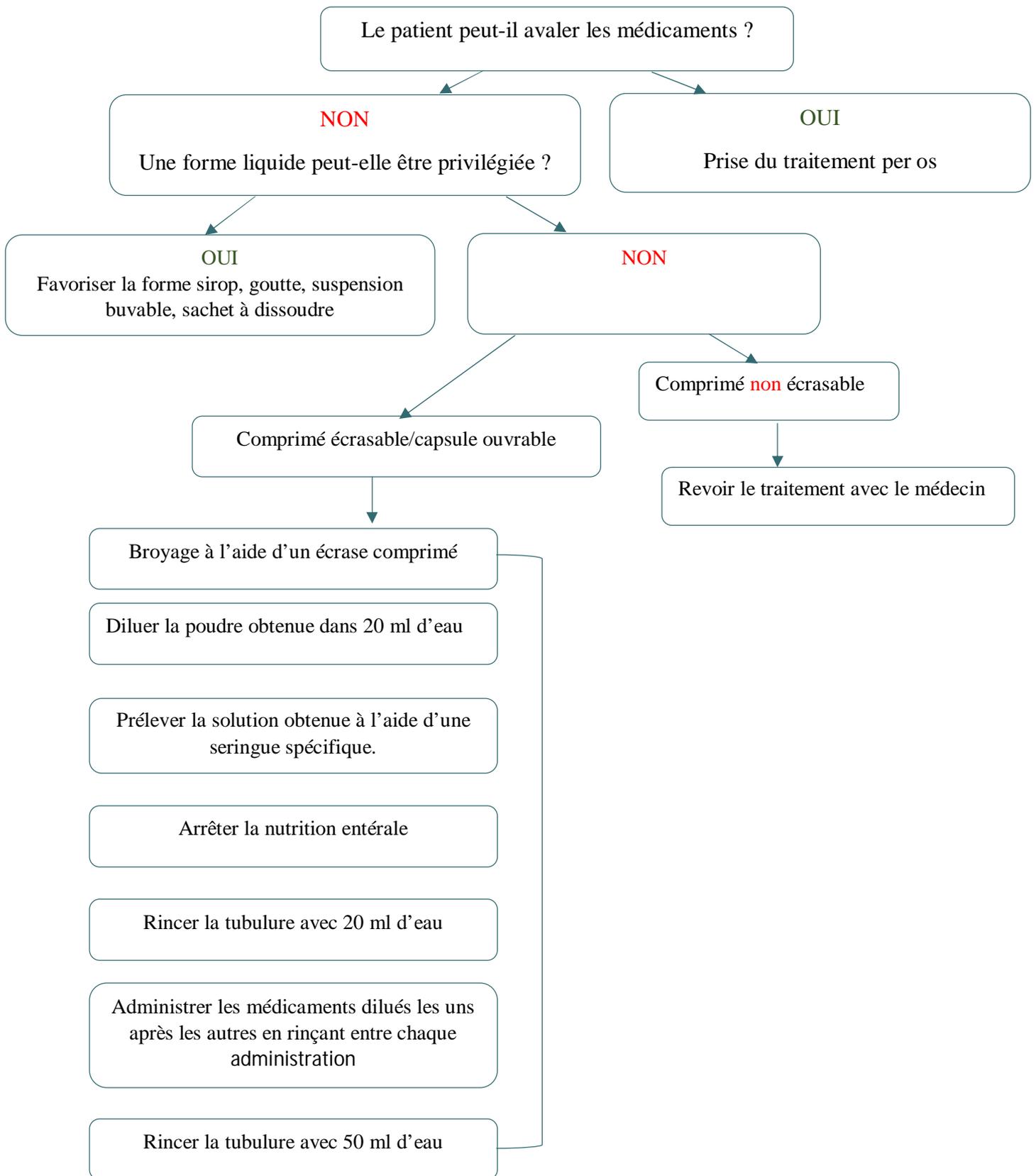


Figure 29. Schéma d'administration des médicaments per os chez patient âgé à l'hôpital [148].

**CHAPITRE V : ADMINISTRATION
DES MEDICAMENTS INJECTABLES
A L'HOPITAL.**

Introduction :

Les médicaments injectables largement utilisés en établissement de santé, nécessitent une vigilance plus soutenue lors de la prescription, de la préparation et de l'administration car ils utilisent des voies à haut risque.

Différentes étapes constituent l'administration des formes injectables, ce qui génèrent davantage de risques potentiels tenu des produits eux-mêmes, de l'étape de la préparation, de la voie d'administration particulièrement à risque (intraveineuse, intrathécale, intramusculaire, etc.), de la vitesse de diffusion et de l'irréversibilité de l'effet attendu, des incompatibilités éventuelles avec le type de solvant et avec d'autres médicaments, l'acte d'administration par lui-même nécessite une évaluation infirmière sur la qualité des abords. A cela s'ajoutent des défaillances humaines et/ou organisationnelles, qui peuvent survenir au niveau des prescriptions, des calculs (dose, dilution, programmation de la vitesse de perfusion), en raison d'un environnement peu propice et du niveau de connaissance.

La National Patient Safety Agency (NPSA) a reçu environ 800 rapports par mois entre janvier 2005 et juin 2006 relatifs aux incidents liés aux médicaments injectables, ce qui représente environ 24% du nombre total d'incidents médicamenteux [157].

I- Difficultés et risques liés à l'administration des médicaments injectables à l'hôpital :

1. Difficultés et risques liés à la préparation :

Les préparations injectables doivent être stériles et ne doivent, par ailleurs, pas contenir de substances pyrogènes. Elles doivent être de préférence isotoniques, avoir un pH ajusté à celui du sang et, dans le cas des solutions, elles doivent être exemptes de contamination particulière.

1.1. Préparation proprement dite :

1.1.1. Stabilité physico-chimique¹⁶ des préparations :

La réalisation de préparations injectables de médicaments nécessite de disposer de données de stabilité permettant de garantir la qualité des médicaments préparés.

De nombreux paramètres influencent la stabilité du produit intermédiaire ou final : la composition chimique de la spécialité (excipients), la forme chimique du PA, le solvant de dilution ou de reconstitution, la concentration final du PA, les conditions de conservation (température, exposition à la lumière), les matériaux en contact avec les solutions [158].

Les informations de stabilité fournies par les laboratoires pharmaceutiques dans les RCP des médicaments injectables sont minimales, et ne couvrent pas des situations d'administration particulières comme les cas : fortes concentrations en pédiatrie pour limiter les volumes injectés, température corporelle pour les administrations avec diffuseurs portables, utilisation de solvants peu courants, condition de conservations non respectées, durée de perfusion qui peuvent s'effectuer parfois sur 24 heures, administration la nuit et le week-end [159].

¹⁶ Elle est définie comme le temps pendant lequel le PA prêt à l'emploi ou reconstitué conserve son intégrité sur les plans qualitatif et quantitatif.

1.1.2. Contamination :

a) Contamination particulaire :

La Pharmacopée Européenne définit une contamination particulaire comme « *des particules étrangères, non dissoutes, mobiles autres que des bulles de gaz, qui se trouvent involontairement dans ces solutions* » [160].

Les observations à l'hôpital ont permis d'identifier deux mécanismes de contamination particulaire : la contamination directe et la précipitation ; la contamination directe étant toutefois le mécanisme le plus connu.

Chaque débris pouvant se trouver sur la surface des flacons, soit un fragment de caoutchouc ou de verre, un filament de textile issu des vêtements de l'opérateur, qui peut tomber à l'intérieur de la préparation, est considéré comme une contamination directe. En outre, les particules qui s'introduisent à l'intérieur de ces préparations, lors de l'ouverture de flacons ou d'ampoules au moment de l'utilisation, sont également considérées comme une contamination directe.

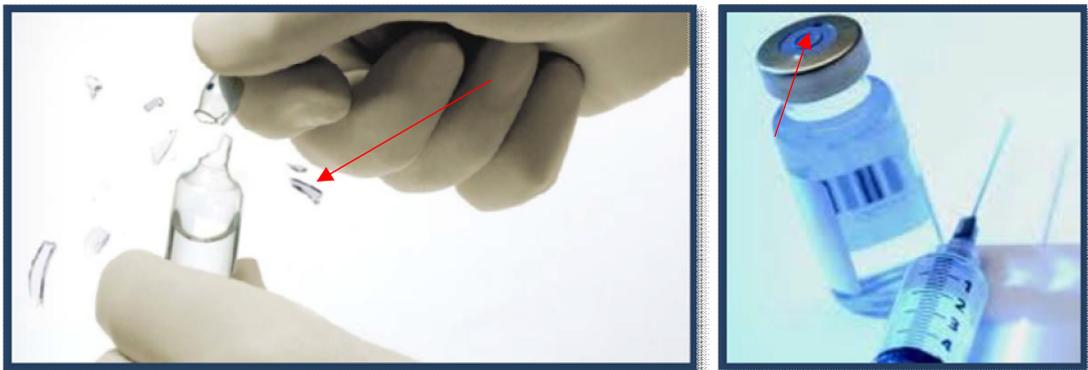


Figure 30.Sources de contamination particulaire à l'hôpital.

Quant à la précipitation, elle peut avoir lieu lorsque deux composants d'une préparation réagissent entre eux [161].

La présence de particules dans une préparation injectables peut entraîner de lourdes conséquences sur la santé des patients. Depuis une trentaine d'années, des cas de thromboses, d'embolies, d'infarctus et de complications telles que des accidents vasculaires cérébraux et

même des cas de décès ont été attribués à la présence de particules dans les médicaments injectables [162].

b) Contamination microbienne :

La voie IV consiste à injecter le médicament directement dans la circulation sanguine. C'est donc une voie dangereuse, du fait qu'il n'y a aucune barrière capable de protéger le corps en cas de contamination microbiologique ou d'injection de particules.

La stérilité des médicaments injectables et donc primordiale et c'est pourquoi leur administration nécessitent des précautions particulières afin d'éviter au maximum une contamination et risque infectieux pour le patient [162].

L'effet des ouvertures/fermetures multiples des formes multidoses est en général peu étudié. Il n'existe pas de règle générale définissant la date à laquelle un flacon injectable multidose (héparine, lidocaine...) doit être écarté à partir de la première ponction. Il s'agit d'une donnée purement arbitraire. L'attitude consistant à écarter un flacon 24 heures, 1 semaine ou 2 semaines après la ponction initiale repose sur un problème de jugement. Il faut mettre en balance le coût et le risque de contamination microbienne c'est-à-dire l'efficacité des mesures de contrôle des infections hospitalières ou communautaires. A cause de la possibilité de contamination, de recommandations devraient être établies au sein d'une structure hospitalière sur l'utilisation des flacons multidoses, tout en reconnaissant l'aspect empirique de ces directives [163].

1.2. Respect du délai entre la préparation et l'administration des médicaments :

La préparation des médicaments injectables dans les unités de soins doit se faire extemporanément (pas de préparation à l'avance) en raison de problèmes de stabilité (paragraphe 1.1.2) et de contamination. En France, le circulaire n° 377 du juin 1967 précisait déjà que toute perfusion préparée devait être « mise en route dans l'heure ». Le conseil d'Orientation du CCLIN sud-ouest a souhaité indiquer qu'un délai de 30 minutes entre la préparation du médicament et son administration pouvait être toléré pour tenir compte des organisations des unités de soins en matière de préparation des soins [164].

Un exemple d'accident rapporté dans le cadre du signalement des infections nosocomiales, un cas de septicémie à *Stenotrophomonas maltophilia* est survenu chez une femme enceinte. Ce cas est à rattacher probablement à une contamination d'une injection de salbutamol, préparée à l'avance et mise en attente depuis plus de 12 heures [165].

Parmi les accidents infectieux liés à la préparation des médicaments dans les unités de soins, on peut rappeler :

- L'observation, en Allemagne, de deux patients décédés d'une méningite à *Pseudomonas aeruginosa* liée à l'utilisation d'un produit de contraste contaminé, conditionné dans un flacon multidoses, utilisé pour plusieurs patients sur une période de 8 jours [166].

- Les cas d'infection bactérienne reliés à l'utilisation de la spécialité Diprivan® (Propofol), médicament anesthésique en solution lipidique, particulièrement favorable à une croissance microbienne. Les pratiques favorisant étaient l'utilisation de seringues préparées 24 heures à l'avance, l'absence de désinfection du flacon avant ouverture, la réutilisation, pour plusieurs patients, d'une même seringue (avec changement d'aiguille). Le résumé des caractéristiques de ce produit mentionne désormais ce risque.

La survenue de tels cas conduit la Société Française d'Anesthésie-Réanimation (SFAR) puis le Ministre de la Santé en France à rappeler certaines recommandations de bon usage [167] (voir page 112)

1.3. Réglage de débit de perfusion :

L'acte de perfusion revêt une importance considérable à l'hôpital en raison de sa fréquence, de ses enjeux sur l'administration des PA (dose, vitesse de perfusion...) et des risques potentiels encourus (surdosage, embolie gazeuse...).

Cet acte permet d'administrer des quantités précises de solutions ou suspensions médicamenteuses. Certains de ces médicaments étant « à marge thérapeutique étroite » ou avec une efficacité directement liée à la durée de perfusion, il est nécessaire de maîtriser en continu le débit de la perfusion. Parmi ces médicaments, notons certains anti-arythmiques

(amiodarone, disopyramide), certains anti-infectieux (aminoside, vancomycine, bêtalactamine), la digoxine et le chlorure de potassium.

Il est rappelé que la vitesse de perfusion d'un médicament relève d'une prescription médicale. Il est rappelé aussi que la régulation du débit d'une perfusion par gravité se fait en comptant les gouttes dans la chambre compte-gouttes. Dans tous les cas, le débit doit être vérifié 15 minutes après le début de la perfusion et réajusté si nécessaire. En effet, en cas de changement significatif de la hauteur entre le patient et la poche ou le flacon de perfusion (changement de position ou déplacement du patient) [168].

Une évaluation des pratiques professionnelles concernant la perfusion a été mise en place afin d'évaluer l'application des recommandations de bon usage ainsi que la fiabilité des nouveaux perfuseurs disponibles en France. Seulement 29.4% du personnel infirmier maîtrisaient les techniques d'amorçage, 82% remplissaient à moitié la chambre compte-gouttes, et 100% comptaient le nombre de gouttes pour adapter le débit (pendant 15 à 60 secondes). Concernant la fiabilité du perfuseur, une erreur de réglage du débit à T0 était constatée dans 100% de cas, avec une erreur moyenne de 72 ($\pm 27\%$). Cette étude a révélé que le point critique majeur étant le réglage initial du débit [169].

Les erreurs de réglage des vitesses d'administration représentaient le tiers des erreurs de préparation et de dilution des médicaments dans un service de réanimation européen [170], et 40% dans les services de réanimation nord-américains [171].

La perfusion est un geste complexe, pouvant nécessiter l'utilisation de 5 à 10 DM stériles différents, et réalisé le plus souvent par des infirmiers seuls au lit du malade [168].

1.4. Incompatibilités :

En milieu hospitalier, les traitements sont de plus en plus complexes et nécessitent parfois l'administration simultanée par voie parentérale de plusieurs médicaments. Selon E. Ferreira et al, « *au moment de l'accouchement, une seule veine est ouverte et plusieurs médicaments doivent être administrés simultanément. De ce fait, le personnel infirmier souvent s'informe des compatibilités en Y de médicaments, dont l'ocytocine, le KCl et divers antibiotiques, avec la diménydrinate (antinauséux) dont peu de données sont publiées*

concernant son compatibilité intraveineuses avec d'autres médicaments» [172]. Le nombre de voies d'accès veineux est souvent limité, en particulier aux âges extrêmes de la vie. Ces deux facteurs peuvent conduire à l'administration de plusieurs médicaments sur la même voie. Cette voie d'administration nécessite une vigilance plus soutenue lors de la prescription, mais surtout de la préparation et de l'administration compte tenu des incompatibilités éventuelles avec le type de solvant et avec d'autres médicaments.

L'incompatibilité physico-chimique peut se produire entre deux médicaments mais aussi entre un médicament et un solvant, un adjuvant (conservateur, tampon, stabilisateur...), un récipient ou un dispositif médical. Elle se rapporte à des interactions physiques (précipitation, dégagement d'un gaz, changement de coloration...) ou chimique (hydrolyse, changement de pH...) [173].

Une incompatibilité physico-chimique peut avoir de graves conséquences et être à l'origine de nombreuses complications comme l'obstruction de cathéters, la perte d'efficacité d'un médicament, la formation de dérivés toxiques ou la survenue d'embolie. La littérature rapporte des accidents parfois mortels dus à des incompatibilités médicamenteuses [174].

1.4.1. Incompatibilités entre mélange de produits :

Les incompatibilités peuvent d'être de deux types [175]:

- **Physiques** : souvent visible, il s'agit de la formation de précipité, de l'apparition d'une coalescence ou d'une coloration, d'un dégagement gazeux etc. la plupart de ces réactions résultent d'un changement de solubilité d'un produit ou d'une réaction acide-base.

- **Chimique** : visibles ou non, il s'agit par exemple de réaction d'oxydo-réduction, de changement de pH, de photoréaction, d'hydrolyse etc. Ce type d'incompatibilité peut entraîner la dégradation d'un produit, caractérisée par une inactivation d'un principe actif ou encore, la formation d'un composé toxique.

Parmi les facteurs pouvant favoriser les incompatibilités on note :

- Temps de contact (plus le temps de contact est long, plus le risque de réaction augmente).

- Concentration (les réactions sont généralement favorisées avec des concentrations extrêmes).
- Température (une élévation de température peut favoriser les réactions chimiques).
- Lumière (une forte lumière peut favoriser les réactions de dégradation).
- pH : **il ne faut pas administrer par la même voie veineuse des médicaments ayant un pH très différent** (risque de précipitation). (Tableau 13)

Spécialité	pH	Spécialité	pH
CORDARONE	3.5 – 4.5	DIAMOX	9.2 – 9.6
ATROPINE	3 – 6.5	BACTRIM	10
DOXORUBICINE	3	LASIX	8.0 – 9.3
HALDOL	3 – 3.6	GARDENAL	9 – 11
ONDANSETRON	3.3 – 4	PHENHYDAN	11
VANCOMYCINE	2.5 – 4.5	ACYCLOVIR	10.5 – 11.6
RIVOTRIL	3.4 – 4.3	FLUOROURACIL	8.6 – 9.4

Glucose 5% ou 10%	4.5 – 5.0	NaCl 0.9 %	7.0 – 7.5
-------------------	-----------	------------	-----------

Tableau 13. Exemples de pH différent de produits injectables [175].

Plusieurs études ont été publiées dans le but d'évaluer la compatibilité de co-administration d'un certains nombres de médicament en injectables. En principe, ces études se basent sur des enquêtes de pratique clinique pour identifier les médicaments susceptibles d'y être administrés concomitamment, et l'évaluation se fait, quant à elle, à la base d'un ou plusieurs critères analytiques : pH, teneur, turbidimétrie, examen visuel, etc.

Parmi ces études on cite :

1) S.Tollec et al. Ont évalué la compatibilité physique de la naloxone avec 94 médicaments, la grande majorité des médicaments testés n'ont démontré aucune incompatibilité, à l'exception de la cyclosporine, du diazépam, de l'indométacine, du lorazépam, la nitroglycérine, du pantoprazol, de la phénytoïne et du thiopental [176].

2) Le phloroglucinol, selon l'étude menée par H. SadouYaye et al. Etait incompatible avec 4 médicaments sur 34 médicaments testés, les interactions ont conduit, soit à une précipitation du mélange (aciclovir, cotrimazole et ganciclovir), soit à une perte de teneur du phloroglucinol > 25% (aciclovir, cotrimazole, amoxicilline/acide clavulanique [177].

3) Selon Jongh et al. Les résultats de l'étude de compatibilité de Temocilline avec un certain nombre de médicaments ont montré que : parmi les antibiotiques testé la Flouxacilline, la Céfuroxime, les aminosides (Gentamicine, Tobramycine, et Amikacine), l'Erythromycine et la Moxifloxacine étaient compatibles, tous les autres B-lactamines testé a provoqué une perte de 0.10% de Témocilline. La Vancomycine, la Clarythromycine et la Clindamycine étaient physiquement incompatibles, et Iprofloxacin étaient chimiquement incompatibles. La Fluconazole était compatible. Tous les sédatifs, les anticonvulsivants et analgésiques testés étaient compatibles, sauf le Propofol, le Midazolam et Piritramide qui étaient physiquement incompatibles [178].

4) Selon l'étude menée par M-K. Brammer et al. Parmi les médicaments testés, Doripenème 5mg/ml était incompatible avec, Diazepam, phosphate de potassium, Propofol et Amphotericine [179].

Malgré les limites inhérentes aux tests de compatibilité, ils permettent néanmoins de fournir des données manquantes et de faciliter l'administration des médicaments intraveineux dans un contexte clinique, quand les données de littérature scientifique sont absentes ou insuffisantes. Comme ils mettent en évidence l'intérêt dans les démarches de sécurisation de l'administration des médicaments.

1.4.2. Incompatibilités contenant – contenu :

Certains principes actifs ou composants de médicaments peuvent adhérer et être adsorbés par la surface des contenants (tubulures, seringues, etc.) ou au contraire ce sont les composant plastiques de ces dispositifs qui peuvent être relargués dans la solution médicamenteuse. Des exemples ont été rapportés par les données de littérature concernant les médicaments lipophiles tels que le diazépam, la nitroglycérine et dihydropyridines qui peuvent être adsorbés par les récipients en matière plastique (PVC) ou encore, les médicaments protéiques ou contenant de protéines, qui peuvent s'adsorber en surface [180].

Les récipients en verre ou en polypropylène et les tubulures en polyéthylène permettent d'éviter ces problèmes [181].

1.4.3. Incompatibilités médicaments – NP (Nutrition parentérale) :

L'administration concomitante de NP et de médicament sur la même voie veineuse est une réalité quotidienne dans un hôpital. Une étude réalisée aux soins intensifs de néonatalogie indique que sur 131 médicaments administrés en Y avec la NP, 89% étaient considérés comme incompatibles car non documentés dans la littérature ou clairement établis comme incompatibles [182].

Lorsque l'administration concomitante de médicaments et NP ne peut pas être évitée, la compatibilité du mélange devrait être garantie. En effet, les risques d'interaction entre le mélange de NP et le médicament sont de deux ordres : physico-chimique, avec risque de précipitation du principe actif, de complexation avec des constituants du mélange, ou de dégradation du principe actif : la PN n'est pas un véhicule inerte, la présence de nutriments contenant des aldehydes, des groupements OH ou amines (glucose, acides aminés) ou des doubles liaisons, sont capables d'engendrer des réactions chimiques conduisant à l'inactivation de certains PA. Comme la présence d'oligo-éléments (fer, cuivre, sélénium) peut catalyser la dégradation (oxydation/réduction) de médicaments comme l'adrénaline. De telles réactions ne sont que partiellement accompagnées de changements de couleur de la solution, et ne sont pas toujours détectables par contrôle visuel [183].

Les interactions d'ordre galénique entre le médicament et le mélange de NP, pouvant conduire à une déstabilisation de l'émulsion, avec un risque d'embolie [184].

L'altération de certains nutriments (vitamines, élément-traces¹⁷...) et donc des propriétés de la NP, peut engendrer des complications nutritionnelles essentiellement chez l'enfant [185].

En plus de la nature physicochimique de l'interaction entre PA et NP, d'autres facteurs peuvent influencer la stabilité d'un mélange NP-médicament. Le pH des NP étant acide (généralement entre 4 et 7), les médicaments acides nécessitant un milieu basique pour être en solution, ont plus de chance de présenter une incompatibilité avec la NP.

Certains médicaments injectables comprennent des co-solvants (comme le propylène glycol, l'alcool, les polysorbates) qui garantissent la solubilité du médicament dans une gamme de concentration, c'est le cas par exemple de l'amiodarone, du diazépam, du clonazépam et la phénytoïne. La dilution du médicament par la NP dans la tubulure entraîne également une dilution des co-solvants et peut de ce fait conduire à la précipitation [186].

1.4.3.1. Modalités d'administration concomitante médicaments-NP :

La voie chirurgicale, dénudation de la jugulaire interne dans la fossette de Sédillot, est l'abord historique de la NP. Elle a l'avantage de ne pas être aveugle comme la voie percutanée mais est plus longue et doit être réalisée par un chirurgien. La voie percutanée, de loin la plus habituelle, est un geste médical. Il doit se dérouler dans des conditions d'asepsie chirurgicale [187].

Les mélanges de nutrition parentérale sont généralement administrés en continu sur voie veineuse centrale (périphérique lorsque l'osmolarité le permet). En pratique, l'administration concomitante des NP et médicament se fait par la méthode Y-site administration ou par mélange directe dans la NP [188].

¹⁷ Un élément essentiel aux processus physiologiques ou de nutrition, trouvé en quantités si minimes que l'analyse donne une présence de seulement des traces (Zinc, Sélénium, Chrome, Molybdène, Manganèse, Iode etc.)



Figure 31. Médicament dans la NP

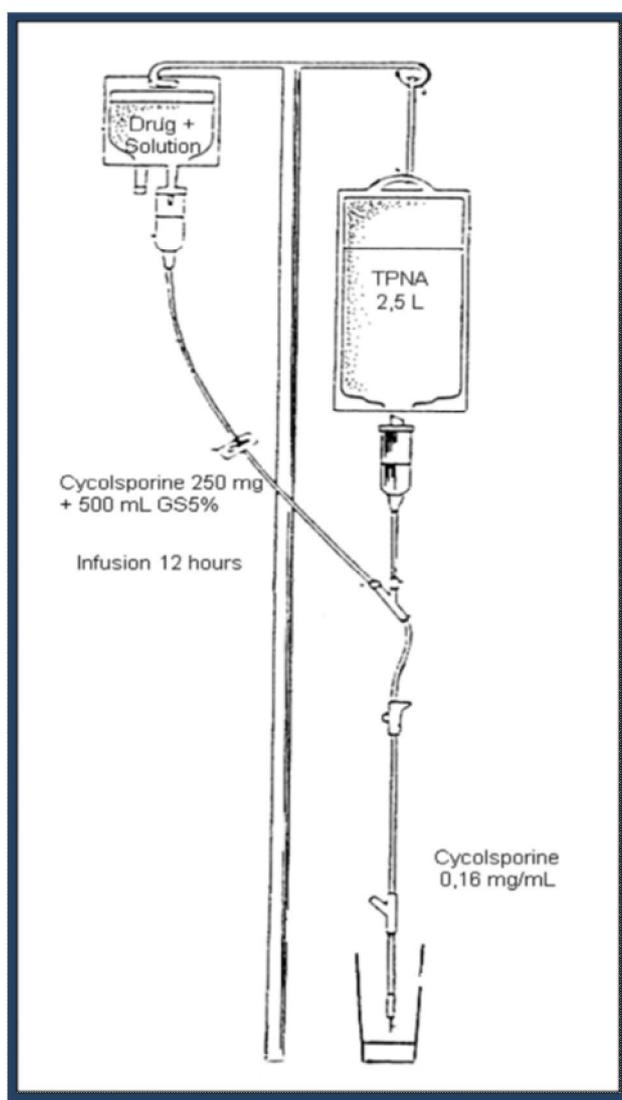


Figure 32. Méthode clinique d'administration de médicament et NP en *Y-site*.

Avant d'utiliser l'une des deux méthodes citées pour administrer le médicament au patient sous NP, la compatibilité physicochimique entre les deux doit être examinée afin de maintenir la stabilité de la NP (éviter la rupture de l'émulsion, le crémage ou la précipitation) et de garder une concentration du médicament dans le mélange $\geq 90\%$ de la concentration initiale [189].

Une étude évaluant la stabilité galénique de mélanges de NP en présence de 7 médicaments (Aciclovir, Amikacien, Héparine, Méthylprednisolone, Ondansétron, Ranitidine et Vancomycine) a montré que, l'introduction de l'Aciclovir dans le mélange de NP est à l'origine d'une précipitation immédiate au moment de l'injection dans le mélange. Néanmoins, aucune modification significative de répartition granulométrique n'est mise en évidence avec ce principe actif. Les autres médicaments testés sont physiquement compatibles avec le mélange de NP [190].

1.4.3.2. Risques liés à l'administration de NP et médicaments incompatibles :

Peu de données cliniques illustrent les effets indésirables provoqués par les incompatibilités physico-chimiques entre NP et médicaments.

Dans les mélanges ternaires, les émulsions lipidiques représentent le facteur déterminant de la stabilité de la NP. Un crémage ou une rupture de l'émulsion peut survenir au cours du temps. Les globules formés, s'ils sont introduits dans la circulation sanguine, peuvent être toxiques pour le patient [191]. L'impact clinique de ces globules est difficile à mettre en évidence, car aucune étude n'a pu être menée sur l'être humain. De manière générale, du fait de leur déformabilité, ces globules n'ont pas la même tendance que les particules solides à boucher les petits vaisseaux sanguins [192], mais ils peuvent s'accumuler graduellement. L'établissement clair d'une limite du nombre de globules de plus de $5\mu\text{m}$ de diamètre à ne pas dépasser dans une émulsion est source de discussion.

L'administration d'un précipité résultant de réaction d'incompatibilité entre le médicament et la NP peut avoir des conséquences graves. Quelques cas d'embolies pulmonaires parfois fatales suite à la perfusion de précipités provenant des NP ont été rapportés [193].

Toutefois, l'émulsion lipidique rend la NP d'aspect laiteux et opaque. Dans ces conditions, les incompatibilités de types précipitation sont d'autant plus difficiles à relever. De même, les changements de couleur sont plus difficilement identifiables, à moins d'un virement net. Ces aspects rajoutent une part de difficulté et d'insécurité dans l'administration concomitante de médicament et NP.

2. Difficultés et risques liés à l'étape d'administration :

La voie injectable reste une voie d'administration complexe :

- 1) certaines voies d'abord sont à haut risque, notamment la voie intrathécale.
- 2) La vitesse d'injection du bolus ne doit pas être plus rapide que le temps recommandé (3 à 5 minutes).
- 3) et les perfuseurs utilisés, les produits et volumes de rinçage ne correspondent pas toujours au protocole ou ils ne sont pas tous spécifiés ou évalués.

Plusieurs erreurs d'administration par voie intrathécale de vinca-alcaloïdes, ont été rapportées et ont conduit systématiquement au décès du patient malgré une prise en charge adaptée. Il s'agit d'erreurs de voie d'administration provoquant l'injection intrarachidienne de médicaments destinés à la voie intraveineuse. Les protocoles associant injections intrathécale de cytotoxique et de corticoïdes et administration IV d'autres chimiothérapies, dont la vinca-alcaloïdes, sont fréquents et peuvent entraîner des inversions de voies. Entre 2000 et fin 2006, 7 cas d'administration intrathécale d'alcaloïdes de pervenche ont été rapportés en France, tous fatals en 8 jours à 8 semaines [194].

II- Recommandations de bonnes pratiques d'administration des médicaments injectables en milieu hospitalier :(exemple de fiche de bonnes pratiques de préparation et d'administration de CEFTRIAXONE INJ. Annexe 2 [195, 196, 197, 198].)

1. Mesures recommandées pour diminuer le risque de contamination microbienne [199] :

- Contrôles bactériologiques sur les flacons multidoses.
- Formation du personnel infirmier et médical à la technique d'asepsie et de ponction, notamment :
 - Noter sur les flacons leur date d'ouverture.
 - Souligner l'importance d'écarter un flacon lorsque la technique aseptique n'a pas été respectée.
- Réfrigérer les flacons pour limiter la prolifération bactérienne (sauf si les caractéristiques du médicament le contre-indiquent).

2. Recommandations de la Société Francophone Nutrition Clinique et Métabolique (SFNEP) pour limiter les incompatibilités :

Les NP sont des mélanges complexes et labiles comme nous l'avons vu précédemment. La littérature sur la compatibilité entre NP et médicament est succincte et il est rare de rencontrer en pratique la même situation que celle décrite dans une étude (type de NP, concentration du médicament, etc.). Dans ce contexte, les recommandations proposées sont éditées en appliquant le principe de précaution.

Il est déconseillé de mélanger le médicament directement dans la poche de nutrition, même en présence de données de stabilité. Lorsque l'administration sur la même voie de NP et médicament est incontournable, la démarche proposée ci-dessous devrait être effectuée [186]:

1- Recherche d'alternative : rechercher une autre alternative possible à la voie parentérale : est-il possible de donner le médicament par voie sous-cutanée, transdermique, rectale ou autre ? (lors du passage à une autre voie, il faut réévaluer la posologie du médicament).

2- Interrompre la nutrition : afin de limiter les contacts entre NP et médicament, il est recommandé d'arrêter la NP et de suivre le protocole suivant : rincer la voie – administrer le médicament – rincer à nouveau la voie puis reprendre la nutrition.

3- Autre voie IV possible : dans les cas où le médicament s'administre sur une longue durée, et que la NP ne peut être interrompue, la pose d'une autre voie IV (par exemple en périphérie) peut représenter une alternative. Il existe également des cathéters pour voie veineuse centrale multilumières.

4- Recherche de données de compatibilité : lorsque ces alternatives ne sont pas envisageables, une recherche dans la littérature sur des données de compatibilité doit être menée sur différentes bases de données et livres de références disponibles.

5- Evaluation du risque : si aucune donnée de compatibilité n'est disponible, une évaluation du risque en fonction des propriétés galéniques du médicament doit être entreprise.

3. Utilisations de filtres en lignes :

Dans la pratique, lorsque l'administration concomitante est inévitable et les données de compatibilité inexistantes, selon Fonzo-Christe C, et al. L'emploi d'un filtre en ligne devrait être préconisé [200].

Pour les médicaments dont la compatibilité n'est pas connue, lorsque les pH sont proches et qu'il n'y a pas de possibilité de poser une autre voie, il est recommandé parfois l'installation d'un filtre en ligne à 0.2 microns pour éviter une administration d'un précipité au patient.

L'utilisation des filtres nécessite des mesures strictes d'asepsie lors de l'installation et de la manipulation, comme il doit être changé aux 24 heures avec le reste du set de perfusion.

Pas tous les médicaments pouvant être filtrés (cas de filtre à 0.2 microns) on note l'exemple des médicaments sous forme d'émulsion lipidique, les solutions micellaires ou liposomales, certains médicaments de viscosité élevée comme le phénobarbital (GARDENAL).

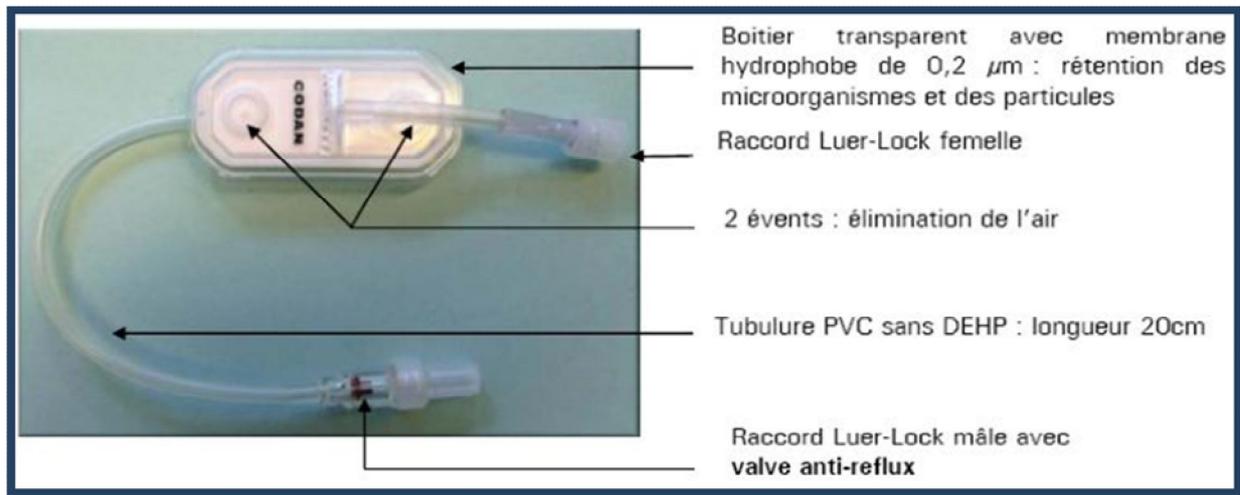


Figure 33. Description d'un filtre en ligne (source Pharmacie des HUG)

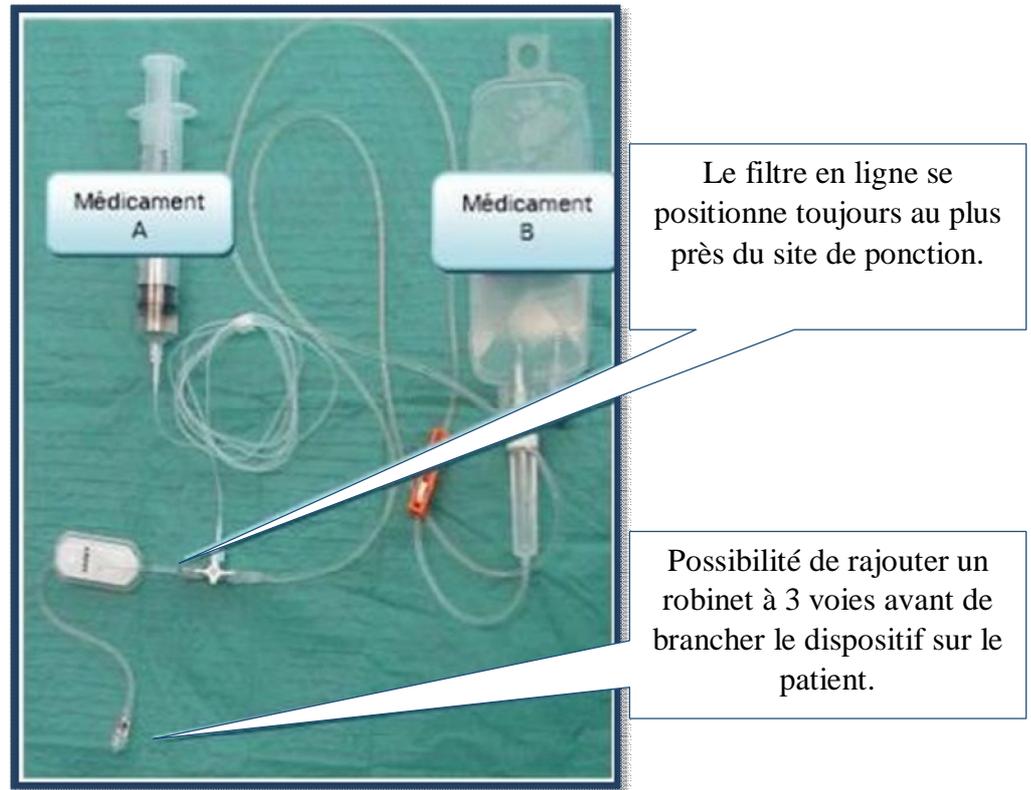


Figure 34. Montage d'un filtre en ligne durant une administration concomitante de deux médicaments en Y. (source Pharmacie des HUG)

4. Recommandations de bonnes pratiques de perfusion :

Un groupe de travail incluant médecin, pharmacien et personnel soignant a été mis en place en vue d'améliorer les pratiques de perfusion à *l'hôpital européen Georges Pompidou en France*. Les résultats du groupe de travail se sont traduits par la création de quatre documents détaillant les bonnes pratiques de perfusion [168], citons ci-dessus quelques recommandations :

- Il est recommandé d'utiliser les pompes volumétriques pour les médicaments nécessitant une régulation précise du débit.

- Le cathéter périphérique de perfusion doit être changé toutes les 96 heures, il est recommandé de coupler ce changement avec celui de ligne veineuse de voie périphérique.

- La ligne veineuse de voie centrale de perfusion doit être changée toutes les 72 heures.

- Pour les lignes secondaires, dans le cas d'administration sur courte durée les perfuseur par gravité doivent être changés à chaque nouvelle administration. Pour les produits administrés en continu, la fréquence de changement des tubulures doit être de 96 heures.

- Il est indispensable de changer la tubulure lorsque le même PA doit être perfusé avec une nouvelle concentration et après l'administration de toute nutrition parentérale.

- Le choix de prolongateur devra se porter en priorité sur la longueur la plus courte possible afin de minimiser le volume résiduel dans la tubulure et ne modifier pas la durée d'administration du médicament.

1) Pour les médicaments conditionnés en flacons de verre :

- Les Ig et les albumines doivent être administrées avec des perfuseurs, et non des transfuseurs, sans ajouter de prise d'air supplémentaire.

- Certains antibiotiques dont la Ceftriaxone et la Pipéracilline associée au Tazobactam, bien que conditionnés en flacons de verre, doivent être préparés dans des poches avant d'être administrés au patient.

- Dans le cas de perfusion de médicaments conditionnés en flacon de verre sur une voie d'abord veineux central, il est indispensable de surveiller la fin de la perfusion (afin de prévenir le risque d'embolie gazeuse).

2) Pour les médicaments conditionnés en poches :

- Pour les médicaments administrés sur la ligne principale de perfusion, il est fortement recommandé l'amorçage à l'envers de la poche.

- L'amorçage n'est pas recommandé pour l'administration sur une ligne secondaire de perfusion.

5. Recommandations pour la voie intrathécale :

Ces recommandations sont élaborées suite aux accidents liés à l'administration de vinca-alcaloïdes (paragraphe I-2). Il convient de préciser que les recommandations de l'Afssaps, notamment la double vérification, portent sur l'injection IT de vinca-alcaloïdes, toutefois, cette recommandation peut s'étendre à l'ensemble des injections IT [106].

- Lors d'un protocole comportant un médicament administré par voie IT, l'administration de tous les médicaments nécessite une double vérification.

- Les injections IT doivent faire l'objet d'une procédure spécifique d'administration spécifiant le mode de préparation, de stockage, de transport et d'administration séparé de tout autre produit injectable.

- Lors de l'administration IT de médicaments associant l'administration de vinca-alcaloïdes en IV, dissocier dans le temps l'administration IV et IT.

- Le produit doit comprendre un étiquetage spécial « pour usage IT uniquement ».

CHAPITRE VI : PHARMACIEN ET PHARMACIE A USAGE

**INTERIEUR : Rôle dans l'administration des
médicaments.**

1. L'assistance pharmaceutique :

L'assistance pharmaceutique est l'une des missions essentielles d'une pharmacie d'hôpital. Elle consiste à assurer le soutien aux professionnels de santé (que sont entre autres les médecins et le personnel soignant) afin que les médicaments soient utilisés de la manière la plus sûre pour les patients, la plus rationnelle et économique possible. Elle peut agir par un premier niveau, c'est-à-dire par l'apport d'informations pharmaceutiques générales, liées à l'utilisation des médicaments [201]. Un second niveau concerne les activités de pharmacien-conseil depuis la pharmacie, sur appel téléphonique. Les activités sur site, par des visites directement dans l'unité de soins afin d'analyser les problèmes médicamenteux avec personnel médical et infirmier représentant un troisième niveau d'activités. Le quatrième niveau d'activité du pharmacien correspond à l'intégration de celui à l'équipe soignante avec prises de décisions thérapeutiques, soit les activités de la pharmacie clinique [202].

2. Rôle du pharmacien clinicien :

Le pharmacien clinicien peut intervenir à différents niveaux de la prise en charge de la thérapeutique médicamenteuse. De nombreux travaux ont mis en évidence l'impact de ces actions en matière de réduction des effets médicamenteux avec un effet clinique prouvé en matière de réduction des durées d'hospitalisation de réadmission et de réduction de la mortalité [203].

Pitterle et al. Ont été les premiers à démontrer un lien entre une présence pharmaceutique et la réduction du taux de mortalité des patients [204]. Le pharmacien intégré au service a un impact favorable sur plusieurs indicateurs de santé, tels que le nombre d'erreurs médicamenteuses et le coût des traitements [205]. Selon une étude de *Leape et al.* , la collaboration du pharmacien au chevet du patient diminue le taux d'effets indésirables médicamenteux de 66% et agit directement sur la qualité des soins [206]. L'information et l'**assistance** fournies au personnel médical et soignant pour **la prescription et l'administration** font diminuer significativement le taux d'erreurs médicamenteuses de 32% [207]

Le pharmacien doit se situer professionnellement entre le corps médical et le corps infirmier afin de pouvoir au mieux pallier aux difficultés et aux contraintes de chacun, en respectant le territoire de chacun ; le médecin établit le diagnostic et définit une stratégie thérapeutique, l'infirmier dispense les soins aux malades, le pharmacien clinicien est, généralement, chargé [208] :

- De vérifier que la prescription respecte les référentiels scientifiques établis,
- D'aider à la précision de stratégie thérapeutique,
- De valider cette stratégie (vérifier les contres indications, gérer les interactions médicamenteuses...),
- De surveiller les effets indésirables des médicaments et assurer les notifications originales de ces effets en collaboration avec le service de pharmacovigilance.
- De contribuer et de participer à l'élaboration de la qualité rédactionnelle des protocoles thérapeutiques médicamenteux,

Dans **l'administration de médicament**, il contribue à l'optimisation du bon usage du médicament. C'est l'une des principales missions du pharmacien de proximité de permettre une amélioration notamment les modalités de relais de voie d'administration. Il explique les modalités d'administration (schéma pour reconstitution de poudre lyophilisée...). Le pharmacien peut également optimiser les méthodes d'administration en interceptant les incompatibilités physicochimiques (par exemple, solvant, volume de dilution). Par ailleurs, il fournit toutes les informations nécessaires, à l'administration de médicaments par sonde nasogastrique ou par jéjunostomie, ainsi à des questions concernant l'administration des formes solides [209].

De nombreuses études ont mis en évidence le rôle du pharmacien dans l'optimisation de bon usage du médicament. *E. Zribi Triki et al*, recommandent la nécessité d'une collaboration étroite avec le pharmacien afin d'organiser une formation pour les infirmiers et de rédiger des procédures de fabrication standardisées après avoir relevé un taux élevé d'erreurs de préparation et d'administration de médicament [210].

I. Mazouzet al, ont démontré l'intérêt de la collaboration du pharmacien clinicien dans le suivi thérapeutique de la ciclosporine chez les allogreffés, le travail a bien mis en évidence que cette collaboration a permis de faire des adaptations posologiques efficaces par rapport aux valeurs individuelles observées en pratique clinique à chaque changement de la voie d'administration ou co-administration qui peuvent différer des protocoles référentiels décrits en littérature [211].

Enfin, le pharmacien veille à une organisation pratique de la prise des médicaments adaptés au patient. Dans le cas où le patient est capable de s'auto-administrer, il explique et vérifie les modes de prises des médicaments : définition d'un plan de prise adapté aux contraintes du patient, organisation concrète par exemple avec un pilulier, manipulation des formes galéniques, manipulation des dispositifs plus complexes d'auto-administration cela permettait une réduction des erreurs médicamenteuses de 11% à 1% et une réduction des visites aux urgences et des réadmissions de 8% à 1% (explique Schnipper et al.) [212].

I- Les préparations¹⁸ par la pharmacie à usage intérieur :

La pharmacie à usage intérieure (PUI) d'un établissement de santé contribue à la sécurisation de l'étape de l'administration tout en assurant l'efficacité du traitement. La pharmacotechnie hospitalière assurée par cette unité est une activité pharmaceutique consiste à préparer et mettre à disposition des unités de soins et de leurs patients des traitements médicamenteux non satisfaits par l'industrie pharmaceutique et dont leur administration est difficile ou leur préparation est à haut risque pour le manipulateur [213].

Un autre type de préparation réalisé au sein de PUI est celui de la préparation des doses à administrer, comme définie à l'article R.4235-48 du code de santé public « *La préparation des doses à administrer est la partie de l'acte pharmaceutique de dispensation qui consiste en une ou plusieurs opérations visant à déconditionner, reconditionner ou surconditionner des spécialités pharmaceutiques présentées sous forme galénique orale.* »

1. Préparation et reconstitution des médicaments cytotoxiques :

La manipulation de médicaments cytotoxiques (préparation magistrales le plus souvent reconstitutions selon les cas) constitue un réel enjeu de santé publique en terme de qualité des médicaments administrés (asepsie et dosage correct). En 15 ans, la reconstitution des chimiothérapies anticancéreuses s'est progressivement orienté vers une centralisation au sein de la pharmacie à usage intérieur de l'établissement de santé, et ce, pour deux raisons principales : assurer une meilleure protection du personnel, et une meilleure sécurité thérapeutique vis-à-vis du patient. Les conséquences de cette organisation conduisent à une standardisation des pratiques, à la mise en place d'un système d'assurance qualité et également à une rationalisation de la consommation des médicaments anticancéreux. L'implication de la pharmacie dans les services de soins a permis une protection de l'administration en dispensant un produit fini adapté [214, 215].

¹⁸ Appelée préparation hospitalière, est tout médicament, à l'exception des produits de thérapies génique ou cellulaire, préparé en raison de l'absence de spécialité pharmaceutique disponible ou adaptée, par une PUI ou par un établissement pharmaceutique autorisé au sein d'un établissement de santé. (Afssaps)

La reconstitution se fait soit en dissolvant les produits en poudre dans un liquide, soit en mélangeant des liquides. Ensuite les poches de produits reconstitués sont emmenées dans des salles d'administration ou dans les chambres des patients. Des infirmières administrent alors ces médicaments aux patients [216]

2. Les fabrications pédiatriques :

La majorité des médicaments utilisés chez l'enfant n'est pas disponible sous une présentation adaptée en termes de posologie et de forme galénique. En l'absence de formes pédiatriques de la plupart des spécialités pharmaceutiques, ainsi la prescription, parfois, induit des manipulations d'administration difficiles voire impossible, par exemple pour des raisons pratiques de volumes à prélever, d'administration de médicaments à travers des diamètres de sondes trop petits, etc. les préparations magistrales et, dans plus large mesure, hospitalières sont un recours permettant l'adaptation de la présentation et des dosages à l'enfant. En résumé, la fabrication de médicaments pédiatriques par les pharmacies d'hôpitaux est un moyen garantissant à la fois, l'efficacité et la sécurité de l'administration chez l'enfant, réduisant ainsi les opportunités d'erreurs [217].

3. Préparation de nutrition parentérale :

La NP est utilisée dans de nombreuses pathologies telles que les brûlures, la mucoviscidose, les leucémies, le cancer et les pathologies digestives. Elle est également largement prescrite chez les prématurés de faible poids de naissance puisque l'immaturité du tube digestif ne permet généralement pas d'alimentation orale exclusive. De ce fait, le choix des spécialités de NP proposé par l'industrie pharmaceutique est insuffisant. En France, la préparation des mélanges nutritifs « à la carte » pour les patients était souvent réalisée par les équipes infirmières dans les services. Mais des accidents survenus après exécution de ces mélanges et l'évolution des normes de qualité imposées aux produits stériles ont incité le législateur à encadrer ces préparations. Ces dernières étant destinées à un patient sont des **préparations magistrales** dont l'exécution constitue une mission obligatoire des pharmacies à usage intérieur. Leur réalisation nécessite beaucoup de précautions et de technicité. Un

environnement maîtrisé et des contrôles doivent garantir la sécurité et stérilité des produits obtenus.

Après la préparation, vient le conditionnement et les conditions de conservation. Les solutés de NP sont des mélanges complexes dont la stabilité est dépendante de nombreux facteurs (ex. pH, concentration des différents composants, teneur en oxygène, exposition aux rayonnements UV, température), un pH basique, une forte concentration en cations, une température élevée, peuvent être à l'origine d'instabilités physicochimique. Le conditionnement en poches souples multicouches compartimentées permet une durée de conservation plus longue est à une température ambiante, la conservation en flacons en verre nécessite une conservation à température contrôlée à l'abri de la lumière [218].

4. Etiquetage des médicaments préparés au sein de la PUI :

Après la préparation d'un médicament (injectable ou autre), l'unique lien entre la prescription et le contenu de la préparation est l'étiquetage. Les informations nécessaires doivent être reprises de la prescription pour permettre un contrôle de la préparation à tout moment de l'administration.

L'étiquetage de formes injectables reconstituées ou les formes préparées doit comporter essentiellement :

- Le nom et le prénom du patient.
- Nom, dosage, dilution du médicament.
- Heure de préparation.

Il est recommandé d'étiqueter la préparation en temps réel, et de jeter toute préparation non étiquetée.

Nom patient :

Traitement :

Dosage/dilution :

H de début : H de fin :

Débit : ml/h

Préparé par :

Figure 35. Exemple d'étiquetage (source : Service d'anesthésie-réanimation
Centre Hospitalier Lyon sud)

CONCLUSION

Comme nous l'avons vu, la sécurité médicamenteuse dépend de la qualité de chaque acte professionnel et de la fluidité des interfaces entre étapes et acteurs. Chacun contribue, selon ses compétences et ces responsabilités, à la sécurisation de l'administration.

Assurer l'administration des médicaments conformément aux normes de sécurité, d'efficacité et de déontologie, et de bonnes pratiques, est un aspect important des soins infirmiers. Comme tout autre soin ou traitement, l'administration, la recommandation et la prescription des médicaments exigent des connaissances, des compétences techniques et du jugement. L'infirmière doit avoir les compétences requises pour évaluer si le médicament convient au client, gérer les effets indésirables, comprendre les enjeux en matière de consentement et prendre des décisions morales sur le recours aux médicaments. Elle évolue dans un milieu de travail doté de systèmes et de mécanismes qui favorisent l'usage sécuritaire des médicaments.

L'équipe pharmaceutique, en soutien de l'équipe médico-soignante, doit faciliter la détention et le stockage de la dotation, actualiser le livret thérapeutique et la liste d'équivalences, et assurer la lisibilité de l'étiquetage permettant les contrôles infirmiers requis jusqu'à l'administration, les médicaments fournis prêts à l'emploi (dosage pédiatriques, gériatriques)...

Le risque zéro n'existant pas, il est nécessaire de sécuriser en amont de l'administration du médicament tous les éléments qui peuvent l'être pour limiter les erreurs médicamenteuses. Cela permettra à l'infirmière de se centrer sur les contrôles ultimes qu'elle seule peut assurer pour administrer, en toute sécurité et efficacité le médicament au patient en milieu hospitalier.

RESUME

Titre : Administration des médicaments à l'hôpital et recommandations de bonnes pratiques.

Auteur : Siham ELHAMYANI

Mots clés : Médicament – Administration – Bonnes pratiques – Hôpital – Pharmacien.

L'administration des médicaments a pour finalité l'apport du médicament au patient quelque soient le mode et la voie d'administration. En milieu hospitalier, cette étape représente la dernière étape du circuit de médicament, elle se fait sur prescription médicale et relève de la compétence infirmière.

L'administration des médicaments est considérée, selon plusieurs études, comme un processus complexe et parfois générateur d'erreurs médicamenteuses et de risques infectieux. Ces risques peuvent survenir lors de la prescription médicale, de la préparation des doses à administrer comme lors de l'administration aux patients. Il est à noter que, la probabilité de survenue d'erreurs est souvent majorée par la particularité de l'état de certains patients notamment en pédiatrie et en gériatrie, comme par la particularité de certaines voies d'administration notons la voie injectable. Vu l'importance de sécurisation de l'administration des médicaments, les organismes et professionnels de santé ont élaboré des recommandations, se basant dans leur globalité, sur le respect des règles de bonnes pratiques et des règles d'hygiène.

L'administration des médicaments est une activité réservée, mais partagée par plusieurs professionnels de santé lorsqu'elle est exécutée dans le cadre de l'exercice de leur profession. Le pharmacien, considéré comme spécialiste du médicament, il contribue à la sécurisation de l'administration tout en assurant l'efficacité du traitement.

SUMMARY

Title: Drugs administration in hospital and goods practices recommendations.

Author: Siham ELHAMYANI.

Keywords: Drug – Administration – Goode practices – Hospital – Pharmacist.

Medication administration's aim is the contribution of the drug to the patient whatever the mode and route of administration. In hospitals, this step is the last step of the medication circuit. It is practiced on prescription and it is among the nurse competence.

The drugs administration is considered according to several studies, such a complex and sometimes creates medication errors and infection risks. These risks can occur during medical prescription, preparation of doses to be administered as when administering to patients. Note that the probability of error occurrence is often increased by the peculiarity of the state of some patients including pediatric and geriatric, for the peculiarity of certain routes of administration include the injection. Given the importance of securing medication administration, agencies and health professionals have developed recommendations in their entirety based on the rules of good practice and hygiene.

Medication administration is a reserved activity, but shared by many health professionals when executed as part of the exercise of their profession. The pharmacist considered as a medication expert, it contributes to the security of the administration while ensuring the effectiveness of treatment.

ملخص

العنوان: اعطاء الدواء للمريض وتوصيات للممارسات الجيدة.

من طرف: سهام الحمياني.

الكلمات الأساسية: الدواء - اعطاء الدواء - الممارسات الجيدة - المستشفى - الصيدلاني.

الهدف من إعطاء الدواء للمريض هو تزويده بهذا الدواء كيفما كانت كيفية ومسار الذي من خلاله اعطي المريض الدواء.

في المستشفيات، تعتبر هذه العملية اخر مرحلة في المسار الذي يسلكه الدواء. هذه العملية تستوجب وصفة طبية وتدخل ضمن اختصاصات الممرضة.

تعتبر طرق اعطاء الدواء، استنادا الى العديد من الدراسات، عملا معقدا وبإمكانه في بعض الاحيان، خلق العديد من المخاطر كالتعفن والاختفاء المتعلقة بالدواء. جل هذه المخاطر يمكن مصادفتها اثناء عملية اعداد الجرعات الدوائية او اعطاءها للمريض. وتجدر الاشارة الى ان احتمال حدوث هذه الاخطاء راجع في غالب الاحيان الى خصوصية حالة المريض كالمريض من فئة الاطفال او الشيوخ. او خصوصية طرق معينة في اعطاء الدواء كما هو الحال بالنسبة للدواء المستعمل عن طريق الحقن.

ونظرا لأهمية تامين اعطاء الدواء للمرضى فقد قامت بعض المنظمات المعنية ومهنيو قطاع الصحة بوضع مجموعة من اسس وقواعد تعتمد اغليبيتها على الممارسات الجيدة ومراعات اسس النظافة.

ان مهمة اعطاء الدواء للمريض هي من اختصاص الممرض لكن في نفس الوقت تبقى ممارسة مشتركة بين مختلف مهني الصحة عندما يتعلق الامر بممارستها كجزء من اختصاصه. ويبقى الصيدلاني، باعتباره المتخصص في مجال الدواء، اهم فاعل في مجال تامين اعطاء الدواء للمريض مع ضمان فعاليته.

LES ANNEXES

Annexe 1 : Listes des comprimés/gélules écrasables/ouvrables à l'Institut National d'Oncologie.

Spécialité	DCI	Forme galénique	Ecraser/ouvrir	Caractéristique
ANASTROZOLE Cooper 1mg, ARIMIDEX 1 mg	Anastrozole	Comprimé pelliculé	OUI	- Forme galénique simple : il semble probable qu'il ne devrait pas y avoir de modification majeure des paramètres pharmacocinétiques. - PA cytotoxique : Ne pas faire manipuler le produit par une femme enceinte, Se protéger avec des gants et masque
EMEND 125 mg	Aprepitant	Gélule	NON	Ne pas écraser le contenu (pellets)
BICALUTAMIDE COOPER 50mg, BICALUTAMIDE GT 150 mg	Bicalutamide	Comprimé Comprimé pelliculé	NON	Pas de données concernant la possibilité d'écraser les comprimés
XELODA 150 mg XELODA 500 mg	Capecitabine	Comprimé pelliculé	NON	Produit cytotoxique
DOLIPRANE 1g	Paracétamol	Comprimé	OUI	
AROMASINE 25 mg	Exemestane	Comprimé	NON	A ne pas écraser.
Glivec 400 mg, IMATEC 100 mg, IMATINIB Cooper 100mg,	Imatinib	Comprimé pelliculé Gélule Gélule	NON	Produit cytotoxique. Ne pas broyer les comprimés. Il est possible de disperser les comprimés dans un verre d'eau ou de jus de pomme. La suspension doit être avalée immédiatement. Se laver soigneusement les mains avant et après chaque manipulation des comprimés.

Administration des médicaments à l'hôpital et recommandations de bonnes pratiques

TYKERB 250 mg	Lapatinib	Comprimé	NON	A ne pas écraser.
FEMARA 2,5 mg LETROZOLE ZENITH 2,5 mg	Letrozole	Comprimé pelliculé	NON	à ne pas broyer risque pour le manipulateur.
MOSCONTIN 10mg	Morphine	Comprimé enrobé L.P	NON	perte de l'effet retard si coupé ou écrasé, alternative ouvrir gélule ou sachet LP sans écraser les microgranules.
MOSCONTIN 30mg		Comprimé enrobé L.P		
TAMOXIFENE 20mg	Tamoxifene	Comprimé	OUI	PA cytotoxique : port de protection (masque + gants) manipulation interdite pour la femme enceinte. protection du PA de la lumière.
TEMODAL 5, 20, 100 et 250 mg	Temozolomide	Gélule	NON	Risque d'inhalation ou contact avec la peau, toxique pour manipulateur.
TRAMADOL 50mg	Tramadol	Gélule	NON	Ne pas ouvrir, les gélules doivent être avalé entière.

Annexe 2 : Fiche pratique d'administration de CEFTRIAXONE INJ.

Bonnes pratiques de préparation et d'administration des médicaments à l'hôpital

Fiche pratique d'administration de CEFTRIAXONE INJ.

PRESENTATION

Poudre et solvant pour solution injectable.

- La poudre est de couleur blanche à jaunâtre.
- Solvant : Eau PPI (pour la voie IV) ou 10 mg de chlorhydrate de LIDOCAÏNE par ml d'eau PPI (pour la voie IM).



AVANT ADMINISTRATION « à savoir avant administration »

- Prendre connaissance de la prescription.
- Regrouper l'ensemble des médicaments et matériels sur un plan de travail propre et sec.
- Respecter les règles d'hygiène et de sécurité (application de précautions « standard »).
- Au lit du patient, vérifier la concordance entre l'identité du patient, la prescription et les médicaments à administrer.
- Administrer les médicaments selon les bonnes pratiques.
- Tracer l'administration selon les modalités en vigueur.
- Réaliser la surveillance post-administration et participer à l'éducation du

Solvant et volume de reconstitution

1g de poudre dans :

- 4 ml de LIDOCAÏNE 1% si IM
- 3.5 ml EPPI si SC directe.
- 10 ml EPPI si IV directe ou perfusion.

ATTENTION : Ne pas utiliser le solvant de la présentation IM qui contient de la LIDOCAÏNE pour la reconstitution des préparations IV.

Dilution

- Utiliser pour la dilution de CEFTRIAXONE le SGI ou SSI.
- Le volume minimal de 40 ml pour 2g de CEFTRIAXONE.
- **Ne pas diluer avec solution contenant du calcium.**

Caractéristiques de la solution obtenue

- PH entre 6 et 8.
- Teneur en SODIUM : **83 mg/g** (à prendre en compte chez les patients contrôlant leur apport alimentaire en sodium).

MODE D'ADMINISTRATION :

La CEFTRIAXONE INJ est administrée, selon la prescription, en bolus intraveineux, en perfusion intraveineuse ou en injection intramusculaire ou sous-cutanée, après reconstitution de la solution conformément aux indications. Il est recommandé pour :

La Voie IM :

Ne pas injecter plus de **1g** du même côté.

La Voie SC :

Injecter en SC directe.

La Voie IV :

Ne pas injecter les présentations contenant de la LIDOCAINE.

DUREE D'ADMINISTRATION :

IVD: 3-4 minutes

Perfusion: 30 minutes en IV

15-30 minutes en SC ou IM



Incompatibilités

La CEFTRIAXONE INJ ne doit pas être mélangé ou co-administré avec :

- Solution contenant du calcium, notamment : Ringer lactate (Hartmann B21, Glucosé B39...)
- Solution contenant d'autres agents antimicrobiens (à l'exception de l'ORNIDAZOLE)
- La Vancomycine, le Fluconazole, les Aminosides, l'Amsacrine.



Mises en gardes spéciales

- Lorsque des solutions de calcium sont administrées, il est recommandé de perfuser CEFTRIAXONE sur une voie séparée.
- Il est indispensable de rincer la tubulure entre chaque administration.



Surveillance

La surveillance de toute manifestation allergique impose l'arrêt du traitement et la mise en place d'un traitement adapté.

CONSERVATION

Avant reconstitution : Conserver à 25 °C à l'abri de la lumière.

Après reconstitution: (Tableau)

Diluent	Concentration mg/ml	Température 25 °C	Température 4 °C
EPPI	100 250, 350	2 jours 24 heures	10 jours 3 jours
SSI	100 250, 350	2 jours 24 heures	10 jours 3 jours
SIG	100 250, 350	2 jours 24 heures	10 jours 3 jours
Eau bactériostatique	100 250, 350	24 heures 24 heures	10 jours 3 jours
LIDOCAINE 1%	100 250, 350	24 heures 24 heures	10 jours 3 jours

- Noter sur le flacon ou l'emballage la date d'ouverture et la durée de conservation.
- Données de conservation valables pour des concentrations entre 10 et 40 mg/ml dans un contenant de PVC.
- Les injections destinées à la voie IV doivent être évaluées visuellement, seules les solutions limpides et exemptes de particules sont administrées aux patients.
- Les solutions de CEFTRIAXONE intraveineuse diluées avec SSI ou SIG de concentration comprise entre 10 et 40 mg/ml, conditionnées dans du PVC et conservées à une température -20°C sont stables pour 26 semaines.
- Les solutions congelées de CEFTRIAXONE INJ doivent être décongelées à une température ambiante avant utilisation. Après utilisation, les quantités restantes et non utilisées devraient être jetées : NE PAS RECONGELER.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [1] **H. Lullmann et K. Mohr.** Atlas de poche de pharmacologie. 3^{ème} édition, 2003.
- [2] **Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé afssaps.** Des médicaments issus des biotechnologies aux médicaments biosimilaires : état des lieux. juillet 2011.
- [3] **J.-L. Prugnaud.** Similarité des médicaments issus des biotechnologies : cadre réglementaire et spécificité. Annales Pharmaceutiques Françaises - Vol. 66 - N° 4 - p. 206-211.
- [4] **AGEPS, Etablissement Pharmaceutique de l'Assistance Public des Hôpitaux de Paris.** Recherche et développement galénique. disponible en ligne sur <http://etabpharma-ageps.aphp.fr/recherche-de-developpement-galenique>
- [5] **A. Le Hir, J-C. Chaumeil, D. Brossard.** Pharmacie galénique : Bonnes pratiques de fabrication des médicaments, 9^{ème} édition, 2011.
- [6] **M. Aulton, K. M. G. Taylor.** Aulton's Pharmaceutics: the Design and Manufacture of Medicines. Fourthe dition, 2013.
- [7] **G. Devers.** Code des salles de soins. Recueil des textes usuels à la pratique des soins choisis et commentés. 2^{ème} édition, 2007.
- [8] **LEEM. les entreprises du médicament.** Recherche et développement. Disponible en ligne sur <http://www.leem.org/article/recherchedeveloppement>
- [9] **Y. Touitou.** Pharmacologie. 10^{ème} édition.
- [10] **D.Stora.** Pharmacie & surveillance infirmière.2008.
- [11] **G-L Patrick.** CHIMIE PHARMACEUTIQUE, 2002.

- [12] **A. LE Hir.** Pharmacie galénique. 6^{ème} édition, 1992.
- [13] **LAROUSSE encyclopédie médicale.** <http://www.larousse.fr/encyclopedie>
- [14] **M. Potier.** Dictionnaire encyclopédique des soins infirmiers.2002.
- [15] **M-L. Viillard, C. Tanguy.** Traite d'anesthésie pour les infirmiers et infirmières anesthésistes. 2002.
- [16] **P-A. Potter, A-G. Perry, C. Dallaire, et al.** Soins infirmiers : fondements généraux. 3^{ème} édition, 2010.
- [17] **M. Talbert, G. Willoquet, R. Gervait.** Guide pharmaco clinique. 2009.
- [18] **J-M. Aiache, E.Beyssac, J-M. Cardot.** Initiation à la connaissance du médicament. 5^{ème} édition, 2008.
- [19] **D. Stora.** Pharmacologie BP. 4^{ème} édition, 2010.
- [20] **P. Allain.** Les médicaments. 3^{ème} édition. Disponible sur <http://www.pharmacorama.com/Rubriques/Output/Pharmacocinetiquea5.php>
- [21] **P. Wehrle, Maloine.** Pharmacie galénique : Formulation et technologie pharmaceutique. 2^{ème} édition, 2012.
- [22] **J. M. Aiache, J.M. Cardot, V. Hoffart.** Médicaments et autres produits de santé. 2011.
- [23] **R. Gervais, G. Villoquet, M. Talbert.** Le guide pharmaco clinique. 3^{ème} édition, 2013.
- [24] **CAPP contact avis pharmacologique et pharmaceutique :** Formes galéniques spéciales. Bulletin d'information N° 36, septembre 2005.

- [25] **La revue prescrire.** Les formes pharmaceutiques pour la voie orale. Avril 2014. Tome 34, n° 366.
- [26] **H. Delaloye.** Administration des médicaments par voie intraveineuse aux soins intensifs adultes : évaluation et validation des pratiques par la littérature et des essais en laboratoire. Faculté des sciences de l'Université de Genève & Lausanne. Doctorat sciences, mention sciences pharmaceutique. 2013.
- [27] **Vulgaris médical.** Encyclopédie médicale. Définition (en ligne), disponible sur <http://www.vulgaris-medical.com/encyclopedie-medicale/catheter> consulté le 08/11/2014
- [28] **N. Hygis.** Hygiène hospitalière. 1998.
- [29] **E. Chandeze, N. Khouider et al.** Fiche pratique cathéter veineux périphérique. Disponible en ligne sur http://cclin-sudest.chu-lyon.fr/Doc_Reco/FichePratique/Fiche_pratique_CVP_2014.pdf
- [30] **Y. Pinget.** Evaluation de la qualité des sets de perfusion, faculté des sciences. Section des sciences pharmaceutiques. Université de GENEVE. 2005.
- [31] **Ph. Mavoungou, S. Gottot.** La perfusion intraveineuse. Développement et Santé. n°165. juin 2003.
- [32] **P. Carli, B. Riou, C. Telion.** Urgences médico-chirurgicales de l'adulte. 2^{ème} édition, 2004.
- [33] **V. Delaloye.** Administration des médicaments par voie parentérale aux soins intensifs : évaluation et validation des pratiques infirmières. Diplôme d'études supérieures spécialisées en pharmacie hospitalière 2003-2005. Faculté des sciences de l'Université de Genève. Janvier 2006.

- [34] **X. Declèves.** Impact de la voie d'administration sur la pharmacocinétique des drogues. *Le Courrier des addictions* ; 9(1) :17-18.
- [35] **Y. Landry, Y. Rival.** Dictionnaire pharmaceutique, pharmacologie et chimie des médicaments. 2007.
- [36] **M. Schorderet.** Pharmacologie, des concepts fondamentaux aux applications thérapeutiques. 3^{ème} édition, 1998.
- [37] **G. Cheymol.** Pharmacologie intégrée. Traduction de la 1^{ère} édition anglaise. 1999
- [38] **Q. Timour.** Odonto-pharmacologie clinique : Thérapeutique et urgence médicale en pratique quotidienne. 1999.
- [39] **J.P. Labaune et al.** Propriétés pharmacocinétiques des médicaments. 1991.
- [40] **D. Michael, Coleman.** Human drug metabolism, an introduction. 2005, Ltd.
- [41] **F. Pebret.** Dictionnaire de pharmacologie générale : suivi de dictionnaire de statistique médicale. 2005.
- [42] **A. Dessaigne.** Maitriser la fiche posologique d'un médicament. 2004
- [43] **I. Claverie-morin, I. Claverie, H. Hedde.** Pharmacologie générale-toxicologie : Mécanismes fondamentaux. 2^{ème} édition, 2008.
- [44] **Institute for safe medication practices.** The fives rights: a destination without a map 2010. <http://www.ismp.org/Newsletters/acutecare/articles/20070125.asp>
consulté le 29/10/2014
- [45] World Health Organization. Action on patient safety: high 5s. http://www.who.int/patientsafety/solutions/high5s/High5_overview.pdf téléchargé
le 29/10/2014consulté le 29/10/2014

- [46] **Agrément Canada.** Dans quelle mesure les organismes de santé canadiens sont-ils sécuritaires ? Rapport sur les pratiques organisationnelles requises de 2011.
- [47] European Union Network for Patient Safety. Good medication safety practices in Europe. Compendium II. Medication safety recommendation. http://www.hope.be/03activities/docsactivities/eunetpas/2-eunetpas-recommendations_transferability_good_practices.pdf Téléchargé le 30/10/2014
- [48] Code de la sécurité sociale, <http://www.legifrance.gouv.fr/>
- [49] **Haute Autorité de Santé,** Manuel de certification des établissements de santé V.2010. HAS ; 2009.
- [50] **Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé.** Le guichet erreurs médicamenteuses : bilan d'activité de l'année 2009, Afssaps 2010.
- [51] **M.H. Cubaynes.** Le circuit du médicament à l'hôpital, Tome I. Rapport N° RM2011-063P.
- [52] **C. Frereau, T. Chenaoui, N. Toledano.** Sécurité du circuit du médicament : contrôle pharmaceutique de la préparation des doses à administrer. *Le Pharmacien Hospitalier et Clinicien* 2014 ; 49 (1) : 37-42.
- [53] **Code de santé publique.** Article 17 de l'arrêté du 31 mars 1999 relatif à la prescription, à la dispensation, et à l'administration des médicaments soumis à la réglementation des substances vénéneuses.
- [54] **Code de la santé publique** - Article R6153-3, Article R6153-41, Article R6153-45 : session 1 Statut des internes en médecine, en odontologie et en pharmacie. Décret n°2010-1187 du 8 octobre 2010.
- [55] **Code de la santé publique** - Article L4151-1, Article L4151-4. Quatrième partie : Professions de santé. Chapitre 1^{er} : condition d'exercice. 2005

- [56] **Code de la santé publique** - Article R5132-3 : Médicaments relevant des listes I et II et médicaments stupéfiants. Prescription et commande à usage professionnel. 2007.
- [57] **D.P. Abrogoua et al.** Evaluation de la sécurisation de la dispensation hospitalière : enquête auprès des pharmaciens des trois CHU d'Abidjan (Côte-d'Ivoire). *Le Pharmacien Hospitalier et Clinicien* 2014 ; 49 (2) : 49.
- [58] **Code de la santé publique** - Article R4311-14 : Profession d'infirmier ou d'infirmière. Chapitre 1^{er} : règles liées à l'exercice de la profession.
- [59] **Code de la santé publique** - Article R- 4127-8 : code de déontologie médicale. Devoirs généraux des médecins.
- [60] **La loi n° 17-04** portant code du médicament et de la pharmacie. Article 29.
- [61] **C. Boissier-rambaud.** La responsabilité juridique de l'infirmière. 7^{ème} édition, 2008.
- [62] **A. Dartevelle.** Circuit du médicament en milieu hospitalier. Etude comparée entre un hôpital en France et au Luxembourg. Thèse de Pharmacie. Université henri poincare – Nancy I. 8 janvier 2010. 157 pages
- [63] **J. R. Serzec et al.** Pratiquer l'éducation thérapeutique du patient après la loi « Hôpital patient santé territoire » : comment passer en pratique d'une action non coordonnée à une offre de soin structurée et une reconnaissance des compétences. *Le Pharmacien Hospitalier et Clinicien* 2011 ; 46 (2) : 110-115.
- [64] **Haute Autorité de Santé, HAS/DACEPP.** Organisation du circuit du médicament en établissement de santé. 2005.

- [65] **Oakbrook Terrace: Joint Commission on Accreditation of Health care Organizations.** Sentinel event statistics. 2005. Disponible à l'adresse : http://www.jointcommission.org/NR/rdonlyres/6FBAF4C1-F90E-410C-8C1DDA5A64F9B30/0/se_stats_1231.pdf
- [66] **D. Phillips, N. Christenfeld, L. Glynn.** Increase in US medication error deaths between 1983 and 1993. *The lancet* 1998 ; 351(9103) :643—4.
- [67] **P. Michel, J.L. Quenon, A. Djihoud et al.** Les événements indésirables graves liés aux soins observés dans les établissements de santé : premiers résultats d'une étude nationale. *Études et résultats. Drees*2005 ; 398 :1—16.
- [68] **E. Thomson.** Statistique annuelle des établissements de santé 1999. Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques. *Drees*2001 ; 27.
- [69] **B.A. Orser, R.J. Chen, D.A. Yee.** Medication errors in anaesthetic practice, a survey of 687 practitioners. *Canadian Journal of Anaesthesia*2001 ; 48 (2) :139—46.
- [70] **S. Fasting, S.E. Gisvold.** Adverse drug errors in anesthesia and the impact of coloured syringe labels. *Canadian Journal of Anaesthesia*2000 ; 47 :1060—7.
- [71] **C.S. Webster, A.F. Merry, L. Larsson et al.** The frequency and nature of drug administration error during anaesthesia. *Anaesth Intensive Care* 2001 ; 29 :494—500.
- [72] **E. Schmitt, C. Bernheim, MC. Husson et al.** Dictionnaire français de l'erreur médicamenteuse, 1^{ère} édition, SFPC ; 2006.

- [73] **C. Cunat.** les erreurs médicamenteuses en établissements de santé : étude à partir des données de centres antipoison et de toxicovigilance. Thèse pour le diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie. Faculté de pharmacie. Université Hneri Poincare-Nancy 1. 2011.
- [74] **P. Kiekkas, M. Karga, C. Lemonidou et al.** Medication errors in critically ill adults: areview of direct observation evidence. *American Journal Critical Care* 2011 ; 20 (1) : 36-44.
- [75] **P. Kanjanarat, A.G. Winterstein, T.E. Johns et al.** Nature of preventable adverse drug events in hospitals: a literature review. *American journal of health-system pharmacy* 2003; 60(17): 1750-9.
- [76] **D.W. Bates, D.J. Cullen, N. Lairdet al.** Incidence of adverse drug events and potential adverse drug events. *Journal of the American Medical Association*1995; 274:29–34.
- [77] **R. Kaushal, D.W. Bates, C. Landrigan et al.** Medication errors and adverse drug events in pediatric in patients. *Journal of the American Medical Association* 2001; 285: 2114–20.
- [78] **Ordre des infirmières et des infirmiers de l'Ontario.** L'administration de médicament. N°51007, 2014.
- [79] **A. Rivière, V. Piriou, D. Durand et al.** Erreurs médicamenteuses en anesthésie : bilan et analyse des signalements reçus à l'Afssaps. *Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation* 2012 ; 31: 6–14.
- [80] **C. T. Remonnay, A. Maire, M.C. Barnoux.** Amélioration du circuit du médicament au CHI de Haute-Comté : évaluation de la mise en place du conditionnement unitaire des formes orales sèches par sur-étiquetage. *Le Pharmacien Hospitalier et Clinicien* 2014 ; 49 (3) : 211.

- [81] **R. Ducommun, S. Gloor, P. Bonnabry.** Risques d'erreurs liées au défaut d'identification des doses unitaires de médicaments. *Le Pharmacien Hospitalier et Clinicien* 2013 ; 48:108-116
- [82] **J.M. Hoffman, S.M. Proulx.** Medication errors caused by confusion of drug names. *Drug Safe* 2003 ; 26:445-52.
- [83] **M. Amor, M. Bensghir, Z. Belkhadir.** Erreurs médicamenteuses en anesthésie : enquête prospective au niveau des CHU Marocains. *Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation* 2012 ; 31 : 863–869.
- [84] **Lambert BL, Lin SJ, Chang KY, et al.** Similarity as a risk factor in drug-name confusion errors: The look-alike (orthographic) and sound-alike (phonetic) model. *Medical Care* 1999 ; 37:1214-25.
- [85] **Fondation pour la sécurité des patients. Quick alert N°14, 9 juillet 2010.**
- [86] **D. Fressard, P. Manet, M. Gautier et al.** Probable injection de néosynéphrine à la place de la prostigmine : un évènement indésirable grave ! *Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation* 2011 ; 30 (1) : 86-87.
- [87] **C. Steckmeyer, S. Henn-Ménétré, S. Le Tacon et al.** Erreurs d'administrations médicamenteuses en réanimation médicale pédiatrique. *Archives de Pédiatrie* 2007 ; 14 (8) :971–7.
- [88] **R.J. Raja Lope, J. Rohana et al.** A quality assurance study on the administration of medication by nurses in a neonatal intensive care unit. *Singapore Medical Journal* 2009 ; 50 : 68-72.
- [89] **I. Ligi, V. Millet, C. Sartor et al.** Iatrogenic event in neonates: beneficial effects of prevention strategies and continuous monitoring. *Pediatrics* 2010 ; 126 : 1461-8.

- [90] **J. Chuo, G. Lambert, R. Hicks.** Intralipid medication errors in the neonatal intensive care unit. *Jr Comm J Qual Saf* 2007 ; 33 : 104-11.
- [91] **L.T. Kohn, J.M. Corrigan, M.S. Donaldson.** To Err is human: building a safer health system. Washington DC : *National Academy Press*.1999.
- [92] **D.W. Bates, L.L. Leape, D.J. Cullen et al.** Effect of computerized physician order entry and a team intervention on prevention of serious medication errors. *Journal of the American Medical Association* 1998; 280:1311—6.
- [93] **A.L. Potts, F.E. Barr, D.F. Gregory et al.** Computerized physician order entry and medication errors in a pediatric critical care unit. *Pediatrics* 2004; 113:59—63.
- [94] **A. Slee, K. Farrar, D. Hughes.** Implementing an automated dispensing system. *Pharmaceutical Journal* 2002; 268:437—8.
- [95] **G. David.** Le circuit hospitalier du médicament : une approche systémique. *Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine* 2005 ; 189:1743—50.
- [96] **Anonyme.** Les antennes satellites pharmaceutiques : pour un approvisionnement plus efficace des unités de soins. *Rev In firm* 1999 ; 54 : 6—7.
- [97] **F. Le Mercier, B. Marchal, M. Tiah et al.** Implantation d'une antenne satellite pharmaceutique dans un service de pédiatrie. 3^{ème} Forum AAQTE-APHAL.
- [98] **J. Cina, J. Fanikos, P. Mitton et al.** Medication errors in a pharmacy-based bar-code-repackaging center. *American journal of health-system pharmacy* 2006 ; 63:165—8.
- [99] **P. Bedouch, M. Baudrant, M. Detavernier et al.** La sécurisation du circuit du médicament dans les établissements de santé : données actuelles et expérience du centre hospitalier universitaire de Grenoble. *Annales Pharmaceutiques françaises* 2009 ; 67 : 3-15.

- [100] **A. Sari, T. Sheldon, A. Cracknell et al.** Extent, nature and consequences of adverse events: results of a retrospective case note review in a large NHS hospital. *Quality safety health care* 2007; 16(6): 434-39.
- [101] **C. Vincent, G. Neale, M. Woloshynowych.** Adverse events in British hospitals: preliminary retrospective record review. *British Medical Journal* 2001 ; 322(7285): 517-19.
- [102] **J. Ehsani, S. Duckett, T. Jackson.** The incidence and cost of cardiac surgery adverse events in Australian (Victorian) hospitals 2003-2004. *European Journal of Health Economics* 2007 ; 8(4): 339-46.
- [103] **F. Griffin, D. Classen.** Detection of adverse events in surgical patients using the Trigger Tool approach. *Quality safety health care* 2008 ; 17(4) : 253-58.
- [104] **M. Bocquillon, S. Camadro, O. Freytag et al.** Sécuriser l'administration du médicament injectable, Qualité, hygiène et gestion des risques, Objectif soin n°199 – Octobre 2011.
- [105] **M. Elliot, Y. Liu.** The nine rights of medication administration: an overview, *British Journal of Nursing* 2010; 19 (5).
- [106] **HAS,** guide : Outils de sécurisation et d'auto-évaluation de l'administration des médicaments. juillet 2011.
- [107] **M. Lisby, L. Nielson, J. Mainz.** Errors in the medication process: frequency, type, and potential clinical consequences. *Intern J QualHealthcare* 2005 ; 17(1) : 15-22.
- [108] **S. Selbst, J. Fein, K. Osterhoudt et al.** Medication errors in a pediatric emergency department. *Pediatric Emergency Care* 1999; 15(1): 1-4.
- [109] **N. LaPointe, J. Jollis.** Medication errors in hospitalized cardiovascular patients. *Arch Intern Med* 2003 ; 163(12) : 1461-66.

- [110] **Cousins, D.D. Heath, W.M. Eds.** Stop, Look and Listen: Highlights of USP's 8th Annual MEDMARX Data Report Related to Look-Alike, Sound-Alike Drug Errors. USP Patient Safety CAPS Link. 2008.
- [111] **H. Cohen, A. Shastay.** Getting to the root of medication errors. *Nursing*2008 ; 38(12): 39-47.
- [112] **F. Tang, S. Sheu, S. Yu et al.** Nurses relate the contributing factors involved in medication errors. *Journal of Clinical Nursing*2007 ; 16(3) : 447-57.
- [113] **American Nurses Association.** The American Nurses Association comments on the Wisconsin Department of Justice decision to pursue criminal charges against an RN in Wisconsin 2006. Disponible en ligne sur <http://www.nursingworld.org/FunctionalMenuCategories/MediaResources/PressReleases/2006/CriminalChargesAgainstanRNinWisconsin.aspx>
- [114] **A. Reinberg.** Concepts in chrono pharmacology. *Annua lReview of Pharmacology and Toxicology* 1992; 32:51—66.
- [115] **B. Bruguerolle.** Rythmes biologiques et médicaments : une source de variabilité souvent négligée en pharmacologie. *Annales Pharmaceutiques Françaises* 2008 ; 66 : 185—190.
- [116] **A. Charbonneau et J. Mian.** Le moment d'administration des antihypertenseurs a-t-il une influence significative sur la réduction du risque cardiovasculaire chez les patients atteints d'une insuffisance rénale chronique ? *Pharmactuel* 2012 ; 45 (3).
- [117] **C-CLIN Est.** Recommandation de bonnes pratiques, hygiène de la préparation et de la distribution des médicaments, C-CLIN Est centre de coordination de lutte contre les infections nosocomiales Est, 2004.

- [118] Préparation et administration des médicaments dans les unités de soins bonnes pratiques d'hygiène, centre de coordination de lutte contre les infections nosocomiales Sud-Ouest, 2004.
- [119] **J. Hajjar, R. Girard.** Surveillance of nosocomial infections related to anesthesia. A multicenter study. *Ann Fr Anesth Reanim* 2000 ; 19: 47—53.
- [120] **C. Charnock.** The microbial content of non-sterile pharmaceuticals distributed in Norway. *Journal of Hospital Infection* 2004 ; 57 : 233-40.
- [121] Recommandations de bonnes pratiques : Hygiène de la préparation et de la distribution des médicaments, C-CLIN-Est, 2004
- [122] **S-R. Levine, M-R. Choen, N-R. Blanchard et al.** Draft guidelines for preventing medication errors in pediatrics. *Journal of Pediatric Pharmacology and Therapeutics* 2001; 6:426–42.
- [123] **J-E. Fontan, F. Mille, F. Brion.** L'administration de médicaments à l'enfant hospitalisé. *Archives de Pédiatrie* 2004 ; 11:1173—84.
- [124] **K. Allegaert, R. Verbesselt, G. Naulaers et al.** Developmental pharmacology: neonates are not just small adults.... *Acta Clinica Belgica*, 2007; 63(1), 522-531.
- [125] **S-J. Casella, M-K. Mongilio, L-P. Plotnick, et al.** Accuracy and precision of low-dose insulin administration. *Pediatrics*, 1993 ; 91:1155–7.
- [126] **J-M. Tréluyer.** Erreurs d'administration des médicaments par voie intraveineuse chez l'enfant. *Archives de pédiatrie* 2005 ; 12 : 924–926.
- [127] **Afssaps.** Préparations hospitalières. Disponible sur URL : <http://ansm.sante.fr/Activites/Preparations-hospitalieres/Preparations-hospitalieres/%28offset%29/0>

- [128] **C. Delescluse, S. Merlin, S. Sauvion et al.** Administration orale de médicaments au nourrisson : réalisation d'une analyse préliminaire des risques dans un service d'hospitalisation pédiatrique. *Annales Pharmaceutiques Françaises* 2014 ; 72 (2) : 112-122.
- [129] **M. Savet, V. Bertholle, S. Vernardet et al.** Place de la pharmacocinétique clinique dans la détection, la collecte et la déclaration des erreurs médicamenteuses en pédiatrie. *Journal of Clinical Pharmacy* 2005 ; 24 (1) : 31-9.
- [130] **L. Alj.** Les erreurs médicamenteuses chez l'enfant. *Bulletin d'information de pharmacovigilance* 2009 ; 6(3).
- [131] **V. Wirtz, K. Taxis, D. Nick.** An observational study of intravenous medication errors in the United Kingdom and in Germany. *Pharmacy World & Science* 2003; 25(3): 104–111.
- [132] **Collectif national** : les cinq médicaments les plus souvent associés à des préjudices lors de la déclaration d'accidents/incidents liés à l'utilisation des médicaments chez des enfants. *Bull ISMP Can* 2009 ; 9(6).
- [133] **G. Milani, M. Ragazzi, D. Giacomo et al.** Superior palatability of crushed lercanidipine compared with amlodipine among children. *Br J Clin Pharmacol* 2010; 69 (2): 204–206.
- [134] **M. Pourrat, C. Delescluse, S. Merlin et al.** Administration orale de médicaments au nourrisson : réalisation d'une analyse préliminaire des risques dans un service d'hospitalisation pédiatrique. *Annales Pharmaceutiques Françaises* 2014 ; 72(2) :112-122.
- [135] **N. Tournier, T. Legrand, D. Richard.** Médicaments en gériatrie 2006.

- [136] **C. Capet, O. Delaunay, F. Idrissi et al.** Troubles de la déglutition de la personne âgée : bien connaître les facteurs de risque pour une prise en charge précoce. *NPG* 2007; 7 (40): 15-23.
- [137] **B. Leroy, C. Renzullo, J. Liehn et al.** Modification de la galénique des médicaments en gériatrie : fréquence et risque iatrogène. *Le Pharmacien Hospitalier et Clinicien* 2014; 49: 204-241.
- [138] **M. Caussin, W. Mourier, S. Philippe.** L'écrasement des médicaments en gériatrie : une pratique « artisanale » avec de fréquentes erreurs qui nécessitent des recommandations. *La Revue de médecine interne* 2012; 33 : 546–551.
- [139] **E.S. Dodds Ashley, A.K. Zaas, A.F. Fang et al.** Comparative pharmacokinetics of voriconazole administered orally as either crushed or whole tablets, *Antimicrob Agents Chemother.* *Epub* 2006; 51(3): 877-80.
- [140] **C. Lippert, S. Gbenado, C. Qiu, et al.** The bioequivalence of telithromycin administered orally as crushed tablets versus tablets swallowed whole. *J Clin Pharmacol* 2005; 45(9):1025-31.
- [141] **K.M. Schützer, U. Wall, C. Lönnerstedt, et al.** Bioequivalence of ximelagatran, an oral direct thrombin inhibitor, as whole or crushed tablets or dissolved formulation, *Curr Med Res Opin* 2004; 20(3):325-31.
- [142] **G.M. Ferron, S. Ku, M. Abell, et al.** Oral bioavailability of pantoprazole suspended in sodium bicarbonate solution. *Am J Health Syst Pharm* 2003; 60(13):1324-9.
- [143] **T. Yamamoto, N. Yamamoto.** Tablet formulation of levothyroxine is absorbed less well than powdered levothyroxine. *Thyroid* 2003; 13(12):1177-81.

- [144] **M-U. Zafar, M-E. Farkouh, V. Fuster et al.** Crushed clopidogrel administered via nasogastric tube has faster and greater absorption than oral whole tablets. *J Interv Cardiol* 2009; 22(4):385-9.
- [145] **M. Fodil, A. Fillette, C. Trivalle.** Considérations portant sur l'écrasement des comprimés en gériatrie. *NPG Neurologie - Psychiatrie - Gériatrie* 2013 ; 13 : 35—40.
- [146] **L-M. Nissen, A. Haywood, K-J. Steadman.** Solid medication, dosage form modification at the bedside and in the pharmacy of Queensland Hospitals, *Journal of Pharmacy Practice and Research* 2009; 39 (2): 129-135.
- [147] **A. Hayward, M. Mangan, G. Grant et al.** Extemporaneous isoniazid mixture: stability implications. *J Pharm Pract Res* 2005 ; 35: 181-2.
- [148] **S. Talavera, L. Grasset, E. Verdier et al.** Administration des médicaments par sonde de nutrition entérale : de l'audit de pratiques à l'élaboration d'outils pour aider le personnel soignant. *Nutrition clinique et métabolisme* 2012 ; 26 : 119–127.
- [149] **Commission technique EURO PHARMAT.** Fiche de bon usage sonde de nutrition naso-entérale adulte.
- [150] **C-I. Miyagawa.** Drug-nutrient interactions in critically ill patients. *Crit Care Nurse* 1993 ; 13(5) :69–72.
- [151] **C-F. Seifert, J-L. Frye, D-C. Belknap et al.** A nursing survey to determine the characteristics of medications through enteral feeding catheters. *Clin Nurs Res* 1995 ; 4(3) :290–305.
- [152] **D. Lescut, J-C. Desport.** Société francophone de nutrition entérale et parentérale (SFNEP). Guide de bonnes pratiques de nutrition artificielle. 2005.

- [153] **C. Bouteloup et al.** Bon usage des formes sèches. CLAN du CHU de Clermont (63). 2009.
- [154] **Observatoire des médicaments, des dispositifs médicaux et des innovations thérapeutiques de la région du Centre.** Recommandations concernant l'administration des anti-cancéreux et la manipulation des excréta. 2011.
- [155] **C. Fonzo-christe, P. Bonnabry.** Les médicaments pilés par les patients sont-ils efficaces ? *Rev Prat* 2013 ; 63 : 2-3.
- [156] **Assistance pharmaceutique, pharmacie des HUG.** Comprimé : couper ou écraser ? disponible en ligne sur le site <http://pharmacie.hug-ge.ch/>
- [157] **M-R. Miller, J-S. Clark, C-U. Lehmann.** Computer based medication error reporting: insights and implications. *Qual Saf Health Care* 2006; 15(3):208-13.
- [158] **C. Gard et al.** Isotechnie et Pharmacie hospitalière Application aux anticancéreux. 2006
- [159] **J. Vigneron.** Stability studies of drugs used in oncology: the role of the hospital pharmacist. *EJHP Practice* 2006 ; 12: 75-6.
- [160] **Pharmacopée Européenne 7.1 (04/2011) :3559-75.**
- [161] **C. Fonzo-Christe.** Particules : incompatibilités physicochimiques et filtres en ligne, XVe Congrès de la société Française de Pharmacie Clinique, 5,6 et 7 février 2014, Hôpitaux Universitaires de Genève.
- [162] **S-J. Turco.** Hazards associated with parenteral therapy in sterile dosage forms: Their preparation and clinical application, 4th edition, 1994.
- [163] **I. Nicolle.** Bulletin d'information du médicament et de pharmacovigilance, Dates limites d'utilisation des médicaments, ISSN n° 1169-8772.

- [164] **Centre de coordination de lutte contre les infections nosocomiales CCLIN.** Préparation et administration des médicaments dans les unités de soins : Bonnes pratiques d'hygiène, Edition 2006.
- [165] **CCLIN Sud-Est** : lettre du 31 juillet 2002 aux responsables des maternités comportant des recommandations relatives aux bonnes pratiques d'utilisation du Salbumol Fort R disponible sur <http://cclin-sudest.chu-lyon.fr/alertes/DIFMAT2.pdf>
- [166] **F. Mattner, P. Gastmeier.** Bacterial contamination of multiple-dose vials: a prevalence study. *Am J Infect Control* 2004 ; 32:12-6.
- [167] **DHOS/DGS.** Recommandations aux commissions du médicament et des dispositifs médicaux stériles concernant le bon usage des médicaments en anesthésie. Lettre du 5 août 2003.
- [168] **H. Brun, T. Caruba, E. Guerot et al.** Implication du pharmacien dans le bon usage des dispositifs médicaux de perfusion : Élaboration et mise en place de recommandations de bonnes pratiques. *J Pharm Clin* 2007 ; 26 (4) : 241-52.
- [169] **F. Amrani, C. Erbisti, V. Archer et al.** Evaluation des pratiques professionnelles de perfusion. *Le Pharmacien Hospitalier et Clinicien* 2013 ; 48 (4) : 283.
- [170] **E. Tissot, C. Cornette, P. Demoly et al.** Medication error sat the administration stage in an intensive care unit. *Int Care Med.*1999 ; 25:353-9.
- [171] **A-D. Calabrese, B-L. Erstad, K. Brandl et al.** Medication administration errors in adult patients in the ICU. *Int Care Med* 2001; 27:1592-8.
- [172] **E. Ferreira, J-M. Forest, P. Hildgen.** Compatibilité du dimenhydrinate injectable pour l'administration en Y. *Pharmactuel* 2004 ; 37(1) ; 17-20.

- [173] **M. GIKIC, E.R. DIPAOLO, A. PANNATIER et al.** Evaluation of physicochemical incompatibilities during parenteral drug administration in paediatric intensive care unit. *Pharmacy World and Science* 2000; 22 (3): 88-91.
- [174] **Afssaps.** Ceftriaxone et incompatibilités physicochimiques, particulièrement avec les solutions contenant des sels de calcium – Modification des Résumés des caractéristiques du Produit, Lettre aux professionnels de santé. 30 novembre 2006.
- [175] **A. Sautter.** Médicament : de la commande à l'administration : incompatibilités physico-chimiques. Centre de formation HUG. 09/02/2009.
- [176] **S. Tollec, K. Touzin, E. Pelletier et al.** Evaluation visuelle de la compatibilité physique de la naloxone avec d'autres médicaments intraveineux usuels. *Pharmactuel* 2013 ; 46(1) : 16-22.
- [177] **H. SadouYaye, E. Burtet, C. Hamel et al.** Etude de la compatibilité physico-chimique du phloroglucinol injectable durant les mélanges au sein des tubulures en Y, *Pharmacien Hospitalier et Clinicien* 2014 ; 49 (4) : 307.
- [178] **R. De Jongh, R. Hens, V. Basma et al.** Continuous versus intermittent infusion of temocillin, a directed spectrum penicillin for intensive care patients with nosocomial pneumonia: stability, compatibility, population pharmacokinetic studies and break point selection. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2008; 61: 382–388.
- [179] **K. Matthew, E-R. Brammer, P. Chan et al.** Compatibility of doripenem with other drugs during simulated Y-site administration. *Am J Health-Syst Pharm* 2008; 65: 1261- 1265.
- [180] **S. Muhlebach.** Basics in clinical nutrition: Drugs and nutritional admixtures. *The European e-Journal of Clinical Nutrition and Metabolism* 2009; 4: 134–136.

- [181] **CAPP-INFO.** Administration de médicaments par voie parentérale et incompatibilités physico-chimiques. Bulletin d'information du CAPP. *CAPP-INFO* N°40, mai 2006.
- [182] **B. Kalikstad, A. Skjerdal, T-W. Hansen.** Compatibility of drug infusions in the NICU. *Arch Dis Child* 2010 ; 95 : 745-8.
- [183] **S. Muhlebach.** Basics in clinical nutrition: drugs and nutritional admixtures. *The European e-Journal of Clinical Nutrition and Metabolism* 2009; 4: 134–136.
- [184] **D-F. Driscoll, H-N. Bhargava, L. Li et al.** Physicochemical stability of total nutrient admixtures. *Am J Health-Syst Pharm* 1995 ; 52:623–34.
- [185] **H-L. Greene, K-M. Hambidge, R. Schanler, et al.** Guidelines for the use of vitamins, trace elements, calcium, magnesium, and phosphorus in infants and children receiving total parenteral nutrition: report of the subcommittee on Pediatric Parenteral Nutrient Requirements for the committee on clinical practice. *Am J Clin Nutr* 1988; 48: 1324-42.
- [186] **L. Bouchoud, M-L. Duchêne, O. Corriol et al.** Nutrition parentérale et médicaments : modalités d'une administration concomitante. *Nutrition clinique et métabolisme* 2013 ; 27 : 263–268.
- [187] **H. Dall'Osto, M. Simard, N. Delmont.** Nutrition parentérale : indications, modalités et complications. *EMC-Hépatogastroentérologie* 2005 ; 2 : 223–248.
- [188] **D. Cardona et al.** Review of drug stability in parenteral nutrition admixtures. *E-SPEN Journal* 2013; 8: 135-140.
- [189] **L-A Trissel.** Handbook on injectable drugs. 13th ed. Bethesda: American Society of Health-System Pharmacists. 2005.

- [190] **E. Husson, S. Crauste-Manciet, E. Hadj-Salah, et al.** Stabilité galénique de mélanges commercialisés de nutrition parentérale en présence de médicaments : médicaments dans le mélange. *Nutrition clinique et métabolisme* 2003 ; 17 : 8–14.
- [191] **D-F. Driscoll, P-R. Ling, C. Andersson, et al.** Hepatic indicators of oxidative stress and tissue damage accompanied by systemic inflammation in rats following a 24-hour infusion of an unstable lipid emulsion admixture. *J Parenter Enteral Nutr* 2009; 33: 327-35.
- [192] **D-F. Driscoll, P-R. Ling and B-R. Bistrain.** Pathological consequences to reticulo-endothelial system organs following infusion of unstable all-in-one mixtures in rats. *Clin Nutr* 2006 ; 25 : 842-50.
- [193] **S-E. Hill, L-S. Heldman, E-D. Goo, et al.** Fatal microvascular pulmonary emboli from precipitation of a total nutrient admixture solution. *J Parenter Enteral Nutr* 1996; 20: 81-7.
- [194] **J. Marimbert.** Information importante de pharmacovigilance : recommandations destinées à prévenir les risques d'erreur d'administration intrathécale de vincalcaloides. Afssaps. mai 2007.
- [195] **D. McAuley.** Pharm. D. Intravenous dilution guidelines: Ceftriaxone (ROCEPHINE). *The Clinician's Ultimate Reference 2012*. Disponible en ligne sur le lien http://www.globalrph.com/ceftriaxone_dilution.htm
- [196] **RCP,** Résumé des caractéristiques du produit (ROCEPHINE). 2011.
- [197] **Laboratoire ROCHE.** Notice Information de l'utilisateur ROCEPHINE 1g/3.5 ml. 10135535 FR 1112.1073
- [198] **Commission infectiologies de l'observatoire régional du médicament et des dispositifs médicaux stériles.** Guide V1 : Administration antiinfectieux injectables. *ORMEDIMS 2011*.

- [199] **I. Nicolle.** Dates limites d'utilisation des médicaments. Bulletin d'information du médicament et de pharmacovigilance. ISSN n° 1169-8772.
- [200] **C. Fonzo-Christe, A. K, N. Bochaton, et al.** Smart-Pump in neonatal and Pediatric intensive care unit: drug incompatibilities and occlusion alarms. *Pharmacotherapy*. 2009 ; 29: 127.
- [201] **E. Di Paolo, A. Pannatier.** Le Pharmacien En Pédiatrie : De La Prescription À L'administration, En Passant Par La Galénique. Présentation Orale, Séminaire DESS, 2003.
- [202] **J-P. Raymond et al.** Pharmacie De L'hôpital : Partenaire De L'équipe De Soins. *Rev Méd Suisse Romande* 1994 ; 114 : 119-23.
- [203] **J. Calop, S. Limat, C. Fernandez.** Pharmacie clinique et thérapeutique. 3^{ème} édition, 2008.
- [204] **M-E. Pitterle, et al.** Hospital and pharmacy characteristics associated with mortality rates in United States hospitals. *Pharmacotherapy* 1994 ; 14(5) :620-30.
- [205] **A. Robelet, et al.** Approach to optimize a pharmaceutical care model in a pediatric intensive care unit. *J Pharm Clin* 2007; 26(4):217-27.
- [206] **L-L. Leape, et al.** Pharmacist participation on physician rounds adverse drug events in the intensive care unit. *JAMA* 1999 ; 282 : 267-70.
- [207] **M-A. Cimino, et al.** Assessing medication prescribing errors in pediatric intensive care units. *Pediatr Crit Care Med* 2004 ; 5(2) : 124-32.
- [208] **B. Allenet, M. Baurdrant-Boga, P. Bedouch et al.** Le pharmacien a-t-il une place au sein de l'unité de soins ? Expérience du centre hospitalier universitaire de Grenoble. *Médecine des maladies Métaboliques* 2009 ; 4(3) : 442-448.

- [209] **C. Moch, C. Pivot, B. Floccard, et al.** Intégration d'un pharmacien hospitalier en service de réanimation. *Annales Pharmaceutiques françaises* 2014 ; 72 : 90-94.
- [210] **E. Zribi Triki, R. Belmabrouk, H, Keskes et al.** Erreurs de préparation et d'administration de médicaments injectables dans un hôpital tunisien : étude prospective *Le pharmacien Hospitalier et Clinicien* 2011 ; 46 : 226-230.
- [211] **I. Mazouz, et al.** La contribution de la collaboration pharmacien-clinicien dans la prise en charge du traitement d'allogreffe. *Le Pharmacien Hospitalier et Clinicien* 2014 ; 49 : 29-196.
- [212] **J-L. Schnipper, J-L. Kirwin, M-C. Cotugno, et al.** Role of pharmacist counseling in preventing adverse drug events after hospitalization. *Arch Intern Med* 2006 ; 166 : 565-71.
- [213] **C. Malbranchea, S. Lamon, I. Roland et al.** Détermination d'un indicateur d'activité pertinent pour les préparations en pharmacie hospitalière : comparaison interétablissements de la préparation des chimiothérapies. *Le Pharmacien Hospitalier et Clinicien* 2013 ; 48: 27-36.
- [214] **L. Philippe, A. Daniel, H. Dupont et al.** Evolution des pratiques de préparations des médicaments anticancéreux dans les établissements de soins de Champagne-Ardenne entre 2003 et 2005. *Pharm Hosp* 2006 ; 41(166) : 137-44.
- [215] **J-M Descontures.** Reconstitution des chimiothérapies anticancéreuses. *Annales Pharmaceutiques Français* 2006 ; 64(1) : 7-16.
- [216] **Assurance maladie de l'Île de France.** Prévention des cancers professionnels préparation des médicaments cytotoxiques en milieu de soins. fiche d'information et de prévention. version n°5 2011.

- [217] **I. De Giorgi.** Sécurité d'administration et de préparation des médicaments en pédiatrie. DESS en Pharmacie Hospitalière. Université de Genève. Section de Sciences Pharmaceutiques. Janvier 2005.
- [218] **A. Baudouin, E. Diouf, M-L. Tall, et al.** Avantages et spécificités des préparations hospitalières de nutrition parentérale en néonatalogie. *J Pharma* 2014.06.003.
- [219] Sécurité du médicament à l'hôpital 23 décembre 2013. Disponible sur <http://www.sante.gouv.fr/securite-du-medicament-a-l-hopital.html>

Serment de Galien

Je jure en présence des maîtres de cette faculté :

- *D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.*
- *D'exercer ma profession avec conscience, dans l'intérêt de la santé public, sans jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.*
- *D'être fidèle dans l'exercice de la pharmacie à la législation en vigueur, aux règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.*
- *De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession, de ne jamais consentir à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.*
- *Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses, que je sois méprisé de mes confrères si je manquais à mes engagements.*

جامعة محمد الخامس
كلية الطب والصيدلة
- الرياض -

قسم الصيدلي

بسم الله الرحمن الرحيم

وأقسم بالله العظيم

- ◀ أن أراقب الله في مهنتي
- ◀ أن أبجل أساتذتي الذين تعلمت على أيديهم مبادئ مهنتي وأعترف لهم بالجميل وأبقى دوما وفيا لتعاليمهم.
- ◀ أن أزاول مهنتي بوازع من ضميري لما فيه صالح الصحة العمومية، وأن لا أقصر أبدا في مسؤوليتي وواجباتي تجاه المريض وكرامته الإنسانية.
- ◀ أن ألتزم أثناء ممارستي للصيدلة بالقوانين المعمول بها وبأداب السلوك والشرف، وكذا بالاستقامة والترفع.
- ◀ أن لا أفشي الأسرار التي قد تعهد إلى أو التي قد أطلع عليها أثناء القيام بمهامي، وأن لا أوافق على استعمال معلوماتي لإفساد الأخلاق أو تشجيع الأعمال الإجرامية.
- ◀ لأحضى بتقدير الناس إن أنا تقيدت بعهودي، أو أحتقر من طرف زملائي إن أنا لم أف بالالتزاماتي.

"والله على ما أقول شهيد"

اعطاء الدواء للمريض وتوصيات للممارسات الجيدة

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم :

من طرف

الآنسة: سهام الحمياني

المزودة في: 18 دجنبر 1988 بسلا

لنيل شهادة الدكتوراه في الصيدلة

الكلمات الأساسية: الدواء - اعطاء الدواء - الممارسات الجيدة - المستشفى - الصيدلاني

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس

مشرفة

أعضاء

السيد: مولاي العباس فوزي

أستاذ في الصيدلة

السيدة: بشرى مداح

أستاذة مبرزة في الصيدلة

السيد: عبد القادر لعتريس

أستاذ في الصيدلة الغالبية

السيدة: نوال الشرقاوي

أستاذة في الصيدلة الغالبية

السيد: سمير أحمد

أستاذ مبرز في الصيدلة