UNIVERSITE DE GENEVE | FACULTÉ DES SCIENCES

Section des sciences pharmaceutiques | Prof. Pascal Bonnabry

Pharmacie hospitalière | Dre Caroline Fonzo-Christe

# Optimisation de la pharmacothérapie aux soins intensifs de pédiatrie et de néonatologie : le rôle des recommandations de bonnes pratiques cliniques

**THÈSE**

présentée à la Faculté des sciences de l'Université de Genève

pour obtenir le grade de Docteur ès Sciences, mention Sciences Pharmaceutiques

par

**Thomas Rudolf von Rohr**

de

Kestenholz (SO)

Thèse n°5640

GENÈVE

Centre d'impression de l'Université de Genève

2021

UNIVERSITÉ
DE GENÈVE
FACULTÉ DES SCIENCES

# DOCTORAT ÈS SCIENCES, MENTION SCIENCES PHARMACEUTIQUES

## Thèse de Monsieur Thomas RUDOLF VON ROHR

intitulée :

## «Optimisation de la pharmacothérapie aux soins intensifs de pédiatrie et de néonatologie : le rôle des recommandations de bonnes pratiques cliniques»

La Faculté des sciences, sur le préavis de Monsieur P. BONNABRY, professeur associé et directeur de thèse (Section des sciences pharmaceutiques), Madame C. CSAJKA, professeure ordinaire (Section des sciences pharmaceutiques), Madame K. POSFAY BARBE, professeure ordinaire (Département de pédiatrie, gynécologie et obstétrique, Faculté de médecine), Madame S. PROT-LABARTHE, professeure (PU-PH Pharmacie Clinique, Centre hospitalier universitaire de Nantes, Nantes, France), Monsieur E. GIANNONI, docteur (Service de néonatologie, Faculté de biologie et médecine, Centre hospitalier universitaire vaudois, Lausanne), autorise l'impression de la présente thèse, sans exprimer d'opinion sur les propositions qui y sont énoncées.

Genève, le 7 mars 2022

**Thèse - 5640 -**

**Le Doyen**

N.B. - La thèse doit porter la déclaration précédente et remplir les conditions énumérées dans les "Informations relatives aux thèses de doctorat à l'Université de Genève".

**«Some people stop by obstacles, my journeys continue»**

Bugle, *Journeys*

# Remerciements

Si je nommais toutes les personnes qui ont contribué à l'aboutissement de ce travail et la gratitude que je leur porte, cette section serait peut-être plus longue que la thèse elle-même. Je me suis restreint à ces deux pages mais je n'en pense pas moins.

Tout d'abord, je tiens à exprimer toute ma reconnaissance à mes superviseurs, la Dre Caroline Fonzo-Christe et le Professeur Pascal Bonnabry, pour leurs rôles dans ce projet mais également pour la confiance qu'ils m'accordent en me permettant de poursuivre mes activités aux soins intensifs de pédiatrie et de néonatalogie et pour leur management de grande qualité qui permet de travailler dans des conditions optimales et avec le sourire. Merci Pascal pour ta disponibilité, ton irréductible optimisme, ta rapidité dans les corrections et ton esprit analytique et stratégique qui te permet d'avoir toujours une longueur d'avance. Merci Caroline d'avoir imaginé tous les projets qui constituent cette thèse et de t'être tant investie dans leur réalisation, au point de m'accompagner dans un aller-retour nocturne jusqu'à la Chaux d'Abel pour promouvoir notre cher projet NeoCheck. Cette thèse est aussi la tienne ; une de plus. Merci d'avoir tracé la voie de la pharmacie clinique en pédiatrie aux HUG et de m'avoir transmis ta passion contagieuse pour ce domaine.

« **No man is an island, and no man stands alone,**
**Big up the links them weh mek this whole thing possible»**
Konshens, *Represent*

Mes remerciements vont à la Professeure Sonia Prot-Labarthe, au Dr Eric Giannoni, à la Professeure Klara Posfay-Barbe et à la Professeure Chantal Csajka d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse.

Merci au Professeur Peter Rimensberger de m'avoir ouvert les portes du Service des Soins intensifs de pédiatrie et de néonatologie. Je tiens à remercier tous les médecins et infirmier.e.s du service. Je les ai un peu bousculés par l'implémentation de nouvelles activités dans leurs routines déjà bien chargées et ils m'ont toujours accueilli avec bienveillance. Je remercie en particulier le Professeur Riccardo Pfister pour sa confiance, ses réflexions, son investissement et ses nombreux encouragements dans le cadre des projets menés en néonatologie. Merci également de m'avoir fait découvrir ce beau lieu qu'est la Chaux d'Abel. Merci à la Dre Roberta de Luca pour les heures passées à valider les recommandations NeoCheck et à discuter des pratiques cliniques en néonatologie. Merci aux Dre Marie Saint-Faust et Francisca Barco-Munos, aux Dr Sébastien Fau et Olivier Baud ainsi qu'à l'ensemble des chef.fe.s de clinique de l'unité de néonatologie. Nos échanges m'ont apporté de précieuses connaissances et une meilleure compréhension du contexte de la néonatologie.

Un énorme merci à la Dre Alice Bordessoule pour notre coopération sur le sevrage, le délirium et tout ce qui touche à l'analgo-sédation aux soins intensifs de pédiatrie. Ces projets sont pour moi un exemple de collaboration interprofessionnelle efficace, où chacun apporte une vision complémentaire et s'enrichit de celles des autres et ce en toute décontraction. Merci pour ces discussions orientées sur des objectifs précis, mais qui en déviaient souvent. Merci aux Dre Anne-Laure Martin et Fabienne Gebistorf, aux Dr Serge Grazioli et Angelo Polito et à tou.te.s les chef.fe.s de clinique des soins intensifs de pédiatrie pour leur disponibilité et la confiance qu'ils m'accordent.

Je tiens également à remercier M. Yann Levy-Jamet et M. Rolf Hauri à qui j'ai souvent fait appel durant mes recherches et dans ma pratique pour leurs compétences spécifiques. Merci Yann pour l'énorme travail que tu as accompli sur les extractions de Clinisoft, pour ton aide dans la compréhen-

sion de ce programme et pour toutes nos discussions de *geeks*. Merci Rolf pour les bases de données construites en un éclair qui m'ont épargné de longues heures de travail.

Je remercie tous mes collègues de la pharmacie, de toutes les professions et unités. Bien que nous soyons près d'une centaine, l'ambiance reste exceptionnelle dans les soirées comme dans la routine et chacun y contribue. Je tiens en particulier à exprimer toute ma gratitude envers mes collègues de la pharmacie clinique & cie, Liliane, Thérèse, Alexandra, Audrey, Isabella, Christel, Mégane, Christian, Bertrand le King, Claude, Sandrine, et Salim pour vos oreilles attentives et vos conseils dans la gestion de mes projets et de mes enfants. Merci aussi pour votre humour. On peut rire de tout et cela fait du bien. Liliane, Thérèse et Caro, merci de vous être sacrifiées afin de me libérer du temps précieux à la rédaction de ce manuscrit.

Merci à mes co-doctorants avec qui nous avons partagé les joies et désespoirs inhérents à la conduite d'une thèse. En particulier, merci aux futurs Dre Audrey Flornoy et Dr Christian Skalafouris. Par vos immatriculations synchronisées avec la mienne et votre place au sein de la pharmacie clinique, j'avais le sentiment que nous étions en quelque sorte dans la même classe. Merci Audrey de ta bonne humeur et ton rire facile, tu feras une très bonne Chief Happiness Officer. Chris, merci pour ton dévouement à toujours aider ceux qui appellent au secours et même les autres. Tu as pris des minutes pour construire une extraction qui m'a fait gagner des jours alors que tu étais toi-même dans le sprint final de ta thèse. Nous avons partagé les mêmes délais pour la reddition de nos manuscrits, ce qui a conduit à de nombreuses discussions insensées qui ont fait du bien.

**«I'm a superman thanks to Lois Lane»** (Tarrus Riley, *Superman*). Merci à ma femme, Marie, pour son amour et son soutien sans faille. Maggie, tu m'as motivé à me lancer dans la thèse en pensant qu'elle durerait 3 ans, puis tu m'as mis la pression pour qu'elle s'achève un jour. Tu m'as soutenu jusqu'au bout et tu as pris de ton temps pour libérer le miens. You are my rock.

Elio et Taméa, vous avez fait de cette thèse un bien plus grand défi qu'elle ne l'était déjà, mais vous m'avez apporté plus d'énergie qu'il n'en fallait pour surpasser tous les obstacles. Le sommeil c'est surfait, je préfère vos rires.

Je puise également mon énergie chez mes neveux, nièces et filleul.e.s Alissa, Nora, Jonas, Eline, Dorian, Emma, Morgane et Julian et je leur en suis reconnaissant.

Derrière tout carriériste se cache un enfant qui veut rendre ses parents fiers. Merci à mes parents qui, de par leur travail et leur dévotion, m'ont offert toutes les chances dans la vie, m'ont toujours laissé libre de choisir ma voie et m'ont soutenu dans mes choix. Je vous suis aussi reconnaissant pour votre dévouement dans vos rôles de grands-parents qui me permet de me consacrer à mon travail sachant que mes enfants sont entre de tendres mains. Merci à Tata Gadine et Tonton tet d'avoir toujours été là pour moi et maintenant aussi pour mes enfants. Je suis le petit dernier, et je le reste.

Merci à ma belle-famille, tonton va vite, Nadia, Babou, Papo, Livia, Robin, Cora, Yann, pour leur soutien permanent et leur affection. Merci en particulier à Babou et Papo pour tout ce que vous faites pour mes enfants et moi.

Merci à ma deuxième famille, mes potes, toujours prêts à débattre de tout et de rien et experts dans le lâcher prise. Finally, big up to my fallen soldiers who keep remind me of what's important in life.

# Sommaire

PRÉFACE ..... I

COMMUNICATIONS SCIENTIFIQUES ..... III

ABRÉVIATIONS ..... V

**Chapitre 1 Introduction générale ..... 1**

1.1 Les soins intensifs de pédiatrie et de néonatologie ..... 2

1.1.1 Définitions ..... 2

1.1.2 La pharmacothérapie aux soins intensifs de pédiatrie et de néonatologie ..... 5

1.2 Vers une pharmacothérapie optimale aux soins intensifs de pédiatrie et néonatologie ..... 16

1.2.1 Vers une réduction des erreurs médicamenteuses ..... 18

1.2.2 Vers une utilisation optimale des médicaments ..... 19

1.3 Recommandations de bonnes pratiques cliniques ..... 20

1.3.1 Définition et but ..... 20

1.3.2 Classes d'évidence et niveaux de recommandation ..... 21

1.3.3 Limitations ..... 23

1.3.4 Adhésion aux RBP ..... 24

1.4 Hypothèse de la thèse ..... 32

1.5 Références ..... 33

**Chapitre 2 Résumé de la thèse ..... 44**

2.1 Projet en néonatologie : développement et évaluation d'un outil de revue de traitement spécifique à la néonatologie : NeoCheck ..... 46

2.1.1 Développement d'un outil de revue de traitement spécifique à la néonatologie : NeoCheck ..... 46

2.1.2 Evaluation rétrospective du potentiel de l'outil NeoCheck en néonatologie 53

2.1.3 Evaluation prospective de l'impact de l'outil NeoCheck ..... 58

2.1.4 Identification de stratégies ciblées pour optimiser les pratiques de prescription dans une USIN ..... 64

2.2 Projet aux soins intensifs de pédiatrie : Implémentation d'un protocole de sevrage des opiacés et benzodiazépines dans l'unité des soins intensifs de pédiatrie ..... 68

2.2.1 Contexte général ..... 68

2.2.2 Exploration par focus groupes des barrières à la standardisation du sevrage des opiacés et benzodiazépines aux soins intensifs de pédiatrie. ..... 71

2.2.3 Identification, priorisation et mise en place des mesures ..... 75

2.2.4 Impact de l'implémentation d'un protocole de sevrage des opiacés et benzodiazépines aux USIP ..... 79

2.3 Références ..... 89

**Chapitre 3 Articles de la thèse ..... 93**

3.1 NeoCheck: a prescription-screening tool to optimise pharmacotherapy for hospitalised neonates ..... 94

3.2 Using the NeoCheck tool to evaluate drug therapy practices in a neonatal intensive care unit: a prospective care-quality improvement study ..... 213

3.3 Implementation of an opioid and benzodiazepine weaning protocol in a PICU: a healthcare-quality improvement intitiative ..... 240

**Chapitre 4 Conclusion et perspectives ..... 269**

**Chapitre 5 Annexes ..... 274**

5.1 Annexe 1: Travail de Master en Pharmacie supervisé par le doctorant sur l'évaluation rétrospective du potentiel d'un outil de revue de traitement pharmacothérapeutique en néonatologie. ..... 275

5.2 Annexe 2: Résultats de l'étude rétrospective sur le potentiel de l'outil NeoCheck 399

5.3 Annexe 3: Adhésion aux recommandations NeoCheck ..... 405

5.4 Annexe 4: Raisons de non-intervention et de non-acceptation ou non application des interventions pharmaceutiques ..... 413

5.5 Annexe 5: Résultats de l'enquête de satisfaction sur la prestation de revue de traitement bi-hebdomadaires par un pharmacien, sur la base de NeoCheck ..... 415

5.6 Annexe 6: Liste des 25 recommandations NeoCheck avec des déviations (PPIs) 422

5.7 Annexe 7: Etude focus group : avantages et désavantages d'une procédure standardisée pour le sevrage des opiacés et benzodiazépines ..... 426

5.8 Annexe 8: Etude focus group : éléments qui fonctionnent et ne fonctionnent pas dans le protocole de sevrage des opiacés et benzodiazépines en place.....429

5.9 Annexe 9: Prescriptible prédéfini pour le sevrage.....432

5.10 Annexe 10: Aperçu de l'onglet antalgie sédation sevrage dans le dossier patient informatisé.....433

5.11 Annexe 11: Algorithme pour l'inclusion dans le protocole de sevrage.....434

5.12 Annexe 12: Algorithme pour l'initiation d'un plan de sevrage.....435

5.13 Annexe 13: Algorithme pour la prise en charge d'une suspicion de syndrome de sevrage.....436

5.14 Annexe 14: Outil pour le choix de la solution orale de méthadone et le calcul des volumes à administrer.....437

5.15 Annexe 15: Echelle SOS adaptée pour les unités hors USIP et algorithme de prise en charge du syndrome de sevrage.....438

5.16 Annexe 16: Fiche explicative pour les équipes médico-soignantes des unités de soins accueillant un patients de l'USIP sous protocole de sevrage .....441

# Préface

La présente thèse, réalisée dans le cadre de l'élargissement des prestations de pharmacie clinique en pédiatrie aux Hôpitaux universitaires de Genève, porte sur l'optimisation de la pharmacothérapie aux soins intensifs de pédiatrie et de néonatologie. Elle explore le rôle des recommandations de bonnes pratiques cliniques dans l'amélioration des pratiques de prescription et les enjeux qui leur sont liées.

Plus précisément, elle a visé l'élaboration de recommandations pour optimiser la pharmacothérapie de l'enfant, leur implémentation dans deux unités de soins et l'évaluation des barrières à leur application par l'équipe médico-soignante. Cette thèse se divise en deux grands axes.

Le premier axe visait le développement et l'évaluation d'un outil de revue de traitement médicamenteux spécifique à la néonatologie : NeoCheck. Lors de la première étude, l'outil a été développé à l'aide d'une large revue de littérature et d'une validation par une méthode de consensus Delphi modifiée auprès d'experts suisses. Une évaluation rétrospective des pratiques de l'unité de néonatologie sur la base des recommandations NeoCheck a ensuite été conduite. Dans un troisième temps, l'outil a été utilisé par un pharmacien clinicien pour revoir les traitements de tous les patients de l'unité durant 12 semaines. Cette étude prospective a permis d'évaluer l'impact de NeoCheck sur les prescriptions ainsi que l'adhésion globale des pratiques de l'unité aux recommandations de l'outil. Dans un dernier temps, des mesures ont été proposées pour améliorer l'adhésion à certaines recommandations qui n'étaient pas pleinement suivies.

Le deuxième axe portait sur l'implémentation d'un protocole de sevrage des opiacés et benzodiazépines aux soins intensifs de pédiatrie. Ce dernier avait été développé avant le début de la thèse, mais son application était faible. Une étude qualitative des barrières à l'application du protocole a d'abord été conduite auprès des médecins et infirmier.e.s de l'unité à l'aide de focus group. Des stratégies d'implémentation ont ensuite été proposées et priorisées pour palier à ces barrières, permettant la mise en place d'un ensemble d'actions pour promouvoir l'adhésion au protocole. L'impact du protocole sur des outcomes cliniques ainsi que celui des mesures d'implémentation sur l'adhésion au protocole ont finalement été évalués au cours d'une étude rétrospective de type avant-après en trois phases.

Ces recherches ont montré le rôle essentiel des recommandations dans l'optimisation des pratiques cliniques, mais également leurs limites. Elles ont permis d'évaluer de manière détaillée les barrières qui s'opposent à leur application. Ce projet a été l'opportunité de mettre en place de nouvelles activités de pharmacie clinique, qui orienteront les futures stratégies d'amélioration de la pharmacothérapie aux soins intensifs de pédiatrie et de néonatologie des Hôpitaux universitaires de Genève.

# Communications scientifiques

## Articles scientifiques

Rudolf von Rohr T, de Luca R, Bonnabry P, et al. NeoCheck: **A prescription-screening tool to optimise pharmacotherapy for hospitalised neonates.** *Swiss Med Wkly*; 151. Epub ahead of print 2021. DOI: 10.4414/smw.2021.20519.

Rudolf von Rohr T, Bonnabry P, Pfister R, Fonzo-Christe C. **Using the NeoCheck tool to evaluate drug therapy practices in a neonatal intensive care unit: a prospective care-quality improvement study.** Soumis à l'*International Journal of Clinical Pharmacy (IJCP).*

Rudolf von Rohr T, Bordessoule A, Levy-Jamet Y, Tournaire C, Bonnabry P, Rimensberger PC, Fonzo-Christe C. **Implementation of an opioid and benzodiazepine weaning protocol in a PICU: a healthcare-quality improvement intitiative.** Soumis à *Pediatric Critical Care Medicine*.

## Distinctions

**Prix de la meilleure communication orale.**
NeoCheck: Développement d'un outil de revue de traitement en néonatologie.
22èmes Journées Franco-Suisse de Pharmacie Hospitalière. Lausanne, 2019.

## Communication orale

NeoCheck: Développement d'un outil de revue de traitement en néonatologie.
Thomas Rudolf von Rohr, Roberta de Luca, Pascal Bonnabry, Riccardo Pfister, Caroline Fonzo-Christe
22èmes journées Franco-Suisses de Pharmacie Hospitalière, Lausanne, 5 et 6 décembre 2019

## Posters scientifiques

Barriers to standardization of sedatives and opioids weaning in pediatric intensive care unit (PICU): a focus group exploration.
T. Rudolf Von Rohr, C. Fonzo-Christe, R. Anderson de la Llana, A. Bordessoule, P. Rimensberger, P. Bonnabry.
The 5th European Conference on Paediatric and Neonatal Cardiac Intensive Care (EPNCIC), Marbella, 2017.

The NeoCheck Project: Development of a Prescription-screening Tool Specific to Neonatology
Thomas Rudolf von Rohr, Roberta de Luca, Pascal Bonnabry, Riccardo Pfister, Caroline Fonzo-Christe

- The 8th Congress of the European Academy of Pediatric Societies. Virtual Congress, 2020.
- 22èmes journées Franco-Suisses de Pharmacie Hospitalière, Lausanne, 2019.
- European Association of Hospital Pharmacists Congress. National Poster Prize Winners. Barcelone, 2019.
- Journée de la Recherche du Département de pédiatrie, de gynécologie et d'obstétrique. Genève, 2019.

Évaluation du potentiel d'un outil de revue de traitement pharmacothérapeutique en néonatologie : analyse rétrospective
Nour Mokkadem, Thomas Rudolf von Rohr, Yann Levy-Jamet, Pascal Bonnabry, Riccardo Pfister, Caroline Fonzo-Christe
22èmes journées Franco-Suisses de Pharmacie Hospitalière, Lausanne, 2019.

Implementation of a bundle of action to improve adherence to a weaning protocol for opioids and sedatives in a pediatric intensive care unit: an initative to improve the quality of care
Thomas Rudolf Von Rohr, Alice Bordessoule, Yann Levy-Jamet, Céline Tournaire, Pascal Bonnabry, Peter Rimensberger, Caroline Fonzo-Christe.
22èmes journées Franco-Suisses de Pharmacie Hospitalière, Lausanne, 2019.

## Travail de Master en Pharmacie supervisé par le doctorant

Mokkadem N. Évaluation rétrospective du potentiel d'un outil de revue de traitement pharmacothérapeutique en néonatologie. Université de Genève, 2019.

# Abréviations

| | |
|---|---|
| AG | Âge gestationnel |
| AMM | Autorisation de mise sur le marché |
| APM | Âge post-menstruel |
| APN | Âge post-natal ou âge chronologique |
| ATC | Anatomical Therapeutic Chemical, système de classification anatomique, thérapeutique et chimique des médicaments |
| CIM-10 | Classification internationale des maladies |
| CRIB | Clinical risk index for babies, index de risque clinique pour les bébés |
| EBM | Evidence based medicine, médecine basée sur les preuves |
| GSASA | Gesellschaft Schweizerischer Amts- und Spitalapotheker, Société Suisse des Pharmaciens de l'Administration et des Hôpitaux |
| HUG | Hôpitaux universitaires de Genève |
| IV | Intraveineux |
| ORT | Outil de revue de traitement |
| PALS | Pediatric advanced life support, réanimation avancée en pédiatrie |
| PIM2 | Pediatric index of mortality 2, index pédiatrique de mortalité |
| PN | Poids de naissance |
| PO | Per os, par la bouche. |
| PPI | Prescription potentiellement inappropriée |
| RBPC | Recommandation de bonnes pratiques cliniques |
| SA | Semaines d'aménorrhée |
| SD | Standard deviation, écart type |
| SSP | Société suisse de pédiatrie |
| USIN | Unité de soins intensifs de néonatologie |
| USIP | Unité de soins intensifs de pédiatrie |

# Chapitre 1 Introduction générale

L'optimisation de la pharmacothérapie est un processus d'amélioration continue de la qualité des soins qui vise une utilisation toujours plus efficace, sûre et rationnelle des médicaments. Une telle optimisation nécessite de disposer de bonnes connaissances sur les médicaments employés ainsi que sur les particularités du milieu dans lequel ils sont utilisés.

L'efficacité et la tolérance des médicaments enregistrés dans les pays ayant un système de contrôle des médicaments reconnu sont bien définies dans la population générale. Elles ont été mesurées et vérifiées lors d'études cliniques conduites par l'industrie pharmaceutique en vue de l'autorisation de mise sur le marché (AMM) des médicaments ainsi que lors de la surveillance post-commercialisation (pharmacovigilance).

Cependant, ces données ne prennent pas, ou peu, en compte certains facteurs qui vont influencer l'efficacité et la sécurité des traitements lors de leur utilisation hors du contexte des essais cliniques. L'efficacité des médicaments sera notamment influencée par l'adhésion thérapeutique et la sécurité dépendra de facteurs tels que la survenue d'erreurs médicamenteuses. De plus, certains domaines médicaux dans lesquels la recherche est plus complexe pour des raisons économiques, pratiques et éthiques ont été fréquemment exclus des études cliniques. L'utilisation de ces médicaments y est alors proscrite par les fabricants et repose sur la recherche académique et le jugement des professionnels de santé (off label use).

Alliant médecine intensive et pédiatrie, les soins intensifs de pédiatrie et de néonatologie font partie de ces domaines médicaux où le potentiel de sécurisation et d'optimisation de la pharmacothérapie est important.

## 1.1 Les soins intensifs de pédiatrie et de néonatologie

### 1.1.1 Définitions

L'étude des soins intensifs de pédiatrie et de néonatologie requiert de connaître certaines définitions. Les termes les plus couramment utilisés dans ces domaines sont définis ci-dessous.

La ***néonatologie*** ou *médecine néonatale* est une sous-spécialité de la pédiatrie qui s'intéresse au nouveau-né[1]. Elle réunit les connaissances sur les mécanismes d'adaptation à la vie extra-utérine et les soins préventifs ou curatifs des maladies révélées dans les premiers jours de vie[2].

La ***périnatalogie*** ou *médecine périnatale* est un concept réunissant obstétriciens et néonatologues autour de l'étude de la femme, du fœtus et du nouveau-né, de la 28e semaine de gestation au 7e jour suivant l'accouchement[3,4].

Un ***nouveau-né*** est un enfant qui a moins de 28 jours d'âge corrigé (cf. ci-dessous pour la définition). Cette période néonatale, de la naissance au 28e jour de vie correspond à la période où le risque de décès est le plus élevé[5].

Cependant, un enfant né prématurément peut être hospitalisé en unité de néonatologie durant

bien plus de 28 jours.

Un ***enfant prématuré*** est un enfant né vivant avant 37 semaines d'aménorrhée (SA). Cette notion recouvre trois sous-catégories[6]:

- la prématurité extrême (<28$^{e}$ SA) ou *extremely preterm birth* ; on parle alors de *très grand prématuré* ;
- la grande prématurité (28$^{e}$ - <32$^{e}$ SA) ou *very preterm birth* ; il s'agit des *grands prématurés*;
- la prématurité moyenne, voire tardive (32$^{e}$ - <37$^{e}$ SA), respectivement *moderate preterm birth* et *late preterm birth* ; ces enfants sont appelé *prématurés*. La prématurité tardive est généralement considérée entre la 34$^{e}$ et 37$^{e}$ SA.

Un ***nouveau-né à terme*** est défini par une naissance entre la 37$^{e}$ SA et la 41$^{e}$ SA. A partir de la 41$^{e}$ semaine, on parle également de grossesse tardive. Lors d'une naissance à la 42$^{e}$ semaine ou plus, le nouveau-né est considéré comme un nouveau-né *post-terme* (ou post-mature)[7].

Cette classification basée sur l'âge gestationnel permet au néonatologue de mieux identifier les enfants à hauts risques de complications[8]. Une autre classification couramment utilisée est celle qui repose sur le poids de naissance (PN)[9] :

- faible poids de naissance (<2500 g), *low birth weight (LBW)* ;
- très faible poids de naissance (<1500 g), *very low birth weight (VLBW)* ;
- extrêmement faible poids de naissance (<1000 g), *extremely low birth weight (ELBW)*.

Le ***poids de naissance (PN)*** est le premier poids du fœtus ou du nouveau-né obtenu après la naissance. Lors de naissance vivante, ce poids devrait être mesuré dans la première heure de vie. La catégorie des enfants d'extrêmement faible PN est comprise dans celle des très faibles PN qui est elle-même comprise dans celle des faibles PN[9].

Ensemble, ces deux classifications aident le néonatologue à catégoriser les nouveau-nés, à guider les choix thérapeutiques et à évaluer les risques de morbidité et mortalité[8].

Plusieurs âges sont utilisés pour décrire les nouveau-nés (figure 1). L'***âge gestationnel (AG)*** est le temps écoulé depuis le premier jour des dernières menstruations jusqu'au jour de naissance. Cet âge est exprimé soit de manière précise (au jour près), soit en nombre de semaines complétées. Ainsi, pour un fœtus de 25 semaines et 5 jours, il sera dit que son âge gestationnel est de 25$^{+5}$ SA (ou 25$^{+5/7}$ SA) ou plus simplement de 25 SA[10].

L'***âge chronologique*** *(ou post-natal)* décrit le temps écoulé depuis la naissance. Il correspond à l'âge usuellement utilisé chez l'enfant et l'adulte[10].

L'***âge post-menstruel*** correspond à l'âge gestationnel additionné à l'âge chronologique. Il est exprimé en semaines et est très utilisé pour décrire les nouveau-nés prématurés durant la pé-

riode néonatale. Ainsi, un enfant né à 33 semaines d'âge gestationnel et ayant 10 semaines de vie à un âge post-menstruel de 43 semaines[10].

Finalement, l'***âge corrigé*** d'un enfant prématuré est son âge depuis la date prévue de sa naissance. C'est-à-dire l'âge chronologique qu'il aurait s'il était né, comme prévu, à 40 SA[10]. On l'obtient en soustrayant le nombre de semaines de prématurité à l'âge chronologique selon la formule suivante :

*Âge corrigé [semaines] = âge chronologique [semaines] - (40 semaines - âge gestationnel [semaines])*

Ainsi, un enfant de 4 mois né à un âge gestationnel de 32 SA aurait un âge corrigé de 2 mois :

*16 semaines - (40 semaines - 32 semaines) = 16 semaines - 8 semaines = 8 semaines = 2 mois*

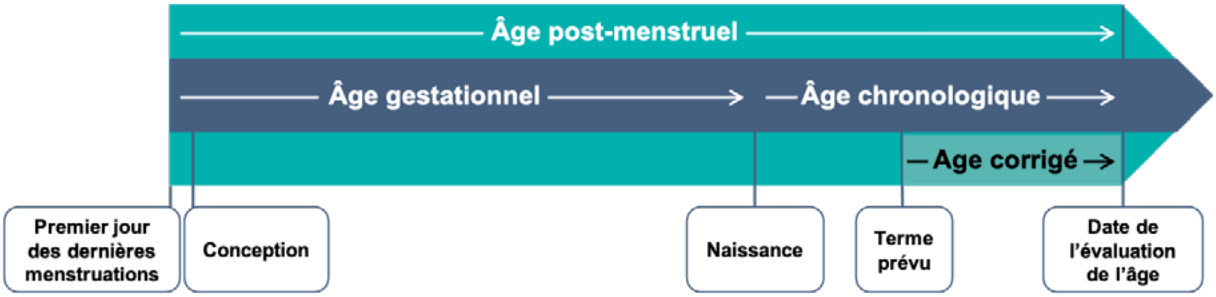



**Figure 1 : Terminologie des âges utilisés en néonatalogie (adapté de AAP 2004[10]).**

Les **soins intensifs de pédiatrie** consistent à prodiguer des soins à des enfants atteints de maladie grave ou qui nécessitent une surveillance cardio-pulmonaire étroite après une intervention chirurgicale[11]. Une « **unité de soins intensifs pédiatriques (USIP)** est un service ultraspécialisé dans lequel les patient.e.s bénéficient de soins donnés par une grande équipe médicale et paramédicale et dans lequel il y a une surveillance étroite des patient.e.s, 24 heures sur 24 »[12].

Même si les soins intensifs de néonatologie sont, par définition, des soins intensifs pédiatriques, on les considère comme une sous spécialité de la pédiatrie à part entière. Les unités de soins intensifs de pédiatrie et de néonatologie sont souvent liées et intégrées dans un même service. Ensemble, elles prennent en charge les nouveau-nés, nourrissons, enfants et adolescents dont les fonctions vitales sont menacées et qui nécessitent une surveillance rapprochée[13].

Les soins pratiqués sont pourtant bien différents. Alors que les enfants hospitalisés dans une USIP sont présents uniquement dans la phase suraigüe de leur pathologie ou de la période post-chirurgicale et sont ensuite transférés dans une autre unité pédiatrique, les nouveau-nés peuvent rester plusieurs mois en néonatologie pour le suivi de leur prématurité. Le but est alors d'assurer une surveillance en intervenant le moins possible et en prodiguant l'environnement le plus adapté à leur développement.

On distinguera donc dans cette thèse les **unités de soins intensifs de néonatologie (USIN)**, ou unité de néonatologie, soignant uniquement des nouveau-nés, des unités de soins intensifs

de pédiatrie (USIP) accueillant des enfants de 44 semaines d'âge corrigé et plus.

### 1.1.2 La pharmacothérapie aux soins intensifs de pédiatrie et de néonatologie

La recherche dans le domaine de la pédiatrie est freinée par différentes barrières. Celles-ci, qui sont d'ordre éthique, pratique et économique, n'incitent pas l'industrie pharmaceutique à inclure les enfants dans les études cliniques conduites en vue de l'AMM.

#### 1.1.2.1 Aspects éthiques

L'histoire de la recherche clinique chez l'enfant a été marquée par des drames et d'importants abus de la part de chercheurs. Ces évènements ont amené à la création de directives pour protéger les populations vulnérables, allant d'une loi du Royaume de Prusse en 1900 interdisant complètement l'utilisation de médicaments chez les mineurs en l'absence de but diagnostique ou thérapeutique, au code international de Nuremberg en 1947 qui excluait implicitement les enfants de la recherche clinique par la nécessité absolue d'obtenir un consentement éclairé[14]. S'il semblait alors immoral d'expérimenter de nouveaux médicaments sur des enfants, l'inclusion de bébés, qui plus est de nouveau-nés, était inconcevable.

Par la suite, la vision générale de l'expérimentation clinique chez les enfants a progressivement évolué, considérant non seulement que les enfants doivent être protégés de la recherche clinique mais également par la recherche clinique. En 1979, *la Commission nationale américaine pour la protection des sujets humains de recherche biomédicale et comportementale* reconnaissait que la recherche clinique impliquant des enfants est essentielle pour la santé et le bien-être de tous les enfants et qu'elle peut être conduite de manière éthique. En effet, en excluant les enfants de la recherche, on les prive également de ses bénéfices, sachant que dans de nombreuses situations, les connaissances acquises chez l'adulte ne peuvent pas être extrapolées à l'enfant[14].

Ces barrières éthiques ont longtemps justifié l'exclusion systématique des enfants dans les essais cliniques sur les médicaments réalisés par les industriels en vue des AMM. Cependant, cette problématique n'est probablement pas la seule responsable de l'exclusion de cette population des études cliniques[15].

#### 1.1.2.2 Aspects pratiques

Le recrutement et l'étude des enfants sont des processus complexes et onéreux et en particulier dans des unités de soins intensifs qui requièrent un personnel très spécialisé.

En néonatologie, présenter une étude clinique à des parents plongés dans le stress de la naissance d'un nouveau-né malade et obtenir leur consentement demande une approche spécifique et de la persévérance. Concrètement, le taux d'acceptation des études dépend de la

nature de l'étude et de la condition du bébé, pouvant aller de 10% à 60%[16].

L'étude de produits thérapeutiques chez le nouveau-né met le chercheur face à diverses contraintes techniques. Par exemple, selon l'agence européenne du médicament, le volume de sang prélevé dans le cadre d'un essai clinique ne devrait pas dépasser 3% du volume total de sang du sujet sur une période de 4 semaines. Or, un nouveau-né prématuré de 1000g de poids corporel a un volume sanguin total estimé à 80 mL, ce qui signifie que seuls 2.4 mL de sang pourraient lui être prélevés chaque mois[16,17].

D'un point de vue pratique, les soins intensifs de pédiatrie pourraient constituer un environnement idéal pour la conduite d'essais cliniques. Cette unité offre en routine une surveillance continue des constantes physiologiques et un accès facilité à de nombreux tests de laboratoires et analyses par imagerie médicale. Dans la réalité, la forte intensité clinique présente dans les USIP, notamment due à la menace constante d'une dégradation de l'état clinique conduisant au décès ou à l'invalidité, laisse peu de place pour la recherche[18].

La pédiatrie est un petit segment de marché et le développement complexe de médicaments dans ce domaine ne laisse présager qu'un faible retour sur investissement pour l'industrie[19].

#### 1.1.2.3 Importance de la recherche clinique en pédiatrie

Malgré les contraintes, le besoin d'inclure les enfants dans les études cliniques des industriels est aujourd'hui une évidence. Cette population, comme toute autre, doit avoir accès à des médicaments qui ont été testés correctement.

L'enfant n'est pas un adulte en miniature. La population pédiatrique est très hétérogène, allant du nouveau-né prématuré à l'adolescent, avec des poids de moins de 400 g à plus de 100 Kg. La présentation des maladies chez l'enfant peut être différente de chez l'adulte et certaines maladies sont même spécifiques aux enfants, voir à certains groupes d'âge chez l'enfant. Les enfants présentent des caractéristiques physiologiques, développementales, psychologiques et pharmacologiques différentes des adultes et celles-ci sont en constante évolution[20].

Le développement durant l'enfance et l'adolescence influence l'ensemble des étapes de la pharmacocinétique des médicaments (figure 2).

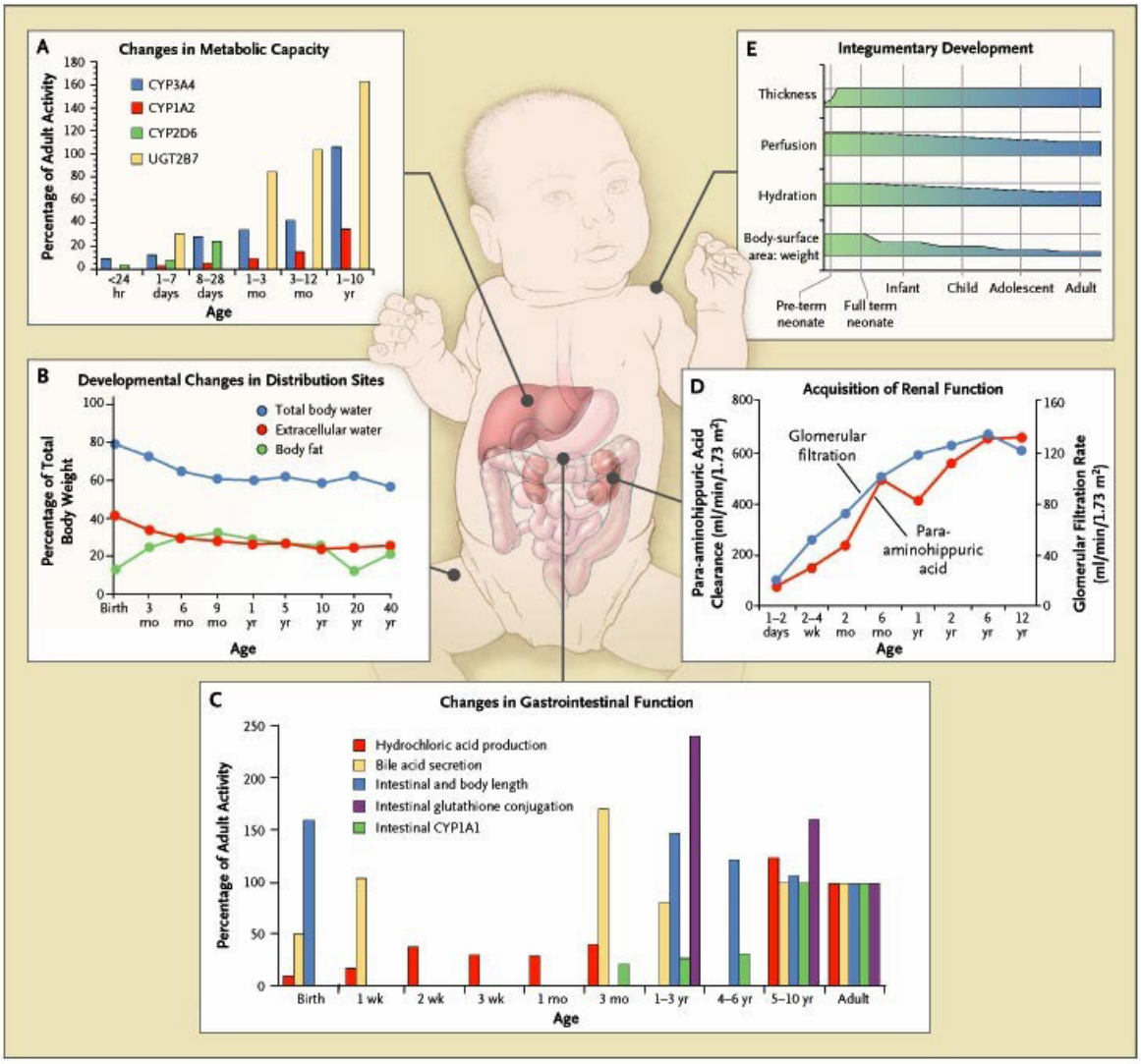



**Figure 2: Modifications du développement des facteurs physiologiques qui influencent la pharmacocinétique des médicaments chez les nourrissons, les enfants et les adolescents. Reproduit depuis Kearns GL, Abdel-Rahman SM, Alander SW, et al. Developmental Pharmacology — Drug Disposition, Action, and Therapy in Infants and Children. *N Engl J Med* 2003; 349: 11571167. Copyright Massachusetts Medical Society.**

Par exemple, l'absorption de certains médicaments est dépendante du pH gastrique qui évolue selon les âges. La diminution de la proportion d'eau dans le corps des enfants aura une influence sur la distribution des médicaments hydrophiles et hydrophobes[21]. L'activité des principales enzymes hépatiques responsables du métabolisme de nombreux agents exogènes est, dans l'ensemble, progressive jusqu'à l'âge de 3 ans, puis surpasse même l'activité présente à l'âge adulte[21,22]. L'élimination des médicaments et de leurs métabolites via la filtration glomérulaire est très limitée à la naissance et augmente jusqu'à l'âge de 6 ans[21].

Ainsi, si l'on administre un médicament à un enfant en extrapolant la dose depuis la posologie de l'adulte, on l'expose à un surdosage ou un sous-dosage, et ce même si la dose a été adaptée au poids de l'enfant.

#### 1.1.2.3.1 Particularités pharmacocinétiques en néonatologie

Le profil pharmacocinétique (ADME : absorption, distribution, métabolisme, élimination) d'un médicament chez le nouveau-né est encore plus particulier en raison du stade de maturité des organes qui en sont responsables. Celui-ci va dépendre notamment de l'âge gestationnel des enfants, rendant la population néonatale elle-même hétérogène.

L'absorption de certains produits thérapeutiques est réduite chez le nouveau-né pour diverses raisons telles qu'un pH gastrique plus élevé dans les premières semaines de vie ou une mobilité intestinale moindre par rapport à l'adulte[23].

La proportion d'eau contenue dans le corps est élevée chez le nouveau-né et encore supérieure chez le prématuré. La répartition de l'eau corporelle entre compartiments extracellulaire et intracellulaire passe de 2.4:1 durant la prématurité à un facteur 1:1.4 à 1 an et 1:2 chez l'adulte[23]. Comme mentionné plus haut, cette proportion aura une influence sur la distribution des médicaments.

La métabolisation hépatique durant la période néonatale repose d'abord sur des enzymes présentes pendant la vie fœtale qui perdent rapidement leur fonction au cours des premières semaines postnatales et sont progressivement remplacées par les enzymes dominantes chez l'enfant et l'adulte[22].

En outre, tout nouveau-né à la naissance est doté d'une fonction rénale abaissée par rapport à celle de l'enfant plus âgé, ce qui se traduit par une élimination rénale plus lente des médicaments. Seuls 2.5% à 4% du sang éjecté par le cœur passe par les néphrons à la naissance (contre 20% à 25% chez l'adulte) et cette proportion augmente progressivement durant les premières semaines de vie pour atteindre 15% à 18% vers la sixième semaine[24]. Ce phénomène est encore plus marqué chez les prématurés car la néphrogénèse, qui normalement se poursuit intra-utéro jusqu'à la 34$^{e}$ voire la 36$^{e}$ semaine de gestation, est interrompue[24]. Les grands prématurés naissent donc et grandissent avec un nombre inférieur de néphrons.

En pratique, il est difficile de prévoir l'effet d''un médicament chez les enfants prématurés et chez les nouveau-nés. La variabilité interindividuelle est importante. La maturation des systèmes hépatiques et rénaux se faisant progressivement, une adaptation posologique est nécessaire en fonction de l'âge gestationnel et de l'âge post-natal. La posologie de certaines molécules telles que la gentamicine, qui ont fait l'objet d'études pharmacocinétiques chez le nouveau-né, atteste de la complexité de la prescription chez le nouveau-né (Tableau 1).

**Tableau 1: posologie de la gentamicine chez le nouveau-né[25]. APM = âge post-menstruel, APN = âge post natal.**

| APM (semaines) | APN (jours) | Dose (mg/kg) | Intervalle (heures) |
|---|---|---|---|
| ≤29* | 0 à 7<br>8 à 28<br>≥29 | 5<br>4<br>4 | 48<br>36<br>24 |
| 30 to 34 | 0 à 7<br>≥8 | 4.5<br>4 | 36<br>24 |
| ≥35 | Tous | 4 | 24 |

Une extrapolation des données pharmacocinétiques et pharmacodynamiques de l'adulte ou l'enfant plus âgé au nouveau-né n'est de fait pas possible. Qui plus est, nombre de pathologies sont particulières au nouveau-né et les traitements ne peuvent pas être testés sur d'autres populations.

Finalement, des formulations spécifiques au nouveau-né sont nécessaires afin de réduire les risques liés à l'utilisation de médicaments destinés aux adultes[26]. Par exemple, une étude a relevé que pour près d'un tiers des médicaments injectables prescrits dans une unité pédiatrique, la dose représentait moins d'un dixième du contenu de la fiole[27]. Les excipients sont omniprésents dans les préparations pharmaceutiques et sont essentiels pour la formulation et le maintien de la qualité de ces produits. Certains excipients sont tolérés à une dose définie chez l'adulte mais toxiques chez l'enfant. C'est le cas de l'alcool benzylique qui est utilisé comme conservateur dans la formulation de préparations injectables pour l'adulte mais qui, chez le nouveau-né, s'accumule et a été associé à des acidoses métaboliques, des crises convulsives et des décès[28–30]. Le propylèneglycol utilisé comme solvant a été associé à des dépressions du système nerveux central, des acidoses lactiques, des crises convulsives et des arrêts respiratoires[28,30].

#### 1.1.2.3.2 Particularités pharmacocinétiques en USIP

Les particularités pharmacocinétiques des soins intensifs pédiatriques sont liées aux états critiques et aux pathologies qui touchent les patient.e.s ainsi qu'à leur prise en charge.

L'absorption entérale ou par voie intramusculaire d'un médicament est par exemple imprédictible en cas d'hypoperfusion ou d'hypotension sévère. Ces voies d'administration doivent alors être évitées[11].

Les soins intensifs pédiatriques accueillent parfois des patient.e.s présentant une insuffisance hépatique sévère, accompagnée de cirrhose hépatique et d'ascite. La pharmacocinétique des médicaments est très complexe chez ce type de patient, car les diverses enzymes hépatiques sont affectées différemment par la cirrhose rendant le métabolisme imprévisible. De plus, l'ascite engendre une augmentation du liquide extravasculaire, ce qui augmente le volume de distribution des molécules hydrophiles (3$^{e}$ secteur)[31].

L'insuffisance rénale aigüe est également courante (en partie iatrogène), réduisant l'élimination de nombreux médicaments.

Le sepsis influence des facteurs physiologiques et les fonctions de certains organes. Il affecte ainsi toutes les étapes de la pharmacocinétique des médicaments et ce même en l'absence de défaillance d'organe. La pharmacocinétique des médicaments peut être modifiée de manière variable selon certains facteurs (infectieux, interindividuels, pharmacologiques) et au cours du temps[32].

Ces pathologies ne sont que des exemples parmi de nombreux autres états cliniques qui peuvent avoir une influence sur le devenir du médicament dans l'organisme des patient.e.s hospitalisés aux soins intensifs. Il n'est pas rare que ces derniers cumulent plusieurs de ces pathologies.

Lors d'importantes défaillances d'organes, les intensivistes ont recours à des dispositifs invasifs tels que l'oxygénation par membrane extracorporelle (ECMO) ou la dialyse. Alors qu'il est évident que cette dernière joue un rôle essentiel sur l'élimination des médicaments vu qu'elle remplace l'élimination rénale physiologique, l'influence de l'ECMO est insidieuse. L'ECMO peut altérer la pharmacocinétique de nombreux médicaments. Les circuits de l'ECMO et la membrane de l'oxygénateur viennent accroitre le volume extracellulaire existant. Cela entraine une augmentation du volume de distribution des médicaments. Par ailleurs, nombre de molécules lipophiles s'adsorbe à la surface des circuits et de la membrane. Une augmentation des doses est alors nécessaire jusqu'à saturation du système[33].

Finalement, les nombreux médicaments qui doivent être administrés, essentiellement par voie IV avec un volume et un nombre de voies limités, engendrent des risques d'incompatibilités physico-chimiques. Celles-ci peuvent avoir comme conséquences une perte d'efficacité, la formation de dérivés toxiques et la survenue d'embolies[34,35].

Même si elles sont plus rares, ces problématiques liées principalement aux soins intensifs pédiatriques s'appliquent aussi à des patient.e.s de néonatologie et s'ajoutent alors aux particularités discutées dans la section précédente.

#### 1.1.2.4 Situation actuelle

##### 1.1.2.4.1 Incitations et obligations gouvernementales à la recherche clinique

Diverses instances politiques ont émis des textes de lois et des recommandations afin de promouvoir l'inclusion de tous les groupes d'âge dans les études cliniques conduites par les compagnies pharmaceutiques lors du développement des médicaments. Les premières furent les réglementations de la Food and Drug Administration (FDA) américaine qui exigea en 1979 qu'une section sur l'utilisation en pédiatrie soit incluse dans la monographie de tous les médicaments pouvant être utilisés en pédiatrie et basée sur des études contrôlées adéquates.

L'autorité suisse en matière de produits thérapeutiques (Swissmedic) a émis en 2002 des mesures visant à renforcer la recherche chez l'enfant. Ainsi, lors de la vérification de l'information sur le médicament, la présence d'information concernant la posologie chez l'enfant ou l'adolescent doit être vérifiée et, le cas échéant, complétée. D'autre part, la protection des

données d'application peut être prolongée de 5 ans pour les nouveaux développements destinés aux enfants (nouvelle forme galénique, nouveau dosage), s'ils apportent une amélioration thérapeutique déterminante[36]. Au niveau européen, une loi combinant des obligations et des incitations à conduire des études sur la population pédiatrique est entrée en vigueur en 2007, et a été reprise et intégrée dans la mise à jour de la loi fédérale suisse sur les médicaments et les dispositifs médicaux (Loi sur les produits thérapeutiques, LPTh) de 2016[37]. Depuis lors, toute demande d'AMM émise à l'agence européenne doit être accompagnée des « résultats de toutes les études effectuées et les détails de toutes les données collectées conformément à un plan d'investigation pédiatrique approuvé »[38]. Un plan d'investigation pédiatrique (PIP) est un « programme de recherche et de développement visant à garantir que sont collectées les données nécessaires pour déterminer les conditions dans lesquelles un médicament peut être autorisé pour le traitement de la population pédiatrique »[38]. Ce plan « précise le calendrier envisagé et les mesures prévues pour évaluer la qualité, la sécurité et l'efficacité du médicament **dans tous les sous-ensembles de la population pédiatrique** susceptibles d'être concernés. En outre, il décrit toute mesure qui sera éventuellement prise pour **adapter la formulation du médicament** de façon à rendre son utilisation plus acceptable, plus facile, plus sûre ou plus efficace pour différents sous-ensembles de la population pédiatrique »[38]. La loi européenne de 2007 a également introduit le concept d'autorisation de mise sur le marché en vue d'un usage pédiatrique (PUMA). Il concerne des médicaments déjà enregistrés pour l'adulte et qui ne sont plus protégés par un brevet. Pour obtenir une telle autorisation, le demandeur doit valider et compléter un PIP. Il obtient alors un brevet de 10 ans sur l'utilisation de la molécule en pédiatrie.

La figure 3 rassemble quelques étapes clés de l'évolution des réglementations aux Etats-Unis et en Europe.

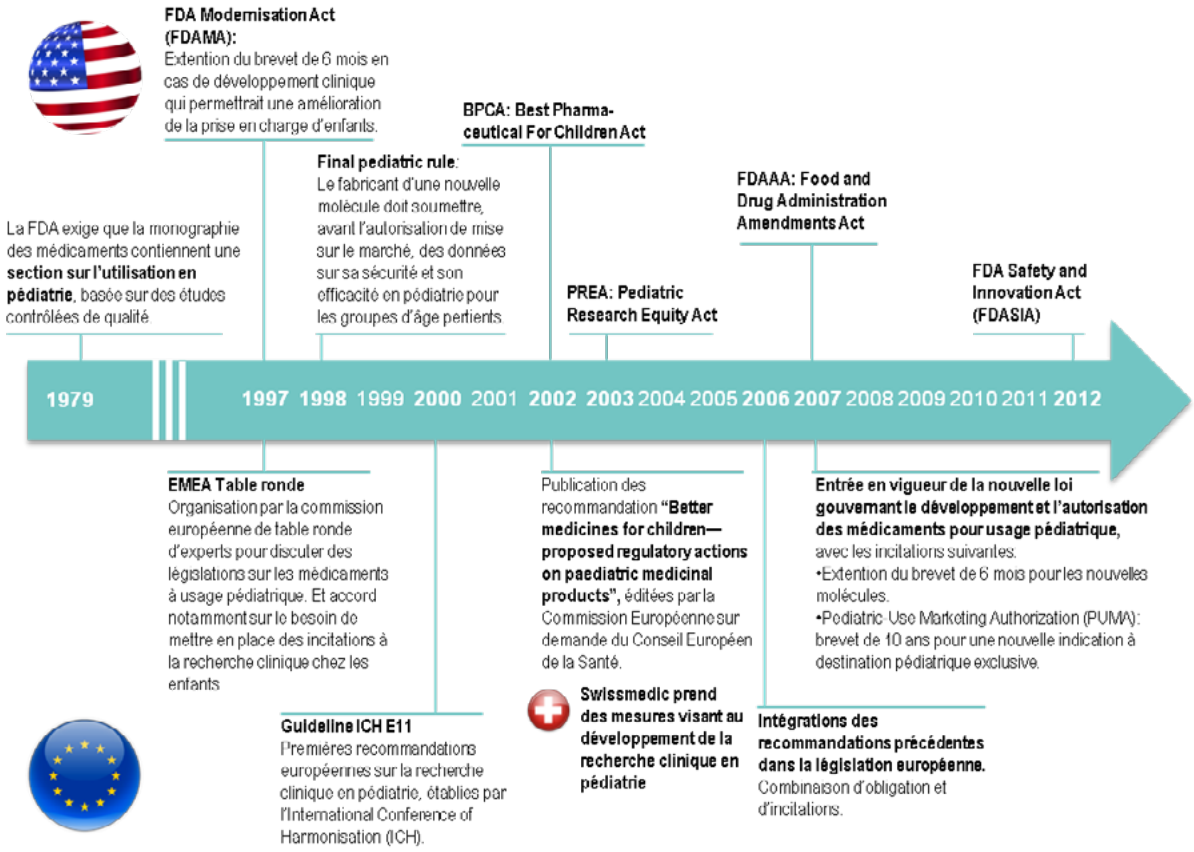



**Figure 3: Evolution des régulations concernant les médicaments à usage pédiatrique aux Etats-Unis et en Europe[20,36,39] (FDAMA[40], BPCA[41], PREA[42], FDAAA[43], FDASIA[44], ICH E11[45], Better medicines for children[46], European Regulation 1901/2006[38], PUMA[47]).**

Grâce aux démarches entreprises par les autorités européennes, l'agence européenne du médicament a autorisé 260 nouveaux médicaments pour les enfants sur le marché entre 2007 et 2016. Le nombre de PIP accepté a dépassé le millier en 2017. Il a été démontré que les systèmes juridiques dotés d'une législation spécifique à la pédiatrie ont un nombre significativement plus élevé de nouveaux médicaments pédiatriques que ceux qui n'en ont pas[48]. Cependant, la commission européenne a également constaté que durant les 10 ans qui ont suivi l'introduction de la loi de 2007, seuls 3 PUMA ont été octroyés. Les 10 ans de brevets accordés lors de PUMA n'ont pas convaincu les industriels qui redoutent que, malgré le brevet, les génériques présents sur le marché pour la population adulte soient utilisés chez l'enfant. Un autre constat est que les demandes de PIP concernent des domaines médicaux qui reflètent les besoins de la population adulte. La loi de 2007 n'a donc eu que peu d'impact sur le développement de médicaments à visée uniquement pédiatriques[49].

Un plan d'action européen est désormais en place et axé notamment sur l'identification des besoins en pédiatrie et le respect des délais de complétion des PIP[50].

En Suisse, afin de ne pas attendre l'arrivée de nouveaux enregistrements de médicaments à visée pédiatrique pour sécuriser la pharmacothérapie de l'enfant, la Confédération a financé le projet SwissPedDose. Ce dernier est un registre national des recommandations de dosages de médicaments utilisés en pédiatrie à disposition des professionnels de santé. Il a été développé

et est mis à jour par l'association SwissPedDose qui regroupe les huit cliniques suisses pédiatriques, l'association suisse de pédiatrie (SSP) et l'association suisse des pharmacien.nes de l'administration et des hôpitaux (GSASA). En septembre 2021, ce registre rassemblait déjà les dosages de 128 principes actifs[51,52]. Il donne ainsi un meilleur cadre à l'utilisation *off label* des médicaments.

#### 1.1.2.4.2 Les prescriptions *off label* toujours courantes en pédiatrie

L'***off label use*** est défini comme une « utilisation d'un médicament prêt à l'emploi autorisé en Suisse ou dans un pays ayant institué un contrôle des médicaments équivalent et qui s'écarte de l'utilisation reconnue par ladite autorité telle que figurant sur la notice. Cela concerne les indications, les possibilités d'emploi, la posologie, le mode d'emploi ou l'application à des groupes de patient.e.s déterminés »[53].

Le terme ***unlicensed use*** était communément utilisé pour parler de médicaments qui sont importés et utilisés dans un pays où sa mise sur le marché n'a pas été autorisée[54]***.*** Il inclut parfois les nombreux médicaments qui sont fabriqués par les pharmacies d'hôpitaux et qui consistent en majorité en des formes orales[55]. A ce jour, si un médicament est importé d'un pays doté d'un contrôle des médicaments équivalent à celui pratiqué en Suisse, il fait l'objet d'une prescription standard[53]. L'importation et l'utilisation de médicaments d'un pays sans système de contrôle équivalent est illégale sans autorisation de Swissmedic[56].

En 2006 en Suisse, il a été mesuré que 25% des prescriptions en pédiatrie concernaient des médicaments en *off label use* et 24% en *unlicensed use*[57].

Entre 2007 et 2015, 2.3% des PIP couvraient la néonatologie et les soins intensifs pédiatriques[48]. Même si les études récentes sur la prévalence des prescriptions *off label* dans les USIP et USIN suisses manquent, il est attendu que les données de 2006 n'aient que peu évolué, comme c'est le cas dans d'autres pays[58–60].

Le taux de prescription *off label* est particulièrement élevé en néonatalogie, représentant 50% à 79% de l'ensemble des prescriptions[61–64]. Durant leur séjour à l'hôpital, 95% des nouveau-nés hospitalisés et 100% des grands prématurés sont traités par au moins un médicament *off label* ou *unlicensed*[63]. Les déviations entre les recommandations de l'information professionnelle et l'utilisation réelle dans des unités de soins intensifs de pédiatrie et de néonatalogie surviennent à toutes les étapes du flux du médicament, de la prescription à l'administration. Seules 32% et 14% des prescriptions correspondent aux directives du fabricant en ce qui concerne, respectivement, l'âge du patient et la dose. Ces directives sont suivies par seulement 6% des administrations au regard du débit de perfusion et de la concentration de dilution[65]. Les médicaments les plus concernés sont ceux des classes ATC A (système digestif et métabolisme, ex : oméprazole), B (sang et organes hématopoïétiques, ex : héparine) et C (système cardio-vasculaire, ex : captopril.

Alors que l'utilisation *off label* des médicaments permet de donner davantage d'options de traitement aux professionnels de santé, aux patient.e.s et aux familles, et de mettre à disposi-

tion des médicaments utiles à un stade plus précoce de la recherche, elle engendre certains risques[66].

### *Impact sur la santé des patient.e.s*

L'utilisation *off label* expose les patient.e.s aux conséquences d'un manque d'information sur les bons dosages et donc à un risque supérieur d'effets indésirables pouvant mettre la vie en danger, à des médicaments potentiellement inefficaces, à des préparations magistrales dont la stabilité n'est pas connue et à l'administration d'excipients qui peuvent être dangereux pour le nouveau-né[64].

Les patient.e.s des unités de soins intensifs néonatales sont souvent traités avec des médicaments à hauts risques qui peuvent infliger des dommages sévères à l'enfant s'ils sont utilisés de manière incorrecte. Plus de 90% des nouveau-nés hospitalisés sont exposés à des excipients nocifs[62].

Etant donné que les médicaments indiqués uniquement chez les adultes mais utilisés chez le nouveau-né n'ont, par définition, pas été développés pour ce groupe d'âge, il n'est pas rare qu'ils contiennent des excipients tolérés chez l'adulte mais toxiques chez le nouveau-né. La toxicité d'un excipient chez le nouveau-né n'est pas toujours connue vu que nombre de médicaments n'ont pas été étudiés dans cette classe d'âge.

### *Impact sur la continuité des soins*

Outre les problèmes importants induits pour la sécurité de la pharmacothérapie à l'hôpital, ces pratiques entravent la continuité des soins entre l'hôpital et le domicile. A la sortie de l'hôpital, la fabrication et l'importation de médicaments de l'étranger par les pharmacies de ville peut engendrer un certain délai durant lequel le patient n'est plus traité[67].

### *Aspects légaux*

Lors d'utilisation *off label* d'un médicament, « la responsabilité incombe uniquement au médecin prescripteur, ainsi qu'au pharmacien qui délivre le médicament sur la base de la prescription ou qui, le cas échéant, fabrique des médicaments selon une formule magistrale, officinale, ou propre à son établissement. […] Lorsqu'il utilise un médicament sans autorisation officielle, le médecin doit être en mesure de prouver qu'il a rempli son devoir de diligence. Ainsi, il doit notamment être à même de prouver qu'il a suffisamment informé le patient concerné, et d'expliquer de manière plausible pourquoi – compte tenu des règles reconnues des sciences médicales – il a utilisé exceptionnellement un médicament sans autorisation officielle. Cette « obligation de légitimation » est d'autant plus importante lorsque le médicament concerné ou l'utilisation envisagée du médicament sont peu connus sur le plan scientifique»[54].

Au vu du grand nombre de prescriptions *off label* en pédiatrie, il apparaît difficile d'obtenir un consentement éclairé des parents pour chaque prescription effectuée. De plus, le médecin se

trouve alors dans un climat d'insécurité où chacune de ses décisions thérapeutiques doit être justifiable sur des bases solides, qui n'existent pas toujours.

Devant cette problématique, l'académie suisse des sciences médicales (ASSM) a émis des directives médico-éthiques en 2014[68]. Elles spécifient que :

- les pédiatres sont obligés d'utiliser des médicaments *off label* ;
- la limite à laquelle le devoir de diligence du prescripteur prend tout son sens devrait se trouver entre la thérapie standard et la thérapie expérimentale et non entre la thérapie selon les modalités d'un médicament enregistré et la thérapie *off label* ;
- l'information aux patient.e.s, ou aux parents du patient, devrait être exigée pour des traitements *off label* seulement s'ils entrent dans le cadre d'une thérapie expérimentale.

Ces directives représentent une avancée non négligeable dans la pratique clinique du fait qu'elles donnent un cadre à des pratiques non autorisées mais déjà omniprésentes.

En 2016, l'association des pharmacien.nes cantonaux suisses a mis à jour ses recommandations de 2006 sur l'utilisation *off label* des médicaments. Elle distingue les prescriptions *off label* simples, basées « sur des recommandations des associations professionnelles ou sur des articles scientifiques ayant paru dans des journaux médicaux notoirement reconnus et mettant en évidence une utilité manifeste et démontrée de l'usage retenu », des utilisations *off label* dans le cadre d'essais cliniques ou thérapeutiques. Les essais thérapeutiques sont considérés lorsque la base de preuves est très fragile. Dans de tels cas, le texte renvoie aux directives de l'ASSM. Cependant, il est également noté que « moins la prescription *off label* repose sur des preuves solides de la littérature, plus le médecin engage sa responsabilité », ce qui amène une zone d'ambiguïté. Malgré la distinction entre *off label* simple et *off label* dans le cadre d'essai thérapeutique, l'information au patient doit être fournie dans les deux cas. Cela signifie que dans une USIP, un prescripteur doit informer les parents d'un patient lorsqu'il prescrit un traitement *off label*, même s'il s'agit d'un médicament de base de l'arsenal thérapeutique, utilisé dans toutes les USIPs en Suisse. Le recours à un stupéfiant en utilisation *off label* devrait également faire l'objet d'une annonce aux autorités cantonales[53]. Ces considérations ne sont pourtant pas appliquées dans la pratique en raison des grandes difficultés qu'elles engendrent et font l'objet d'importantes divergences entre les différentes législations et même au sein des différentes sociétés savantes de pédiatrie[66].

#### 1.1.2.5 Les erreurs médicamenteuses en pédiatrie

La pharmacothérapie est donc complexe en pédiatrie et en particulier dans les USIN et USIP. Cette complexité se reflète dans la prévalence des erreurs médicamenteuses.

Les erreurs médicamenteuses (EM) et les événements indésirables médicamenteux (EIM) sont plus fréquents chez les enfants que chez les adultes, et sont plus courants dans les USIN et USIP que dans les autres unités pédiatriques[69–71]. Le taux médian d'EM serait de 14.6% des prescriptions dans des USIP[71]. Des taux variables, allant de 5.5% à près de 80% des ordres

médicaux ont été documentés en néonatologie[71].

Outre la complexité de la pharmacothérapie expliquée précédemment, la forte incidence des erreurs médicamenteuses dans les PICU est notamment due à la polymédication (≥ 5 médicaments) et les transferts depuis et vers les autres unités pédiatriques. Ce dernier facteur serait lié à un manque de communication entre professionnels de santé lors du passage d'un patient de l'USIP à une autre unité[72].

Selon différentes études, les erreurs dans les USIN et USIP sont le plus souvent commises au stade de la prescription et de l'administration, même si en pédiatrie, comme dans la population générale, le nombre et donc la proportion d'erreurs de prescription dépend de l'utilisation, ou non, de la prescription informatisée[70,71,73–76]. Les erreurs les plus fréquentes en néonatalogie et aux soins intensifs de pédiatrie sont les erreurs de dose et les anti-infectieux constituent la classe de médicaments la plus fréquemment associée à des erreurs [69,71,77].

La pédiatrie, et en particulier les soins intensifs de pédiatrie et de néonatologie, sont donc des domaines médicaux où les connaissances sur les médicaments manquent. Ces lacunes exposent les enfants à des risques accrus d'EIM, en partie dus à des erreurs médicamenteuses.

## 1.2 Vers une pharmacothérapie optimale aux soins intensifs de pédiatrie et néonatologie

Il apparaît essentiel de déployer des ressources et stratégies pour sécuriser et optimiser l'utilisation des médicaments dans les USIP et USIN. Cette amélioration doit passer par l'accroissement des connaissances sur les médicaments et une sécurisation de l'utilisation des médicaments sur le terrain, notamment en prévenant au mieux les erreurs médicamenteuses.

L'optimisation de la pharmacothérapie doit s'inscrire dans le cadre de la médecine basée sur les preuves, à savoir l'*Evidence-Based Medicine*.

*L'Evidence-Based Medicine* (EBM) est l'utilisation consciencieuse, explicite et judicieuse des meilleures preuves actuelles dans la prise de décisions concernant les soins de chaque patient[78]. La pratique de l'EBM repose sur deux principes : le premier est la hiérarchisation de l'évidence dans la prise de décisions cliniques. Le second est que l'évidence seule ne suffit pas pour prendre une décision clinique mais qu'elle doit être accompagnée d'une réflexion sur la balance bénéfices-risques des différentes options, de leurs coûts et des attentes et valeurs du patient[79].

L'optimisation de la pharmacothérapie selon les principes de l'EBM doit non seulement être axée sur l'accroissement des connaissances sur les médicaments, mais également sur l'implémentation de ces connaissances et la compréhension des besoins du terrain.

Ensemble, ces démarches forment un cycle d'amélioration continue du système de santé (Figure 4).

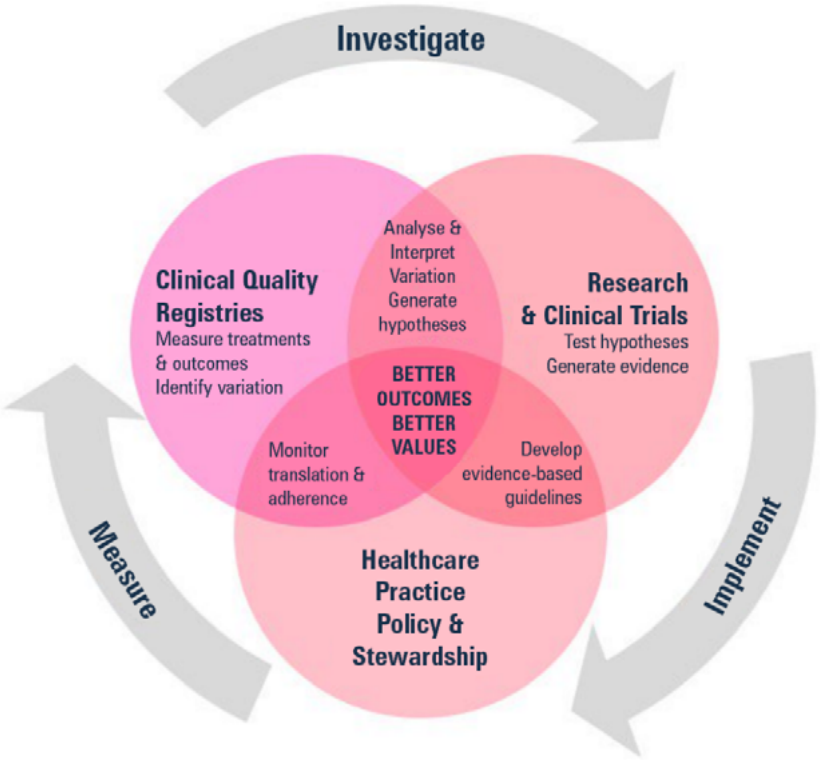



**Figure 4: Cycle d'amélioration continue du système de santé. Reproduit de : Australian Clinical Trials Alliance. Economic evaluation of investigator-initiated clinical trials conducted by networks. Sydney: ACSQHC; 2017[80].**

Ce cycle peut s'appliquer à tout type de recherche et à toutes les échelles du système de santé, d'une unité de soins jusqu'à un réseau international de soins. Le nombre très limité de patient.e.s dans une USIP ne permet souvent pas d'accumuler suffisamment d'informations pour conduire des études de qualité sur des sujets spécifiques. Ce constat prône la mise en réseau des USIP et USIN au niveau régional, national, voir international, pour conduire les études cliniques, appliquer les connaissances obtenues, mesurer l'adhésion et l'impact des nouvelles connaissances dans la pratique et imaginer de nouvelles stratégies[80,81]. Ce modèle de recherche permet non seulement de dynamiser la recherche dans des domaines où elle est freinée mais également de centrer les investigations sur des besoins concrets des USIP[81]. Certains auteurs prônent même la mise en place de la recherche comme soins de routine aux USIP, sur le modèle de la recherche en oncologie pédiatrique[18]. Alors que ce dernier modèle nécessite une remodélisation des pratiques des USIP à large échelle, le modèle du réseau est déjà bien présent (dans une certaine mesure) dans les pays à haut revenu.

La partie implémentation de ce cycle fait l'objet d'un domaine de recherche appelé recherche translationnelle ou sciences de l'implémentation. Celles-ci se définissent comme « l'étude des méthodes pour promouvoir l'intégration des résultats de la recherche et des preuves dans la politique et la pratique des soins de santé »[82,83]. Les sciences de l'implémentation sont en forte expansion afin de réduire le fossé qui sépare les découvertes scientifiques fondamentales de leur utilisation dans des contextes réels[84]. En 2019, un rapport de l'Office fédéral de la Santé Publique (OFSP) sur l'amélioration de la qualité et de la sécurité de soins en Suisse appelait à investir dans les sciences de l'implémentation[85]. La recherche translationnelle est parfois

restreinte dans ses définitions à la jonction entre recherche fondamentale et clinique (bench to bedside) mais elle comprend en réalité un ensemble d'étapes et d'interfaces depuis le développement de connaissances en biologie fondamentale et jusqu'aux interventions qui améliorent la santé de la population[86,87]. Il existe des interfaces entre toutes les étapes de la recherche et l'implication des patient.e.s est mise en évidence (figure 5).

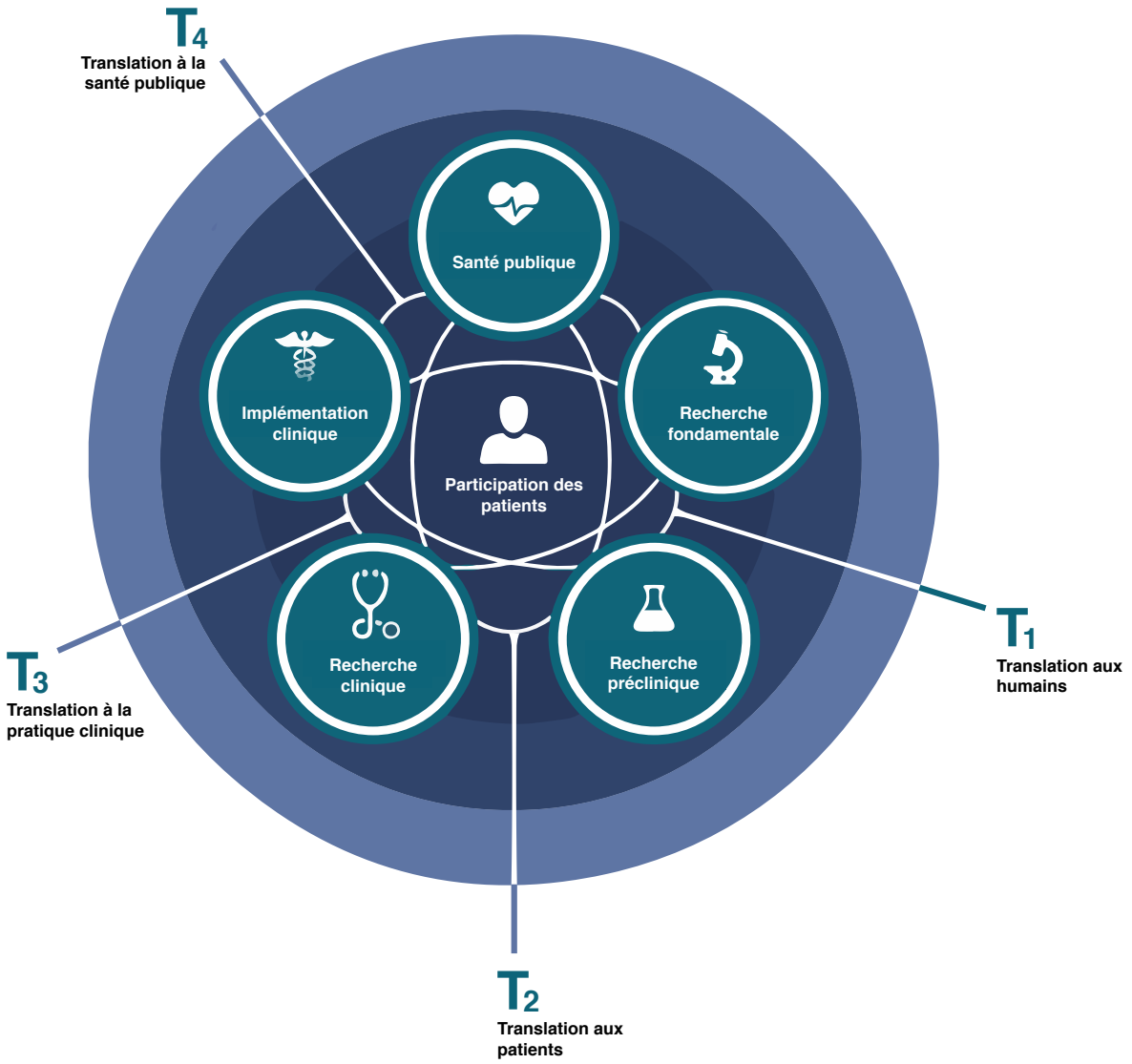



**Figure 5: Champs des sciences de l'implémentation selon le National Center for Advancing Translational Sciences (NCATS). Adapté de [86,87]. T = phase de translation.**

La présente thèse s'intéresse à la translation à la pratique clinique, appliquée à la pédiatrie et en particulier aux USIP et USIN.

### 1.2.1 Vers une réduction des erreurs médicamenteuses

L'optimisation des pratiques passe par la prévention des erreurs médicamenteuses. Les interventions sur les systèmes de santé peuvent agir sur quatre axes : les modalités de dispensation des soins (changements dans la manière, le moment et le lieu où les soins de santé sont

organisés et fournis, et qui fournit les soins de santé), les modalités financières, les modalités réglementaires et les stratégies d'implémentation. Cette dernière catégorie rassemble des interventions visant à provoquer des changements dans les organisations de soins de santé, le comportement des professionnels de la santé ou l'utilisation des services de santé par les bénéficiaires de soins de santé[88].

Selon une revue systématique conduite en 2014, les impacts sur les taux d'erreurs médicamenteuses de six types d'interventions ont été mesurés dans le contexte des soins intensifs pédiatriques (y compris néonatologie). Il s'agissait de la prescription informatisée, des systèmes d'administration de médicaments par voie intraveineuse, des modes d'éducation, des protocoles et guidelines, de l'intégration de pharmacien.nes clinicien.ne.s et de systèmes d'aide à la décision. Ces interventions entraient essentiellement dans la catégorie des stratégies d'implémentation[89]. Selon cette revue, l'utilisation de prescriptions informatisées couplées à un système d'aide à la décision, les modes d'éducation et l'implémentation de systèmes d'administration de médicaments par voies intraveineuse étaient les trois types d'intervention ayant clairement amené à une réduction significative des erreurs médicamenteuses dans les USIP[89]. L'impact de la participation de pharmacien.ne.s clinicien.ne.s sur le terrain montrait également une diminution du taux d'erreur[89–91].

Ces stratégies ont montré un impact sur les erreurs dans certaines études, mais les résultats sont inconsistants entre les différentes publications et aucune n'a démontré d'impact significatif direct sur les événements indésirables médicamenteux. Cela ne signifie pas qu'elles sont inefficaces mais qu'elles sont encore mal étudiées [91]. Par ailleurs, ces interventions peuvent et doivent être cumulées afin de sécuriser toujours plus l'utilisation des médicaments dans les unités de soins.

### 1.2.2 Vers une utilisation optimale des médicaments

Une utilisation optimale des médicaments doit non seulement être efficace et sûre mais elle doit aussi être rationnelle et représenter la meilleure option de traitement dans une situation donnée.

Lorsque plusieurs choix thérapeutiques (ou plusieurs doses, ou plusieurs modalités d'administration, etc.) sont possibles et reconnus dans une situation, choisir l'un plutôt qu'un autre ne constitue pas une erreur. Cependant, l'un est potentiellement meilleur que les autres au regard de la littérature, dans une situation donnée et pour un ou une patient.e donné.e, et constitue le choix optimal.

Dans une telle situation, il est possible que deux professionnels de santé choisissent des options de traitement différentes même si le contexte du patient ou de la patiente est le même. Il apparaît alors une variabilité dans les pratiques, qui pose des problèmes d'équité, de justesse et d'efficience dans le système de santé[92].

Au vu du manque de données sur les médicaments et de leur utilisation *off label* aux soins intensifs de pédiatrie et de néonatalogie, il est probable qu'il existe une grande variabilité des pratiques entre pays, entre hôpitaux, entre prescripteurs au sein d'un même centre, voire de

cas à cas pour un même prescripteur. Aucune étude n'a été identifiée dans la littérature sur la variabilité des pratiques de prescription de manière générale en médecine intensive pédiatrique et néonatale. Cependant, diverses études dans des contextes spécifiques ont fait état de divergences entre centres, voir prescripteurs[81,93–98]. En Suisse, la mortalité et la mortalité sans séquelle à la sortie de l'unité de néonatalogie sont significativement différentes suivant les centres où le nouveau-né est pris en charge et cela peut s'expliquer en partie par des disparités dans les pratiques[99].

Finalement, le fait qu'un médicament ait prouvé son efficacité pour le traitement ou la prévention d'une pathologie ne signifie pas qu'il est utile dans toutes les situations. Toute prescription devrait faire l'objet d'une réflexion consciencieuse sur l'utilité du médicament dans le contexte précis du patient ou de la patiente. En l'absence d'une telle réflexion, le professionnel de santé expose les patient.e.s à plus de risques que de bénéfices. La sur-prescription de médicaments affecte la qualité des soins et les coûts de la santé[100]. Un usage peut également être considéré irrationnel lorsque le coût d'une option thérapeutique n'est pas suffisamment justifié par ses bénéfices.

Diverses stratégies et interventions ont été développées pour guider le professionnel de santé, le ou la patient.e et/ou son entourage vers une option thérapeutique optimale. Cette thèse sera ciblée sur les recommandations de bonnes pratiques cliniques.

## 1.3 Recommandations de bonnes pratiques cliniques

### 1.3.1 Définition et but

Selon la Haute Autorité de Santé française, les recommandations de bonnes pratiques cliniques (RBPC), communément appelées par leur dénomination anglaise *guidelines*, sont des « propositions développées méthodiquement pour aider le praticien et le patient à rechercher les soins les plus appropriés dans des circonstances cliniques données ». En d'autres termes, les RBPC doivent « informer les patient.e.s et usagers du système de santé sur l'état de l'art et les données acquises de la science afin d'améliorer la prise en charge et la qualité des soins »[101,102].

Chaque jour, les clinicien.ne.s doivent prendre de nombreuses décisions thérapeutiques. Chacune d'entre elles devrait faire l'objet d'une analyse consciencieuse des avantages, risques, dommages, fardeaux et coûts auxquels chaque alternative est liée afin de proposer et instaurer l'option thérapeutique qui servirait le mieux le ou la patient.e[79]. La littérature est vaste et rassemble des études aux méthodologies diverses, possédant chacune des forces et des limitations. Son interprétation et sa transposition vers un contexte clinique nécessite une analyse longue et détaillée et des compétences spécifiques qui peuvent représenter un frein à l'EBM[103,104].

Dans le développement de RBPC, un groupe d'experts effectue cette analyse, généralement au travers d'une revue systématique des données, pour une situation donnée et la traduit en une proposition d'attitude accompagnée d'une classe d'évidence et/ou d'un niveau de recom-

mandation. Les clinicien.ne.s peuvent ainsi grandement bénéficier des RBPC qui leur offrent une synthèse de l'évidence et du niveau de preuve sous-jacent.

Les RBPC peuvent aussi rassurer les clinicien.ne.s sur le bien-fondé d'une pratique, réduire les pratiques obsolètes, inefficaces ou inutiles et soutenir les initiatives d'amélioration de la qualité des soins[105]. Les RBPC peuvent constituer un support pour la formation des clinicien.ne.s en formation et pour leurs encadrant par la synthèse et l'organisation des connaissances qu'elles fournissent.

Les patient.e.s et leurs familles bénéficieraient d'une meilleure qualité des soins, de meilleurs outcomes cliniques, d'une plus grande cohérence dans les soins et de la possibilité de faire des choix plus éclairés, entre autres[105].

Pour les décideurs (gouvernement, sociétés académiques, chefs de services, etc.), les impacts recherchés des recommandations sont, entre autres, la standardisation et la sécurisation des pratiques ainsi que l'incitation à une pratique rationnelle et économique de la médecine[106,107].

Globalement, les RBPC constituent un outil important pour l'optimisation de la pharmacothérapie et une étape clé de la médecine translationnelle, résumant l'état des connaissances acquises par la recherche en des attitudes prêtes à être implémentées en pratique [80]. Depuis de nombreuses années, il a été montré que des soins dirigés par des RBPC permettent une modification des pratiques et de leurs outcomes[108].

### 1.3.2 Classes d'évidence et niveaux de recommandation

Une RBPC inclut généralement une classe d'évidence et un niveau de recommandation. La première renseigne sur la qualité et le design des études sur lesquelles la recommandation est basée. Lorsque la classe d'évidence est élevée, il est peu probable que de nouvelles données viennent modifier la recommandation alors que dans le cas d'une classe faible, cela est très probable.

Le niveau de recommandation est en partie basé sur la classe d'évidence et renseigne sur le rapport avantages/désavantages de la RBPC. Un haut niveau de recommandation signifie que les avantages surpassent fortement les désavantages, ou l'inverse. Ce rapport est balancé lorsqu'une RBPC est dotée d'un faible niveau de recommandation[79]. En pratique, si une RBPC propose un choix thérapeutique plutôt qu'un autre avec un haut niveau de recommandation, le ou la clinicien.ne (et le ou la patient.e ou son entourage) devrait choisir cette intervention, alors que si le niveau de recommandation est faible, les deux options sont raisonnables.

Les classes d'évidence et niveaux de recommandation sont évalués grâce à des systèmes de catégorisation. Ceux-ci sont nombreux et peu uniformes (p. ex. les classes d'évidences et niveaux de recommandation sont respectivement définis par des chiffres romains (I, II, III, IV) et des lettres (A, B, C) et parfois le contraire), mais ils devraient respecter certaines règles[109] :

- Séparer la qualité de l'évidence du niveau de recommandation, car une étude de haut

niveau d'évidence peut ne pas apporter une forte recommandation et de fortes recommandations peuvent émerger d'un faible niveau d'évidence. C'est le cas par exemple d'études observationnelles qui ont montré un lien entre la prise d'aspirine lors de varicelle et la survenue d'un syndrome de Reye.

- Classifier l'opinion d'expert comme un très faible niveau de preuve, avec les rapports de cas et autres observations cliniques non contrôlées.
- Etre simple d'utilisation, que ce soit par rapport au jugement du niveau d'évidence ou de la force des recommandations.
- Etre reconnu par un grand nombre de clinicien.ne.s, sociétés savantes et autres institutions.

Le système du GRADE working group, datant de 2000, se démarque par sa large diffusion. Le groupe GRADE émet des directives précises sur la manière d'évaluer les évidences et les recommandations mais il ne met pas à disposition un outil sous forme de tableau (comme proposé par d'autres systèmes). Il n'y a donc pas réellement un système GRADE mais une multitude de système de gradations basé sur les recommandations de ce groupe. C'est le cas de plus de 100 institutions dont l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), le British Medical Journal, la National Institute for Health and Clinical Evidence (NICE), Uptodate, la Cochrane Collaboration ou encore la Commission Européenne[109,110].

Un autre groupe de référence est le Centre for Evidence Based Medicine (CEBM) de l'université d'Oxford qui établit également un système reconnu[111]. Le système du CEBM permet une évaluation détaillée du niveau d'évidence et propose une déclinaison de l'évaluation en fonction du type de recherche (essai clinique sur un médicament, diagnostic, études économiques, etc.). Il ne sépare pas la qualité de l'évidence et le niveau de recommandation comme préconisé par le groupe GRADE. Au contraire, le niveau de recommandation proposé dépend uniquement de la gradation de l'évidence et ne prend pas en compte l'impact de l'intervention et l'implication de la recommandation dans la pratique. C'est également le cas de la méthode du Scottish Intercollegiate Guidelines Network Grading Review Group (SIGN).

Cooper et al. ont montré que les utilisations du système SIGN et celui du groupe GRADE pour évaluer l'évidence d'une série de recommandations conduisaient à des résultats différents. Au vu de ces différences, le système GRADE semble être le plus adéquat par sa large diffusion et la distinction qu'il permet entre le niveau de l'évidence et celui de la recommandation.

La figure 6 présente un exemple de système de catégorisation, basé sur les recommandations du groupe GRADE et prenant en compte la qualité de l'évidence, la balance bénéfices-risques, les préférences des patient.e.s et les coûts[112].

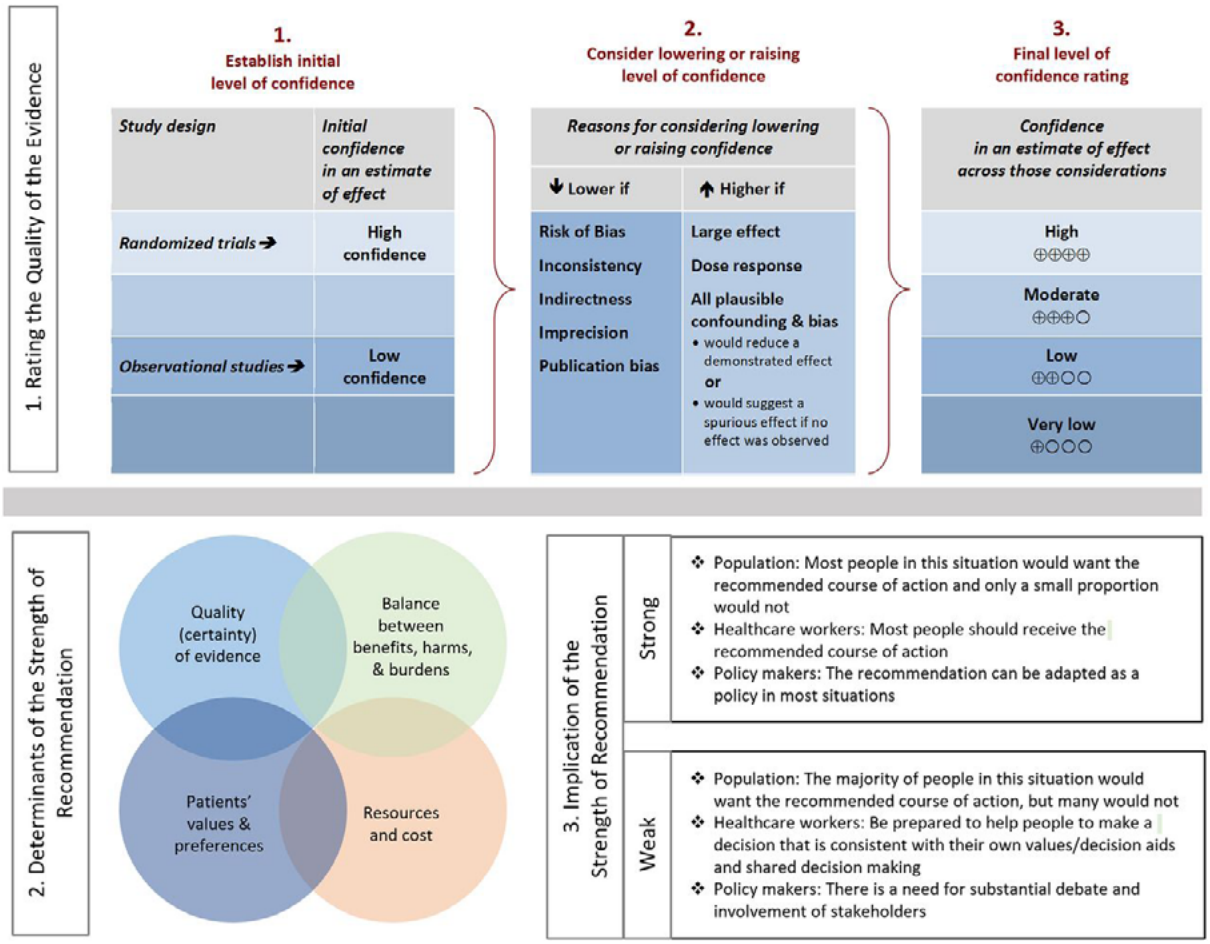



**Figure 6: Système de catégorisation de l'évidence et des recommandations. Reproduit de : Barlam TF, Cosgrove SE, Abbo LM, et al. Implementing an Antibiotic Stewardship Program : Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the Society for Healt**[112]

### 1.3.3 Limitations

Les RBPC se sont ancrées dans les us et coutumes de la médecine à une telle mesure que certains auteurs s'en disent innondés[105]. Une multitude de RBPC sont éditées aux niveaux institutionnel, régional, national et international. Cette profusion de guidelines peut s'expliquer par la nécessité d'avoir des recommandations adaptées au mieux à des contextes régionaux différents mais peut être vue comme contre-productive. Alors que l'essence même des RBPC est de synthétiser l'évidence, le ou la clinicien.ne doit maintenant faire une synthèse des recommandations ou alors décider de considérer une seule source en omettant les informations qu'il aurait pu obtenir d'autres recommandations existantes.

Par ailleurs, une part importante des RBPC est basée sur de faibles niveaux de preuves et ce même avec des niveaux de recommandations élevés et dans des domaines où la recherche est forte[113]. Ce constat ne peut être que grandement accentué dans le contexte des soins intensifs de pédiatrie et de néonatologie. La légitimité de ces nombreuses recommandations, basées sur de faibles classes d'évidence et qui varie selon les régions et au cours du temps, peut alors être mise en doute[113].

Finalement, la mise à jour des guidelines est à la fois un point fort et une limitation des RBP. Les RBPC peuvent jouer le rôle de catalyseur dans la mise en pratique des connaissances obtenues par la recherche. Comme mentionné plus haut, l'un des buts des RBPC est de réduire les pratiques obsolètes. Cependant, le processus structuré de développement des recommandations est long et couteux et leur mise à jour ne peut pas être continue. Ainsi, les RBPC représenteraient pour certains un frein à l'implémentation de nouvelles évidences[114].

### 1.3.4 Adhésion aux RBP

Les effets recherchés des RBPC ne peuvent être atteints que si ces dernières sont appliquées par les professionnels de santé et les patient.e.s. L'introduction réussie d'une guideline passe par trois étapes : le développement, la dissémination et l'implémentation[115,116]. L'adhésion aux RBPC mesure les proportions dans lesquelles les professionnels de santé appliquent des recommandations. Elle se distingue de l'adhésion thérapeutique qui investigue l'acceptation et le suivi des recommandations des clinicien.nes par les patient.e.s.

Un faible taux d'adhésion aux guidelines expose les patient.e.s à des traitements sous-optimaux et les systèmes de santé à des coûts supplémentaires[116,117].

L'adhésion aux RBPC dépend de nombreux facteurs qui peuvent être rassemblés en trois axes : (1) les facteurs liés aux guidelines, (2) les facteurs liés au professionnel de santé (connaissances et attitudes) et (3) les facteurs liés à l'environnement des professionnels de santé[116,118].

Fischer et al. ont conduit une large revue de littérature et ont rassemblé les barrières à l'implémentation des RBPC selon ces trois axes ainsi que des interventions et stratégies permettant de surmonter chacune d'elles (tableau 2)[116].

**Tableau 2: Barrières, interventions et stratégies liées à l'implémentation des recommandations de bonnes pratiques cliniques. Traduit de Fischer et al.**[116]

| Niveau | Barrières | | Interventions | Stratégies |
|---|---|---|---|---|
| **Facteurs personnels** (liés aux connaissances et aux attitudes des médecins) | Connaissances des médecins | Manque de sensibilisation | Dissémination accrue de la recommandation | Stratégies de dissémination<br>• Dissémination standard (par exemple, réception de la recommandation par courrier électronique)<br>• Dissémination de matériel de formation<br>Formation continue<br>Apprentissage actif auprès d'experts : leaders d'opinion<br>Réunions éducatives<br>Feedback individualisé et audit de performance de groupe<br>Cercle de qualité |
| | | | Utilisation des médias pour accroître la sensibilisation | |
| | | | Formation continue | |
| | | Manque de familiarité | Rendre les recommandations disponibles avec des instruments pratiques | |
| | | | Affiches éducatives dans les salles d'examen | |
| | | | Formation continue axée sur les recommandations spécifiques des directives | |
| | Attitudes des médecins | Absence d'accord | Leaders d'opinion | Réunions éducatives<br>Visites de sensibilisation à l'éducation<br>Visites de sensibilisation au marketing<br>Identifier les leaders d'opinion<br>Opportunités/pénalités financières<br>Commandes permanentes |
| | | | Participation des médecins à l'élaboration des recommandations | |
| | | | Approbation de la recommandation par une société spécialisée | |
| | | | Éducation en petits groupes | |
| | | Manque d'efficacité personnelle | Formation continue axée sur les compétences | Diffusion<br>Visites de sensibilisation<br>Audits et retours d'informations (individualisées) |
| | | | Apprentissage interactif / formation en groupe | |
| | | | Audit et retour d'information sur les performances individuelles : retour d'information positif et individualisé pendant la formation et ensuite dans la pratique, assistance en cas de questions. | |
| | | Manque de compétences | Formation continue axée sur les compétences | |
| | | | Audit et retour d'information sur les performances individuelles | |
| | | Absence de culture d'apprentissage | Promouvoir les organisations orientées sur l'apprentissage | |
| | | Manque d'espoir de réussite | Audit et retour d'information sur les performances de la pratique | |
| | | | Citation de publications antérieures ayant réussi à améliorer les résultats grâce à l'implémentation des recommandations. | |
| | | Manque de motivation | Stratégies de motivation qui utilisent l'audit et le feedback | |
| | | | Les leaders d'opinion | |

| Niveau | Barrières | Interventions | Stratégies |
|---|---|---|---|
| **Facteurs liés aux recommandations** | Manque de preuves | Utilisation des méthodes de la médecine fondée sur les preuves | Utilisation de méthodes de l'« evidence based medicine » pour l'élaboration de recommandations<br>Stratégies de communication<br>Visites de prospection marketing<br>Systèmes (informatisés) d'aide à la décision<br>Rappels<br>Projets pilotes |
| | | Évaluation des preuves dans les recommandations | |
| | | Mises à jour régulières | |
| | Plausibilité des recommandations | Versions courtes et conviviales des recommandations | |
| | | Listes de contrôle | |
| | Complexité (trop théorique) | Simplicité | |
| | Mauvaise présentation | Conception et développement de la recommandation | |
| | Accès à la recommandation | Fournir un accès facile aux recommandations | |
| | | Systèmes d'aide à la décision | |
| | Manque d'applicabilité | Utilisation de tablettes, de smartphones et de mobiles pour la fourniture de directives | |
| | Orientation sur les patient.e.s atteints d'une seule entité pathologique | Prise en compte de la comorbidité et de la multimorbidité dans les recommandations | |
| | Exclusion des patient.e.s présentant des entités pathologiques complexes | | |
| | Absence d'objectifs d'intervention clairs | Fixer des objectifs d'intervention clairs | |
| | Possibilité d'essai | Projets pilotes | |
| **Facteurs externes** | Contraintes organisationnelles | Standardisation des processus et des procédures | Amélioration de l'organisation des soins |
| | | Développement de protocoles visant spécifiquement les assistants médicaux | |
| | | L'élaboration des recommandations doit tenir compte du contexte de soins | |
| | | Lien avec la gestion de la qualité | |
| | Manque de ressources (contraintes de temps, lourde charge de travail, facilitation) | Incitations financières/compensation | Ordres permanents |
| | | Prévoir du temps pour la documentation et l'utilisation des recommandations | |
| | | Des rôles clairs | |
| | | Facilitation externe | |
| | Manque de collaboration | Améliorer la collaboration interprofessionnelle avec les autres professionnels de la santé | Adaptation locale<br>Groupes de consensus locaux<br>Incorporation dans les structures établies |
| | Normes sociales et cliniques | Groupes de consensus locaux | |

Les interventions et stratégies visant une amélioration de l'adhésion doivent donc agir sur l'un ou plusieurs de ces trois axes. Au niveau des professionnels de santé, les interventions et stratégies peuvent avoir une influence sur les connaissances et la sensibilité à une problématique, les attitudes (motivation, compétences, niveau d'accord avec les guidelines, attentes, etc.) et/ou sur le comportement (ce qu'ils vont faire, prescrire)[116]. Selon la séquence du changement de comportement, les professionnels de santé doivent en premier lieu être conscients de l'existence d'une guideline et avoir une certaine connaissance de son contenu. Alors, les connaissances influencent les attitudes qui affectent le comportement[116,119]. Même s'il est possible de modifier directement le comportement des clinicien.ne.s, les modifications comportementales basées sur des changements dans les connaissances et les attitudes sont plus durables[116].

Il y a peu de limites au développement de stratégies et d'interventions visant à améliorer l'adhésion à une RBP. Afin d'assurer l'efficacité et l'efficience de ces mesures, il convient d'évaluer précisément les barrières et le contexte de l'unité, du service ou de l'institution dans lequel la RBPC sera implémentée. Le changement de comportement est plus probable lorsque les interventions et stratégies sont sélectionnées et adaptées spécifiquement pour un groupe cible et dans un contexte précis[116,120,121].

D'autres points importants pour le développement d'interventions et de stratégies d'implémentation des guidelines sont que l'impact de plusieurs stratégies combinées (stratégie multimodale) est meilleur que celui d'une stratégie unique et que l'impact des interventions devrait systématiquement être mesuré selon des indicateurs prédéfinis[116,120,121].

Il convient finalement d'assurer que les stratégies soient durables. Le changement sera plus durable si[122] :

- les bénéfices du changement persistent ;
- certaines interventions utilisées pour induire le changement, les procédures établies et les réseaux créés sont maintenus ;
- l'attention portée au problème ayant motivé le changement est stable ou croissante ;
- la stratégie de changement est diffusée de plus en plus largement (autres unités, régions, etc.) ;
- les compétences développées chez certains professionnels durant le changement sont exploitées ;
- les mesures mises en places s'adaptent à des nouvelles données (évidence, changement du contexte) ;
- des fonds sont obtenus pour le maintien des mesures et leur amélioration continue.

Steffen et al. ont évalué les barrières au changement qui sont perçues par des professionnels de santé travaillant dans des USIP. Les participants à cette étude par entretien ont identifié certaines thématiques qu'ils jugeaient spécifiques aux USIP et qui entravaient l'implémentation

du changement des pratiques cliniques (voir figure 7 et 8). L'organisation des soins intensifs pédiatriques en une **large équipe multidisciplinaire**, dont les différents individus et groupes ont des connaissances et expertises différentes, peut freiner le changement. Les soins dans les USIP sont également à hauts risques avec en permanence la **menace d'un impact sur la morbidité ou mortalité.** Cette situation engendre une certaine peur du changement. Les USIP fonctionnent souvent aux limites de leurs capacités (car ces limites influencent l'acceptation de nouveaux patient.e.s) avec un **personnel surchargé et en fréquente rotation**, ce qui réduit encore leur réceptivité au changement. Les intensivistes ont pourtant une forte capacité d'adaptation de par leur fonction qui traite des patient.e.s dont le statut clinique varie rapidement et constamment. Alors que certains des sondés voient cela comme une force face aux changements de pratiques, d'autres disent être constamment à la recherche d'une stabilité qu'ils peuvent trouver dans des prises de décisions simples et qui est mise en péril par ces changements[123]. Les USIN partageraient ces barrières[124].

Des stratégies d'implémentation spécifiques ont également été proposées dans l'étude de Steffen et al. Selon les sondés, les stratégies devraient être adaptées au contexte, développées avec des professionnels du terrain et inclure des référents de chaque discipline pour promouvoir le changement. Diverses stratégies visaient la formation du personnel, le suivi du changement et les retours aux clinicien.ne.s[123].

Les auteurs ont construit un modèle d'implémentation du changement spécifique au PICU, sur la base des retours obtenus. Sur ce modèle, les changements sont généralement initiés selon 3 sources : (1) un individu ou un groupe travaillant dans l'USIP avec un intérêt spécifique, (2) une source externe à l'unité ou (3) un événement ayant engendré un outcome négatif ou sous-optimal (figure 7).

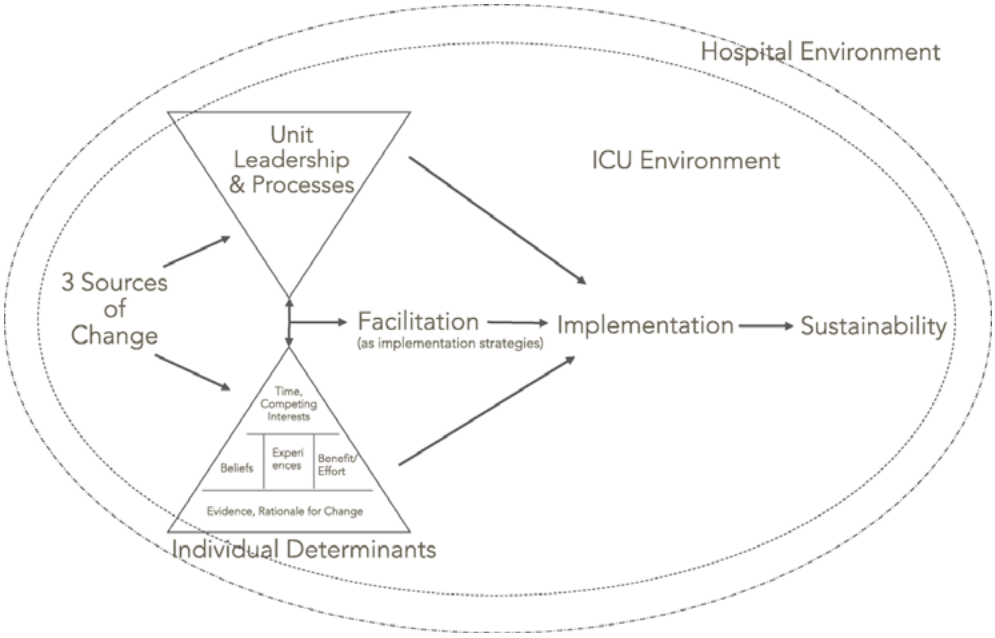



**Figure 7: Modèle d'implémentation du changement dans une USIP. Reproduit de Steffen KM, Holdsworth LM, Ford MA, et al. Implementation of clinical practice changes in the PICU : a qualitative study using and refining the iPARIHS framework. *Implement Sci* 2021; 16: 115[123].**

Les stimuli à la base du changement de pratiques ont également fait l'objet d'une étude auprès de médecins et infirmier.e.s évoluant en néonatologie. **Six stimuli** ont été proposés : (1) de nouvelles connaissances ou technologies, (2) des directives ou recommandations externes, (3) un souhait de standardisation des pratiques, (4) la participation à une étude clinique, (5) le souhait d'amélioration de la qualité des soins et (6) un événement indésirable (figure 8). Les médecins sont plus sensibles aux trois premiers stimuli, les infirmier.e.s aux deux derniers[125].

Les étapes de l'implémentation des RBPC et les facteurs qui la régissent ont été rassemblés en un modèle basé sur les différentes sources et théories discutées ci-dessus (figure 8). Ce modèle, allant des stimuli jusqu'à la persistance du changement dans les USIP et USIN, est cyclique, selon le concept de l'optimisation continue de la qualité des soins.

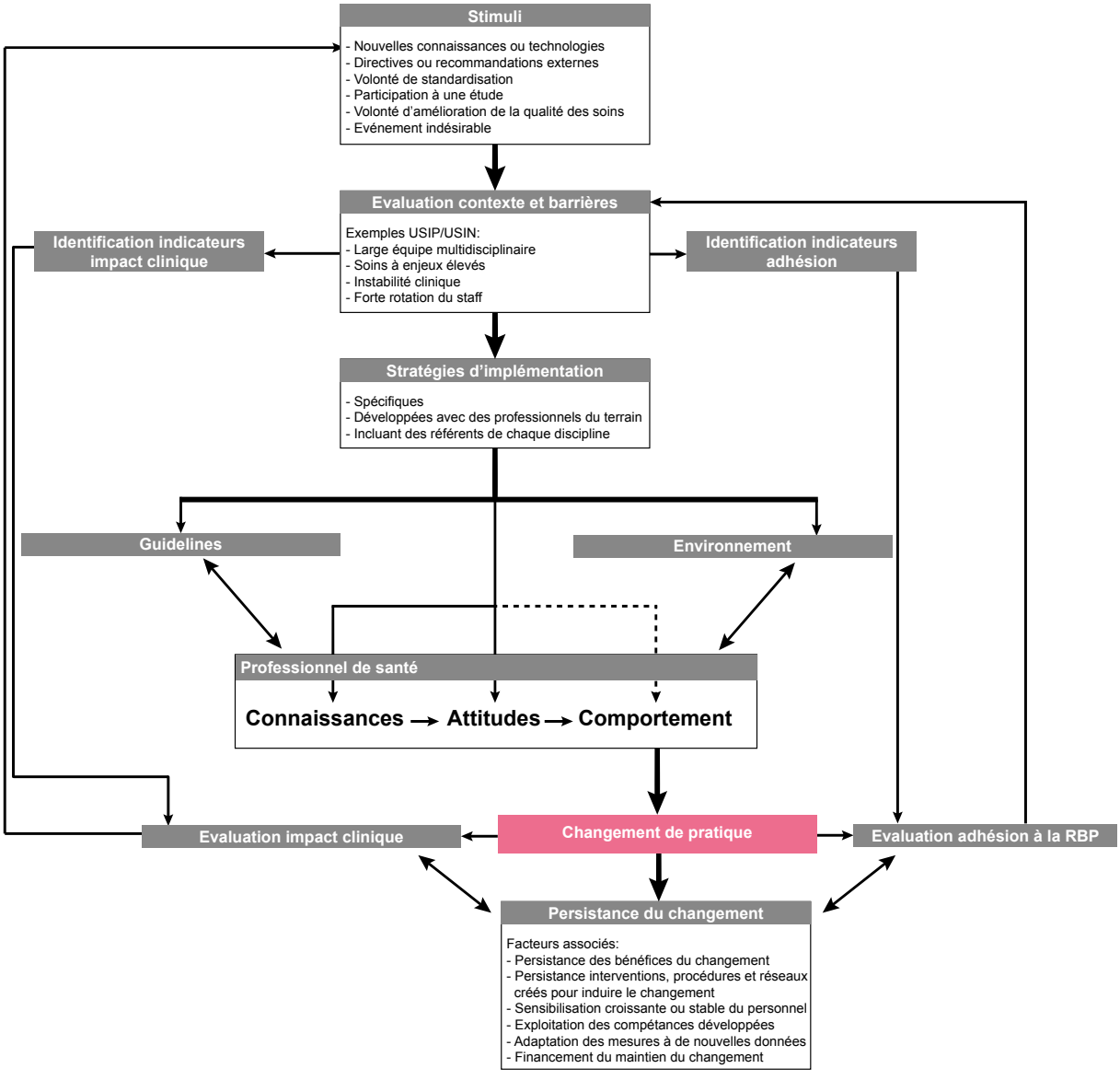



**Figure 8: Modèle d'implémentation du changement de pratique dans les USIP et USIN. Adapté de**[116,118–125]**.**

En pédiatrie, plusieurs interventions et stratégies ont montré un impact sur l'adhésion aux RBPC et sur des outcomes cliniques. Le tableau 3 présente certaines d'entre elles ainsi que

des études observationnelle ayant étudié le lien entre l'adhésion et des outcomes cliniques.

**Tableau 3: Exemples d'études portant sur les stratégies d'implémentation des guidelines et de leur impact sur des outcomes cliniques**. I = interventionnelle. O = observationnelle. USIP = unité de soins intensifs pédiatriques. USIN = unité de soins intensifs de néonatologie.

| Contexte | Objet des guidelines | Type d'étude | Objectif | Résultats | Etudes |
|---|---|---|---|---|---|
| Clinique ambulatoire | Bronchiolite | I | Augmenter adhésion aux guidelines (réduction recours à l'albutérol, aux corticostéroïdes et aux radiographies thoraciques) par un bundle d'action | Augmentation de l'adhésion avec réduction significative du recours à l'albutérol et aux radiographies thoraciques sans impact sur l'utilisation des corticostéroides | Sprecher et al. 2019[126] |
| Urgences pédiatriques | Bronchiolite | O | Evaluer l'impact de l'utilisation de médicaments non recommandés (salbutamol et corticostéroïdes) sur le système de soins | L'utilisation du salbutamol et des corticostéroïdes augmentaient la durée de séjour dans le service d'urgences pédiatriques | Maki et al. 2021[127] |
| Urgences pédiatriques | Réanimation avancée en pédiatrie | O | Evaluer l'association entre adhésion aux guidelines et durée de séjour dans le service d'urgences pédiatriques | Une meilleure adhésion aux guidelines était associée à de plus courte durées de séjour | Paul et al. 2012[128] |
| USIP | Traumatisme crânien | O | Evaluer l'association entre adhésion aux guidelines et la survie | Une augmentation de 1% de l'adhésion était associée à une réduction de 6% de la mortalité. | Vavilala et al. 2014[129] |
| USIP | Traumatisme crânien | I | Augmenter l'adhésion aux guidelines en élaborant un algorithme de prise en charge traduisant de manière concrète les guidelines | Augmentation de l'adhésion de 64% à 80% | Rakes et al. 2016[130] |
| USIN | Reflux gastro-intestinal | I | Réduire les prescriptions d'inhibiteurs de la pompe à proton (IPP) et d'antihistaminiques H2 chez les nouveau-nés par l'implémentation de guidelines. | Réduction significative des prescriptions d'IPP et d'anti-H2 sans impact clinique sur la survenue des effets indésirables communément associés à ces classe médicamenteuses et au taux de saignements gastro-intestinaux. | Angelidou et al. 2017[131] |
| USIN | Nutrition | I | Améliorer les soins nutritionnels des patient.e.s en implémentant des guidelines avec un ensemble de mesures | Amélioration de l'adhésion aux guidelines accompagnée d'une augmentation de la prise protéique et de la prise de poids | Johnson et al. 2017[124] |

Parmi ces publications, une étude observationnelle multicentrique aux soins intensifs de pédiatrie a montré une association entre une augmentation de 1% de l'adhésion aux guidelines de

2003 sur la prise en charge des traumatismes crâniens sévères et une diminution de la mortalité de 6% [129]. Suite à ce constat, Rakes et al. ont développé un algorithme de prise en charge des traumatismes crâniens sévères permettant de simplifier l'utilisation des guidelines dans la pratique et d'améliorer l'adhésion à celles-ci. Cet algorithme a été implémenté et modifié selon trois cycles de Deming (*Plan-Do-Study-Act* (PDSA)) et a permis une augmentation de l'adhésion de 64% à 80%.

En néonatologie, un ensemble de stratégies ciblées sur l'implémentation de guidelines de nutrition en néonatologie et mis en place selon un processus structuré a permis une augmentation rapide de l'adhésion, accompagnée d'une amélioration significative de la prise de poids des enfants prématurés[124].

Le développement de RBPC et les stratégies visant à leur bonne implémentation jouent ainsi un rôle capital pour mener les pratiques vers une pharmacothérapie optimale aux soins intensifs de pédiatrie et de néonatologie.

## 1.4 Hypothèse de la thèse

Les soins intensifs de pédiatrie et de néonatologie sont des domaines de la médecine présentant de nombreuses spécificités, regroupant les caractéristiques de la médecine intensive et de la pédiatrie. L'utilisation des médicaments y est complexe car elle se base d'une part sur des connaissances scientifiques éparses et de faible niveau d'évidence, et doit d'autre part être adaptée spécifiquement à chaque sous-groupe (âge, poids) de la population pédiatrique hétérogène. Le risque d'évènements indésirables est important, car à cette complexité s'ajoute l'utilisation inhérente à la médecine intensive d'un grand nombre de médicaments, souvent à faible marge thérapeutique, chez des patient.e.s vulnérables.

Il est essentiel de continuellement optimiser la pharmacothérapie dans ces domaines afin de fournir des soins de qualité à tous les patient.e.s, selon les dernières connaissances de la littérature. Les RBPC font le lien entre ces connaissances et la pratique. Leur utilité pour la sécurisation et l'optimisation des soins a été démontrée, y compris dans des USIP et USIN. Cependant, leur application sur le terrain est souvent limitée par diverses barrières.

Les objectifs généraux de la thèse sont l'élaboration de recommandations liées à la pharmacothérapie de l'enfant, leur application dans les USIP et USIN de notre institution et l'exploration des barrières à leur application rencontrées au cours du travail. Il est attendu que les recommandations améliorent les pratiques par une diminution de leur variabilité et une amélioration de l'adéquation de la pharmacothérapie aux données actuelles de la littérature.

Deux grands projets entrent dans le cadre de ce travail.

Un premier, conduit en néonatologie, a pour but l'élaboration d'un recueil de recommandations actuelles concernant la prise en charge pharmacothérapeutique du nouveau-né et le développement d'un outil modulaire de revue de traitement à critères explicites, spécifiques à la néonatalogie. Cet outil devrait permettre d'aiguiller les jeunes médecins et pharmacien.nes dans leurs pratiques et leur apprentissage. Une phase d'évaluation est prévue dans le projet pour déterminer si l'outil permet d'optimiser la pharmacothérapie. Il est également attendu que afin que l'outil puisse être utilisé pour mesurer l'adhésion des pratiques d'une USIN à des guidelines récentes de la littérature.

Le second grand projet vise à améliorer l'application d'un protocole de sevrage des opiacés et sédatifs, déjà utilisé aux soins intensifs de pédiatrie depuis 2015. L'utilisation de protocoles guidant le sevrage de la sédation et de l'antalgie, favorisant notamment le passage à des molécules orales, et l'utilisation d'échelles de sevrage validées est recommandée dans la littérature[132,133]. Pourtant, des incidents surviennent toujours régulièrement lors des sevrages chez les patient.e.s de l'USIP dans notre institution. L'hypothèse est que le protocole, bien que diffusé depuis plusieurs années, n'est que peu suivi. Notre but est d'identifier les barrières à son application puis d'explorer des pistes pour améliorer l'adhésion au protocole. Par un ensemble de mesures, il est attendu que le protocole soit mieux suivi qu'initialement. Il est également attendu que grâce à l'application d'une approche standardisée, des outcomes cliniques soient améliorés (durée de séjour aux USIP, durée d'hospitalisation, etc.).

## 1.5 Références


1. Vanier F, Delorme H, Lacroix A, et al. Néonatalogie Pas à Pas. *CHU Sainte-Justine*. 2012.

2. Salle BL, Vert P. Chronique historique néonatologie : passé et présent. *Bull Acad Natl Med*. 2013;197(6):1231-1242.

3. Centre National de Ressources Textuelles et Lexicales (CNRTL). Périnatalogie. Outil et Ressources pour un Traitement Optimisé de la Langue (Ortolang). http://www.cnrtl.fr/definition/périnatalogie. Published 2016. Consulté le octobre 19, 2016.

4. National Center for Biotechnology Information. Perinatal Care. MeSH terminology. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh/?term=care,+perinatal. Published 1995. Consulté le octobre 19, 2016.

5. Organisation Mondiale de la Santé (OMS). Nourrisson, nouveau-né. OMS. http://www.who.int/topics/infant_newborn/fr/. Published 2016. Consulté le octobre 10, 2016.

6. Organisation Mondiale de la Santé (OMS). Les naissances prématurées. OMS. http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs363/fr/#. Published 2015. Consulté le octobre 10, 2016.

7. Cohen H. Prématurité tardive, quelle importance? Journées de Techniques Avancées en gynécologie et obstétrique PMA périnatalogie et pédiatrie. http://www.lesjta.com/article.php?ar_id=1535. Published 2013. Consulté le octobre 10, 2016.

8. Gommela TL, Cunningham MD, Eyal F. *Neonatology: Management, Procedures, On-Call Problems, Diseases and Drugs*. 6th editio. (Gomella TL, Cunningham MD, Eyal F, éd.). New York: McGraw-Hill; 2009.

9. The United Nations Children's Fund and World Health Organization. *Low Birthweight: Country, regional and global estimates*. New York; 2004.

10. American Academy of Pediatrics Committee on Fetus and Newborn. Age Terminology During the Perinatal Period. *Pediatrics*. 2004;114(5):1362-1364. doi:10.1542/peds.2004-1915

11. Wheeler DS, Wong HR, Shanley TP. *Pediatric Critical Care Medicine Volume 1: Care of the Critically Ill or Injured Child*. Vol 1.; 2014.

12. CHU Sainte-Justine. Soins intensifs pédiatriques. https://www.chusj.org/fr/soins-services/S/Soins-intensifs.

13. Hôpitaux Universitaires de Genève. Néonatologie et soins intensifs pédiatriques. http://www.hug.ch/neonatologie-et-soins-intensifs. Published 2021.

14. Diekema DS. Conducting ethical research in pediatrics: A brief historical overview and review of pediatric regulations. *J Pediatr*. 2006;149(1 SUPPL.):3-11. doi:10.1016/j.jpeds.2006.04.043

15. Bax R, Tomasi P. Neonatal pharmacotherapy: legal and regulatory issues. In: *Neonatal Pharmacology and Nutrition Update*. Vol 18. Karger Publishers; 2014:108-123.

16. Turner MA. Clinical trials of medicines in neonates: The influence of ethical and practical issues on design and conduct. *Br J Clin Pharmacol*. 2015;79(3):370-378. doi:10.1111/bcp.12467

17. Orkin SH, Nathan DG. *Nathan and Oski's Hematology of Infancy and Childhood.* 5th Editio. (Saunders/Elsevier, éd.). Philadelphia; 1998.

18. Zimmerman JJ, Anand KJS, Meert KL, Willson DF. Research as a standard of care in PICU. *Pediatr Crit Care Med*. 2016;17(1):e13-e21. doi:10.1097/PCC.0000000000000562

19. Département fédéral de l'intérieur. La loi fédérale relative à la recherche sur l'être humain (LRH). *Confédération Helvétique*. 2006;(Février).

20. Joseph PD, Craig JC, Caldwell PHY. Clinical trials in children. *Br J Clin Pharmacol*. 2015;79(3):357-369. doi:10.1111/bcp.12305

21. Kearns GL, Abdel-Rahman SM, Alander SW, Blowey DL, Leeder JS, Kauffman RE. Developmental Pharmacology — Drug Disposition, Action, and Therapy in Infants and Children. *N Engl J Med*. 2003;349(12):1157-1167. doi:10.1056/nejmra035092

22. de Wildt SN, Tibboel D, Leeder JS. Drug metabolism for the paediatrician. *Arch Dis Child*. 2014;99(12):1137-1142. doi:10.1136/archdischild-2013-305212

23. Starkey ES, Sammons HM. Practical pharmacokinetics: what do you really need to know? *Arch Dis Child - Educ Pract*. 2014;100:37-43. doi:10.1136/archdischild-2013-304555

24. Selewski DT, Charlton JR, Jetton JG, et al. Neonatal Acute Kidney Injury. *Pediatrics*. 2015;136(2):e463. doi:10.1542/peds.2014-3819

25. NeoFax. Gentamicin. Copyright IBM Corporation 2021. https://www.micromedexsolutions.com/.

26. Le comité d'experts sur les produits thérapeutiques pour les nourrissons les enfants et les adolescents. *Améliorer les médicaments pour enfants au Canada*. Ottawa; 2014.

27. McDowell SE, Ferner HS, Ferner RE. The pathophysiology of medication errors: How and where they arise. *Br J Clin Pharmacol*. 2009;67(6):605-613. doi:10.1111/j.1365-2125.2009.03416.x

28. Shehab N, Lewis CL, Streetman DD, Donn SM. Exposure to the pharmaceutical excipients benzyl alcohol and propylene glycol among critically ill neonates. *Pediatr Crit Care Med*. 2009;10(2):256-259. doi:10.1097/PCC.0b013e31819a383c

29. European Food Safety Authority (EFSA). Opinion of the Scientific Panel on Food Additives, Flavourings, Processing Aids and Materials in Contact with Food on a Request from the Commission related to para hydroxybenzoates (E 214-219). *EFSA J*. 2006;965(October 2000):1-7. doi:10.2903/j.efsa.2007.428

30. Nellis G, Metsvaht T, Varendi H, et al. Potentially harmful excipients in neonatal medicines: a pan-European observational study. *Arch Dis Child*. 2015;100(7):694-699. doi:10.1136/archdischild-2014-307793

31. Verbeeck RK. Pharmacokinetics and dosage adjustment in patients with hepatic dysfunction. *Eur J Clin Pharmacol*. 2008;64(12):1147-1161. doi:10.1007/s00228-008-0553-z

32. Charlton M, Thompson JP. Pharmacokinetics in sepsis. *BJA Educ*. 2019;19(1):7-13. doi:10.1016/j.bjae.2018.09.006

33. Cheng V, Abdul-Aziz MH, Roberts JA, Shekar K. Optimising drug dosing in patients receiving extracorporeal membrane oxygenation. *J Thorac Dis*. 2018;10(Suppl 5):S629-S641. doi:10.21037/jtd.2017.09.154

34. Fonzo-Christe C, Bouchoud L, Pfister R. Incompatibilités médicamenteuses et nutrition parentérale en néonatologie. *Nutr Clin Metab*. 2017;31(1):24-27. doi:10.1016/j.nupar.2016.10.001

35. Flamein F, Storme L, Maiguy-Foinard A, et al. Avoid Drug Incompatibilities: Clinical Context in Neonatal Intensive Care Unit (NICU). *Pharm Technol Hosp Pharm*. 2017;2(2):71-78. doi:10.1515/pthp-2017-0009

36. Institut suisse des produits thérapeutiques (Swissmedic). Enfants et médicaments: quelle sécurité? *Swissmedic J*. 2002;1(11):806.

37. L'assemblée fédérale de la Confédération Suisse. *Loi fédérale sur les médicaments et les dispositifs médicaux. Modification du 18 mars 2016.* Suisse; 2016:1-36.

38. The European Parliament, The European Council. *REGULATION (EC) No 1901/2006 OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL*. European Union; 2006.

39. Zisowsky J, Krause A, Dingemanse J. Drug development for pediatric populations: Regulatory aspects. *Pharmaceutics*. 2010;2(4):364-388. doi:10.3390/pharmaceutics2040364

40. 105th Congress of the United States. *Food and Drug Administration Modernization Act*. United-States of America; 1997:1-85.

41. 107th Congress of the United States of America. *Best Pharmaceuticals for Children Act*. United States of America; 2002:1-17.

42. 108th Congress of the United States of America. *Pediatric Research Equity Act*. United States of America; 2003:1-8.

43. 110th Congress of The United States of America. *Food and Drug Administration Amendments Act*. United States of America; 2007:1-156.

44. 112th Congress of the United States of America. *Food and Drug Administration Safety and Innovation Act*. United States of America; 2012:1-140.

45. International Conference on Harmonisation (ICH). *Clinical Investigation of Medicinal Products in the Pediatric Population (E11)*.; 2000:1-16.

46. European Comission. *Better Medicines for Children Proposed regulatory actions on Paediatric medicinal products*. European Union; 2002:25-29.

47. European Medicines Agency. Questions and answers on the paediatric use marketing authorisation (PUMA). 2016;EMA/753370(April).

48. Comission to the European Parliament and the Council. *State of Paediatric Medicines in the EU: 10 years of the EU Paediatric Regulation*.; 2017.

49. European Medicines Agency (EMA). *10-year Report to the European Commission: General report on the experience acquired as a result of the application of the Paediatric Regulation*. London; 2016.

50. European Medicines Agency, European Commission. *European Medicines Agency and European Commission (DG Health and Food Safety) action plan on paediatrics*.; 2020.

51. Office fédéral de la santé publique (OFSP). Médicaments à usage pédiatrique. https://www.bag.admin.ch/bag/fr/home/medizin-und-forschung/heilmittel/kinderarzneimittel.html. Published 2020.

52. SwissPedDose. État de l'harmonisation. www.SwissPedDose.ch. https://swisspeddose.ch/fr/etat-dharmonisation/. Published 2021.

53. Association des pharmaciens cantonaux. *Recommandations de l'association des pharmaciens cantonaux concernant l'off-label use de medicaments*. Suisse; 2016:7.

54. Association des pharmaciens cantonaux suisses, Swissmedic. *Recommandations de l'Association des pharmaciens cantonaux suisses et de Swissmedic au sujet de l'utilisation des médicaments au sens de l'« off label use ».* Bâle; 2006.

55. Fonzo-Christe C, Di Paolo ER, Brunner C, et al. Unlicensed drugs in paediatric patients: A survey of manufactured and imported drugs in Swiss Hospitals. In: *Congrès GSASA 2010*. Sion: Société suisse des pharmaciens de l'administration et des hôpitaux; 2010.

56. Institut suisse des produits thérapeutiques (Swissmedic). Pédiatrie - Les enfants et les médicaments. https://www.swissmedic.ch/swissmedic/fr/home/medicaments-a-usage-humain/besondere-arzneimittelgruppen--ham-/pediatrie.html. Published 2014.

57. Di Paolo ER, Stoetter H, Cotting J, et al. Unlicensed and off-label drug use in a Swiss paediatric university hospital. *Swiss Med Wkly*. 2006;136(13-14):218-222. doi:2006/13/smw-11275

58. Lindell-Osuagwu L, Hakkarainen M, Sepponen K, Vainio K, Naaranlahti T, Kokki H. Prescribing for off-label use and unauthorized medicines in three paediatric wards in Finland, the status before and after the European Union Paediatric Regulation. *J Clin Pharm Ther*. 2014;39(2):144-153. doi:10.1111/jcpt.12119

59. Nir-Neuman H, Abu-Kishk I, Toledano M, Heyman E, Ziv-Baran T, Berkovitch M. Unlicensed and Off-Label Medication Use in Pediatric and Neonatal Intensive Care Units: No Change Over a Decade. *Adv Ther*. 2018;35(7):1122-1132. doi:10.1007/s12325-018-0732-y

60. Stark A, Smith PB, Hornik CP, et al. Medication Use in the Neonatal Intensive Care

Unit and Changes from 2010-2018. *J Pediatr*. 2021. doi:10.1016/j.jpeds.2021.08.075

61. Cuzzolin L, Agostino R. Off-label and unlicensed drug treatments in Neonatal Intensive Care Units: An Italian multicentre study. *Eur J Clin Pharmacol*. 2016;72(1):117-123. doi:10.1007/s00228-015-1962-4

62. de Souza AS, dos Santos DB, Rey LC, Medeiros MG, Vieira MG, Coelho HLL. Off-label use and harmful potential of drugs in a NICU in Brazil: A descriptive study. *BMC Pediatr*. 2016;16(1):13. doi:10.1186/s12887-016-0551-8

63. Riou S, Plaisant F, Maucort Boulch D, Kassai B, Claris O, Nguyen KA. Unlicensed and off-label drug use: a prospective study in French NICU. *Acta Paediatr*. 2015;104(5):e228-e231. doi:10.1111/apa.12924

64. Magalhães J, Teixeira Rodrigues A, Roque F, Figueiras A, Falcão A, Herdeiro MT. Use of off-label and unlicenced drugs in hospitalised paediatric patients: A systematic review. *Eur J Clin Pharmacol*. 2015;71(1):1-13. doi:10.1007/s00228-014-1768-9

65. De Giorgi I. Sécurité de Préparation & d ' Administration des Médicaments aux Soins Intensifs de Pédiatrie & en Néonatologie. 2010.

66. Schrier L, Hadjipanayis A, Stiris T, et al. Off-label use of medicines in neonates, infants, children, and adolescents: a joint policy statement by the European Academy of Paediatrics and the European society for Developmental Perinatal and Pediatric Pharmacology. *Eur J Pediatr*. 2020;179(5):839-847. doi:10.1007/s00431-019-03556-9

67. Vonbach P, Challet C, Brunner C, et al. UNLICENSED DRUGS FOR CHILDREN : A RISK OF TREATMENT DELAY AT HOSPITAL DISCHARGE IN SWITZERLAND ? In: *Congrès GSASA 2011*. Interlaken: Kinderspital Zurich; 2011.

68. Académie Suisse des Sciences Médicales. *Directives médico-éthiques: Distinction entre thérapie standard et thérapie expérimentale dans le cadre individuel*. Suisse; 2014.

69. Glanzmann C, Frey B, Meier CR, Vonbach P. Analysis of medication prescribing errors in critically ill children. *Eur J Pediatr*. 2015;174(10):1347-1355. doi:10.1007/s00431-015-2542-4

70. Kaushal, Rainu; Bates, David W; Landrigan, Christopher; McKenna, Kathrin J; Clapp, Margaret D; Federico, Frank; Goldmann DA. Medication Errors and Adverse Drug Events in Pediatric Inpatients. *Jama*. 2001;285(16):2114. doi:10.1001/jama.285.16.2114

71. Alghamdi AA, Keers RN, Sutherland A, Ashcroft DM. Prevalence and Nature of Medication Errors and Preventable Adverse Drug Events in Paediatric and Neonatal Intensive Care Settings: A Systematic Review. *Drug Saf*. 2019;42(12):1423-1436. doi:10.1007/s40264-019-00856-9

72. Rashed AN, Neubert A, Tomlin S, et al. Epidemiology and potential associated risk factors of drug-related problems in hospitalised children in the United Kingdom and Saudi Arabia. *Eur J Clin Pharmacol*. 2012;68(12):1657-1666. doi:10.1007/s00228-012-1302-x

73. Simpson JH, Lynch R, Grant J, Alroomi L. Reducing medication errors in the neonatal intensive care unit. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2004;89:480-482. doi:10.1136/adc.2003.044438

74. Krzyzaniak N, Bajorek B. Medication safety in neonatal care: a review of medication errors among neonates. *Ther Adv Drug Saf*. 2016;7(3):102-119. doi:10.1177/2042098616642231

75. Lenclen R. Les erreurs de prescriptions en néonatologie: incidence, types d'erreurs, détection et prévention. *Arch Pediatr*. 2007;14(SUPPL. 1). doi:10.1016/S0929-693X(07)80015-7

76. Horri J, Cransac A, Quantin C, et al. Frequency of dosage prescribing medication errors associated with manual prescriptions for very preterm infants. *J Clin Pharm Ther*. 2014;39(6):637-641. doi:10.1111/jcpt.12194

77. Cuzzolin L. Off-label drug in the newborn. 2014;3(2):1-8. doi:10.7363/030224

78. Sackett DL, Rosenberg WM, Gray JAM, Haynes RB, Richardson WS. Evidence based medicine: what it is and what it isn't It's. *BMJ*. 1996;312(1):7023. doi:10.1115/1.2899246

79. Guyatt G, Rennie D, Meade MO, Cook DJ. *Users' Guides to the Medical Literature: A manual for Evidence-Based Clinical Practice*. 2nd Editio. (Guyatt G, Rennie D, Meade MO, Cook DJ, éd.). McGraw-Hill Medical; 2008.

80. Australian Clinical Trials Alliance. *Economic evaluation of investigator-initiated clinical trials conducted by networks Final report*. Sydney; 2017.

81. González-Dambrauskas S, Jaramillo-Bustamante JC, Díaz F. No one is better than all together: the role of networks in pediatric intensive care. *Rev Bras Ter intensiva*. 2019;31(3):277-281. doi:10.5935/0103-507X.20190043

82. Centre Universitaire de médecine générale et santé publique. Sciences de l'implémentation. unisanté. https://www.unisante.ch/fr/formation-recherche/ressources-pour-recherche/eclairages-methodologiques/sciences-limplementation. Published 2021.

83. Center FI. Implementation science news , resources and funding for global health researchers. NIH. https://www.fic.nih.gov/ResearchTopics/Pages/Implementation-Science.aspx. Published 2021.

84. De Geest S, Zúñiga F, Brunkert T, et al. Powering Swiss health care for the future: implementation science to bridge « the valley of death ». *Swiss Med Wkly*. 2020;150(September):w20323. doi:10.4414/smw.2020.20323

85. Staines A, Vincent C. *Enhancing the Quality and Safety of Swiss Healthcare.*; 2019. doi:10.13140/RG.2.2.22966.04160

86. Auer R. Médecine translationnelle : implémentation et dissémination des sciences. *Forum Med Suisse*. 2018;18(15):319-320.

87. National Center for Advancing Translational Sciences (NCATS). *Transforming translational science.*; 2019.

88. Effective Practice and Organisation of Care (EPOC). EPOC Taxonomy. epoc.cochrane.org/epoc-taxonomy. Published 2015.

89. Manias E, Kinney S, Cranswick N, Williams A, Borrott N. Interventions to Reduce Medication Errors in Pediatric Intensive Care: *Ann Pharmacother*. 2014;48(10):1313-1331. doi:10.1177/1060028014543795

90. R K, DW B, EL A, JR S, DA G. Unit-based clinical pharmacists' prevention of serious medication errors in pediatric inpatients. *Am J Health Syst Pharm*. 2008;65(13):1254-1260. doi:10.2146/AJHP070522

91. Maaskant JM, Vermeulen H, Apampa B, et al. Interventions for reducing medication errors in children in hospital. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;(3). doi:10.1002/14651858.CD006208.pub3.

92. Love T. Variation in medical practice : literature review and discussion. *Sapere Res Gr*. 2013;(October):1-18.

93. Bartha AI, Shen J, Katz KH, et al. Neonatal Seizures: Multicenter Variability in Current Treatment Practices. *Pediatr Neurol*. 2007;37(2):85-90. doi:10.1016/j.pediatrneurol.2007.04.003

94. Spitzer AR, Kirkby S, Kornhauser M. Practice variation in suspected neonatal sepsis: a costly problem in neonatal intensive care. *J Perinatol*. 2005;25(4):265-269. doi:10.1038/sj.jp.7211252

95. Taddio A, Yiu A, Smith RW, Katz J, McNair C, Shah V. Variability in clinical practice guidelines for sweetening agents in newborn infants undergoing painful procedures. *Clin J Pain*. 2009;25(2):153-155. doi:10.1097/AJP.0b013e3181847a09

96. Arzuaga BH, Meadow W. National variability in neonatal resuscitation practices at the limit of viability. *Am J Perinatol*. 2014;31(6):521-528. doi:10.1055/s-0033-1354566

97. Gresiuk C, Joffe A. Variability in the pediatric intensivists' threshold for withdrawal/limitation of life support as perceived by bedside nurses. *J Clin Ethics*. 2009;20(4):316-326. doi:10.1097/00003246-200412001-00324

98. Brogan T V., Thurm C, Hersh AL, et al. Variability in Antibiotic Use Across PICUs. *Pediatr Crit Care Med*. 2018;19(6):519-527. doi:10.1097/PCC.0000000000001535

99. Steurer MA, Adams M, Bacchetti P, et al. Swiss medical centres vary significantly when it comes to outcomes of neonates with a very low gestational age. *Acta Paediatr*. 2015;104(9):872-879. doi:10.1111/apa.13047

100. Choosing Wisely. *Communicating About Overuse with Vulnerable Populations.*; 2019.

101. Rolland C, Sicot F. Les recommandations de bonne pratique en santé. Du savoir médical au pouvoir néo-managérial. *Gouv action publique*. 2012;3(3):53-75. doi:10.3917/gap.123.0053

102. Haute Autorité de Santé. Evaluation et recommandation. Haute Autorité de Santé. https://www.has-sante.fr/portail/jcms/r_1456391/fr/evaluation-recommandation-bonne-pratique-professionnelle. Published 2017. Consulté le mars 28, 2018.

103. Kianifar HR, Akhondian J, Najafi-Sani M, Sadeghi AR. Evidence based medicine in pediatric practice: Brief review. *Iran J Pediatr*. 2010;20(3):261-268.

104. Weng YH, Kuo KN, Yang CY, Lo HL, Chen C, Chiu YW. Implementation of evidence-based practice across medical, nursing, pharmacological and allied healthcare professionals: A questionnaire survey in nationwide hospital settings. *Implement Sci*. 2013;8(1):1-10. doi:10.1186/1748-5908-8-112

105. Swinglehurst D. Evidence-based guidelines: The theory and the practice. *Evidence-Based Healthc Public Heal*. 2005;9(4):308-314. doi:10.1016/j.ehbc.2005.05.012

106. Caniard E. *Les recommandations de bonnes pratiques : un outil de dialogue, de responsabilite et de diffusion de l'innovation*.; 2002.

107. ANAES (Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation de la santé). *Efficacité des méthodes de mise en oeuvre des recommandations médicales*.; 2000.

108. Thomas L, Cullum N, Mccoll E, Rousseau N, Soutter J, Steen N. Guidelines in professions allied to medicine (Review). *Cochrane Database Syst Rev*. 1999;(1). doi:10.1002/14651858.CD000349

109. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, et al. GRADE: An emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *Chinese J Evidence-Based Med*. 2009;9(1):8-11. doi:10.1136/bmj.39489.470347.ad

110. GRADE Working Group. GRADE working group. gradeworkinggroup.org/. http://www.gradeworkinggroup.org/. Published 2016. Consulté le décembre 22, 2016.

111. Oxford Centre for Evidence-based Medicine. Levels of Evidence. *Univ Oxford*. 2009;(November 1998):4-5.

112. Barlam TF, Cosgrove SE, Abbo LM, et al. Implementing an Antibiotic Stewardship Program : Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America. *Clin Infect Dis*. 2016;62(10):e51-e77. doi:10.1093/cid/ciw118

113. Petignat PA. Les guidelines sont-ils des standards à suivre? *Rev Med Suisse*. 2009;5(225):2271-2275.

114. Greenhalgh T. *How To Read a Paper, Basics of Evidence-Based Practice*. Vol 53.; 2014.

115. Forrest D, Hoskins A, Hussey R. Clinical guidelines and their implementation. *Postgr Med J*. 1996;72:19-22.

116. Fischer F, Lange K, Klose K, Greiner W, Kraemer A. Barriers and Strategies in Guideline Implementation — A Scoping Review. *Healthcare*. 2016;4(36):1-16. doi:10.3390/healthcare4030036

117. Payton KSE, Brunetti MA. Antibiotic Stewardship in Pediatrics. *Adv Pediatr*. 2021;68:37-53. doi:10.1016/j.yapd.2021.05.002

118. Brolliar SM, Moore M, Thompson HJ, et al. A Qualitative Study Exploring Factors As-

sociated with Provider Adherence to Severe Pediatric Traumatic Brain Injury Guidelines. *J Neurotrauma*. 2016;33:1554-1560. doi:10.1089/neu.2015.4183

119. Rand CS, Powe NR, Wu AW, Wilson MH. Why Don't Physicians Follow Clinical Practice Guidelines? A Framework for Improvement. *JAMA*. 1999;282:1458-1465.

120. Zwerver F, Schellart AJM, Anema JR, Rammeloo KC, Beek AJ Van Der. Intervention mapping for the development of a strategy to implement the insurance medicine guidelines for depression. *BMC Public Health*. 2011;11(9):1-12.

121. Davis DA, Taylor-Vaisey A. Translating guidelines into practice. *Can Med Assoc J*. 1997;157(4).

122. Lennox L, Maher L, Reed J. Making change last ? Exploring the value of sustainability approaches in healthcare : a scoping review. *Heal Reserach Policy Syst*. 2020;18(120):1-24. doi:10.1186/s12961-020-00601-0

123. Steffen KM, Holdsworth LM, Ford MA, Lee GM, Asch SM, Proctor EK. Implementation of clinical practice changes in the PICU : a qualitative study using and refining the iPARIHS framework. *Implement Sci*. 2021;16(15):1-15. doi:10.1186/s13012-021-01080-9

124. Johnson MJ, Leaf AA, Pearson F, et al. Successfully implementing and embedding guidelines to improve the nutrition and growth of preterm infants in neonatal intensive care: A prospective interventional study. *BMJ Open*. 2017;7. doi:10.1136/bmjopen-2017-017727

125. Cuttini M, Forcella E, Rodrigues C, et al. What drives change in neonatal intensive care units? A qualitative study with physicians and nurses in six European countries. *Pediatr Res*. 2020;88:257-264. doi:10.1038/s41390-019-0733-9

126. Sprecher E, Chi G, Ozonoff A, Cox J, Patel N, Conroy K. Use of Social Psychology to Improve Adherence to National Bronchiolitis Guidelines. *Pediatrics*. 2019;143(1):e20174156. doi:10.1542/peds.2017-4156

127. Maki K, Azizi H, Hans P, Doan Q, Mhsc M. Adherence to national paediatric bronchiolitis management guidelines and impact on emergency department resource utilization. *Paediatr Child Heal*. 2021:108-113. doi:10.1093/pch/pxaa013

128. Paul AR, Neuman MI. Adherence to PALS Sepsis Guidelines and Hospital Length of Stay. *Pediatrics*. 2012;130(2):e273. doi:10.1542/peds.2012-0094

129. Vavilala MS, Kernic MA, Wang J, et al. Acute Care Clinical Indicators Associated with Discharge Outcomes in Children with Severe Traumatic Brain Injury. *Crit Care Med*. 2014;42(10):2258-2266. doi:10.1097/CCM.0000000000000507

130. Rakes L, King M, Johnston B, Chesnut R, Grant R, Vavilala M. Development and implementation of a standardized pathway in the Pediatric Intensive Care Unit for children with severe traumatic brain injuries. 2016:8-11. doi:10.1136/bmjquality.u213581.w5431

131. Angelidou A, Bell K, Gupta M, Tropea Leeman K, Hansen A. Implementation of a Guideline to Decrease Use of Acid-Suppressing Medications in the NICU. *Pediatrics*.

2017;140(6):e20171715. doi:10.1542/peds.2017-1715

132. Harris J, Ramelet A-S, van Dijk M, et al. Clinical recommendations for pain, sedation, withdrawal and delirium assessment in critically ill infants and children: an ESPNIC position statement for healthcare professionals. *Intensive Care Med*. 2016;42(6):972-986. doi:10.1007/s00134-016-4344-1

133. Ista E, Van Dijk M, Tibboel D, De Hoog M. Assessment of opioid and benzodiazepine withdrawal symptoms in critically ill children: Current state of the art. *Netherlands J Crit Care*. 2009;13(5):247-253.

# Chapitre 2 Résumé de la thèse

La présente thèse a exploré le rôle des recommandations de bonnes pratiques cliniques dans l'amélioration de la pharmacothérapie au travers de deux grands axes. Le premier s'est déroulé dans l'unité de néonatologie de niveau III des HUG et visait le développement et l'évaluation d'un outil de revue de traitement en néonatologie. Le second, mené dans l'unité de soins intensifs de pédiatrie des HUG, a porté sur l'implémentation d'un protocole de sevrage des opiacés et benzodiazépines aux soins intensifs de pédiatrie. Ce manuscrit présente les projets menés dans chacun de ces deux axes :

- Projet en néonatologie : développement et évaluation d'un outil de revue de traitement spécifique à la néonatologie : NeoCheck (2.1)
    - Développement de l'outil Neocheck (2.1.1)
    - Evaluation rétrospective des pratiques de prescription à l'aide de NeoCheck (2.1.2)
    - Evaluation prospective des pratiques de prescription à l'aide de NeoCheck et de l'impact de NeoCheck sur les prescriptions (2.1.3)
    - Identification de mesures d'amélioration de la qualité de la pharmacothérapie (2.1.4)
- Projet aux soins intensifs de pédiatrie : Implémentation d'un protocole de sevrage des opiacés et benzodiazépines dans l'unité des soins intensifs de pédiatrie (2.2)
    - Contexte général (2.2.1)
    - Evaluation par focus groups des barrières à la standardisation du sevrage des opiacés et benzodiazépines dans l'USIP (2.2.2)
    - Identification et priorisation et mise en place des mesures (2.2.3)
    - Impact de l'implémentation d'un protocole de sevrage des opiacés et benzodiazépines aux USIP (2.2.4)

Ce chapitre a pour objectif de présenter l'ensemble de ces travaux sous une forme de résumé. Chaque étude est ensuite décrite de manière détaillée dans le chapitre qui suit, sous forme de plusieurs publications scientifiques.

# 2.1 Projet en néonatologie : développement et évaluation d'un outil de revue de traitement spécifique à la néonatologie : NeoCheck

## 2.1.1 Développement d'un outil de revue de traitement spécifique à la néonatologie : NeoCheck

### 2.1.1.1 Contexte

Les outils de revue de traitement (ORT) se présentent généralement sous forme de checklists permettant au professionnel de santé de parcourir les prescriptions de ses patient.e.s et d'identifier des médicaments potentiellement inadaptés, des dosages sous- ou sur-optimaux, ou des traitements manquants. Ces outils visent à orienter les prescripteurs vers les meilleures options de traitement disponible dans des contextes spécifiques et sur la base des données actuelles de la littérature, contribuant à l'amélioration de la qualité des soins. Ils partagent ainsi les mêmes buts que les RBPC (cf. 1.3.1), et pour cause : ils sont avant tout des recueils de guidelines.

Les ORTs rassemblent en un même support de nombreuses recommandations, tout en les présentant sous la forme la plus simple et pratique possible. Ils permettent généralement de rapidement cibler les recommandations qui s'appliquent à un patient. En renforçant l'accessibilité aux guidelines et leur compréhension, les ORTs représentent une stratégie intéressante pour l'amélioration de l'adhésion aux RBPC.

La plupart des ORTs ont été développés dans des contextes gériatriques (ex. STOPP-START), mais certains ont été créés pour d'autres populations comme, par exemple, l'outil PIM-Check (potentially inappropriate medication) pour la médecine interne adulte et l'outil POPI (paediatrics : omission of prescriptions and inappropriate prescriptions) pour la pédiatrie générale [1–3]. Les ORT sont efficaces pour la détection des prescriptions potentiellement inappropriées (PPIs), qui sont elles-mêmes des facteurs de risque d'événements indésirables médicamenteux. L'utilisation de l'outil STOPP-START a été associée à une réduction des EIM et de la durée d'hospitalisation [4–7]. Les ORT sont également utilisés pour former les jeunes médecins et pharmacien.ne.s et pour standardiser les pratiques.

Les PPIs sont des déviations à des recommandations récentes présentes dans un ORT. L'identification des PPIs est donc une évaluation de l'adhésion aux RBPC. Ce type d'évaluation a fait l'objet de diverses publications et a été utilisée en pédiatrie[2].

A notre connaissance, aucun ORT n'a été développé pour les nouveau-nés hospitalisés.

Notre objectif principal était de développer un outil de revue de traitement à critères explicites, spécifique à la néonatalogie. En parallèle, une exploration de la variabilité des pratiques entre les prescripteurs a été menée.

Cette étude a fait l'objet d'une publication nommée « *NeoCheck: a prescription-screening tool to*

*optimise pharmacotherapy for hospitalised neonates* », disponible au chapitre 3 de cette thèse.

#### 2.1.1.2 Méthode

Un comité de pilotage a été formé, comprenant 2 pharmacien.ne.s et deux néonatologues cadres de l'unité de néonatologie des Hôpitaux Universitaires de Genève. Ce comité a défini les thèmes qui devraient être abordés lors de la revue de littérature ainsi que les sources qui devraient être consultées. La figure 9 décrit schématiquement le développement de l'outil NeoCheck.

Une revue de littérature a été menée pour identifier des recommandations récentes. Les guidelines de sociétés savantes, d'hôpitaux, d'institutions gouvernementales, de livres de références et de firmes pharmaceutiques (informations professionnelles sur les médicaments) ont été incluses si elles étaient en lien avec la pharmacothérapie du nouveau-né. Lorsque jugé utile, les articles de littérature primaire cités par les recommandations ont également été inclus. Le champ de recherche était les soins de bases en néonatologie et les principales pathologies du nouveau-né selon l'ouvrage *Neonatology* de T.L. Gomella [8] .

Les recommandations identifiées dans la revue de littérature ont été rassemblées par thématiques. Celles qui traitaient d'un même sujet ont été fusionnées pour former une recommandation commune. Les recommandations résultantes ont été soumises à un expert (médecin ou pharmacienne cadre) selon la thématique abordée. Les recommandations traitant de l'infectiologie ont été validées par une infectiologue pédiatre, celle de la néphrologie par une néphrologue pédiatre, celles traitant d'aspects pharmacologiques par une pharmacienne clinicienne et toutes les autres recommandations par une néonatologue.

Le comité de pilotage a ensuite réduit le nombre de recommandations pour limiter les thématiques traitées aux essentielles.

Les recommandations sélectionnées ont été reformulées sous formes d'items. Un item était formé d'un message principal simple et directif, d'informations complémentaires (permettant de comprendre le contexte du message principal ou d'ajouter des détails à la recommandation), d'un niveau de recommandation et des références clés à la base de la recommandation. Le niveau de recommandation (A à D) a été repris de la guideline source si celle-ci en proposait une. Dans le cas contraire, le type d'étude (recommandations nationales, revue systématique, etc.) a été indiqué dans l'item.

Une méthode Delphi modifiée à 2 tours a été utilisée pour sélectionner les items ayant un fort consensus au sein d'un groupe d'experts suisses. Les pédiatres travaillant ou ayant récemment travaillé dans des centres de néonatologie suisses et étant au bénéfice d'un titre suisse de spécialisation en néonatologie ou un équivalent étranger ont été invités à participer au Delphi. Les pharmacien.ne.s clinicien.ne.s travaillant depuis plusieurs années dans un centre de néonatologie suisse ont également été inclus.

Les items ont été soumis aux experts via un questionnaire en ligne. Au premier tour, les items

complets étaient accompagnés de questions à choix multiples sur leur niveau d'accord, sur la correspondance de la recommandation avec leurs pratiques et sur l'utilité de l'item. Un champ de texte libre permettait aux experts d'ajouter un commentaire ou de proposer l'ajout de références à chacun des items.

Au deuxième tour, seule la question sur le niveau d'accord accompagnait l'item. Les items modifiés entre le premier et le 2e tour étaient clairement identifiés avec les modifications apportées. Chaque expert recevait en plus du questionnaire un tableau avec, pour chaque item, le niveau d'accord qu'il avait noté au premier tour et le niveau d'accord médian du groupe d'expert. Lorsque ces deux valeurs différaient, il était demandé à l'expert soit de tendre vers le groupe, soit de maintenir sa position et d'expliquer pourquoi.

Les experts devaient indiquer leur niveau d'accord avec le message principal à l'aide d'une échelle Lickert à 6 points (1. pas du tout d'accord, 2. à peu près d'accord, 3. ni d'accord, ni pas d'accord, 4. pas vraiment d'accord, 5. pas du tout d'accord, 0. sans opinion). Un score de 4 ou 5, était considéré comme un accord de la part de l'expert. Au premier tour, les items pour lesquels >65% des experts étaient d'accord ont été sélectionnés pour le second tour ; les autres ont été éliminés. Les items pour lesquels >75% des experts étaient d'accord à la fin du 2e round ont été validés et inclus dans l'outil final. Les items étaient modifiés entre les deux rounds si un ou plusieurs commentaires proposaient une amélioration de la formulation du message principal ou si plusieurs experts avaient noté des commentaires similaires au premier tour, proposant une attitude alternative, et que l'accord global était insuffisant pour la validation.

Le niveau de correspondance des recommandations avec les pratiques a également été noté sur une échelle de Lickert à 5 points (1. non, 2. pas vraiment, 3. à peu près, 4. oui, 0. sans opinion). L'utilité de chaque item pour la pratique de la néonatologie a été évaluée par les experts (essentielle pour la pratique, utile pour la formation des internes ou inutile). Les items qu'une majorité d'experts considéraient comme inutiles ont été éliminés.

### 2.1.1.3 Résultats

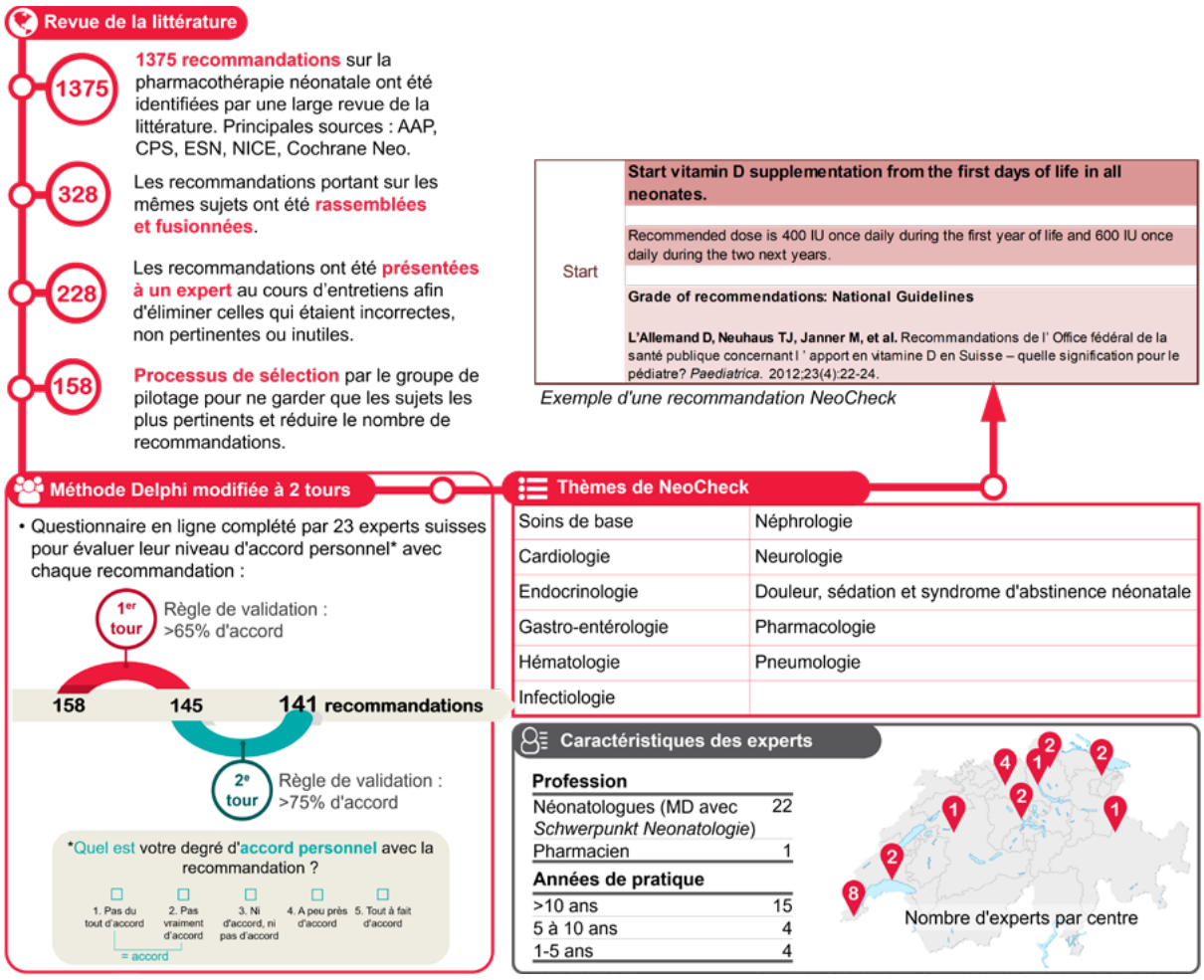



**Figure 9 Développement de l'outil NeoCheck.** AAP = American association of pediatrics. CPS = Canadian pediatric society. ESN = European society of neonatology. NICE = National Institute for Health and Care Excellence.

Lors de la revue de littérature, 1375 recommandations ont été identifiées, portant sur 12 grandes thématiques et 56 contextes cliniques. Les thématiques les plus représentées étaient l'infectiologie (29.5%), la gestion de base des nouveau-nés (11.4%), la pneumologie (10.8%) et la gastroentérologie (10.8%). Après synthèse, 328 recommandations ont été soumises à des experts locaux lors d'entretiens, au cours desquels 97 recommandations ont été exclues en raison d'un manque de pertinence. Le comité de pilotage a ensuite réduit le nombre de recommandation à 158 (figure 9).

Ces dernières ont été formulées sous forme d'items. Un niveau de recommandation a été identifié et reporté dans l'item pour 14 (10%) d'entre eux. Les niveaux de recommandations étaient variables, avec un peu plus de la moitié étant de niveau élevé (A ou B) et les autres de faible niveau (D). Les guidelines dont le niveau de recommandation n'avait pas été identifié étaient dans la majorité des guidelines nationales (suisses ou étrangères).

Vingt-trois experts suisses (22 néonatologues et un pharmacien clinicien) ont participé au Delphi. Dix des 25 unités de néonatologie suisses étaient représentées, dont 6 des 8 centres de

niveau III. La majeure partie des experts avaient plus de 10 ans d'expérience dans le domaine.

Au premier tour, le taux de réponse moyen par item était de 94% (+/-1%) et le nombre minimal de réponses à un item était de 15. Treize (8%) items ont été éliminés suite au premier tour et deux items ont été modifiés. Au second tour, le taux de réponse moyen était de 98% (+/-1%) et le nombre minimal de réponse de 19. Quatre items (3%) supplémentaires ont été éliminés à la fin du Delphi.

Le taux de réponse moyen pour la correspondance avec les pratiques était de 94% (+/- 1%). Pour 30 des 158 items, l'ensemble des experts ont affirmé que le message principal correspondait ou presque à leurs pratiques. Pour plus de la moitié des items, on observait une opposition dans les réponses concernant la correspondance avec les pratiques des experts. C'est-à-dire qu'un expert considérait que le message principal correspondait à ses pratiques (niveau 4) alors que pour un autre expert, il ne correspondait pas (niveau 1). Il n'y a eu de réponse unanime pour aucun item.

Le taux de réponse moyen pour l'utilité était de 94% (+/- 1%). Aucun item n'a été jugé inutile par une majorité d'experts. En moyenne, les items étaient jugés essentiels, utiles et inutiles par respectivement 52%, 42% et 6% des experts.

L'outil final, nommé NeoCheck (www.NeoCheck.ch), est composé de 141 items sur 11 thématiques et 49 contextes cliniques de la néonatologie.

#### 2.1.1.4 Discussion

NeoCheck est le premier outil de revue de traitement adapté au nouveau-né hospitalisé. Il contient 141 recommandations simples et spécifiques sur la prise en charge d'un large panel de pathologies rencontrées en néonatologie.

Le développement de NeoCheck a été réalisé à l'aide d'une technique Delphi à deux tours semblables à celles utilisées pour le développement d'ORTs validés et utilisés en clinique[1,3,9]. La technique Delphi est une méthode de recherche de consensus puissante et couramment utilisées dans le domaine de la santé [10]. L'ensemble des items soumis aux experts lors du Delphi ont été jugés essentiels ou utiles par au moins la moitié des experts, ce qui valide également le processus de sélection ayant précédé le Delphi.

Une place importante a été donnée au référencement des sources utilisées pour l'élaboration des différentes recommandations dans les items. Cet aspect de l'outil est essentiel pour deux raisons. Premièrement, cela renforce l'un des rôles majeurs des ORTs, à savoir de fournir aux clinicien.neun recueil d'études clés sur la pharmacothérapie dans son domaine et ainsi d'augmenter l'accessibilité aux données de la littérature. Par ailleurs, la méthode Delphi étant, par définition, une méthode basé sur l'avis d'expert, qui est considéré comme le niveau le plus bas dans l'EBM, il était important de garder le lien entre les recommandations et les preuves qui les soutiennent. La présentation d'un niveau de recommandation selon une gradation uniforme et reconnue simplifierait ce lien. Cependant, de nombreuses guidelines n'incluent pas de niveau

de recommandation et lorsque c'était le cas, l'interprétation était parfois complexe en raison d'une variabilité dans les systèmes de catégorisation utilisés. Une future mise à jour de l'outil pourrait intégrer la catégorisation des niveaux de recommandations de NeoCheck par un groupe d'experts selon un processus structuré, comme cela a été fait pour les Beers Criteria, un ORT utilisé en gériatrie[11].

NeoCheck présente certaines limites. La validation Delphi a inclus uniquement des experts évoluant en Suisse, même si certains avaient pratiqué dans d'autres pays durant des années. L'utilisation de l'outil dans d'autres pays pourrait être considérée comme inappropriée, en particulier pour des thématiques comme l'infectiologie où les choix de traitement sont parfois adaptés aux résistances régionales, ou la vaccination qui fait souvent l'objet de directives nationales. Il est vrai que lorsque des directives nationales suisses existaient, elles étaient privilégiées. Cependant, cela concerne très peu d'items, la grande majorité étant basée sur des recommandations nord-américaines qui traitent de nombreuses pathologies. La revue de littérature était structurée de manière à identifier des guidelines locales, institutionnelles, nationales et internationales. Il est ainsi attendu que NeoCheck puisse être utilisé dans la plupart des USIN des pays à hauts revenus.

NeoCheck est basé sur des recommandations identifiées dans la littérature en 2016 et doit être mis à jour régulièrement pour rester pertinent. Une revue de littérature devra être conduite tous les 5-6 ans afin de détecter de potentiels changements dans les recommandations. Toute modification ou création d'item devra être soumise à un panel d'expert selon une méthodologie semblable à celle utilisée lors du développement de l'outil.

L'évaluation de la correspondance des recommandations NeoCheck avec les pratiques des experts ne permet pas une réelle mesure de la variabilité des pratiques car lorsque plusieurs experts indiquent ne pas suivre un item NeoCheck, ils pourraient tous suivre une même attitude alternative. Cependant, certains signaux semblent confirmer la présence d'une variabilité importante dans la pratique de la néonatologie en Suisse. Il n'y a eu de réponse unanime pour aucun des 158 items soumis aux experts et deux experts avaient des pratiques opposées dans la majorité des cas.

#### 2.1.1.5 Conclusion

Au vu de la complexité relative à l'emploi des médicaments chez le nouveau-né hospitalisé et le manque de recommandations uniformisées, l'utilisation de NeoCheck pourrait être une stratégie efficace d'amélioration de la pharmacothérapie et de la qualité des soins.

NeoCheck est le premier outil de revue de traitement développé pour optimiser la pharmacothérapie en néonatologie. Il contient 141 recommandations permettant aux médecins et pharmacien.ne.s clinicien.ne.s de revoir les prescriptions de leurs patient.e.s de manière structurée et en se basant sur des connaissances récentes de la littérature. L'outil pourrait jouer un rôle en routine dans l'optimisation de la pharmacothérapie dans les USIN mais également pour la formation des médecins et pharmacien.ne.s. L'outil pourrait servir de point de départ pour la constitution de directives institutionnelles et, grâce au large panel de pathologies qui y sont

représentées, il pourrait être utilisé pour une évaluation globale des pratiques de prescription dans des USIN. Son réel impact sur ces différents axes devra être évalué dans de nouvelles études. L'ergonomie de l'utilisation de l'outil et la satisfaction des utilisateurs devront aussi être évaluées.

### 2.1.2 Evaluation rétrospective du potentiel de l'outil NeoCheck en néonatologie

#### 2.1.2.1 Contexte

L'impact de l'outil NeoCheck sur les pratiques de prescriptions devait être testé. Il était attendu qu'une telle évaluation doive se faire de manière prospective afin d'obtenir des résultats généralisables. Cependant, une telle étude demande d'importantes ressources et une bonne compréhension des potentielles difficultés méthodologiques qui pourraient être rencontrées dans sa conduite. Il semblait ainsi judicieux d'évaluer de manière rétrospective dans quelles mesures les recommandations NeoCheck étaient déjà suivies dans la pratique. Le postulat sous-jacent étant que si ces recommandations étaient parfaitement suivies ou presque, l'outil ne pourrait pas jouer de rôle dans l'optimisation des prescriptions en routine et devrait être orienté différemment, ou utilisé ailleurs.

Une étude pilote rétrospective a été réalisée dans le but de déterminer dans quelles mesures les prescriptions de l'unité de néonatologie des Hôpitaux Universitaires de Genève (HUG) suivaient les recommandations de l'outil NeoCheck. A travers cet objectif, le potentiel de l'outil NeoCheck devait être déterminé et une première évaluation des pratiques de prescription de l'USIN à l'aide de l'outil NeoCheck devait être réalisée. Il était attendu que cette étude pilote aide à fonder des bases solides pour la construction, le cas échéant, d'une étude d'évaluation prospective de l'impact de NeoCheck sur les pratiques.

#### 2.1.2.2 Méthode

L'étude rétrospective a été conduite sur des bases de données alimentées par les dossiers patient.e.s informatisés (DPI). Tous les nouveau-nés hospitalisés dans l'USIN des HUG durant les années 2017 et 2018 ont été inclus. Les données extraites des DPIs comprenaient les caractéristiques démographiques (âge gestationnel, poids de naissance et d'admission, genre, durée d'hospitalisation, scores de sévérités CRIB (critical risk index for babies) et PIM2 (pediatric index of mortality)), les prescriptions (sous forme de code ATC (Anatomical Therapeutic Chemical classification system) et les diagnostics (sous forme de code CIM-10 (classification internationale des maladies)).

L'analyse portait sur le message principal des items NeoCheck analysables en rétrospectif. Les items dont le message principal commençait par « Reassess », « Consider », « Check », « Monitor », « Recommend » et « Decrease » ont été exclus. Les items pour lesquels un seul cas était retrouvé dans la population cible ont également été exclus. Certaines précisions données par le message principal des items, telles que des dosages, pouvaient être ignorées pour la mesure de l'adhésion.

Les résultats ont été exprimés comme le rapport entre le nombre de patient.e.s respectant la recommandation et le nombre total de patient.e.s dans la population visée par l'item. Ceux-ci étaient ensuite catégorisés en 4 groupes selon le taux d'adhésion : toujours suivis (100%), très

bien suivis (>75%-<100%), moyennement suivis (25%-75%), peu suivis (<25%).

Un exemple d'analyse est donné ci-dessous :

Recommandation NeoCheck : *Do not use paracetamol as first-line treatment for patent ductus arteriosus (PDA) closure. Consider a switch to ibuprofen* (population cible selon l'item : AG <34 semaines ou PN <2500g).

a. Recherche du nombre de patient.e.s dans la population concernée : AG <34 semaines ou poids <2500g avec présence du code CIM-10 Q25.0 Perméabilité du canal artériel

b. Recherche du nombre de patient.e.s dans cette population avec un traitement de paracétamol documenté, en l'absence de traitement antérieur par ibuprofène ou d'indométacine.

c. Calcul de l'adhésion à la recommandation : 1-(b/a).

Les résultats ont ensuite été présentés à quatre cadres de l'USIN des HUG qui devait dire s'ils étaient étonnés des résultats et le cas échéant, ce à quoi ils s'attendaient. Il leur était également demandé s'ils voyaient des raisons au mauvais suivi de la recommandation.

### 2.1.2.3 Résultats

Une analyse détaillée des résultats de l'étude rétrospective est disponible dans un travail de Master en Sciences Pharmaceutiques, qui a été supervisé par le doctorant (annexe 1) [12]. Sont repris ci-après les résultats principaux.

L'analyse rétrospective a inclus les données de 887 patient.e.s (tableau 4).

**Tableau 4 : Caractéristiques des patient.e.s inclus.** USIN = unité de soins intensifs.

| **Caractéristiques des patient.e.s (n=887)** | |
|---|---|
| **Age gestationnel,** semaines, moyenne (±IC 95%) | 36 (± 4) |
| Nouveau-nés très grands prématurés, n (%) | 34 (4%) |
| Nouveau-nés grands prématurés, n (%) | 89 (10%) |
| Nouveau-nés prématurés, n (%) | 363 (43%) |
| Nouveau-nés à terme, n (%) | 358 (42%) |
| Nouveau-nés post-termes, n (%) | 10 (1%) |
| **Poids à l'admission,** g, moyenne (±IC 95%) | 2497 (± 913) |
| **Durée de séjour USIN,** jours, médiane (IQR) | 10 (6-27) |
| **Pediatric index of mortality (PIM2),** médiane (IQR) | 2 (1.6-6.2) |
| **Critical risk index for babies (CRIB),** médiane (IQR) | 0.9 (0.2-3.5) |

Les pathologies les plus fréquemment rencontrées étaient la tachypnée transitoire du nouveau-né (n=351, 40% des patient.e.s), l'ictère néonatal chez le nouveau-né-prématuré (n=225, 25%) et l'apnée du nouveau-né (n=163, 18%). Les médicaments les plus souvent retrouvés dans la base de données étaient la vitamine K (n=638, 72% des patient.e.s), la vitamine D

(n=493, 56%), les préparations multi-vitaminiques (n=388, 44%) et le paracétamol (n=295, 33%).

Au total, 27 items sur les 141 présents dans l'outil NeoCheck ont été inclus dans l'étude. Les raisons de l'exclusion des autres items sont présentées en figure 10.

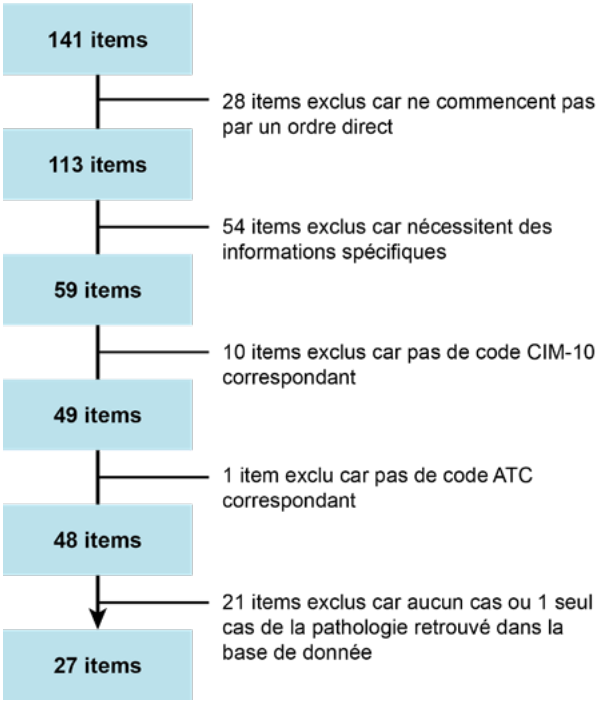



**Figure 10: Processus de sélection de items inclus dans l'analyse rétrospective**

Parmi les 27 items analysés, 8 étaient toujours suivis, 11 très bien suivis, 6 moyennement suivis et 2 peu suivis (Figure 11). L'adhésion et les réactions des néonatologues cadres des HUG pour les items moyennement et peu suivis sont présentées dans le tableau 5. Les résultats détaillés sont présentés en annexe 2.

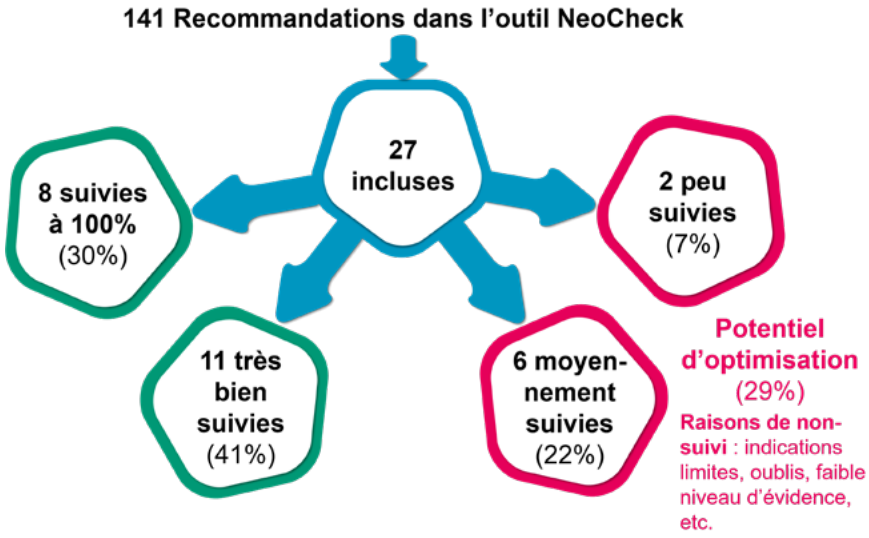



**Figure 11: Catégorisation des recommandations incluses selon le degré de suivi dans les pratiques.**

**Tableau 5: Adhésion des items moyennement et peu suivis (n=8/27)**

| Item | Adhésion <= 75% | Résultats étonnants ? (Nombre d'avis) | Raisons du non suivi (nb d'avis) |
|---|---|---|---|
| *Start probiotics in preterm neonates at high risk of developing NEC.* | 116/156 = 74% | Étonnant, taux devrait être plus élevé (2)<br>Pas étonné (1) | Âge ou poids limites (2)<br>Rupture Infloran (2)<br>Oubli (2) |
| *Administer calcium, phosphate and vitamin D in preterm infants <32 weeks of gestational age or <1500g or infants at risk of metabolic bone disorders.* | 107/166 = 64% | Pas étonné (4) | Prendre en compte le lait enrichi ou lait pour prématuré (3)<br>Grands prématurés (2) |
| *Start vitamin D supplementation from the first days of life in all neonates.* | 481/887 = 54% | Étonnant, taux devrait être plus élevé (4) | Séjour court (3)<br>Pas encore full alimenté (2)<br>Oubli (2) |
| *Consider pharmacological closure of confirmed patent ductus arteriosus (PDA) in preterm neonates after 2 weeks of life, with ibuprofen as first-line treatment.* | 24/46 = 52% | Cohérent (4) | Canal peu symptomatique (2)<br>Canal très symptomatique (1)<br>Faible niveau de preuve (1) |
| *Start unfractionned heparin or low molecular weight heparin in neonates with a first event venous thromboembolism for at least 5 days.* | 1/2 = 50% | Cohérent (4) | Évidence faible pour traiter (4) |
| *Start inhaled nitric oxide (iNO) in neonates who have severe PPHN.* | 7/16 = 44% | Cohérent (1) | Mauvais diagnostic (4) |
| *Administer a dose of DTPa-IPV/Hib ± HBV and of pneumococcal vaccine at 60, 90 and 120 days of postnatal life to all hospitalized preterm neonates.* | 10/44 = 23% | Étonnant, taux devrait être plus élevé (4) | Refus des parents (3)<br>Instabilité (3) |
| *Start empirical antibiotic treatment with high dose amoxicillin and gentamycin in neonates with diagnosed or strongly suspected meningitis.* | 0/2 = 0% | Étonnant, taux devrait être plus élevé (1) | Autres antibiotiques ? (3) |

### 2.1.2.4 Discussion

Cette étude rétrospective a permis de mieux connaitre la population de l'USIN des HUG et de mieux apprécier les difficultés engendrées par la mesure de l'adhésion aux recommandations très précises et spécifiques de l'outil NeoCheck.

Sur le faible panel de recommandations testées, l'analyse suggère une bonne adhésion avec 70% des recommandations de NeoCheck qui étaient très bien suivies. Pour près d'un tiers des

items, le suivi était plus faible. Le regard des néonatologues cadres de l'unité a montré que ces taux de suivi étaient souvent inattendus et qu'il n'y avait parfois pas de raison claire pour expliquer la faible adhésion. Cela laisse présumer que NeoCheck peut amener un potentiel d'amélioration des pratiques de prescriptions.

Moins de 20% des items ont pu être analysés dans l'étude rétrospective et parmi ceux-ci, certains ont dû être simplifiés pour leur inclusion. Le nombre de patient.e.s concernés par certains items était parfois très faible. Les résultats étaient très limités par la méthodologie rétrospective qui ne permettait pas d'évaluer clairement si les items étaient suivis ou non, ni d'identifier la réelle raison du non-suivi lorsque c'était le cas. Ces résultats ne sont donc pas généralisables à la population.

A l'opposé, cette étude a permis d'émettre des signaux sur l'adhésion, en incluant des items visant des pathologies rares. Une part importante des items ont concerné un petit nombre de patient.e et 21 items ont été exclus de l'étude car ils concernaient des pathologies rencontrées chez un seul patient, voire aucun, malgré la période d'étude de deux ans. Il est ainsi attendu qu'une étude prospective sur plusieurs mois ne permette pas non plus d'évaluer l'adhésion à toutes les recommandations de NeoCheck.

#### 2.1.2.5 Conclusion

Cette étude a apporté des signaux concernant l'adhésion aux pratiques et montré un potentiel d'amélioration des pratiques par l'outil Neocheck. Cela  a confirmé l'intérêt de tester NeoCheck dans une étude prospective. Celle-ci devra non-seulement évaluer l'impact de l'outil sur les pratiques de prescription mais également évaluer l'adhésion globale des pratiques de l'USIN aux guidelines récentes de la littérature.

### 2.1.3 Evaluation prospective de l'impact de l'outil NeoCheck

#### 2.1.3.1 Contexte

L'étude rétrospective sur NeoCheck semblait confirmer le potentiel de l'outil pour l'optimisation de la pharmacothérapie dans une USIN ainsi que la possibilité de l'utiliser pour évaluer les pratiques de prescription de manière globale. Elle était par contre grandement limitée par sa méthodologie rétrospective et ces hypothèses doivent être confirmées par une étude prospective en contexte réel.

A ce jour, il n'y a pas eu de mesure globale de l'adhésion des pratiques des USIN aux RBPC ou de la prévalence des prescriptions potentiellement inappropriées en néonatologie.

Les ORTs peuvent être utilisés par les pharmacien.ne.s clinicien.ne.s ou les médecins. Les USIN étant des unités sujettes à une forte intensité clinique, une revue des traitements par l'équipe médicale est difficile à intégrer en routine. Les pharmacien.ne.s clinicien.ne.s qui ont pour rôle de faire une veille de la médication des patient.e.s d'une unité de soins peuvent utiliser un ORT pour structurer leur analyse et transmettre à l'équipe médicale les recommandations de l'outil qu'ils jugent pertinentes.

Cette étude prospective avait plusieurs objectifs. Premièrement, elle devait permettre d'obtenir une évaluation globale du taux d'adhésion des pratiques de l'USIN à des RBPC récentes de la littérature, à savoir celles présentées dans l'outil NeoCheck. Elle fournirait également la première mesure de la prévalence des PPIs dans une USIN. Dans un deuxième temps, l'étude avait pour but d'évaluer l'impact sur les prescriptions de l'utilisation de NeoCheck par un pharmacien clinicien, dans les conditions d'une activité de routine.

L'unité de néonatologie des HUG ne bénéficiait jusqu'alors pas d'analyse spontanée des prescriptions par un pharmacien clinicien. La satisfaction des médecins sur l'apport d'une prestation de pharmacie clinique basée sur NeoCheck sera mesurée.

Certains résultats de cette étude ont été intégrés dans l'article scientifique « *Using the NeoCheck tool to evaluate drug therapy practices in a neonatal intensive care unit: a prospective care-quality improvement study* », disponible au chapitre 3 de cette thèse.

#### 2.1.3.2 Méthode

L'étude prospective s'est déroulée dans l'USIN de niveau III des HUG durant 12 semaines. Les nouveau-nés étaient inclus s'ils étaient hospitalisés dans l'USIN au moment de la revue de traitement par le pharmacien clinicien et que suffisamment d'informations étaient disponibles dans le dossier patient informatisé pour permettre la revue (historique de naissance, liste de problèmes, etc.).

Une revue structurée des traitements médicamenteux de chaque patient.e inclus a été conduite

2 fois par semaine par un pharmacien clinicien. Le traitement d'un ou une patient.e pouvait être revu plusieurs fois s'il était toujours hospitalisé dans l'unité. La revue structurée des traitements consistait à un screening des prescriptions avec l'outil NeoCheck sous forme de table Microsoft Excel. Pour chaque recommandation de l'outil, le pharmacien notait si elle était applicable au patient ou à la patiente au moment de la revue. Si elle l'était, il renseignait si le traitement du patient ou de la patiente suivait la recommandation (concordance) ou non (déviation ou PPI). Le pharmacien clinicien transmettait oralement le lendemain les déviations qu'il jugeait les plus pertinentes à l'ensemble de l'équipe médicale présente (internes, chefs de cliniques et cadres) au cours de la séance de transmission entre les équipes de nuit et de jour.

Les données descriptives et le nombre de revues de traitement effectuées étaient documentés pour chaque patient. La durée de séjour, le score CRIB (critical index of mortality, score utilisé pour la catégorisation des patient.e.s selon leur risque de mortalité à l'admission) et les diagnostics d'admission étaient extraits des dossiers médicaux de manière rétrospective après la période d'étude.

L'adhésion globale des pratiques aux recommandations NeoCheck a été calculée par le rapport entre le nombre de concordances et le nombre de recommandation applicables sur l'ensemble des revues et des patient.e.s de l'étude. L'inverse de ce rapport donnait le taux global de PPIs. Ce taux était également détaillé par item NeoCheck. La prévalence de PPIs a été définie comme (1) la proportion de patient.e.s présentant au moins une PPI durant leur séjour en néonatologie ou (2) la proportion de patient.e.s présentant au moins une PPI à l'inclusion.

Lorsque des recommandations n'étaient pas suivies, il était déterminé si cela était volontaire ou non et le cas échéant, la raison de la déviation.

Le pharmacien a documenté pour chaque déviation s'il prévoyait d'intervenir auprès de l'équipe médicale ou non, s'il était intervenu, si l'intervention avait été acceptée par les médecins, et si la prescription avait été modifiée. Les raisons ayant amené le pharmacien à ne pas intervenir ou les médecins à ne pas accepter ou appliquer la recommandation du pharmacien ont été relevées.

A la fin de la période d'étude, une enquête de satisfaction a été menée par un questionnaire en ligne. Tous les médecins de l'USIN et les infirmier.e.s responsables de l'unité qui participaient à la séance des transmissions ont été invités à y participer. Le questionnaire portait sur l'utilité pour les patient.e.s et pour la formation des médecins et infirmier.e.s d'une revue de traitement bihebdomadaire par un pharmacien, basée sur l'outil NeoCheck.

Le temps pharmacien nécessaire à la conduite de ces revues de traitement a été décompté et exprimé en ETP, considérant un temps plein pharmacien de 40h par semaine.

#### 2.1.3.3 Résultats

L'étude a inclus 95 patient.e.s, dont l'âge et le poids moyen (SD) étaient respectivement de 32.6 semaines (4.9 semaines) et 1948g (980g). La population d'étude était composée de 16 (17%)

très grands prématurés, 26 (27) grands prématurés, 31 (33%) prématurés, 22 (23) nouveau-nés à terme et aucun enfant né après terme. Sept des 141 recommandations de l'outil ont été exclues car difficilement analysables dans le dossier patient informatisé.

La durée de séjour médiane (IQR) était de 17 jours (7-51 jours) et les pathologies principales les plus fréquentes étaient la tachypnée transitoire du nouveau-né (n=65, 68%), le sepsis néonatal précoce (n=4, 4%) et l'hyperbilirubinémie (n=3, 3%).

Durant les 24 revues conduites par le pharmacien, 409 traitements ont été analysés. Le nombre médian (IQR) de revues par patient.e était de 3 (1-6). En tout, 4202 recommandations étaient applicables sur l'ensemble des patient.e.s et 574 déviations ont été identifiées (tableau 6). Parmi elles, 517 (90.1%) ont été jugées intentionnelles. L'adhésion globale des pratiques de l'USIN aux recommandations NeoCheck était de 86.3%. Concernant la prévalence des PPIs, 85.3% des patient.e.s ont présenté au moins une PPI durant leur séjour et 29.5% des patient.e.s ont été sujets à au moins une PPI à l'inclusion. Parmi les 134 items NeoCheck inclus, 68 ont été applicables durant l'étude et près de deux tiers étaient toujours suivis (43, 63%) (annexe 3).

**Tableau 6: Adhésion des pratiques aux recommandations NeoCheck.** AR = recommandation applicable, PPI = prescription potentiellement inappropriée, ND = non déterminé, NA= non applicable. Prévalence de PPI = proportion de patient.e.s présentant au moins une PIM.

| **Adhésion aux recommandations NeoCheck** | |
|---|---|
| **Recommandations applicables durant l'étude,** n | 4202 |
| **Concordances** (% of AR) | 3628 (86.3%) |
| **Déviations (PPIs)** (% of AR) | 574 (13.7%) |
| *Intentionnelles (% des déviations)* | 517 (90.1%) |
| Non-intentionnelles (% des déviations) | 16 (2.8%) |
| *ND (% des déviations)* | 37 (6.4%) |
| *NA (% des déviations)* | 4 (0.7%) |
| **Prévalence des PPIs durant la période d'étude,** n (%) | 81 (85.3%) |
| **Prévalence des PPIs à l'inclusion,** n (%) | 28 (29.5%) |
| **Déviations (PPIs) par patient,** médiane (IQR) | 3 (7) |
| **Déviations (PPIs) par patient.e & par revue,** moyenne (SD) | 1.3 (0.96) |

Le pharmacien clinicien avait prévu une intervention auprès des médecins pour 12% (70) des déviations identifiées et est réellement intervenu pour 5% (31) d'entre elles. Les interventions effectuées ont été acceptées dans 68% des cas (21) et appliquées dans 42% (13) des cas (figure 12).

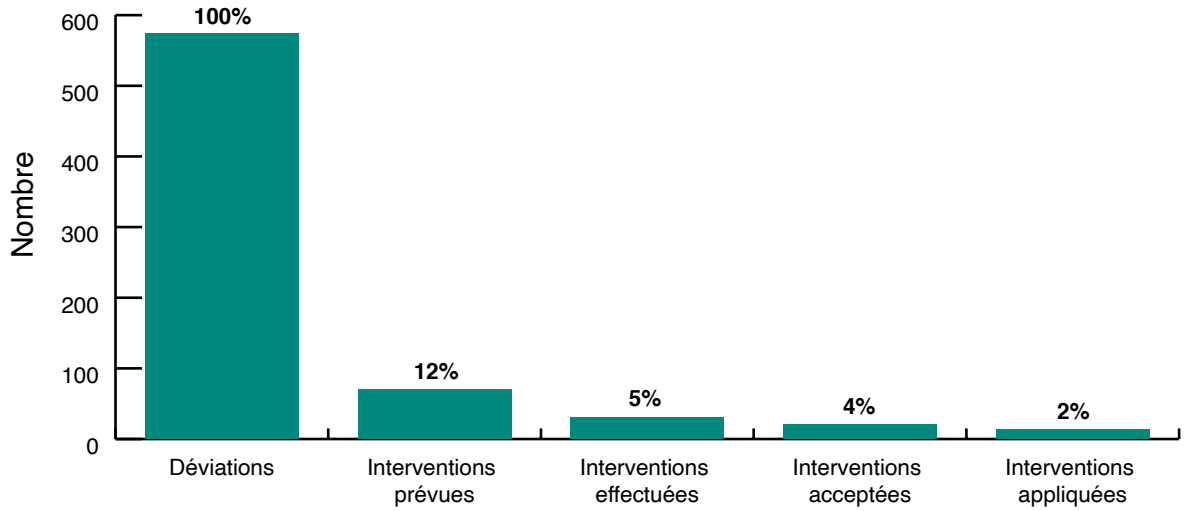



**Figure 12: Devenir des déviations identifiées lors des revues de traitement**

Les raisons pour lesquelles le pharmacien avait prévu de ne pas intervenir (n=504) étaient dans la majorité des cas dues au fait que la recommandation NeoCheck était contraire à une directive institutionnelle (417, 83%) ou que la recommandation n'était pas pertinente dans le contexte du patient ou de la patiente (67, 13%). Les oppositions entre les recommandations NeoCheck et institutionnelles concernaient 8 items de l'outil et essentiellement ceux relatifs à la prescription d'érythropoïétine (127, 30%), de fer (99, 24%) et de probiotiques (91, 22%). Les interventions prévues mais non effectuées (n=41) s'expliquaient principalement par une modification du dossier médical entre la revue de traitement et la séance des transmissions (20, 49%) et une faible pertinence de la recommandation au vu des discussions entre médecins lors de la visite (7, 17%). Les interventions non-acceptées (n=9) faisaient le plus souvent l'objet d'un désaccord du médecin (4) ou d'une contradiction avec une directive institutionnelle (3). Finalement, les raisons de la non-application des interventions acceptées étaient souvent indéterminées (4) ou relevaient d'une mauvaise documentation dans le dossier médical (3) ou d'un oubli (1). Le détail de ces analyses est présenté en annexe 4.

Le taux de participation à l'enquête de satisfaction était de 73% (24/33). Près de 70% des médecins ont évalué leur niveau de satisfaction globale comme maximal (9/9). Les résultats détaillés de l'enquête de satisfaction sont présentés en annexe 5.

La conduite des deux revues de traitements hebdomadaires et la documentation des données nécessaires à l'étude ont nécessité 13h par semaine en moyenne, ce qui représente un 30% ETP pharmacien.

### 2.1.3.4 Discussion

L'adhésion des pratiques de l'USIN des HUG aux recommandations NeoCheck était élevée. Deux tiers des items testés étaient toujours suivis et le taux d'adhésion global était de 86%. Ce taux est comparable à celui présenté dans l'étude de l'outil pédiatrique POPI dans le contexte des urgences pédiatriques (92.6%)[2]. Les raisons de cette adhésion sont probablement multiples. La forte supervision pratiquée dans cette USIN avec la revue quotidienne de tous les

dossiers en présence des cadres et la participation d'un cadre à la visite médicale 3 fois par semaine pourrait y jouer un rôle. De plus, tous les néonatologues cadres de l'unité ont participé à la validation Delphi lors du développement de NeoCheck et reconnaissent donc les recommandations de l'outil. L'utilisation d'un programme de prescription informatisée restrictif a également pu avoir un impact dans la bonne application des recommandations.

L'adhésion n'est cependant pas complète et la grande majorité des nouveau-nés hospitalisés sont exposé à au moins une PPI durant leur séjour à l'hôpital. En l'absence d'autres études de ce type dans le contexte néonatal avec un outil semblable, il est difficile de comparer ce résultat. A titre indicatif, le taux de PPIs (7.4%) et la prévalence des PPIs à l'inclusion (3.3%) dans un service d'urgence pédiatrique étaient inférieurs aux proportions retrouvées dans la présente étude (respectivement 13.7% et 29.5%) [2]. Dans un contexte de pédiatrie communautaire, la prévalence des PPIs à l'inclusion représentait 5% à 26.4% des enfants inclus[2,13,14]. Les études menées chez la personne âgées révèlent par contre des prévalences de PPIs plus élevée, allant de 41.7 à 67.7% [15]. La prévalence des PPIs est dépendante du type et du nombre de recommandations comprises dans l'ORT utilisé pour la mesure, et toute comparaison doit être interprétée avec précautions. Notre étude révèle également qu'une mesure isolée de la prévalence des PPIs, comme souvent conduite dans les études, peut sous-estimer l'exposition des patient.e.s à celles-ci. Cette étude pourrait être reconduite dans d'autres USIN de Suisse ou de l'étranger pour voir si des différences existent au niveau du taux d'adhésion et de la prévalence des PPIs.

Parmi les PPIs identifiées, une grande partie était intentionnelle et peu ont conduit à une intervention du pharmacien auprès de l'équipe médicale. Cela était dû à des contradictions entre certaines recommandations de NeoCheck et celles de l'unité. La littérature néonatale étant souvent basée sur de faibles niveaux de preuves, il était attendu que de telles divergences entre plusieurs recommandations surviennent. NeoCheck n'est pas un ouvrage de référence qui fait foi en matière de soins des nouveau-nés. Si les pratiques suivent les items NeoCheck, cela signifie qu'elles correspondent à des recommandations récentes de la littérature et reconnues par des experts. Des pratiques alternatives peuvent être suivies mais elles devraient être justifiables selon les principes de l'EBM.

Lorsque les interventions étaient effectuées par le pharmacien clinicien, elles étaient le plus souvent acceptées par l'équipe médicale. De plus, la satisfaction des médecins relative à cette prestation était très bonne. L'utilisation de l'outil NeoCheck par un pharmacien qui transmet les recommandations les plus pertinentes selon le contexte des patient.e.s semble donc être appropriée. Cette revue centralisée des traitements est efficiente pour l'équipe médicale qui bénéficie de recommandations ciblées pour améliorer les prescriptions et acquérir de nouvelles connaissances, mais l'est moins concernant le temps pharmacien à investir.

Le temps pharmacien nécessaire à la conduite de 2 revues de traitement par semaine représentait le tiers d'un plein temps pharmacien alors que seules 13 modifications de traitement ont été réalisées durant les 12 semaines d'études. Les revues de traitements étaient la seule prestation clinique conduite par le pharmacien durant cette étude. Il est probable que le temps requis durant les revues pour connaitre les dossiers des patient.e.s de l'unité serait réduit si

NeoCheck était utilisé par un ou une pharmacien.ne clinicien.ne présent à plein temps dans une USIN. Une amélioration de l'ergonomie de l'outil, notamment par le développement d'un outil informatique pourrait encore réduire le temps nécessaire à la conduite des revues de traitement. Cependant, le développement de tels outils est complexe et lors de l'étude sur l'outil PIM-Check sous la forme d'une application internet, le temps requis pour la revue était encore vu comme un problème [16,17]. Ainsi, étant donné le haut taux d'adhésion des pratiques aux recommandations NeoCheck, le faible nombre d'interventions et des importantes ressources requises, l'utilisation en routine de NeoCheck par un pharmacien comme une stratégie d'optimisation de la pharmacothérapie ne semble pas efficiente à l'heure actuelle et n'a pas été implémentée dans notre USIN.

Une optimisation des prescriptions reste pourtant essentielle et d'autres stratégies doivent être envisagées. L'état des lieux effectué durant cette étude pourrait permettre d'identifier les pratiques qui dévient le plus souvent des recommandations et de construire des mesures ciblées pour leur optimisation.

L'outil NeoCheck s'est révélé précieux pour l'évaluation des pratiques de pharmacothérapie en néonatologie. NeoCheck a permis une évaluation structurée des pratiques avec à la fois un champ d'application très large, couvrant de nombreuses pathologies néonatales, et une spécificité grâce à ses recommandations précises et claires.

NeoCheck a été développé en 2016 sur la base des recommandations présentes dans la littérature à cette époque. Certaines recommandations ont pu évoluer et limiter la valeur de l'évaluation des pratiques médicamenteuses. Les changements majeurs de recommandations sont probablement rares et ce biais devrait donc être limité. Cependant, il s'agit de rappeler que l'utilisation de NeoCheck comme outil d'évaluation continue des pratiques n'est possible que si l'outil est mis à jour régulièrement.

Les résultats de cette étude sont limités par sa courte durée, qui a entraîné l'exclusion de certaines pathologies rares. Seule la moitié des recommandations ont été évaluées et beaucoup d'entre elles n'étaient applicables que rarement. La reconduction régulière d'une telle évaluation avec l'outil NeoCheck (par exemple une fois tous les 2 ans), nécessaire à l'évaluation et à l'optimisation continue des pratiques, permettrait l'inclusion progressive de nouvelles recommandations.

#### 2.1.3.5 Conclusion

L'utilisation de NeoCheck a permis une évaluation globale de l'adhésion des pratiques d'une USIN à des recommandations récentes de la littérature ainsi qu'une première mesure de la prévalence des PPIs en néonatologie. L'adhésion aux guidelines est élevée mais doit encore être optimisée. Alors que l'emploi de NeoCheck en routine ne semble pas être efficient à l'heure actuelle dans le contexte de notre USIN, il a créé des bases pour la recherche de stratégies ciblées d'optimisation de la pharmacothérapie du nouveau-né hospitalisé aux HUG.

## 2.1.4 Identification de stratégies ciblées pour optimiser les pratiques de prescription dans une USIN

### 2.1.4.1 Contexte

L'étude prospective de NeoCheck durant 3 mois dans l'unité de néonatologie des HUG a permis de réaliser un état des lieux détaillé des habitudes de prescription en rapport avec 68 recommandations applicables de l'outil. Nombre d'entre elles étaient toujours suivies alors que d'autres étaient sujettes à un nombre variable de déviations. Les déviations étaient souvent intentionnelles, mettant en opposition les recommandations de l'outil à celles de l'unité. Une analyse détaillée des 25 recommandations dont le suivi n'était pas total est nécessaire afin de cibler les axes sur lesquels une optimisation des pratiques est possible.

Les buts de cette étude étaient d'analyser les barrières à l'application des recommandations NeoCheck sujettes à des déviations, d'identifier les recommandations où une optimisation des pratiques est réalisable et de proposer des mesures concrètes pour en augmenter l'adhésion.

Les résultats de cette étude ont été intégrés dans l'article scientifique « *Using the NeoCheck tool to evaluate drug therapy practices in a neonatal intensive care unit: a prospective care-quality improvement study* », disponible au chapitre 3 de cette thèse.

### 2.1.4.2 Méthode

Cette étude qualitative s'est basée sur les données collectées lors de la mesure de l'adhésion aux recommandations de NeoCheck pendant l'étude prospective. Le nombre de fois où les items étaient applicables, le nombre de déviations, le taux de déviation ainsi que le nombre de déviations intentionnelles étaient déterminés pour chaque recommandation incluse dans la précédente étude. Les 25 items de l'outil dont l'adhésion n'était pas complète ont été analysés.

Sur cette base, le pharmacien clinicien identifiait, au besoin avec l'équipe médicale, les recommandations sur lesquelles un changement de pratique était souhaité et, le cas échéant, proposait des mesures réalisables à court terme pour accroitre l'adhésion aux recommandations correspondantes.

### 2.1.4.3 Résultats

Pour 19 des 25 recommandations incluses, les déviations liées ont été confirmées lors des discussions avec l'équipe médicale. Parmi ces dernières, 16 faisaient l'objet de déviations intentionnelles (figure 13). Les raisons principales de ces déviations étaient un manque de pertinence de la recommandation dans le contexte du patient ou de la patiente (8), une contradiction entre la recommandation NeoCheck et celle de l'unité (6) et une étude non interventionnelle en cours (1). La raison était indéterminée pour une recommandation.

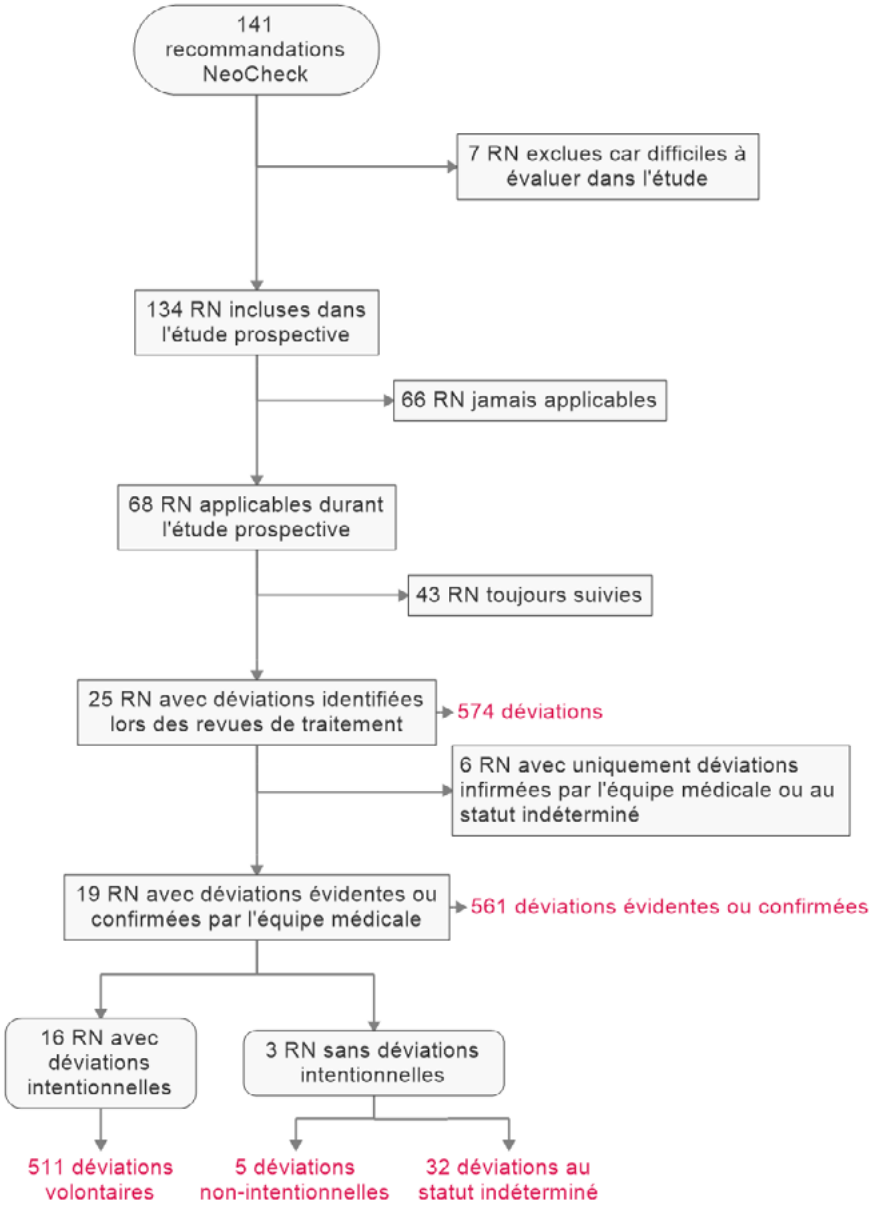



**Figure 13: Diagramme d'analyse du suivi des recommandations NeoCheck (RN)**

Trois types de stratégies ont été proposés pour améliorer l'adhésion à six recommandations NeoCheck (tableau 7). Il s'agissait de l'implémentation d'alertes informatique (3), d'un ensemble d'action pour réduire l'exposition des patient.e.s aux médicaments néphrotoxiques (2) et une modification du choix du produit d'enrichissement du lait maternel (1). Ce dernier type de stratégie a été implémenté et étudié.

**Tableau 7: Recommandations ayant fait l'objet d'une mesure d'amélioration de l'adhésion.** AKI = acute kidney injury. DTPa = diphtérie, tétanos, pertussis. IPV = inactived polio vaccine. Hib = Haemophilus influenzae de type b. HBV = hepatitis B vaccine.

| Recommandation NeoCheck | Applicable (n=409) | Déviations | Taux de déviations | Déviations intentionnelles | Stratégie d'amélioration de l'adhésion |
|---|---|---|---|---|---|
| *Start iron supplement of 2-3 mg/kg/day in all preterm infants fed human milk once full oral feeds have been achieved.* | 273 | 107 | 39% | 100 | Modification du choix du produit d'enrichissement du lait maternel. |
| *Do not use nephrotoxic drugs in neonates if possible, especially in preterm infants.* | 409 | 28 | 7% | 22 | Ensemble d'actions pour réduire l'exposition des patient.e.s aux médicaments néphrotoxiques et améliorer leur suivi |
| *Check in all neonates that a complete Vitamin K prophylaxis has been given at birth.* | 409 | 11 | 3% | 0 | Développement d'une alerte informatique |
| *Administer a dose of DTPa-IPV/Hib ± HBV and of pneumococcal vaccine at 60, 90 and 120 days of postnatal life to all hospitalized preterm neonates.* | 39 | 4 | 10% | 0 | Développement d'une alerte informatique |
| *Reassess the need for antibiotics after 48 hours in neonates treated empirically with antibiotics for suspected sepsis.* | 7 | 3 | 43% | 3 | Développement d'une alerte informatique |
| *Consider dosage adjustement for drugs highly excreted by renal elimination in neonates with AKI (stage 1-3). When needed, refer to a specialist.* | 3 | 1 | 33% | 1 | Ensemble d'actions pour réduire l'exposition des patient.e.s aux médicaments néphrotoxiques et améliorer leur suivi |

Les dix autres recommandations n'ont pas fait l'objet de mesures d'optimisation de la qualité des soins parce qu'elles n'avaient pas été jugées comme clairement meilleures que les recommandations institutionnelles ou parce que les stratégies qui pourraient être mises en place pour augmenter leur adhésion ne paraissaient pas efficientes à l'heure actuelle (annexe 6).

### 2.1.4.4 Discussion

Cette étude a permis de proposer des mesures ciblées d'amélioration de l'adhésion à six recommandations NeoCheck sujettes à des déviations dans les pratiques de l'USIN des HUG. Des alertes informatiques étaient proposées dans la moitié des cas, car elles permettent une détection efficiente de déviations rares mais importantes. D'autres déviations rares et non intentionnelles ne pouvaient pas être intégrées dans les alertes informatiques car elles étaient trop spécifiques. L'utilisation de NeoCheck en routine serait probablement la manière la plus efficace de traiter ces déviations mais comme elles sont rares, l'efficience de cette approche serait très faible.

Des stratégies d'amélioration de l'adhésion n'ont parfois pas été identifiées pour des recommandations NeoCheck ayant fait l'objet de nombreuses déviations. Cela s'explique par le fait

que les directives institutionnelles étaient considérées par le personnel médico-soignant de l'USIN comme meilleures ou équivalentes à celles proposées par l'outil au regard des connaissances actuelles de la littérature et du contexte de l'unité. Comme mentionné précédemment, NeoCheck ne fait pas foi en matière de prise en charge pharmacothérapeutique du nouveau-né et un tel positionnement est justifié.

Un changement de pratique a déjà été mis en œuvre et étudié à la suite de l'étude. Ce changement résulte de l'observation de nombreuses déviations liées à la prescription de fer entéral. Dans l'USIN, le traitement de fer entéral était débuté après 4-6 semaines de vie alors que NeoCheck recommande d'initier le traitement dès qu'une alimentation entérale complète est atteinte. Le choix de retarder le début du traitement était principalement justifié par la mauvaise tolérance digestive des nouveau-nés face à l'osmolarité des préparations de fer. Une modification du produit de fortification du lait a été proposée afin de remplacer le produit utilisé qui ne contenait pas de fer par un produit contenant suffisamment de fer pour suivre les recommandations de NeoCheck sans augmenter l'osmolarité du lait fortifié. Ainsi, ce changement a permis d'avancer l'initiation du fer entérale chez tous les patient.e.s de l'USIN et d'aligner l'ensemble des traitements avec la recommandation NeoCheck. Après une période d'évaluation, il a été observé que les enfants toléraient moins bien ce nouveau produit de fortification et un retour au produit initial a été décidé. Dès lors, de nouvelles stratégies, telles qu'un traitement un jour sur deux ou le changement de la forme galénique du fer pour passer d'un sirop à des gouttes plus concentrées et moins osmolaires ont été mises en place pour maintenir une initiation précoce de la substitution.

NeoCheck a permis d'identifier des pistes d'optimisation des pratiques, malgré le haut niveau d'adhésion aux recommandations. Cela nous permettra de mettre en place des initiatives d'amélioration de l'adhésion aux RBPC, sur des aspects de la pharmacothérapie dans notre USIN que nous avons spécifiquement identifiés comme ayant un potentiel d'optimisation important. L'utilisation d'un ORT dans cette perspective est innovante. L'évaluation structurée des pratiques de prescription avec NeoCheck pourrait être utilisée pour évaluer l'impact de différentes initiatives d'amélioration de la qualité dans une USIN, telles que les activités de pharmacien.ne.s clinicien.ne.s de routine. Elle pourrait également être utilisée pour comparer les pratiques de différents centres néonataux. Une évaluation bisannuelle des prescriptions est souhaitée par l'équipe médicale et devrait être mise en place aux HUG afin de suivre l'évolution des pratiques.

#### 2.1.4.5 Conclusion

Une évaluation des pratiques de prescriptions avec l'outil NeoCheck a permis d'identifier des stratégies d'amélioration de la pharmacothérapie du nouveau-né hospitalisé. Cette évaluation devrait être conduite de manière régulière afin d'assurer une amélioration continue de la qualité de la pharmacothérapie.

## 2.2 Projet aux soins intensifs de pédiatrie : Implémentation d'un protocole de sevrage des opiacés et benzodiazépines dans l'unité des soins intensifs de pédiatrie

### 2.2.1 Contexte général

Le sevrage des opiacés et benzodiazépines est un défi important pour le personnel médico-soignant des unités de soins intensifs pédiatriques (USIP). Ces classes médicamenteuses sont essentielles dans les USIP pour réduire l'anxiété, les douleurs et l'agitation chez les patient.e.s, pour assurer une ventilation adéquate et pour permettre d'effectuer des procédures invasives[18]. Un traitement prolongé par opiacés ou benzodiazépines peut engendrer une dépendance et un arrêt trop rapide du traitement expose alors l'enfant à un syndrome de sevrage[19]. Ce dernier se caractérise généralement par des symptômes neurologiques, digestifs et des signes d'un dysfonctionnement du système nerveux autonome peu spécifiques. Le syndrome de sevrage aux opiacés et celui aux benzodiazépines partagent de nombreux symptômes, compliquant encore la détermination de l'imputabilité de chaque molécule[20]. De plus, il expose les enfants à une prolongation de la ventilation mécanique, de la durée de séjour aux soins intensifs et de l'hospitalisation et ainsi à une exposition supplémentaire aux opiacés et benzodiazépines[21,22]. L'utilisation de ces classes de médicaments a été associée à des effets négatifs sur le développement à long terme des enfants [23–25].

Afin de réduire le risque de survenue d'un syndrome de sevrage, il convient de diminuer progressivement les doses d'opiacés et sédatifs selon la tolérance du patient[26]. Cette diminution progressive, que l'on nomme sevrage, expose également les patient.e.s à une prolongation de la durée de séjour ou d'hospitalisation et à un recours accrus aux opiacés et benzodiazépines. Les clinicien.ne.s doivent donc optimiser la durée du sevrage afin que ce dernier soit à la fois le plus court possible et le mieux toléré. La société européenne de soins intensifs de pédiatrie et néonatologie (ESPNIC) a émis en 2016 des recommandations sur la prise en charge du sevrage des opiacés et benzodiazépine aux soins intensifs. L'ESPNIC considère un risque de sevrage dès 5 jours de perfusion continue d'opiacés ou benzodiazépines et préconise l'utilisation d'une échelle validée pour l'évaluation du syndrome de sevrage. L'utilisation de la méthadone comme substitut des opiacés ou de la clonidine pour améliorer la tolérance des patient.e.s durant le sevrage a également été recommandée[26].

Aux HUG, un protocole visant la standardisation du sevrage des opiacés et des benzodiazépines a été développé en 2015 par un groupe interprofessionnel, comprenant une pharmacienne clinicienne, des médecins et des infirmier(e)s, sur la base d'un protocole utilisé à l'Erasmus MC Sophia Children's Hospital de Rotterdam[27]. Ce protocole proposait une démarche en adéquation avec les recommandations de la littérature.

### 2.2.1.1 Description du protocole

Le protocole est centré sur le passage de médicaments intraveineux (IV) à des médicaments per os (PO*) et utilise l'échelle SOS (Sophia Observation Withdrawal Symptoms Scale) pour la détection du syndrome de sevrage (figure 14) [28].

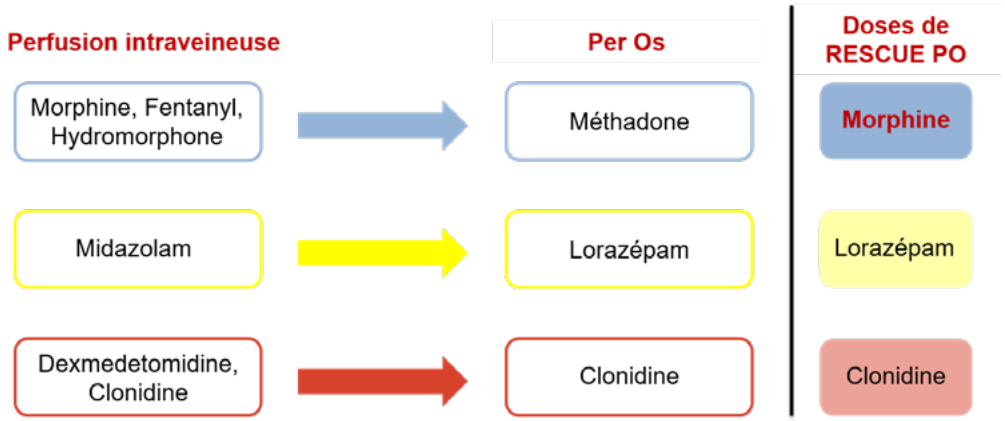



**Figure 14: Principe du passage de traitements intraveineux à des médicaments PO**

Un score ≥4 sur l'échelle SOS suggère un syndrome de sevrage. Le protocole (dont la version actuelle peut être consultée en annexe 7 ou avec le lien suivant : https://pharmacie.hug.ch/infomedic/utilismedic/Sevrage_USIdef.pdf) ne sera pas décrit en détail, mais quelques caractéristiques sont présentées ci-dessous :

- Catégorisation des patient.e.s selon la durée de perfusion continue d'opiacés et / ou benzodiazépines en trois groupes de risque de syndrome de sevrage :
  - <5 jours, faible risque : arrêt sans diminution progressive des doses d'opiacés et de benzodiazépines ;
  - 5-9 jours, risque modéré : essai de diminution rapide des perfusions IV sur 2 jours et intégration dans un plan de sevrage court (9 jours) avec passage vers un traitement PO en cas d'échec ;
  - ≥10 jours, risque élevé : intégration dans un plan de sevrage long (15 jours) avec passage vers un traitement PO ;
- Utilisation de la méthadone par voie PO pour la substitution des opiacés IV ;

*Pour faciliter la lecture du manuscrit, le terme *per os* sous-entend toutes les voies d'administration orales et entérales (par la bouche, sonde nasogastrique, orogastrique, nasojéjunale, gastrostomie percutanée, jéjunostomie percutanée).

- Utilisation de la clonidine PO pour la substitution des alpha-2 agonistes, sans diminution de dose durant le sevrage de la méthadone et du lorazépam pour améliorer la tolérance des patient.e.s ;
- Passage aux traitements PO effectué simultanément pour les opiacés, benzodiazépines et alpha-2 agonistes ;
- Période de superposition des traitements PO et intraveineux afin d'assurer une imprégnation des molécules introduites avant la diminution des perfusions.

Le protocole a été diffusé en décembre 2015 au personnel médico-soignant par voie informatique et sur le site internet de la pharmacie et a été accompagné de colloques de formations sur la procédure et sur l'échelle SOS. Plus d'un an plus tard, au début de cette thèse, divers problèmes subsistaient dans son application et l'adhésion au protocole était estimée comme faible. Une amélioration de la  situation était souhaitée par une démarche exploratoire des barrières existantes et par une implémentation active du protocole de sevrage.

### 2.2.2 Exploration par focus groupes des barrières à la standardisation du sevrage des opiacés et benzodiazépines aux soins intensifs de pédiatrie.

#### 2.2.2.1 Contexte

L'implémentation de recommandations cliniques est généralement précédée par une évaluation du contexte et des barrières potentielles à leur application [29].

Le focus groupe est une méthodologie de recherche dans laquelle un petit groupe de personnes se réunit pour discuter d'une question spécifique afin de générer des données. Cette méthode, qui permet au chercheur de comprendre le point de vue des participants est couramment utilisée dans le domaine de la santé, notamment pour explorer les attitudes et besoins des professionnels de santé face au changement[30].

Le but de cette étude était d'évaluer la perception quant à une standardisation du sevrage des opiacés et des benzodiazépines par le personnel médico-soignant et d'investiguer les barrières à l'application du protocole de sevrage aux soins intensifs de pédiatrie des HUG.

#### 2.2.2.2 Méthode

Cette étude qualitative par focus groupe a été menée au sein de l'unité de soins intensifs de pédiatrie (USIP) des Hôpitaux Universitaires de Genève en mai 2017. Quatre focus groupes d'une durée d'une heure et demie ont été menés par une pharmacienne clinicienne référente de l'unité et connue des participants, notamment comme l'une des auteurs du protocole de sevrage, ainsi que l'investigateur principal. Les infirmier.e.s et les médecins de l'USIP étaient invités à participer aux focus groups s'ils étaient présents aux dates fixées.

Lors de chaque focus groupe, quatre questions étaient posées :

1. Quels sont les avantages d'une procédure standardisée pour le sevrage des opiacés et benzodiazépines à l'USIP ?

2. Quels sont les désavantages d'une procédure standardisée pour le sevrage des opiacés et benzodiazépines à l'USIP ?

3. Qu'est ce qui marche bien dans le protocole actuel de prise en charge du sevrage des opiacés et benzodiazépines ?

4. Qu'est ce qui ne marche pas dans le protocole actuel de prise en charge du sevrage des opiacés et benzodiazépines ?

Un temps de réflexion individuel de 5 minutes était donné aux participants pour chaque question. Ils pouvaient donner autant de réponses que désiré dans le temps imparti. Il leur était demandé de noter chaque réponse sur un post-it. Au terme du temps de réflexion individuel,

les post-its étaient rassemblés progressivement sur un tableau, au cours d'une phase de discussion ouverte. Les participants argumentaient alors leurs réponses et d'autres pouvaient réagir à ces dernières.

Suite aux quatre focus groups, les réponses étaient rassemblées par thèmes et le nombre d'occurrences de chaque réponse similaire était compté par l'investigateur principal.

### 2.2.2.3 Résultats

Sur l'ensemble des quatre focus groupes, 12 médecins et 24 infirmier.e.s ont été inclus. Un focus groupe a inclus médecins et infirmier.e.s et les 3 autres uniquement des infirmier.e.s.

Les participants ont rédigé 79 post-its (55 par des infirmier.e.s, 24 par des médecins) mentionnant des avantages pour une procédure standardisée pour le sevrage des opiacés et sédatifs alors que 48 post-its (26 par des infirmier.e.s, 22 par des médecins) suggéraient des désavantages. Les avantages les plus fréquemment relevés étaient l'amélioration de la prise en charge des patient.e.s, l'harmonisation des pratiques, l'augmentation de la reconnaissance du syndrome de sevrage comme un problème dans l'USIP et la diminution du risque d'erreurs médicamenteuses. Les désavantages les plus fréquemment rapportés étaient le manque d'adaptation d'une telle procédure à la variabilité interindividuelle et une prolongation de la durée de séjours dans l'USIP (figure 15). L'annexe 8 présente l'ensemble des avantages et désavantages d'une procédure standardisée recueillis durant les focus groups.

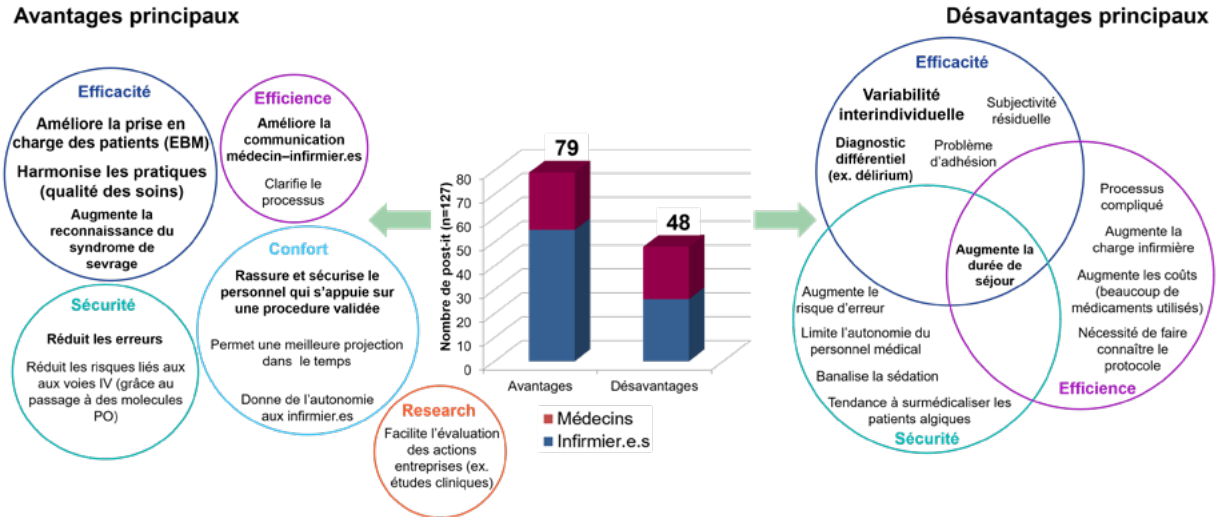



**Figure 15: Avantages et désavantages de la standardisation du sevrage des opiacés et benzodiazépines perçu par le personnel médico-soignant de l'USIP.** EBM = evidence based medicine. IV = intraveineux. PO = per os.

Concernant le protocole en place, 36 post-its mettaient en évidence des points qui marchaient bien et 113 des points qui ne marchaient pas. Les aspects du protocole qui étaient le plus souvent rapportés comme marchant bien étaient d'ordre général (exhaustif, marche bien si respecté, efficace). L'aide apportée par le protocole pour les étapes de calculs de conversion était également perçu comme fonctionnelle. Les points qui ne marchaient pas les plus souvent retrouvés dans les post-its étaient également d'ordre général (mauvaise adhésion, nécessité

d'une grande rigueur pour l'application correcte du protocole, protocole inconnu dans les autres unités), mais également liés aux outils à disposition, notamment au dossier patient informatisé et à des aides à la décision jugées insuffisantes.

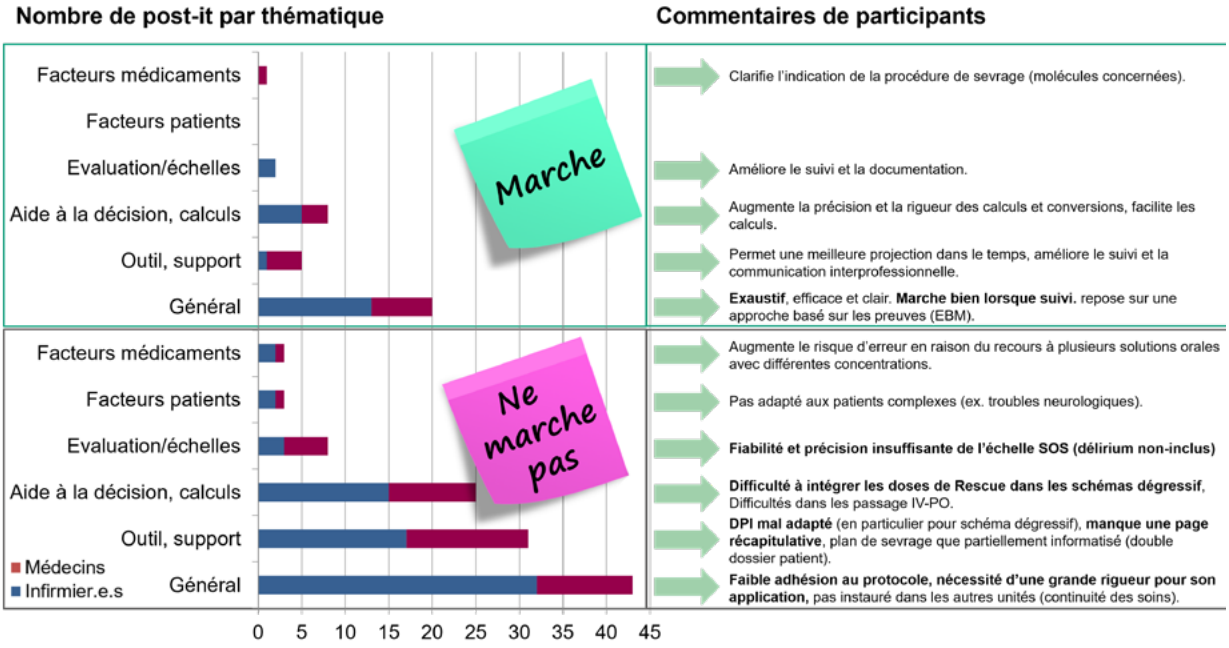



**Figure 16: Aspects du protocole qui marchaient ou ne marchaient pas selon les participants aux focus groups, regroupés par thématiques.** EBM = evidence-based medicine. IV = intraveineux. PO = per os. SOS = Sophia Observation Withdrawal Symptoms Scale.

Suite à la synthèse des réponses des quatre séances, 16 aspects du protocole qui marchaient, et 38 qui ne marchaient pas, ont été identifiés. La figure 16 présente les aspects qui marchent et ne marchent pas dans le protocole en place selon 6 thématiques avec leur pondération. Les résultats détaillés sont disponibles en annexe 9.

### 2.2.2.4 Discussion

L'évaluation qualitative par focus-group a mis en évidence que le personnel médico-soignant de l'USIP percevait globalement la procédure standardisée pour le sevrage comme une amélioration de la prise en charge de leurs patient.e.s, même s'il considérait qu'elle prolongeait la durée de séjour dans l'unité. Les participants n'ont ainsi pas montré une attitude opposée à la standardisation de la procédure. Toutefois, diverses barrières à l'application du protocole de sevrage des opiacés et benzodiazépines ont été identifiées de manière spécifique.

Alors que les médecins et infirmier.e.s ont relevé l'efficacité du protocole lorsqu'il est bien appliqué, ils partageaient l'hypothèse des auteurs selon laquelle l'adhésion au protocole est faible. Ils ont identifié de nombreux points du protocole qui pourraient être améliorés. Ceux-ci vont d'aspects généraux tels que la rigueur nécessaire à son suivi, à des points concrets tels que des étapes de calculs trop longues et compliquées.

Selon la classification de Fischer et al., les barrières identifiées étaient majoritairement liées

aux recommandations édictées dans le protocole et concernaient autant leur contenu (manque de confiance dans l'échelle d'évaluation du syndrome de sevrage, non-adaptée aux patient.e.s compliqués, etc.) que leur forme (protocole partiellement informatisé, long et peut attrayant, etc.)[29]. Cette forte représentation des facteurs liés aux recommandations était attendue du fait que la question posée aux participants visait directement le protocole. Des facteurs liés au personnel (protocole peu connu des nouveaux médecins et infirmier.e.s, protocole non diffusé dans les autres unités) et indirectement à l'environnement du personnel (protocole trop long, dans un contexte où ils n'ont que peu de temps) ont également été mis en évidence par les participants.

Une limite importante de cette étude est qu'elle n'a pas inclus de membre du personnel médico-soignant des autres unités de pédiatrie des HUG. Même si la présente étude visait l'identification de barrières à l'application du protocole aux USIP, les patient.e.s sont souvent transférés hors de l'USIP avec un plan de sevrage en cours. Ces professionnels sont ainsi directement impliqués dans la démarche et l'absence de diffusion du protocole dans ces unités a d'ailleurs été signalée lors des focus groups. L'inclusion de tous les acteurs liés à un processus est recommandée pour optimiser l'implémentation des recommandations aux soins intensifs de pédiatrie[31].

La méthode utilisée dans cette étude n'a pas permis une identification exhaustive de toutes les barrières freinant l'application du protocole de sevrage. Le temps de réflexion individuel octroyé aux participants était court et seule une minorité du personnel de l'USIP était présente aux focus groups. Les auteurs ont observé une redondance des éléments apportés par les différents focus groups. Il est ainsi estimé qu'une multiplication des séances n'aurait apporté que peu d'éléments nouveaux et que leur nombre était approprié[30]. Les éléments recueillis étaient probablement ceux qui étaient les plus évidents pour les médecins et infirmier.e.s. Cette sélection paraît adéquate car elle a permis de démarrer un processus continu d'amélioration du protocole avec des mesures ciblées sur les barrières les plus importantes mentionnées par professionnels du terrain.

Ces mesures devront être mise en place selon un ordre de priorité préalablement établi. Leur impact sur l'adhésion au protocole de sevrage des opiacés et benzodiazépines devra ensuite être évalué et une nouvelle exploration des barrières subsistantes pourrait être réalisée.

#### 2.2.2.5 Conclusion

Le personnel médico-soignant de l'USIP des HUG voit en la standardisation du sevrage des opiacés et benzodiazépines une amélioration de la prise en charge des patient.e.s malgré une augmentation de la durée de séjour attendue ainsi qu'un manque d'adaptation aux cas particuliers. Des barrières à l'application du protocole ont été identifiées, permettant de construire des stratégies d'implémentation concrète, visant à améliorer l'adhésion au protocole.

### 2.2.3 Identification, priorisation et mise en place des mesures

#### 2.2.3.1 Contexte

Les focus-groupes réalisés auprès des membres du personnel médico-soignant de l'USIP des HUG ont permis de mettre en avant divers aspects de la procédure standardisée pour le sevrage des opiacés et des benzodiazépines qui ne marchaient pas selon eux. L'implémentation de la procédure devait intégrer des mesures correctives ciblées sur ces problèmes.

Le but de ce travail était de proposer des mesures ciblées et de les classer par ordre de priorité selon les professionnels du terrain.

#### 2.2.3.2 Méthode

Une mesure corrective a été recherchée par un pharmacien clinicien pour chacun des points qui ne marchaient pas dans le protocole, identifiés lors des focus groupes (annexe 9). Parmi les mesures réalisables, les dix plus pertinentes ont été sélectionnées par deux pharmacien.ne.s. Les critères utilisés pour cette sélection étaient la pondération lors des focus groups (nombre de post-it), la facilité de mise en place estimée et l'utilité. Les dix mesures ont été soumises aux participants des focus groupes par un questionnaire en ligne (surveymonkey.com, Survey Monkey Inc., San Mateo, CA, USA). Chaque sondé devait classer les mesures par ordre de priorité. Une note était attribuée directement par le site SurveyMonkey à chaque proposition selon la formule suivante[32] :

$$note = \frac{x_1 w_1 + x_2 w_2 + x_3 w_3 + \cdots + x_{10} w_{10}}{nombre\ total\ de\ réponses}$$

Où *w* est la pondération de la position attribuée (allant de 1 pour la dernière position au classement à 10 pour la première position) et *x* le nombre de réponse pour ce choix de réponse. Les mesures ont été finalement classées selon leur note pour déterminer l'ordre de priorité global souhaité par les sondés.

Des mesures concrètes ont ensuite été recherchées par les deux pharmacien.ne.s et une médecin intensiviste cadre et mises en place afin de suivre au mieux les stratégies identifiées et leur priorisation.

#### 2.2.3.3 Résultats

Des mesures réalisables ont pu être attribuées pour 25 des 38 problèmes identifiés lors des focus groupes. Suite à une étape de synthèse des mesures, 11 mesures ont été proposées et une a été éliminée car jugée comme la moins pertinente.

Sur les 36 participants au focus groups, 21 (58%) ont répondu au questionnaire en ligne.

Le tableau 8 présente les dix mesures identifiées dans l'ordre de priorité souhaité par les participants au sondage.

**Tableau 8: Classement global des mesures selon l'ordre de priorité souhaité par les participants (n=21).**

| Mesure | Note (1 à 10) |
|---|---|
| Simplifier la mise en route du protocole et rendre le protocole plus attrayant (carte de poche, pharmacien présent lors de l'initiation, etc.). | 7.5 |
| Intégrer le schéma dégressif des doses IV dans Clinisoft (paramétrer les plans de traitement) | 7.4 |
| Formation initiale sur le protocole pour tous les nouveaux membres du staff (médecins et infirmier(e)s) | 7.1 |
| Optimisation de Clinisoft (informatisation complète du suivi de sevrage, page récapitulative, suivi observations cliniques type notes de suites) | 6.1 |
| Clarifier le protocole de Rescue et intégrer la prescription des doses de Rescue dans Clinisoft | 5.9 |
| Aide informatique aux calculs de doses (conversion IV-PO, doses dégressives) | 5.5 |
| Utiliser des échelles d'évaluation incluant le délirium (Ex. SOS-PD, RASS+CAPD) | 4.3 |
| Rappel des mesures de bases de prévention du sevrage sur le protocole (lumières, bruits, etc.) | 4.3 |
| Développement d'un protocole pour enfants <3mois | 4.1 |
| Implémentation du protocole dans les autres unités pédiatriques pour le suivi des patient.e.s en sevrage à l'étage | 2.8 |

Des mesures ont été mises en place en tenant compte de cette évaluation des stratégies proposées. Elles comprenaient :

- La supervision du processus par un pharmacien référent. L'organisation mise en place consistait en une présence du pharmacien en semaine pour préparer les plans de sevrage et répondre aux questions liées faisant si besoin le lien avec d'autres référents (cadres médecins, infirmières ou pharmacienne). La mise en place des autres mesures d'implémentation (formation, outils, etc.) était également assurée par le pharmacien.

- Le développement d'un tableau Microsoft Excel® par un infirmier et le pharmacien référent afin d'automatiser l'édition du plan de sevrage ainsi que toutes les étapes de calculs (voir lien en figure 17). Ce tableau permettait également d'éviter des erreurs en bloquant l'édition du schéma de sevrage en cas de doses IV au-dessus du seuil admis pour le passage vers les traitements PO. Cet outil permettait la préparation rapide d'un plan de sevrage structuré et commun pour les 3 classes médicamenteuses (opiacés, benzodiazépines et alpha-2 agonistes).

**Figure 17: Lien (code QR) vers une vidéo de démonstration de l'automatisation de l'édition du plan de sevrage**

- L'optimisation du programme de prescription (General Electric Clinisoft®) pour le sevrage avec :
    - Des prescriptibles prédéfinis où seule la dose devait être reportée une fois par jour depuis le plan de sevrage, y compris pour les doses de Rescue (annexe 10) ;
    - Un onglet de suivi de l'antalgie sédation et du sevrage en vue graphique avec les suivis des constantes vitales (tension, rythme cardiaque, etc.), les scores des échelles de sédation, douleur et de sevrage, ainsi que les doses des antalgiques, sédatifs, et autres molécules à action neurologique qui pourraient avoir un impact sur les scores (ex. antiépileptique) (annexe 11).
- Un algorithme pour l'inclusion dans le protocole de sevrage (annexe 12).
- Un algorithme pour l'initiation d'un plan de sevrage et pour le choix du schéma (annexe 13).
- Un algorithme pour la gestion d'une suspicion de sevrage (score SOS≥4) (annexe 14).
- Un outil papier d'aide au choix de la concentration de la solution orale de méthadone et à la détermination du volume de solution nécessaire en fonction de la dose (annexe 15).
- Un livret de poche pour rassembler tous les algorithmes, outils et échelles dans la poche de chaque professionnel du terrain (https://pharmacie.hug.ch/infomedic/utilismedic/livret_sevrageUSI.pdf). Il intégrait également le protocole de sédation-antalgie.
- Un atelier de formation obligatoire (45min) pour tous les nouveaux médecins chefs de clinique intégrant l'USIP réalisé par le pharmacien référent
- Un suivi des patient.e.s suite au transfert de l'USIP vers l'étage avec :
    - Une version de l'échelle SOS adaptée aux unités de pédiatrie générale (échelle sans les items sur les rythmes cardiaque et respiratoire) (annexe 16).
    - Une fiche explicative sur la procédure de sevrage et sur sa gestion dans l'unité (annexe 17).

Le passage du pharmacien référent dans les unités où les patient.e.s étaient transférés pour former l'équipe médico-soignante à la démarche, répondre aux questions et se proposer comme référent pour la suite du sevrage.

#### 2.2.3.4 Discussion

Ce travail a permis de traduire les problèmes relevés par le personnel médico-soignant dans le protocole de sevrage en place en un classement des dix mesures prioritaires pour l'amélioration de la gestion du sevrage dans l'USIP. Les médecins et infirmier.e.s souhaitaient avant tout une simplification de la mise en route du protocole de sevrage, avec de l'aide pour l'initiation de la

procédure (pharmacien, outils) et une clarification de la phase précédant le passage aux molécules PO. Plusieurs mesures visaient les outils informatiques, que ce soit pour la documentation et lecture des informations liées au sevrage ou pour la création d'outils d'aide à la décision, notamment pour les étapes de calculs. Un souhait de formation a également été noté.

Des mesures ont été mises en place pour répondre aux besoins d'implémentation du protocole de sevrage des opiacés et benzodiazépines. Elles sont variées, complémentaires et s'appuient notamment sur des outils électroniques permettant l'automatisation de certaines étapes à risque d'erreurs. Ces mesures concernaient huit des dix stratégies prioritaires proposées. Aucune mesure n'a été implémentée pour l'intégration d'une échelle évaluant le délirium ou pour l'inclusion des enfants de moins de 3 mois. L'évaluation du délirium devra être intégrée dans un protocole dédié à cette pathologie qui sera développé dans un second temps. Les enfants de moins de 3 mois à risque de syndrome de sevrage aux opiacés et benzodiazépines seront traités au cas par cas, en adaptant au besoin la procédure standardisée.

#### 2.2.3.5 Conclusion

Des stratégies concrètes, ciblées sur des problèmes identifiés par les professionnels du terrain ont été proposées et classées par ordre de priorité selon leurs perspectives. Des mesures concrètes ont été mises en place selon ces stratégies. Leur impact sur l'adhésion au protocole et sur des outcomes cliniques tels que la durée de séjour à l'USIP ou l'exposition aux opiacés et benzodiazépines devra être évalué.

### 2.2.4 Impact de l'implémentation d'un protocole de sevrage des opiacés et benzodiazépines aux USIP

#### 2.2.4.1 Contexte

La mise en place d'un protocole de sevrage des opiacés et benzodiazépines a été conduite en deux temps dans l'USIP des HUG. Jusqu'en 2015, le sevrage des opiacés et benzodiazépines était conduit de manière non standardisée dans l'unité. A la fin de l'année 2015, un protocole a été diffusé et disséminé par une formation sur la procédure et l'échelle SOS mais sans réelle démarche d'implémentation. Au cours de l'année 2017, une campagne d'implémentation active du protocole a été initiée avec la mise en place des mesures prioritaires devant répondre aux besoins du personnel médico-soignant identifiés lors des focus-groupes.

Une étude rétrospective a été mise en place dans le but d'évaluer l'impact du protocole de sevrage et des stratégies d'implémentation sur la durée de séjour à l'USIP, la durée d'hospitalisation et sur l'exposition aux opiacés et benzodiazépines. L'étude devait également explorer l'impact des stratégies d'implémentation sur l'adhésion au protocole.

Certains résultats de cette étude ont été intégrés dans l'article scientifique nommé « *Implementation of an opioid and benzodiazepine weaning protocol in a PICU: an initiative to improve healthcare* », disponible au chapitre 3 de cette thèse.

#### 2.2.4.2 Méthode

Une étude de type avant-après en 3 phases a été conduite de manière rétrospective. Elle a inclus trois périodes : (1) la période précédant la diffusion du protocole (pré-protocole, PP : juin 2012 – décembre 2014), (2) la période suivant la 1ère diffusion du protocole (post-diffusion, PD : janvier 2016 – mai 2017) et (3) la période suivant l'implémentation active du protocole avec les diverses mesures mises en place (post-implémentation, PI : octobre 2018 – avril 2020). Les patient.e.s admis aux USIP durant l'une des périodes d'étude étaient inclus s'ils étaient âgés de plus de 3 mois et avaient reçu des opiacés ou benzodiazépines IV durant au moins 5 jours consécutifs.

##### 2.2.4.2.1 Impact clinique

Les données démographiques des patient.e.s et les modalités susceptibles d'avoir un impact sur le sevrage ont été enregistrées pour les trois périodes d'étude, à savoir l'âge chronologique à l'admission, le poids, le sexe, l'indice pédiatrique de mortalité 2 (PIM2), la durée de la ventilation invasive et le diagnostic d'admission. Les diagnostics d'admission ont été classés en trois groupes : médecine, chirurgie cardiaque et chirurgie non cardiaque. La durée de séjour à l'USIP et à l'hôpital et l'exposition aux opiacés, benzodiazépines et agonistes alpha-2 en termes de durée (nombre de jours avec au moins un traitement de la classe de médicaments évaluée) et de dose cumulée, ont été mesurées. Les doses cumulées ont été converties en équivalents de

morphine IV (morphine IV = 1, morphine PO = 3, hydromorphone IV = 0,15, hydromorphone PO = 0,5, fentanyl IV = 0,01, rémifentanil IV = 0. 01, tramadol IV = 7, tramadol PO = 10, nalbuphine IV = 1, méthadone PO = 1) pour les opiacés, en équivalents midazolam IV (midazolam IV = 1, midazolam PO = 3, lorazépam IV = 0. 33, lorazépam PO = 0,33) pour les benzodiazépines, et en équivalents de dexmédétomidine IV (dexmédétomidine IV = 1, clonidine IV = 1, clonidine PO = 1) pour les agonistes alpha-2. Les doses cumulées ont été exprimées en mg/kg pour les opiacés et les benzodiazépines et en $\mu$g/kg pour les alpha-2 agonistes.

#### 2.2.4.2.2 Syndrome de sevrage

La prévalence du syndrome de sevrage, définie comme la proportion de patient.e.s ayant été sujets à au moins un score SOS ≥4 pendant leur séjour à l'USIP, et la médiane de l'ensemble des scores SOS ont été mesurées pour les périodes PD et IP. Le pourcentage de patient.e.s ayant reçu au moins un médicament de rescue (défini comme une dose entérale de morphine, de lorazépam ou de clonidine administrée après le début du sevrage PO pour traiter les symptômes de sevrage pendant leur séjour en USIP) a été mesuré uniquement pour la période PI car les doses de Rescue ne pouvaient pas être identifiées dans les autres périodes.

#### 2.2.4.2.3 Adhésion au protocole

Les indicateurs utilisés pour mesurer l'adhésion au protocole étaient la proportion de patient.e.s pour lesquels au moins un score SOS avait été documenté, la proportion d'intervalle de 9h ou plus entre deux scores SOS (déviation au protocole, norme intervalle de 8h), et le nombre d'erreurs de calcul durant les passages entre traitements IV et PO. Trois types d'erreurs étaient relevées : (1) l'erreur de conversion, lorsque la dose du traitement PO ne correspondait pas au dernier débit du traitement IV selon les directives du protocole, (2) l'erreur de seuil lorsque le dernier débit du traitement IV était au-dessus du seuil permettant un passage à des molécules PO et (3) le surdosage, lorsque la première dose PO dépassait la dose maximale admise dans le protocole. Pour chaque type d'erreur, une marge de ±10% a été considérée. La proportion de passage IV-PO comportant au moins une erreur (quel que soit le type) a été calculée.

#### 2.2.4.2.4 Analyse statistique

Les résultats ont été comparés entre les trois périodes d'étude à l'aide du test de Kruskal-Wallis pour les variables continues et du test du chi carré ou du test exact de Fisher, le cas échéant, pour les variables catégorielles. La durée de séjour dans l'USIP, la durée d'hospitalisation et l'exposition aux opiacés, aux benzodiazépines et aux agonistes alpha-2, ont chacune été analysées par régressions multiples (PP vs DP et PP vs PI) ajustées sur la durée de la ventilation invasive, l'âge, le genre et le diagnostic. Lorsque l'hypothèse d'homoscédasticité était violée (test de Breusch-Pagan), la méthode des erreurs standard de Huber-White a été utilisée pour le calcul des valeurs p. Lorsqu'une ou plusieurs observations aberrantes ont été identifiées (distance de Cook > 1), les valeurs p sans ces observations ont également été calculées pour s'assurer que les conclusions restaient les mêmes.

Les médianes des SOS, les proportions de SOS ≥ 4 et d'intervalles entre deux SOS ≥ 9h ont été comparées entre les périodes DP et PI au moyen de régressions multiples ajustées sur l'identifiant patient en plus des autres modalités (durée de la ventilation invasive, âge, genre, diagnostic). Les taux d'erreurs ont été comparés entre les périodes DP et PI à l'aide du chi carré, ou de du test exact de Fisher lorsque nécessaire.

### 2.2.4.3 Résultats

Au total, 256 patient.e.s ont été inclus avec un âge médian (min – max) de 2 ans (0 – 17), dont 124 dans la période PP, 60 dans la période DP et 72 dans la période PI. L'âge, le poids, la durée de la ventilation invasive et le genre étaient similaires entre les groupes. Le score médian PIM2 diminuait au fil des périodes. Les catégories de diagnostic à l'admission étaient significativement différentes entre les périodes, avec principalement une plus grande proportion de la population des périodes DP et PI admise pour une gestion post-chirurgicale non cardiaque que dans la période PP (tableau 9).

#### 2.2.4.3.1 Impact clinique

**Tableau 9: Caractéristiques cliniques et démographiques des patient.e.s.** PP= pré-protocole. PD : post-diffusion. PI = post-implantation. IQR = rapport interquartile.

| Caractéristiques | Période PP (n=124, 48.4%) | Période PD (n=60, 23.4%) | Période PI (n=72, 28.1%) | *p* |
|---|---|---|---|---|
| **Age,** années, médiane (IQR) | 2 (0.8 - 6) | 4 (0 - 10.2) | 2 (0 - 8) | 0.597 |
| **Poids,** kg, médiane (IQR) | 10.12 (7 - 22) | 13.25 (7.1 - 29) | 10.55 (6.2 - 21.9) | 0.651 |
| **Genre féminin,** n (%) | 47 (37.9%) | 22 (36.7%) | 36 (50.0%) | 0.186 |
| **Catégories de diagnostic d'admission** | | | | **0.001** |
| Médecine | 62 (50.0%) | 16 (26.7%) | 27 (37.5%) | |
| Chirurgie cardiaque | 51 (41.1%) | 29 (48.3%) | 25 (34.7%) | |
| Chirurgie non-cardiaque) | 11 (8.9%) | 15 (25.0%) | 20 (27.8%) | |
| **Pediatric index of mortality (PIM2),** médiane (IQR) | 3.7 (1.4 - 9.4) | 2.6 (1.3 - 4.7) | 1.65 (0.8 - 3.4) | **< 0.001** |
| **Ventilation invasive,** heures, médiane (IQR) | 103.27 (23.9 - 214.6) | 102.75 (24.7 - 163.2) | 114.18 (48.9 - 161.1) | 0.901 |

Les durées de séjour à l'USIP ou à l'hôpital n'étaient pas significativement différentes entre les périodes ($p$= 0.928 et $p$= 0.411, respectivement).

L'analyse univariée montrait une augmentation significative au cours du temps des durées de traitement par opiacés ($p$= 0.008), une réduction des doses cumulées de benzodiazépines ($p$=0.022) et une augmentation globale de l'exposition aux alpha-2 agonistes ($p$<0.001) (tableau 10).

**Tableau 10: Analyse univariée des durées de séjour, expositions aux opiacés et sédatifs et prévalence du syndrome de sevrage.** PP= pré-protocole. PD : post-diffusion. PI = post-implantation. IQR = rapport interquartile. USIP = unité de soins intensifs pédiatriques. Prévalence du syndrome de sevrage = proportion de patient.e.s ayant présenté au moins un score SOS ≥4 pendant leur séjour à l'USIP.

| Caractéristiques | Période PP (n=124, 48.4%) | Période PD (n=60, 23.4%) | Période PI (n=72, 28.1%) | *p* |
|---|---|---|---|---|
| **Durée de séjour USIP,** jours, médiane (IQR) | 10 (7 - 20) | 11 (8 - 18) | 12 (7 - 19) | 0.928 |
| **Durée d'hospitalisation,** jours, médiane (IQR) | 35 (18 - 64) | 29 (16 - 49) | 30 (20 - 61) | 0.411 |
| **Exposition aux opiacés** | | | | |
| Durée de traitement, jours, médiane (IQR) | 7 (5 - 11) | 8 (6 - 12) | 9 (7 - 15) | **0.008** |
| Dose cumulée, mg/kg, médiane (IQR) | 3.0 (1.7 - 6.8) | 3.7 (2.2 - 11.2) | 4.3 (2.1 - 9.5) | 0.108 |
| **Exposition aux benzodiazépines** | | | | |
| Durée de traitement, jours, médiane (IQR) | 5 (2 - 10) | 5 (2 - 9) | 4 (2 - 8) | 0.377 |
| Dose cumulée, mg/kg, médiane (IQR) | 9.4 (1.5 - 20.5) | 7.2 (1.5 - 19.7) | 3.7 (0.2 - 10.3) | **0.022** |
| **Exposition aux alpha-2 agonistes** | | | | |
| Durée de traitement, jours, médiane (IQR) | 0 (0 - 0) | 3 (0 - 8) | 5 (3 - 10) | **< 0.001** |
| Dose cumulée, $\mu$g/kg, médiane (IQR) | 0.0 (0.0 - 0.4) | 14.5 (0.0 - 65.8) | 29.2 (5.9 - 85.5) | **< 0.001** |
| **Au moins un score SOS documenté, n (%)** | - | 25 (42%) | 36 (50%) | 0.435 |
| **Prévalence syndrome de sevrage,** n (%) | - | 19 (76%) | 28 (78%) | 0.871 |

Lors des régressions multiples avec ajustement sur la durée de la ventilation invasive, l'âge, le genre et le diagnostic, l'augmentation de la durée de traitement aux opiacés et de l'exposition aux alpha-2 agonistes restait indépendamment associée avec les périodes PP et PI. Par contre, la réduction significative des doses cumulées de benzodiazépines observées en analyse univariée disparaissait en analyse multivariée. Les différences entre les outcomes des périodes PP et PD n'étaient pas significatives, hormis la durée de traitement par benzodiazépines et l'exposition aux alpha-2 lorsque l'on retirait les valeurs aberrantes (tableau 11).

**Tableau 11: Analyse par régressions multiples des durées de séjour et expositions aux opiacés et sédatifs.** Lorsqu'une ou plusieurs observations aberrantes ont été identifiées (distance de Cook > 1), la valeur *p* du modèle sans ces observations est indiquée entre parenthèses. PP= pré-protocole. PD= post-diffusion. PI = post-implantation. IQR = rapport interquartile. USIP = unité de soins intensifs pédiatriques.

| Caractéristique | Période PP (n=124, 67.4%) | Période PD (n=60, 32.6%) | *p* PD vs PP | Période PI (n=72, 36.7%) | *p* PI vs PP |
|---|---|---|---|---|---|
| **Durée de séjour USIP,** jours, médiane (IQR) | 10 (7 - 20) | 11 (8 - 18) | 0.280 | 12 (7 - 19) | 0.737 |
| **Durée d'hospitalisation,** jours, médiane (IQR) | 35 (18 - 64) | 29 (16 - 49) | 0.336 | 30 (20 - 61) | 0.943 |
| **Exposition aux opiacés** | | | | | |
| Durée de traitement, jours, médiane (IQR) | 7 (5 - 11) | 8 (6 - 12) | 0.201 | 9 (7 - 15) | **0.007** |
| Dose cumulée, mg/Kg, médiane (IQR) | 3.0 (1.7 - 6.8) | 3.7 (2.2 - 11.2) | 0.318 | 4.3 (2.1 - 9.5) | 0.484 |
| **Exposition aux benzodiazépines** | | | | | |
| Durée de traitement, jours, médiane (IQR) | 5 (2 - 10) | 5 (2 -9) | 0.378 **(0.011)** | 4 (2 - 8) | 0.891 (0.577) |
| Dose cumulée, mg/Kg, médiane (IQR) | 9.4 (1.5 - 20.5) | 7.2 (1.5 - 19.7) | 0.828 (0.190) | 3.7 (0.2 - 10.3) | 0.148 (0.254) |
| **Exposition aux alpha-2 agonistes** | | | | | |
| Durée de traitement, jours, médiane (IQR) | 0 (0 - 0) | 3 (0 - 8) | 0.025 (0.002) | 5 (3 - 10) | **<0.001** (<0.001) |
| Dose cumulée, µg/Kg, médiane (IQR) | 0.0 (0.0 - 0.4) | 14.5 (0.0 - 65.8) | 0.227 (0.005) | 29 (6 - 86) | **0.012** (<0.001) |

#### 2.2.4.3.2 Syndrome de sevrage

La prévalence du syndrome de sevrage était similaire entre les périodes PD et PI ($p$=0.660) (tableau 10). La médiane des valeurs de scores SOS n'était pas dépendante de la période ($p$=0.796) et était de 2 (1 – 3) dans les deux cas. Dans les régressions multiples, un âge plus bas ($p$=0.002) et un diagnostic de prise en charge de type « médecine » ($p$=0.004) étaient associés à des scores SOS plus élevés. Durant la période PI, sept patient.e.s (9.7%, n=72) ont reçu au moins une dose de Rescue.

#### 2.2.4.3.3 Adhésion au protocole

Sur le collectif de patient.e.s inclus dans les périodes PD et PI, 25 (42%) et 36 (50%) ont eu au moins un score SOS documenté dans leur dossier patient informatisé. Cette différence n'était pas statistiquement significative ($p$=0.435). L'analyse multivariée montrait une association indépendante entre la proportion d'intervalle (entre deux score) déviant des directives du protocole et la période (PD : 84/936 (9.0%), PI : 55/1420 (3.9%), $p$<0.001).

Les erreurs les plus courantes lors des passages des traitements IV à PO étaient les erreurs de calcul. Une réduction des taux de chaque type d'erreur a été observée après implémenta-

tion du protocole, mais cette réduction n'était significative que pour le nombre de conversions présentant au moins une erreur. Aucun cas de surdosage n'a été documenté à la période PI (tableau 12).

**Tableau 12: Taux d'erreurs (% de du nombre de conversions) lors des conversions IV-PO comparés entre les périodes PD et PI, à l'aide du test du Chi carré, ou du test exact de Fisher le cas échéant.** IV = intraveineux. PO = per os. *test exact de Fisher

| Variables | Période PD | Période PI | P |
|---|---|---|---|
| Conversions IV-PO, n | 31 | 32 | |
| Erreurs de calcul de conversion, n (%) | 15 (48%) | 8 (25%) | 0.096 |
| Erreur sur le seuil de conversion, n (%) | 7 (23%) | 3 (9%) | 0.184* |
| Surdosage, n (%) | 2 (6%) | 0 (0%) | 0.238* |
| Conversions avec au moins une erreur, n (%) | 17 (55%) | 8 (25%) | 0.031 |

## 2.2.4.4 Discussion

### 2.2.4.4.1 Impact clinique

Cette étude n'a pas permis de démontrer une association entre l'implémentation du protocole de sevrage des opiacés et benzodiazépines et la durée de séjour à l'USIP ou à l'hôpital. À l'inverse, il était ressorti des focus groupes que les médecins et soignants de notre unité craignaient que la procédure standardisée n'entraîne une augmentation de la durée de séjour à l'USIP, car elle forçait une réduction progressive des doses chez tous les patient.e.s. Même si l'absence de différence significative dans la légère augmentation de la durée de séjour à l'USIP entre les périodes peut être liée à un manque de puissance de l'étude, il ne semble pas y avoir eu d'augmentation drastique de la durée de séjour dans l'unité après la mise en œuvre du protocole. Très peu d'études ont montré une réduction significative de la durée d'hospitalisation suite à l'implémentation d'un protocole de sevrage[24,33,34]. L'implémentation d'un protocole de sevrage des opiacés et benzodiazépines dans une unité de soins intensifs cardiaques pédiatriques a permis une réduction de la durée d'hospitalisation médiane de 42 à 34 jours[24]. Dans une autre USIP, un protocole de sevrage des opiacés géré par un pharmacien et utilisant la méthadone a permis un raccourcissement de l'hospitalisation moyenne de 109 à 67 jours [33]. La durée d'hospitalisation médiane dans notre étude était globalement plus courte que dans ces études [24,33]. Une telle comparaison des résultats doit être considérée avec prudence en raison des différences potentielles dans les populations incluses.

Des tendances vers une diminution de l'exposition aux benzodiazépines et une augmentation de l'exposition aux opiacés ont été observées. L'étude ayant été menée rétrospectivement, il n'a pas été possible de différencier clairement la période de sevrage de la période d'analgésie-sédation précédant le sevrage chez les patient.e.s. IL est possible que cela ait affaibli l'impact du protocole sur les outcomes d'exposition aux traitements.

L'implémentation du protocole de sevrage était indépendamment associée avec une augmentation de la durée des traitements par opiacés. Il a été suggéré que les protocoles de sevrage

passant par une conversion vers des traitements PO augmenteraient la durée de traitement par opiacés [21]. Cependant, cette augmentation de la durée de traitement n'a pas été accompagnée d'une augmentation de la dose cumulée d'opiacés dans notre étude, ce qui pourrait atténuer l'impact clinique réel de cette association. Par ailleurs, si le passage à des traitements PO peut prolonger la durée totale du sevrage, il permet généralement de transférer plus rapidement les patient.e.s vers d'autres unités et de retirer les voies IV centrales plus tôt, ce qui réduit les risques d'infections liées au cathéter.

Les doses cumulées médianes des benzodiazépines étaient de plus en plus faibles au fil des périodes d'études. L'analyse par régressions multiples a montré une réduction significative des doses cumulées entre la période PP et la période PD lorsque l'on ignorait les valeurs aberrantes. Une telle différence entre les valeurs p avant et après le retrait de données aberrantes révèle un modèle à la significativité très limitée. De plus, cette association n'était pas indépendamment significative entre les périodes PP et PI après ajustement sur les facteurs possiblement confondants. Quoi qu'il en soit, une tendance vers une réduction des doses cumulées de benzodiazépine a été observée. Une telle diminution est souhaitée au vu de l'association de la dose cumulée de benzodiazépines avec l'incidence du délirium aux soins intensifs et des effets négatifs supposés sur le développement cognitif des enfants [25,35]. Il est par contre difficile d'estimer le rôle que le protocole de sevrage a joué dans cette réduction, une tendance marquée au niveau des consommations étant observée dans l'USIP depuis 2007, soit bien avant le déploiement du protocole.

L'exposition des patient.e.s aux agonistes des récepteurs alpha-2 a augmenté significativement après l'implémentation du protocole. Cette augmentation était attendue puisque l'utilisation de la clonidine et de la dexmédétomidine a été encouragée dès la diffusion du protocole pour améliorer la tolérance au sevrage des opiacés et des benzodiazépines. L'augmentation de la consommation de ces molécules n'est pas uniquement due au protocole de sevrage. La dexmédétomidine a été officiellement enregistrée en Suisse en 2013 et une augmentation régulière des consommations a été constatée depuis lors, probablement en raison de son profil de sécurité rassurant [36–38]. Dans le protocole actuel, la clonidine est maintenue à une dose constante jusqu'à l'arrêt complet des autres molécules. Malgré le fait que le recours aux alpha-2 agonistes ait été recommandé, leur rôle dans la prévention du sevrage des opiacés et des benzodiazépines n'est pas encore clairement établi et ne devrait pas justifier une prolongation de la durée du sevrage[39]. Une initiation plus rapide de la diminution de la clonidine ou l'utilisation de la voie transdermique pendant le sevrage des opiacés et des benzodiazépines pourraient être envisagées pour réduire l'exposition et la durée du sevrage.

#### 2.2.4.4.2 Syndrome de sevrage

La prévalence du syndrome de sevrage était très élevée chez les patient.e.s ayant été traités durant cinq jours ou plus par des opiacés ou benzodiazépines, touchant plus de 75% chez les patient.e.s inclus dans l'étude. Cette valeur est proche des valeurs les plus élevées trouvées dans diverses études (18-100 %) utilisant l'échelle SOS [40]. Toutefois, seule la moitié seulement des patient.e.s inclus avaient des scores SOS documentés dans leur dossier patient informatisé

et il est probable que cela ait sélectionné les patient.e.s les plus symptomatiques. De plus, si les échelles validées sont essentielles pour mieux identifier les syndromes de sevrage, tous les scores au-dessus du seuil ne sont pas nécessairement des cas réels de syndrome de sevrage du fait que les symptômes sont peu spécifiques et peuvent être liés à d'autres pathologies telles que le délirium pédiatrique. Sept patient.e.s ont reçu au moins une dose de rescue pendant leur séjour, ce qui signifie que chez la plupart des patient.e.s, les syndromes de sevrage n'ont pas été considérés comme suffisamment importants par les intensivistes pour être traités, ou les scores n'ont pas été vus par l'équipe médicale. Certaines mesures intégrées à l'ensemble d'actions accompagnant l'implémentation active du protocole (ex : onglet de suivi du sevrage, algorithme pour la gestion du syndrome de sevrage) auraient pu réduire cette prévalence mais aucun effet n'est apparu dans notre analyse. De nouvelles stratégies devront être élaborées et mises en œuvre pour mieux évaluer les syndromes de sevrage dans notre USIP et garantir que tout cas significatif est traité de manière appropriée.

#### 2.2.4.4.3 Adhésion au protocole

L'ensemble d'actions mises en place pour l'implémentation du protocole a permis une meilleure adhésion au protocole, avec une diminution des erreurs lors des passages IV-PO et un intervalle entre les scores SOS mieux respecté, mais elle reste encore trop faible. Les mesures n'ont pas permis d'augmenter la proportion de patient.e.s chez qui des scores SOS ont été documentés, qui reste à 50% dans la période PI. Ce taux est insuffisant étant donné que les patient.e.s inclus dans cette étude ont tous eu des opiacés et benzodiazépines durant au moins 5 jours consécutifs et que tous auraient dû avoir des scores SOS documentés dans leur dossier médical. En comparaison, la révision et l'implémentation d'un protocole géré par un pharmacien a permis d'augmenter le taux de patient.e.s avec des scores de suivi du sevrage de 37.5% à 95% [33]. Dans notre USIP, l'évaluation des symptômes de sevrage a surtout été oubliée chez les patient.e.s avec des durées de traitement par opiacés ou benzodiazépines proches de 5 jours, seuil à partir duquel des scores SOS devaient être documentés. Les médecins connaissent difficilement la durée exacte de la sédation et de l'antalgie de leurs patient.e.s. Un renforcement de la présence du pharmacien référent ou une aide informatique pour détecter ces patient.e.s pourraient améliorer le taux de suivi des scores SOS chez les patient.e.s à risque de syndrome de sevrage. Lorsque les scores SOS étaient documentés, ils l'étaient de manière plus régulière après implémentation, avec une réduction significative du taux de déviation au niveau de l'intervalle entre les scores. Cette réduction est en grande partie due au paramétrage de la prescription des scores SOS qui créait automatiquement un ordre aux 8h dans le dossier patient informatisé.

Les erreurs lors de la conversion IV-PO des traitements ont également été significativement réduites. Une diminution de moitié de tous les types d'erreurs et une absence totale de surdosage a été observée après l'implémentation active du protocole de sevrage. Cette réduction est le fruit de l'automatisation de l'édition des plans de sevrage dans un livret Microsoft Excel supprimant les étapes de calcul par le médecin.

Les discussions au sein de l'unité ont montré une grande satisfaction à l'égard de la procédure

standardisée de sevrage depuis son implémentation. Le personnel a notamment constaté une réduction du temps nécessaire à ce processus grâce aux interventions des pharmacien.ne.s et à l'automatisation de l'édition des plans de sevrage. L'existence du protocole et les aspects principaux de son contenu semblait connu de tous. L'introduction de plans de sevrage structurés et leur affichage au lit du patient ont finalement permis une meilleure communication entre les médecins, les pharmacien.ne.s, les infirmier.e.s, les patient.e.s et les familles et une meilleure anticipation sur la prise en charge des patient.e.s traités par opiacés et benzodiazépines en IV continu.

Cette étude rétrospective de type avant-après en 3 phases a permis de distinguer l'impact de la diffusion d'un protocole de sevrage et de celui de son implémentation active à l'aide de diverses actions. Globalement, toutes les tendances observées entre la période précédant le protocole et celle consécutive à sa diffusion se sont renforcées suite à l'implémentation active. Cependant, cette étude exploratoire ne permet pas de vérifier si ces tendances sont dépendantes ou indépendantes du protocole. Comme mentionné précédemment, certaines évolutions étaient observées avant la standardisation du protocole de sevrage des opiacés et benzodiazépines et peuvent découler d'évolutions dans les pratiques au niveau de la sédation – antalgie dans l'USIP ou dans les services précédant l'USIP dans la prise en charge des patient.e.s tels que la chirurgie ou l'oncologie.

Cette étude n'a pas été construite comme un essai clinique pour évaluer l'effet du protocole et des mesures d'implémentation sur une caractéristique clinique spécifique, mais pour détecter les signaux qui y sont liés et pour guider la recherche de nouvelles stratégies visant à améliorer la gestion du processus de sevrage dans notre USIP. Des indicateurs pertinents tels qu'une distinction entre les phases de pré-sevrage et de sevrage, ainsi qu'entre les symptômes de sevrage et de délirium, ont encore limité l'interprétation des résultats. La documentation d'indicateurs du début de la phase de sevrage dans le dossier médical informatisé et l'utilisation d'une échelle intégrant l'évaluation du délirium pédiatrique comme la SOS-PD pourraient pallier à ces problèmes dans de futures études[41]. De plus, des indicateurs plus informels manquaient pour décrire l'impact du protocole sur le personnel médico-soignant de l'USIP ainsi que sur les patient.e.s et leurs familles.

Des efforts doivent dès maintenant être engagés dans la persistance du changement de pratique et dans l'amélioration de la procédure de sevrage et de l'adhésion à celle-ci. L'ensemble des mesures mises en place devrait être maintenu et les activités de pharmacie clinique renforcées tout en améliorant leur efficience par la création d'alertes informatiques.

Depuis le développement du protocole de sevrage en 2015, de nombreuses publications ont décrit le développement et l'implémentation d'autres protocoles avec différentes caractéristiques et impacts sur les pratiques[21,24,34,42–45]. Ces dernières varient sur de nombreux aspects, tels que les molécules utilisées pour le sevrage, la définition des groupes de risques de syndrome de sevrage, les durées de sevrage, etc. Une analyse détaillée de ces derniers pourra aiguiller la recherche de nouvelles stratégies d'optimisation de la prise en charge des patient.e.s à risque de syndrome de sevrage. Ces publications ont toutes cherché à démontrer l'impact clinique des protocoles mis en place et notre état des lieux devra également porter sur les indicateurs

utilisés dans les différents centres.

La méthodologie avant-après semble adaptée pour l'évaluation de l'impact de mesures d'implémentation car ces dernières touchent l'ensemble du personnel, rendant difficile la conduite d'essais randomisés. Les futures études sur la procédure de sevrage devraient cependant être menées de manière prospective afin de permettre le suivi d'indicateurs directs tels que la durée du sevrage. Le défi majeur de la procédure de sevrage restant d'être la plus courte possible tout en étant la mieux tolérée possible par les patient.e.s, ces études devraient utiliser la durée de sevrage comme outcome primaire et inclure la prévalence du syndrome de sevrage dans les outcomes secondaire.

#### 2.2.4.5 Conclusion

L'implémentation d'un protocole de sevrage des opiacés et benzodiazépines a permis une amélioration de l'adhésion à la procédure (intervalle entre les scores SOS mieux respecté) ainsi qu'une réduction des erreurs médicamenteuses liées à la conversion des doses IV-PO. Malgré l'absence d'impact clair sur les outcomes cliniques mesurés tels que l'exposition aux benzodiazépines ou la durée de séjour à l'USIP, certaines tendances ont été constatées, permettant d'orienter la recherche de futures stratégies et indicateurs pour l'amélioration continue et le suivi de la prise en charge des enfants à risque de syndrome de sevrage.

## 2.3 Références


1. Desnoyer A, Anne-Laure B, Pourcher V, et al. *PIM-Check: Development of an international prescription-screening checklist designed by a Delphi method for internal medicine patients*. Vol 7.; 2017. doi:10.1136/bmjopen-2017-016070

2. Berthe-Aucejo A, Nguyen PKH, Angoulvant F, et al. Retrospective study of irrational prescribing in French paediatric hospital: Prevalence of inappropriate prescription detected by Pediatrics: Omission of Prescription and Inappropriate prescription (POPI) in the emergency unit and in the ambulatory settin. *BMJ Open*. 2019;9(3):1-13. doi:10.1136/bmjopen-2017-019186

3. O'mahony D, O'sullivan D, Byrne S, O'connor MN, Ryan C, Gallagher P. STOPP/START criteria for potentially inappropriate prescribing in older people: Version 2. *Age Ageing*. 2015;44(2):213-218. doi:10.1093/ageing/afu145

4. Gallagher PF, O'Connor MN, O'Mahony D. Prevention of potentially inappropriate prescribing for elderly patients: a randomized controlled trial using STOPP/START criteria. *Clin Pharmacol Ther*. 2011;89(6):845. doi:10.1038/clpt.2011.44

5. Hill-Taylor B, Walsh KA, Stewart SA, Hayden J, Byrne S, Sketris IS. Effectiveness of the STOPP/START (Screening Tool of Older Persons' potentially inappropriate Prescriptions/Screening Tool to Alert doctors to the Right Treatment) criteria: Systematic review and meta-analysis of randomized controlled studies. *J Clin Pharm Ther*. 2016;41(2):158-169. doi:10.1111/jcpt.12372

6. Hamilton H, Gallagher P, Ryan C, Byrne S, O'Mahony D. Potentially inappropriate medications defined by STOPP criteria and the risk of adverse drug events in older hospitalized patients. *Arch Intern Med*. 2011;171(11):1013-1019. doi:10.1001/archinternmed.2011.220

7. Rudolf von Rohr T, de Luca R, Bonnabry P, Pfister RE, Fonzo-Christe C. NeoCheck: A prescription-screening tool to optimise pharmacotherapy for hospitalised neonates. *Swiss Med Wkly*. 2021;151(25-26). doi:10.4414/smw.2021.20519

8. Gommela TL, Cunningham MD, Eyal F. *Neonatology: Management, Procedures, On-Call Problems, Diseases and Drugs*. 6th editio. (Gomella TL, Cunningham MD, Eyal F, éd.). New York: McGraw-Hill; 2009.

9. Prot-Labarthe S, Vercheval C, Angoulvant F, Brion F, Bourdon O. « POPI ; pédiatrie : omissions et prescriptions inappropriées ». Outil d'identification des prescriptions inappropriées chez l'enfant. *Arch Pédiatrie*. 2011;18(11):1231-1232. doi:10.1016/j.arcped.2011.08.019

10. Boulkedid R, Abdoul H, Loustau M, Sibony O, Alberti C. Using and reporting the Delphi method for selecting healthcare quality indicators: A systematic review. *PLoS One*. 2011;6(6). doi:10.1371/journal.pone.0020476

11. Campanelli CM, Fick DM, Semla T, Beizer J. Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults: The American Geriatrics Society 2012 Beers Criteria. *J Am Geriatr Soc*. 2012;60(4):616-631. doi:10.1111/j.1532-5415.2012.03923.x.American

12. Mokkadem N. Évaluation rétrospective du potentiel d'un outil de revue de traitement pharmacothérapeutique en néonatologie. 2019.

13. Corrick F, Conroy S, Sammons H, Choonara I. Paediatric Rational Prescribing : A Systematic Review of Assessment Tools. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17:1473. doi:10.3390/ijerph17051473

14. Barry E, Moriarty F, Boland F, Bennett K, Smith SM. The PIPc Study — application of indicators of potentially inappropriate prescribing in children ( PIPc ) to a national prescribing database in Ireland : a cross-sectional prevalence study. *BMJ Open*. 2018;8:e022876. doi:10.1136/bmjopen-2018-022876

15. Curtin D, Gallagher PF, O'Mahony D. Explicit criteria as clinical tools to minimize inappropriate medication use and its consequences. *Ther Adv Drug Saf*. 2019;10:1-10. doi:10.1177/2042098619829431

16. Blanc AL, Guignard B, Desnoyer A, et al. Prevention of potentially inappropriate medication in internal medicine patients: A prospective study using the electronic application PIM-Check. *J Clin Pharm Ther*. 2018;43(6):860-866. doi:10.1111/jcpt.12733

17. Anrys P, Boland B, Degryse J-M, et al. STOPP/START version 2—development of software applications: easier said than done? *Age Ageing*. 2016;45(5):590-593. doi:10.1093/ageing/afw114

18. Vet NJ, Ista E, De Wildt SN, Van Dijk M, Tibboel D, De Hoog M. Optimal sedation in pediatric intensive care patients: A systematic review. *Intensive Care Med*. 2013;39(9):1524-1534. doi:10.1007/s00134-013-2971-3

19. Harris J, Ramelet AS, van Dijk M, et al. Clinical recommendations for pain, sedation, withdrawal and delirium assessment in critically ill infants and children: an ESPNIC position statement for healthcare professionals. *Intensive Care Med*. 2016;42(6):972-986. doi:10.1007/s00134-016-4344-1

20. Ista E, Van Dijk M, Gamel C, Tibboel D, De Hoog M. Withdrawal symptoms in children after long-term administration of sedatives and/or analgesics: A literature review. « Assessment remains troublesome ». *Intensive Care Med*. 2007;33(8):1396-1406. doi:10.1007/s00134-007-0696-x

21. Sneyers B, Alexandre M, Anne D, Frenette J, Burry LD, Rico P. Strategies for the Prevention and Treatment of Iatrogenic Withdrawal from Opioids and Benzodiazepines in Critically Ill Neonates , Children and Adults : A Systematic Review of Clinical Studies. *Drugs*. 2020;80(12):1211-1233. doi:10.1007/s40265-020-01338-4

22. Franck LS, Harris SK, Soetenga DJ, Amling JK, Curley MAQ. The Withdrawal Assessment Tool -Version 1 (WAT-1): an assessment instrument for monitoring opioid and benzodiazepine withdrawal symptoms in pediatric patients. *Pediatr Crit Care Med*. 2008;9(6):573-580. doi:10.1097/PCC.0b013e31818c8328

23. Anand KJS, Willson DF, Berger J, et al. Tolerance and Withdrawal From Prolonged Opioid Use in Critically Ill Children. *Pediatrics*. 2010;125(5):e1208 LP-e1225. doi:10.1542/peds.2009-0489

24. Amirnovin R, Sanchez-pinto LN, Okuhara C, et al. Implementation of a Risk-Stratified Opioid and Benzodiazepine Weaning Protocol in a Pediatric Cardiac ICU. *Pediatr Crit Care Med*. 2018;19(11). doi:10.1097/PCC.0000000000001719

25. Van Zellem L, Utens EM, De Wildt SN, Vet NJ, Tibboel D, Buysse C. Analgesia-sedation in PICU and neurological outcome: A secondary analysis of long-term neuropsychological follow-Up in meningococcal septic shock survivors. *Pediatr Crit Care Med*. 2014;15(3):189-196. doi:10.1097/PCC.0000000000000044

26. Anand KJ, Willson DF, Berger J, et al. Tolerance and withdrawal from prolonged opioid use in critically ill children. *Pediatrics*. 2010;125(5):e1208-25. doi:10.1542/peds.2009-0489

27. Ista E, Wildschut ED, de Wildt SN. Guideline for weaning of sedatives and opioids in children. *Pediatr Intensive Care unit, Erasmus MC-Sophia Child Hosp*. 2014;(June).

28. Ista E, Van Dijk M, De Hoog M, Tibboel D, Duivenvoorden HJ. Construction of the Sophia Observation withdrawal Symptoms-scale (SOS) for critically ill children. *Intensive Care Med*. 2009;35(6):1075-1081. doi:10.1007/s00134-009-1487-3

29. Fischer F, Lange K, Klose K, Greiner W, Kraemer A. Barriers and Strategies in Guideline Implementation — A Scoping Review. *Healthcare*. 2016;4(36):1-16. doi:10.3390/healthcare4030036

30. Wong LP. Focus group discussion: a tool for health and medical research. *Singapore Med J*. 2008;49(3):256-260; quiz 261. doi:http://smj.sma.org.sg/4903/4903me1.pdf

31. Steffen KM, Holdsworth LM, Ford MA, Lee GM, Asch SM, Proctor EK. Implementation of clinical practice changes in the PICU : a qualitative study using and refining the iPARIHS framework. *Implement Sci*. 2021;16(15):1-15. doi:10.1186/s13012-021-01080-9

32. SurveyMonkey.com. Question de classement. Survey Monkey Inc. https://help.surveymonkey.com/articles/fr/kb/How-do-I-create-a-Ranking-type-question.

33. Steineck KJ, Skoglund AK, Carlson MK, Gupta S. Evaluation of a pharmacist-managed methadone taper*. *Pediatr Crit Care Med*. 2014;15(3):206-210. doi:10.1097/PCC.0000000000000048

34. Bichaff P, Setani KT, Motta EHG, Delgado AF, Carvalho WB, Luglio M. Opioid tapering and weaning protocols in pediatric critical care units: A systematic review. *Rev Assoc Med Bras*. 2018;64(10):909-915. doi:10.1590/1806-9282.64.10.909

35. Dervan LA, Di Gennaro JL, Farris RWD, Watson RS. Delirium in a tertiary PICU: Risk factors and outcomes. *Pediatr Crit Care Med*. 2020:21-32. doi:10.1097/PCC.0000000000002126

36. Daverio M, Sperotto F, Zanetto L, et al. Dexmedetomidine for Prolonged Sedation in the PICU: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Pediatr Crit Care Med*. 2020;21:e467-474. doi:10.1097/PCC.0000000000002325

37. Sperotto F, Mondardini MC, Oste CD, et al. Efficacy and Safety of Dexmedetomidine for Prolonged Sedation in the PICU: A Prospective Multicenter Study (PROSDEX)*. *Pediatr Crit Care Med*. 2020;21:625-636. doi:10.1097/PCC.0000000000002350

38. Andropoulos DB. Effect of Anesthesia on the Developing Brain : Infant and Fetus. *Fetal Diagn Ther*. 2018;(43):1-11. doi:10.1159/000475928

39. Chiu AW, Contreras S, Mehta S, et al. Iatrogenic Opioid Withdrawal in Critically Ill Patients : A Review of Assessment Tools and Management. *Ann Pharmacother*. 2017;51(12):1099-1111. doi:10.1177/1060028017724538

40. Duceppe MA, Perreault MM, Frenette AJ, et al. Frequency, risk factors and symptomatology of iatrogenic withdrawal from opioids and benzodiazepines in critically Ill neonates, children and adults: A systematic review of clinical studies. *J Clin Pharm Ther*. 2019;44(2):148-156. doi:10.1111/JCPT.12787/FORMAT/PDF

41. Ista E, Van Beusekom BS, van Rosmalen J, et al. Validation of the SOS-PD scale for assessment of pediatric delirium: A multicenter study. *Crit Care*. 2018;22(Supplement 1):1-11. doi:http://dx.doi.org/10.1186/s13054-018-1973-5

42. Sanchez-Pinto LN, Nelson LP, Lieu P, et al. Implementation of a risk-stratified opioid weaning protocol in a pediatric intensive care unit. *J Crit Care*. 2018;43:214-219. doi:10.1016/j.jcrc.2017.08.049

43. Wilson AK, Ragsdale CE, Sehgal I, et al. Exposure-based methadone and lorazepam weaning protocol reduces wean length in children. *J Pediatr Pharmacol Ther*. 2021;26(1):42-50. doi:10.5863/1551-6776-26.1.42

44. Solodiuk JC, Greco CD, O'Donnell KA, Morrill DR, Curley MAQ. Effect of a sedation weaning protocol on safety and medication use among hospitalized children post critical illness. *J Pediatr Nurs*. 2019;49:18-23. doi:10.1016/j.pedn.2019.08.001

45. Fenn NE, Plake KS. Opioid and Benzodiazepine Weaning in Pediatric Patients: Review of Current Literature. *Pharmacotherapy*. 2017;37(11):1458-1468. doi:10.1002/phar.2026

# Chapitre 3 Articles de la thèse

## 3.1 NeoCheck: a prescription-screening tool to optimise pharmacotherapy for hospitalised neonates

Established in 1871

Swiss Medical Weekly

Formerly: Schweizerische Medizinische Wochenschrift

An open access, online journal • www.smw.ch

**Original article** | Published 25 June 2021 | doi:10.4414/smw.2021.20519
**Cite this as:** Swiss Med Wkly. 2021;151:w20519

# NeoCheck: a prescription-screening tool to optimise pharmacotherapy for hospitalised neonates

**Rudolf von Rohr Thomas[ab], de Luca Roberta[c], Bonnabry Pascal[ab], Pfister Riccardo E.[d], Fonzo-Christe Caroline[ad]**

[a] Pharmacy, Geneva University Hospitals, Geneva, Switzerland
[b] Institute of Pharmaceutical Sciences of Western Switzerland, University of Geneva, Switzerland
[c] Neonatology Unit, Hôpital de la Tour, Meyrin, Switzerland
[d] Neonatology and Paediatric Intensive Care Unit, Geneva University Hospitals, Geneva, Switzerland

## Summary

AIMS OF THE STUDY: To develop a screening tool to optimise neonatal drug prescription, which is often based on low-quality evidence.

METHODS: Neonatal pharmacotherapy recommendations were identified by literature review and synthesised into NeoCheck tool statements. In a two-round modified Delphi process, experts from Swiss neonatal intensive care units (NICUs) rated their agreement with individual statements using a five-point Likert scale (5 = totally agree). Statements with >65% scores ≥4 in round 1 and >75% scores ≥4 in round 2 were selected.

RESULTS: We identified 1375 clinical guidelines via literature review. After synthesis, 158 statements were submitted to 23 experts (1 clinical pharmacist, 22 neonatologists; 65% with >10 years neonatology practice) from 10 Swiss NICUs. Nineteen items did not reach the agreement threshold and were eliminated in the second Delphi round. The final NeoCheck tool comprises 141 statements in 11 medical domains concerning 49 neonatal diseases. Most (79%) statements concern all neonates, 13% concern preterm (<37 weeks gestational age) infants and 3% concern very preterm (<32 weeks gestational age) infants

CONCLUSIONS: NeoCheck is the first prescription-screening tool developed to optimise neonatal pharmacotherapy. In a future prospective study, its effect on NICU prescription optimisation and the quality of care will be assessed.

## Introduction

Drug prescription in neonatology is challenging. For hospitalised neonates, it is based largely on low-quality pharmacotherapeutic evidence from small clinical studies, and off-label drug use occurs in >85% of cases [1–5]. Widely accepted guidelines are rare, leading to great variability in practice [6].

Medication errors occur more frequently for hospitalised neonates, particularly those born preterm, than for older children and adults, with reported error rates of 15–90% [7–9]. A significant portion of these errors occurs during prescription [7]. Neonates are more susceptible than older patients to adverse drug reactions, and serious adverse drug reactions occur in approximatively 10% of medication error cases [8]. In a multicentre prospective cohort study, adverse drug events were more prevalent in neonatal than in paediatric wards [10]. The most vulnerable neonatal patients – those with the lowest weights and youngest gestational ages – receive the largest number of drugs and are thus most subject to medication error [7, 9].

Prescription-screening tools (PSTs) are checklists that effectively optimise and secure pharmacotherapy, allowing healthcare professionals to review patients' ongoing treatments and identify unsuitable drugs, suboptimal dosages and missing treatments that would provide additional benefits [11, 12]. They aim to lead prescribers to the best available treatments in specific situations based on up-to-date knowledge, thereby contributing to care quality improvement. Most PSTs were developed in geriatric settings, but some have been created for other populations (e.g., the potentially inappropriate medication (PIM)-Check tool for adult internal medicine and the POPI (paediatrics: omission of prescriptions and inappropriate prescriptions) tool for general paediatrics) [13, 14]. In these settings, PSTs are

**ABBREVIATIONS**

| | |
|---|---|
| **CI** | confidence interval |
| **GOR** | grade of recommendation |
| **NICU** | neonatal intensive care unit |
| **PIM** | potentially inappropriate medication |
| **POPI** | Omission of Prescription and Inappropriate Prescription |
| **PST** | prescription-screening tool |
| **STOPP-START** | Screening Tool of Older Persons' potentially inappropriate Prescriptions/Screening Tool to Alert doctors to the Right Treatment |

**Correspondence:**
*Thomas Rudolf von Rohr, Pharmacie, Hôpitaux Universitaires de Genève, Rue Gabrielle-Perret-Gentil 4, CH-1205 Genève, Thomas.Rudolfvon-Rohr[at]hcuge.ch*



Published under the copyright license "Attribution – Non-Commercial – No Derivatives 4.0".
No commercial reuse without permission. See http://emh.ch/en/services/permissions.html.

effective for the detection of PIMs, which are risk factors for adverse drug events. Use of the "screening tool of older persons' potentially inappropriate prescriptions/screening tool to alert doctors to the right treatment" (STOPP-START) criteria has been associated with reduced adverse drug events and hospitalisation duration [11, 12, 15, 16]. PSTs are also used to train young physicians and pharmacists and to standardise practices. To our knowledge, no PST has been developed for hospitalised neonates; our aim was to develop a such a tool.

## Material and methods

### PST development committee

According to Swiss law, this study did not require ethical approval, as it did not directly involve patients, patients' data, human tissue or animals. For PST development, a steering committee comprising two clinical pharmacists (TR, CFC) and two senior neonatologists (RDL, RP) from the Neonatology Unit of the Geneva University Hospitals was formed. This committee defined the themes and subthemes the tool needed to address based on the index of a neonatology textbook [17]. These themes covered basic management issues and pathologies of hospitalised neonates.

### Literature review

A semi-structured literature review was conducted to identify recent clinical recommendations in the literature. The steering committee compiled a list of sources that were reviewed (table 1). Guidelines from scientific societies, hospitals, governments, textbooks and manufacturers were included. When data from these sources was insufficient to form recommendations, key-word searches of the PubMed, Embase and/or Google Scholar databases were performed. Studies and clinical guidelines addressing pharmacotherapy for hospitalised neonates (corrected age ≤28 days after term), with no restriction on gestational age or weight, were included. The date of publication was not restricted, but the most recent publications were prioritised.

The themes on which recommendations were sought are listed in table 2 and appendix 1.

**Table 1:** Sources consulted in the literature review.

| | | |
|---|---|---|
| **Systematic search** | | |
| **Neonatology documents and protocols** | | |
| **Geneva University Hospitals (HUG) (local guidelines)** | Local neonatal guidelines HUG | Internal website |
| **Foreign hospitals (structured and open access hospital guidelines commonly used by the authors)** | Royal Children Hospital Melbourne, AU | http://www.rch.org.au |
| | Victoria State Government, AU | http://www.health.vic.gov.au |
| | Auckland District Health Board – drug monograph, NZ | http://www.adhb.govt.nz |
| | Auckland District Health Board – clinical guideline, NZ | http://www.adhb.govt.nz |
| | Canterbury District Health Board - drug monograph, NZ | https://www.cdhb.health.nz |
| | Christchurch Women's Hospital – Neonatology institutionnal textbook, NZ | Mckie J, Lynn A, Meeks M. Neonatal Unit Handbook. Christchurch Women's Hosp. 2015;(November):1–152. |
| **Guidelines from scientific societies (main societies from Switzerland, Europe and America)** | Swiss Society of Neonatology, CH | http://www.neonet.ch |
| | American Academy of Pediatrics, US | Google scholar and Google search: "Neonate + theme + guideline/recommendation + american academy of pediatrics" and "neonatal + theme + guideline/recommendation + american academy of paediatrics". |
| | American Academy of Pediatrics, US | http://pediatrics.aappublications.org/ |
| | Canadian Paediatric Society | Google scholar and Google search: "Neonate + theme + guideline/recommendation + canadian paediatric society" and "neonatal + theme + guideline/recommendation + canadian paediatric society". |
| | Canadian Paediatric Society | www.cps.ca |
| | Royal College of Paediatrician and Child Health, UK | http://www.rcpch.ac.uk |
| | National Institute for Health and Care Excellence, UK | https://www.nice.org.uk |
| | European Society of Neonatology, EU | Google scholar and Google search: "Neonate + theme + guideline/recommendation + european society of neonatology" and "neonatal + theme + guideline/recommendation + european society of neonatology" |
| | European Society of Neonatology, EU | http://esn.espr.info/ |
| | Other recommendations | Google scholar and Google search: "Neonate + theme + guideline/recommendation" and "neonatal + theme + guideline/recommendation" |
| | Geneva Foundation for medical research, INTL | http://www.gfmer.ch |
| **Research groups, textbooks** | | |
| | Cochrane Neonatal, INTL | http://neonatal.cochrane.org |
| | Neonatal Formulary, UK | http://www.neonatalformulary.com |
| **Complementary search (only if systematic search deemed insufficient)** | | |
| | PubMed | "Neonate + theme or drug" and "Neonatal + theme or drug + guideline/recommendation" |
| | Embase | |
| | Uptodate | "Theme + neonates" or "theme" |
| | Referent senior neonatologist | Senior neonatologist from the steering committee |



Published under the copyright license "Attribution – Non-Commercial – No Derivatives 4.0".
No commercial reuse without permission. See http://emh.ch/en/services/permissions.html.

### Recommendation formulation and grading

Recommendations identified via the literature review were grouped by theme, and those on the same subjects were merged. From these materials, recommendations and definitions were selected and optimised through individual interviews with sub-specialists (a paediatric infectiologist for infectious diseases, a paediatric nephrologist for nephrology, a clinical pharmacist for pharmacological issues and a neonatologist for all others). The steering committee then reduced the expert-approved recommendations to address only the most relevant topics.

The selected recommendations were reformulated as simple "main statements" on neonatal drug therapy starting with active, directive verbs (start, stop, do not use, administer, check, reassess, consider, do not provide). Additional information was added to provide context or include relevant details, and the recommendation grade and key references were provided (appendix 2).

The grade of recommendation (GOR), collected from relevant publications, was assessed for each item using the scale of the Scottish Intercollegiate Guidelines Network [18]. Available GORs determined using this or an equivalent scale were retained. When no such GOR was provided, the type of study or recommendation was recorded. For each item based on several references, an overall GOR was determined according to, in order of priority, the GOR given in the reference on which the item was most directly based or the highest GOR among those provided.

### Delphi-based selection

A modified Delphi method was used in two rounds (June 2016–September 2017 and May–September 2018) to select items with strong consensus among Swiss experts. Paediatricians working or having recently worked in Swiss neonatal intensive care units (NICUs) with Neonatology subspecialty titles or equivalent foreign qualifications and clinical pharmacists who had worked for several years in a Swiss neonatology centre were invited to participate in the Delphi rounds. The recommendation items were submitted to the experts via questionnaire on the SurveyMonkey website (surveymonkey.com; SurveyMonkey Inc., San Mateo, CA, USA; appendix 2). In the first round, the complete items were accompanied by multiple-choice questions about the experts' level of agreement and item usefulness. Free text fields were provided for experts to add comments and/or propose the addition of references. In the second round, experts were asked only to indicate their level of agreement with the recommendations. In addition to the questionnaire, each expert received a table indicating his or her level of agreement in the first round and the median level of agreement of the expert group for each item. When these two values differed, the expert was asked to accept the group rating or to maintain his or her position, and explain why. Respondents indicated their level of agreement with the main statements using a five-point Likert scale (1, strongly disagree; 5, totally agree; 0, no opinion). They could also provide comments related to their responses. Item scores ≥4 were considered to indicate expert agreement. Items on which >65% of experts agreed in the first round were selected for the second round; all other items were eliminated. The process was then repeated, and items on which >75% of experts agreed in the second round were validated and included in the final tool. Items were revised between rounds when one or more experts suggested improved wording and when several experts had similar dissenting opinions in the first round, and the overall level of agreement was insufficient for validation.

**Table 2:** Themes included in the literature review.

| Themes | Examples of subthemes |
|---|---|
| Basic managment | Nutritional management, vaccination |
| Cardiology | Congenital heart disease, patent ductus arteriosus |
| Haematology | Anaemia, Rh incompatibility |
| Pneumology | Apnoea, bronchopulmonary dysplasia |
| Nephrology | Renal failure (acute) |
| Gastroenterology | Direct hyperbilirubinaemia, necrotising enterocolitis |
| Neurology | Intracranial haemorrhage, seizures in the neonate |
| Pain and analgesia | Sedation and analgesia in a neonate |
| Infectiology | Sepsis, respiratory syncytial virus |
| Endocrinology and metabolism | Thyroid disorders, hyperglyacemia |
| Ophthalmology | Eye disorders of the newborn, retinopathy of prematurity |
| Pharmacology and toxicology | Drug interactions, drug breast-feeding compatibility |
| Electrolyte disorders | Calcium disorders, hyperkalaemia |
| Dermatology | Rash and dermatological problems |

### Usefulness assessment

The experts evaluated recommendation usefulness at the time of the first Delphi round, classifying items as (1) essential for neonatology practice,(2) useful especially for the training of young physicians or pharmacists or (3) useless. Items classified as "useless" by a majority of experts were eliminated.

### Statistical analysis

Descriptive statistics were calculated for the Delphi data using the Excel® software (version 15.0.5189.1000; Microsoft Corporation, Redmond, WA, USA). For each main statement, the median agreement rating, percentage of experts conferring ratings ≥4 and number of responses were determined.

## Results

### Recommendation identification and selection

Through the literature review, we identified 1375 recommendations covering 12 themes and 56 sub-themes. Infectiology (29.5%), basic management (11.4%), pneumology and gastroenterology (10.8% each) were the most prevalent themes. The combination of recommendations covering the same subjects yielded a set of 328 recommendations. Ninety-seven of these recommendations were excluded based on interviews with experts, due mainly to irrelevance or incorrect interpretation (74.76%) and moderate usefulness (33.34%). The steering committee eliminated another 73 recommendations, resulting in a final set of 158 recommendations (fig. 1).

### GORs

Fourteen items had associated GORs (A, n = 5; B, n = 3; D, n = 6). Fifty-seven of the other items were national guidelines, 17 were international guidelines and 15 were institu-



Published under the copyright license "Attribution – Non-Commercial – No Derivatives 4.0".
No commercial reuse without permission. See http://emh.ch/en/services/permissions.html.

tional guidelines. Table 3 shows GORs and study types for the items included in the modified Delphi process.

### Delphi results

The first Delphi round was conducted from June 2016 to September 2017, the second round from May to September 2018. Twenty-three experts (22 neonatologists from 10 of 25 Swiss NICUs, 1 clinical pharmacist) filled out questionnaires in the two Delphi rounds. Most (65%) of the experts had >10 years neonatology experience (table 4).

For each item in the first round, the mean response rate was 94% (95% confidence interval [CI] 93–95%] and the smallest number of responses was 15. Thirteen (8%) items were eliminated after this round (appendix 3). Two items that did not reach the agreement threshold were modified according to experts' comments and included in the second round (appendix 4). For each item in the second round, the mean response rate was 98% (95% CI 97–98%) and the smallest number of responses was 19. Four additional items were eliminated after the second round (appendix 3).

The final PST, named NeoCheck, comprises 141 items on 11 major themes and 49 subthemes (table 5, appendix 5; www.NeoCheck.ch). Ophthalmology themes were eliminated because none of the recommendations was retained. Most (79%) statements concern all neonates, 13% concern only preterm infants and 3% concern only very preterm infants. Some statements contain other age or weight restrictions (appendix 6).

**Figure 1:** Flow of recommendation selection.

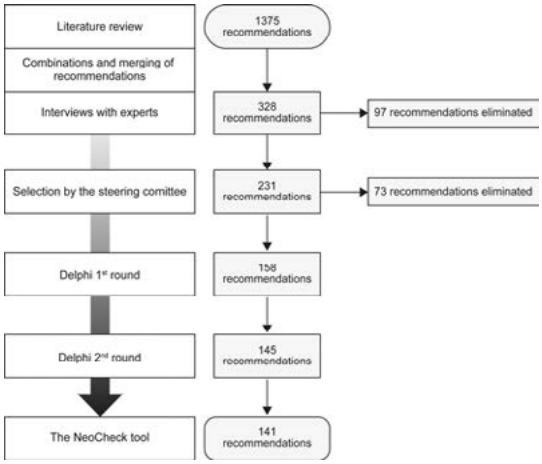



**Table 3:** Distribution of grades of recommendation (GORs) and source types for retained items.

| GOR/source | n (%) |
|---|---|
| **GOR identified** | **14 (10)** |
| A | 5 (4) |
| B | 3 (2) |
| C | 0 (0) |
| D | 6 (4) |
| **GOR not identified** | **127 (90)** |
| Further research needed | 9 (6) |
| Systematic review/meta-analysis | 2 (1) |
| Randomised controlled trial | 2 (1) |
| Cohort study | 1 (1) |
| Case-control study | 0 (0) |
| Descriptive study (case report, case series, cross-sectional, survey) | 0 (0) |
| Review | 12 (9) |
| National guidelines | 57 (40) |
| International guidelines | 17 (12) |
| Institutional guidelines | 15 (11) |
| Textbook | 7 (5) |
| Manufacturer | 2 (1) |
| No reference | 3 (2) |
| **Total** | **141 (100)** |

### Recommendation usefulness

The mean response rate for item usefulness was 94% (95% CI 93–95%). No item was deemed to be useless by a majority of experts. On average, the items were deemed essential by 52% of experts, useful by 42% and useless by 6% of experts.

## Discussion

We developed the first PST adapted for neonates. It consists of 141 simple, precise recommendations for the management of typical neonatal situations.

The development of the NeoCheck tool was based on a modified Delphi technique, similar to the methods used for the development of comparable validated tools used in routine practice for other populations, such as the STOPP-START, PIM-Check and POPI criteria [13, 19, 20]. The Delphi method is used commonly for consensus building in healthcare research, including for PST development. The two-round modified Delphi approach used in this study, with a final consensus level of >75% and participation of 23 experts, was comparable to the methods used in most similar studies [21].

Direct comparison of NeoCheck content with that of other PSTs seems irrelevant, given significant differences in targeted populations. Considering practical aspects, NeoCheck appears to be adequate, as it contains a similar number of statements and themes as the PIM-Check tool, but more than the STOPP-START and POPI tools. The as-

**Table 4:** Characteristics of participating Swiss experts.

| Expert characteristic | n (%) |
|---|---|
| Total | 23 (100) |
| Sex: female/male | 16 (70) / 7 (30) |
| **Profession** | |
| MD neonatologist | 22 (96) |
| Clinical pharmacist | 1 (4) |
| **City** | |
| Geneva | 8 (35) |
| Bern | 1 (4) |
| Aarau | 4 (17) |
| Chur | 1 (4) |
| Luzern | 2 (9) |
| Wintherthur | 2 (9) |
| Lausanne | 2 (9) |
| St Gallen | 2 (9) |
| Zurich | 1 (4) |
| **Years of experience in neonatology** | |
| <5 | 4 (17) |
| 5–10 | 4 (17) |
| >10 | 15 (65) |



Published under the copyright license "Attribution – Non-Commercial – No Derivatives 4.0".
No commercial reuse without permission. See http://emh.ch/en/services/permissions.html.

**Table 5:** The NeoCheck validated statements.

| No. | Main statement |
|---|---|
| **Basic management** | |
| Body care | |
| 1 | Do not use routinely topical ointments in preterm neonates. |
| 2 | Stop the use of antiseptics for the daily care of the uncomplicated umbilical cord in healthy hospitalised term neonates. |
| Vaccination | |
| 3 | Administer a dose of DTPa-IPV/Hib ± HBV and of pneumococcal vaccine at 60, 90 and 120 days of postnatal life to all hospitalised preterm neonates. |
| 4 | Recommend BCG vaccine at discharge to neonates at high risk of tuberculosis exposure in the first year of life. |
| 5 | Check/administer pertussis vaccination to close contacts of neonates. |
| 6 | Check status and recommend or administer vaccination to close contacts of neonates. |
| Parenteral nutrition | |
| 7 | Start parenteral nutrition shortly after birth in all preterm neonates when it is clear that enteral feeds will not be tolerated soon. |
| 8 | Start reducing the percentage of parenteral nutrition as quickly as possible by the introduction of enteral nutrition until enteral nutrition finally replaces completely parenteral nutrition in order to minimise any side effects from exposure to parenteral nutrition. |
| 9 | Start continuous parenteral glucose administration in preterm infants needing parenteral nutrition. |
| 10 | Start amino acid supply in the first day of life in preterm infant needing parenteral nutrition. |
| 11 | Start continuous lipid emulsion infusion within the first 24–48 hours of life in preterm infant needing parenteral nutrition. |
| 12 | Do not administer parenteral lipid emulsion at a dose higher than 3–4 g/kg/day in neonates. |
| 13 | Check that a sufficient quantity of linoleic acid is administered in all neonates on parenteral nutrition. |
| 14 | Start electrolytes supplementation with parenteral nutrition after onset of diuresis. |
| 15 | Start vitamins and trace element supplementation in neonates receiving parenteral nutrition. |
| 16 | Start vitamin D supplementation from the first days of life in all neonates. |
| **Cardiology** | |
| Congenital heart disease | |
| 17 | Start alprostadil (prostaglandin E1) as an initial continuous intravenous infusion at 0.01 µg/kg/min until a definitive diagnosis is made in an infant suspected of having ductus-dependant heart disease. |
| 18 | Reassess the indication of alprostadil treatment. |
| 19 | Stop ibuprofen, indomethacin and paracetamol in patients with duct dependent congenital heart disease. |
| Patent ductus arteriosus | |
| 20 | Consider pharmacological closure of confirmed patent ductus arteriosus in preterm neonates after 2 weeks of life, with ibuprofen as first-line treatment. |
| 21 | Reassess the indication of ibuprofen, indomethacin and paracetamol in preterm neonates <2 weeks of life with confirmed or unconfirmed patent ductus arteriosus. |
| 22 | Reassess the indication of ibuprofen, indomethacin and paracetamol in term neonates with patent ductus arteriosus. |
| 23 | Do not use paracetamol as first-line treatment for patent ductus arteriosus closure. Consider a switch to ibuprofen. |
| Hypotension | |
| 24 | Do not use volume expansion as first-line treatment in very low birthweight infants (birthweight <1500g) with hypotension. |
| 25 | Consider a conservative approach (permissive hypotension) for the managment of very low birthweight infants (birthweight <1500g) if the clinical examination is satisfactory in the face of apparent hypotension |
| **Haematology** | |
| Anaemia | |
| **Basic management** | |
| 26 | Do not use routinely erythropoietin to limit exposure to blood transfusions in preterm neonates. The indication of treatment should be reassessed. |
| 27 | Start iron supplement of 2–3 mg/kg/day in all preterm infants fed human milk once full oral feeds have been achieved. |
| Coagulation disorders | |
| 28 | Start oral vitamin K in neonates breastfed by a mother treated with phenprocoumon. |
| 29 | Check in all neonates that complete vitamin K prophylaxis has been given at birth. |
| Thrombocytopenia and platelet dysfunction | |
| 30 | Consider platelet transfusion even in the absence of bleeding in all neonates with a platelet count of $<30 \times 10^9$/l. |
| 31 | Consider platelet transfusion in neonates with a platelet count of $30–49 \times 10^9$/l and minor bleeding or those at risk for major bleeding. |
| 32 | Consider platelet transfusion in neonates with a platelet of count $50–99 \times 10^9$/l only if bleeding is present. |
| 33 | Do not transfuse neonates with mild thrombocytopenia (platelet count $100–150 \times 10^9$/l) even if bleeding. |
| 34 | Start intravenous immunoglobulin only in case of severe thrombocytopenia (platelet count of $<50 \times 10^9$/l) or if bleeding persists despite compatible platelet transfusion or in combination with unmatched platelets transfusion in neonates with neonatal alloimmune thrombocytopenia. |
| 35 | Start intravenous immunoglobulin as first-line treatment in neonates with neonatal auto-immune thrombocytopenia and born to mothers who have idiopathic thrombocytopenic purpura, when the platelet count is $<30 \times 10^9$/l or clinical bleeding is present. |
| Vasospasms and thromboembolism | |
| 36 | Start unfractionned heparin or low molecular weight heparin in neonates with a first event venous thromboembolism and continue for at least 5 days. |
| 37 | Start alteplase or urokinase only in the case of major vessel occlusion causing critical compromise of organs or limbs in infants with venous thromboembolism. |
| **Pneumology** | |
| Pneumothorax | |
| 38 | Do not routinely use supplemental oxygen in infants with spontaneous pneumothorax. |
| Apnoea of prematurity | |
| 39 | Start caffeine citrate in patients with apnoea of prematurity (loading dose 20 mg/kg; maintenance dose 5 mg/kg/day). Dose may be increased to 10 mg/kg/day if apnoea persists. |
| 40 | Reassess the need for caffeine citrate treatment. |
| 41 | Reassess the indication of anti-gastro-oesophageal reflux therapy in neonates with apnoea. |
| Bronchopulmonary dysplasia (BPD) | |
| 42 | Do not use dexamethasone in the prevention or the treatment of bronchopulmonary dysplasia. |
| 43 | Do not use loop diuretics for prevention of BPD in preterm neonates. |
| 44 | Do not use thiazid diuretics for prevention of BPD in preterm neonates. Use them judiciously for treatment of BPD in preterm neonates. |
| Respiratory distress syndrome (hyaline membrane disease) | |
| 45 | Start surfactant therapy in infants born <26 weeks of gestational age who need fraction of inspired oxygen ($FiO_2$) >0.30. |
| 46 | Start surfactant therapy in infants born ≥26 weeks of gestational age who need $FiO_2$ >0.40. |
| Meconium aspiration syndrome | |
| 47 | Consider inhaled nitric oxide in neonates with hypoxic respiratory failure due to meconium aspiration syndrome. |
| 48 | Reassess the indication for antibiotics in patients with meconium aspiration syndromealone. |
| 49 | Administer a bolus instillation of surfactant in intubated infants with meconium aspiration syndromerequiring more than 50% oxygen. |
| Persistent pulmonary hypertension of the newborn (PPHN) | |



Published under the copyright license “Attribution – Non-Commercial – No Derivatives 4.0”.
No commercial reuse without permission. See http://emh.ch/en/services/permissions.html.

| No. | Main statement |
|---|---|
| **Basic management** | |
| 50 | Start inhaled nitric oxide in neonates who have severe PPHN. |
| 51 | Do not use sildenafil as initial therapy for PPHN. |
| **Nephrology** | |
| Acute kidney injury | |
| 52 | Do not use nephrotoxic drugs in neonates if possible, especially in preterm infants. |
| 53 | Stop all nephrotoxic drugs when possible in neonates with acute kidney injury (stage 1–3). |
| 54 | Consider dosage adjustement for drugs highly excreted by renal elimination in neonates with acute kidney injury (stage 1–3). When needed, refer to a specialist. |
| **Gastroenterology** | |
| Direct hyperbilirubinaemia (conjugated hyperbilirubinaemia) | |
| 55 | Decrease or stop intravenous soybean-based lipid emulsion in neonates with marked progressive cholestasis associated with parenteral nutrition. |
| 56 | Administer adequate protein intake of 2–3 g/kg/day to neonates with direct hyperbilirubinAemia. |
| 57 | Start fat-soluble vitamins (ADEK) in neonates with cholestasis. |
| 58 | Consider ursodeoxycholic acid in neonates with direct hyperbilirubinaemia. |
| Indirect hyperbilirubinaemia (unconjugated hyperbilirubinaemia) | |
| 59 | Administer intravenous immunoglobulin to neonates with a positive direct Coombs test and severe hyperbilirubinaemia, or to those progressing to severe hyperbilirubinaemia despite initial treatment. |
| Necrotising enterocolitis | |
| 60 | Start probiotics in preterm neonates at high risk of developing necrotising enterocolitis. |
| 61 | Stop all enteral medications in neonates suspected to have necrotising enterocolitis. |
| 62 | Do not use enteral antibiotics for the prevention of necrotising enterocolitis. |
| 63 | Start broad spectrum antibiotic promptly after blood cultures have been drawn in neonates with any stage of necrotising enterocolitis. |
| Gastrointestinal bleeding from the upper tract | |
| 64 | Check that vitamin K prophylaxis was administered postdelivery in neonates with upper gastrointestinal bleeding, to guide diagnosis. |
| Gastro-oesophageal reflux | |
| 65 | Consider proton pump inhibitors or H2-blockers only in neonates with severe cases of acid gastro-oesophageal reflux disease, when nonpharmacological measures (including milk thickeners) have failed. |
| 66 | Do not use metoclopramide, domperidone or erythromycin to treat gastro-oesophageal reflux or gastro-oesophageal reflux disease. |
| **Neurology** | |
| Seizures | |
| 67 | Start phenobarbital as the first-line agent in neonates with either EEG-diagnosed or clinically apparent seizures when prolonged or frequent. |
| 68 | Consider phenytoin or a benzodiazepine or lidocaine in neonates with persistant seizures despite adequate phenobarbital treatment. |
| 69 | Stop antiepileptic drugs if seizure-free for >72 hours in neonates with normal neurological examination and/or normal electroencephalography. |
| 70 | Consider pyridoxine only in neonates with recurrent seizures with no obvious cause. |
| Pain, analgesia and sedation | |
| 71 | Start pain management in neonates with nonpharmacological techniques (including sucrose) if aproppriate. |
| 72 | Start paracetamol in neonates who are still in pain despite adequate nonpharmacological interventions. |
| 73 | Do not use nonsteroidal anti-inflamatory agents as analgesics. |
| 74 | Start morphine as first-line treatment for pain relief in neonates who are still in pain despite adequate nonpharmacological techniques and paracetamol treatment. |

| No. | Main statement |
|---|---|
| **Basic management** | |
| 75 | Start opioids as first-line treatment for postoperative analgesia, and use them as long as pain assessment scales deem necessary. |
| 76 | Reassess the indication of morphine or fentanyl in chronically ventilated preterm neonates without pain. |
| 77 | Do not use ketamine treatment for routine management of pain. |
| Neonatal abstinence syndrome | |
| 78 | Consider non-pharmacological interventions for the initial management of all infants suspected of having or at risk of developing neonatal abstinence syndrome. This may mitigate the need for medication. |
| 79 | Start morphine as the first-line pharmacological treatment for neonatal abstinence syndromewhen opioids are used by the mother and supportive measures have failed. |
| 80 | Start weaning of morphine as soon as Modified Finnegan scores are <8 for 24–48 hours in neonates with neonatal abstinence syndrome. |
| 81 | Do not use morphine in neonates with neonatal abstinence syndromewhen the drugs used by the mother are not opioids. |
| **Infectiology** | |
| Meningitis | |
| 82 | Start empirical antibiotic treatment with high dose amoxicillin and gentamicin in neonates with diagnosed or strongly suspected meningitis. |
| 83 | Check results of cerebrospinal fluid culture as soon as they are available in order to reassess the need for treatment or the choice of antibiotics in neonates with suspected meningitis treated with empirical antibiotics. |
| 84 | Do not use corticosteroids for the treatment of neonates with suspected or confirmed bacterial meningitis. Reassess the corticosteroid indication. |
| Sepsis | |
| 85 | Do not use empirical antibiotic therapy for asymptomatic neonates with a single risk factor of infection (including mother with suspected chorioamnionitis or unexplained premature delivery). |
| 86 | Start empirical antibiotic treatment after blood cultures have been drawn in all newborn infants with suggestive signs of neonatal infection. |
| 87 | Reassess the need for antibiotics after 48 hours in neonates treated empirically with antibiotics for suspected sepsis. |
| 88 | Do not use cephalosporins as first-line treatment in infants with suspected neonatal infection, because of the high risk of developing resistance. Use is restricted to special cases |
| 89 | Do not use intravenous immunoglobulin in the treatment of suspected or proven neonatal sepsis. |
| 90 | Do not use vancomycin as prophylaxis against sepsis in preterm neonates. |
| Hepatitis | |
| 91 | Administer an initial dose of hepatitis B vaccine within 12 hours of birth in infants born to HBsAg-positive mothers, including infants weighing <2000g. Administer hepatitis B immune globulin 200 IU concurrently but at a different anatomical site. |
| 92 | Do not use early hepatitis B vaccine in infants born to mothers whose HBsAg and HBeAg status is negative but with positive anti-HBs status (prior infection or at risk of infection). |
| Human immunodeficiency virus (HIV) | |
| 93 | Start HIV prophylaxis with zidovudine as close to birth as possible for at least 4 weeks or consider tritherapy in neonates born to HIV-infected mothers who did not follow proper antenatal treatment or have detectable viraemia. |
| 94 | Start tritherapy immediately in the neonate aged <72 hours if the mother is diagnosed postpartum with HIV infection. |
| Respiratory syncytial virus | |
| 95 | Start respiratory syncytial virus prophylaxis with palivizumab in neonates with severe bronchopulmonary dysplasia. |
| 96 | Start respiratory syncytial virus prophylaxis with palivizumab in neonates with haemodynamically significant congenital heart disease AND other associated risk factors. |
| 97 | Dot not use respiratory syncytial virus prophylaxis with palivizumab routinely in preterm neonates. |



Published under the copyright license “Attribution – Non-Commercial – No Derivatives 4.0”.
No commercial reuse without permission. See http://emh.ch/en/services/permissions.html.

| No. | Main statement |
|---|---|
| **Basic management** | |
| 98 | Do not use palivizumab for the treatment of respiratory syncytial virus infection. Stop the treatment, even if it was given before the infection. |
| Toxoplasmosis | |
| 99 | Administer a combination of pyrimethamine-sulfadiazine-folinic acid during the first year of life to neonates in whom a diagnosis of congenital toxoplasmosis is confirmed or probable. |
| 100 | Do not use spiramycin in neonates. Stop treatment and screen for potential QT interval prolongation. |
| Cytomegalovirus | |
| 101 | Start antiviral treatment as soon as virologic testing is confirmed and within the first 30 days of life in symptomatic cytomegalovirus-infected newborns with central nervous system involvement or if life threatening. |
| 102 | Stop antiviral treatment in neonates with asymptomatic cytomegalovirus infection. |
| Herpes simplex virus | |
| 103 | Start aciclovir IV in neonates with herpes simplex virus disease, regardless of maternal history or pending laboratory confirmation or exclusion of herpes simplex virus. |
| 104 | Start a topical antiviral treatment in combination with aciclovir IV in neonates with herpes simplex virus disease with ocular involvment. |
| Varicella-zoster virus | |
| 105 | Start varicella-zoster immune globulin 125 IU IM as soon as exposure is known and within a 72-hour period, independent of maternal history of varicella, in neonates born at <28 weeks of gestational age or who weighed <1000g at birth who have been significantly exposed to varicella-zoster virus. |
| 106 | Start varicella-zoster immune globulin 125IU IM in neonates ≥28 weeks gestational age or ≥1000 g birthweight who have been significantly exposed postnatally to varicella-zoster virus, only if born to mother who has no or unkown history of varicella. |
| 107 | Start varicella-zoster immune globulin 125IU IM as soon as possible, after birth or with onset of maternal illness, in term or late preterm neonates whose mother had varicella disease 5 days prior to or 2 days after delivery. |
| 108 | Start aciclovir IV in neonates who develop systemic symptoms or severe cutaneous varicella-zoster disease, or who are at high risk of infection. |
| 109 | Stop varicella-zoster immune globulin if neonatal chickenpox has developed. |
| Chlamydia | |
| 110 | Do not use prophylactic antibiotic treatment in neonates at high risk of chlamydial infection (born to mothers who have untreated chlamydia). |
| 111 | Start erythromycin orally for 14 days in neonates with chlamydial conjunctivitis or with suspected or confirmed chlamydial pneumonia. |
| 112 | Start azithromycin as second-line treatment when erythromycin is not avaliable in neonates with chlamydial conjunctivitis or with suspected or confirmed chlamydial pneumonia. |
| 113 | Stop topical antibiotics for the treatment of chlamydial conjunctivitis in neonates. |
| Gonorrhoea | |
| 114 | Administer one dose of ceftriaxone IV or IM in all neonates born to mothers who have untreated gonorrhoea. |
| 115 | Administer one dose of ceftriaxone IV or IM in neonates with suspected or confirmed gonococcal ophtalmia neonatorum or other localised gonococcal infection. |
| 116 | Stop topical antibiotics in neonates with suspected or confirmed gonococcal ophtalmia neonatorum. |
| 117 | Start ceftriaxone IV or IM in neonates with disseminated gonococcal infection. |
| Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections | |
| 118 | Start vancomycin IV until bacteraemia is excluded for localised methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* disease in preterm or very low-birthweight neonates or in more extensive forms of the disease involving multiple sites in full-term neonates. |
| Syphilis | |
| 119 | Administer benzylpenicillin G IV, OR procaine penicillin to neonates with confirmed or presumed congenital syphilis, or |
| | born to syphilis-infected mothers who have not been treated with penicillin at least 4 weeks prior to delivery. |
| 120 | Administer one dose of benzathine penicillin G IM in neonates with normal examination, born to syphilis infected mothers who have been adequately treated during pregnancy more than 4 weeks prior to delivery. |
| *Ureaplasma urealyticum* infection | |
| 121 | Reassess the use of macrolides or other antibiotics for the treatment of *Ureaplasma urealyticum* in neonates. |
| Urinary tract infection | |
| 122 | Start empirical antibiotics after urine samples and cultures are collected in neonates with fever when urinary tract infection is suspected. |
| 123 | Consider antibiotic prophylaxis after an urinary tract infection only in neonates with grade IV–V vesico-ureteric reflux. |
| Pertussis | |
| 124 | Start azithromycin oral daily for 5 days in neonates with suspected or confirmed pertussis infection, or in those in close contact with confirmed and contagious cases of pertussis. |
| Tuberculosis | |
| 125 | Start isoniazid prophylaxis orally in neonates born to mothers with tuberculosis, or those in close contact with people with smear-positive pulmonary or laryngeal tuberculosis who have not had at least 2 weeks of anti-tuberculosis treatment. |
| 126 | Start anti-tuberculosis treatment in neonates with congenital tuberculosis or postnatal primary pulmonary tuberculosis. |
| **Endocrinology** | |
| Metabolic bone disorder | |
| 127 | Administer calcium, phosphate and vitamin D in preterm infants <32 weeks of gestational age or <1500g or infants at risk of metabolic bone disorders. |
| 128 | Administer the maximum recommended doses of calcium, phosphate and vitamin D to prevent fractures in neonates with biochemical features of metabolic bone disease. |
| 129 | Stop steroids and furosemide as soon as possible in neonates at risk of metabolic bone disorder. |
| Thyroid disorders (or hypothyroidism) | |
| 130 | Start levothyroxine immediately in neonates with a thyroid function test that results in either a free T4 a concentration below normal for age or a venous thyroid stimulating hormone concentration >20 mIU/l. |
| Hyperglycaemia | |
| 131 | Decrease glucose intake if necessary and decrease or stop drugs that worsen hyperglycaemia, in neonates with hyperglycaemia. |
| 132 | Start insulin only in patients with persistent hyperglycaemia when other methods of glucose control have failed. |
| 133 | Do not provide high glucose infusion rates to prevent hypoglycaemia in neonates receiving parenteral nutrition. |
| 134 | Do not use early insulin therapy in neonates at risk of hyperglycaemia. |
| Hypoglycaemia | |
| 135 | Start IV glucose infusion in asymptomatic neonates with serum glucose level of <2.6 mmol/l if increased enteral caloric intake is not effective. |
| 136 | Start IV glucose infusion immediately in symptomatic neonates with glucose levels <2.6 mmol/l. |
| **Pharmacology** | |
| Drugs and breast feeding | |
| 137 | Check the possible milk transfer of drugs taken by mothers to breastfed neonates, and monitor for potential adverse drug effects. |
| Drug-drug interactions | |
| 138 | Check changes in drug effect when initiating strong inhibitors or inducers of cytochrome P450 and/or p-glycoprotein. |
| Various | |
| 139 | Do not use ceftriaxone in neonates who are being, or who have recently been given any IV fluids that contain calcium (such as TPN or Ringer lactate) |
| 140 | Do not use trimethoprim–sulfamethoxazole in neonates. |



Published under the copyright license "Attribution – Non-Commercial – No Derivatives 4.0".
No commercial reuse without permission. See http://emh.ch/en/services/permissions.html.

| No. | Main statement |
|---|---|
| **Basic management** | |
| 141 | Check excipients contained in prescribed drug formulations administered orally or parenterally since they can be harmful and responsible for adverse events in neonates, due to immature metabolism. |

sessment of user satisfaction and the average time required for patient treatment review with NeoCheck would be of use to better understand the practicability of NeoCheck use.

The representation in NeoCheck of key research and resources for neonatology practice is a very important aspect of the tool. NeoCheck development was based on expert opinion, which is very low-quality evidence according to the principles of evidence-based medicine [22]. Thus, underlying references and GORs are systematically included in NeoCheck recommendations to increase the tool's value for users. However, many published guidelines do not include GORs, and the interpretation of those given was sometimes difficult in this study due to pronounced variability among evidence grading scales. Grading guidelines are particularly complex for the interpretation of inconclusive evidence [23]. A main difficulty specific to neonatal research is in long-term morbidity, particularly delay of development and learning ability at school age. The difficulties in targeting relevant short-term and unbiased outcomes certainly have contributed to the limited availability of GORs in this medical speciality (and consequently in NeoCheck). However, the types of studies underlying recommendations are provided and updated systematically in NeoCheck to help users understand recommendation origins and appreciate their clinical weights. A working-group assessment of the GORs using a standard scale, as done for the Beers geriatric PST [24], could be part of NeoCheck updating. All NeoCheck items were judged to be "useful" to "essential" by at least half of the participating experts, supporting the quality of the recommendation selection process and the final tool.

We believe that NeoCheck is useful for the optimisation of drug use in neonatal care, for the training of young physicians and pharmacists, and as a basis for institutional guideline development. In a future prospective study, we will assess the effect of NeoCheck use by a clinical pharmacist in a level-3 NICU on prescription optimisation, as well as user satisfaction. Additional studies are needed to assess the impact of NeoCheck use in the training of young physicians and pharmacists, and its role as a tool for continuous quality of care improvement should be assessed.

This study has some limitations. NeoCheck was developed with experts working in Switzerland; although some of these experts had extensive work experience in other countries, the tool may not be fully suitable for application outside of the Swiss context. This limitation may apply particularly to infectious pathologies, for which antibiotic treatments are adapted according to regional resistance profiles. Immunisation recommendations in NeoCheck were based on Swiss references when available; recommendations for all other themes were generally based on North American sources, as few national guidelines for neonatal clinical management have been published in Switzerland. The scientific societies and hospital guidelines systematically consulted were selected to ensure representation of local, national and international practices. Internationally, North American scientific societies have been selected for their wide range of recommendations, and Australian and New Zealand hospitals because they were structured open-access guidelines commonly used by the authors. The search for recommendations was not limited to these sources, and guidelines from other scientific societies and hospitals were included during the literature review. We believe that the NeoCheck tool is suitable for use in most high-income countries. As NeoCheck was based on scientific knowledge that was current in 2016, it needs to be regularly updated to maintain relevance. A literature review every 5-6 years is planned in order to identify any new recommendation or changes in the current recommendations. Modifications can also be made to the items in the event of a significant change in the literature. Any change or creation of an item would be validated with the same modified Delphi method described above.

The NeoCheck tool provides possible attitudes drawn from existing recommendations and deemed correct by a panel of experts. This tool should not be considered as a textbook, presenting national or international recommendations.

NeoCheck is the first PST developed to optimise neonatal prescription. It contains 141 recommendations that should help young physicians and clinical pharmacists review patient treatments in daily practice based on up-to-date medical knowledge. Because of the complexity of neonatal drug prescription, NeoCheck use could improve neonatal pharmacotherapy and care quality.

**Acknowledgements**

We would like to thank Peter Rimensberger, who accepted the involvement of his medical team in this project. We thank the paediatricians at the Geneva University Hospitals who took part in interviews during recommendation selection: Klara Posfay-Barbe, Paloma Parvex and Alexandra Wilhelm-Bals. We thank Majed Al-Sweidi for English correction of the NeoCheck items, and Write Science Right for manuscript editing. Finally, we thank the experts who participated in Delphi validation: RP (Geneva University Hospitals), Barthélémy Tosello (Geneva University Hospitals), Sébastien Fau (Geneva University Hospitals), Francisca Barcos-Munoz (Geneva University Hospitals), Marie Saint-Faust (Geneva University Hospitals), Jane McDougall (Inselspital Bern), Micheal Kleber (Kantonsspital Winterthur), Thomas Berger (Kantonsspital Luzern), David Palmero (Lausanne University Hospital), Olivier Baud (Geneva University Hospitals), Katrin Held-Egli (Kantonsspital Aarau), Gabriel Konetzny (Kantonsspital Aarau), Antonio Leone (Kantonsspital Winterthur), Andreas Malzacher (Ostschweizer Kinderspital), Corinne Daester (Kantonsspital Aarau), Rodgo Bjarte (Ostschweizer Kinderspital), Gihane El-Gowhari (Hôpital de la Tour), Philipp Meyer (Kantonsspital Aarau), Vincent Muelethaler (Lausanne University Hospital), Hans Ulrich Bucher (Zurich University Hospital), Thomas Riedel (Kantonsspital Graubünden) and Matteo Fontana (Kantonsspital Luzern).

**Disclosure statement**

This research received no specific grant from any funding agency in the public, commercial, or not-for-profit sectors. The authors declare that they have no conflict of interest.

**References**

1 Cuzzolin L, Agostino R. Off-label and unlicensed drug treatments in Neonatal Intensive Care Units: an Italian multicentre study. Eur J Clin Pharmacol. 2016;72(1):117–23 . http://dx.doi.org/10.1007/s00228-015-1962-4. PubMed.

2 de Souza AS, Jr, Dos Santos DB, Rey LC, Medeiros MG, Vieira MG, Coelho HLL. Off-label use and harmful potential of drugs in a NICU in Brazil: A descriptive study. BMC Pediatr. 2016;16(1):13 . http://dx.doi.org/10.1186/s12887-016-0551-8. PubMed.



Published under the copyright license "Attribution – Non-Commercial – No Derivatives 4.0".
No commercial reuse without permission. See http://emh.ch/en/services/permissions.html.

3 Riou S, Plaisant F, Maucort Boulch D, Kassai B, Claris O, Nguyen KA. Unlicensed and off-label drug use: a prospective study in French NICU. Acta Paediatr. 2015;104(5):e228–31 . http://dx.doi.org/10.1111/apa.12924. PubMed.

4 Magalhães J, Rodrigues AT, Roque F, Figueiras A, Falcão A, Herdeiro MT. Use of off-label and unlicenced drugs in hospitalised paediatric patients: a systematic review. Eur J Clin Pharmacol. 2015;71(1):1–13 . http://dx.doi.org/10.1007/s00228-014-1768-9. PubMed.

5 Di Paolo ER, Stoetter H, Cotting J, Frey P, Gehri M, Beck-Popovic M, et al. Unlicensed and off-label drug use in a Swiss paediatric university hospital. Swiss Med Wkly. 2006;136(13-14):218–22. PubMed.

6 Joseph PD, Craig JC, Caldwell PHY. Clinical trials in children. Br J Clin Pharmacol. 2015;79(3):357–69 . http://dx.doi.org/10.1111/bcp.12305. PubMed.

7 Krzyzaniak N, Bajorek B. Medication safety in neonatal care: a review of medication errors among neonates. Ther Adv Drug Saf. 2016;7(3):102–19 . http://dx.doi.org/10.1177/2042098616642231. PubMed.

8 Lenclen R. Les erreurs de prescriptions en néonatologie: incidence, types d' erreurs, détection et prévention [Medication errors in neonatology: a review]. Arch Pediatr. 2007;14(Suppl 1):S71–7 . http://dx.doi.org/10.1016/S0929-693X(07)80015-7. PubMed.

9 Machado APC, Tomich CSF, Osme SF, Ferreira DM de LM, Mendonça MAO, Pinto RMC, et al. Prescribing errors in a Brazilian neonatal intensive care unit. Cad Saude Publica. 2015;31(12):2610–20 . http://dx.doi.org/10.1590/0102-311X00194714. PubMed.

10 Kaushal R, Bates DW, Landrigan C, McKenna KJ, Clapp MD, Federico F, et al. Medication errors and adverse drug events in pediatric inpatients. JAMA. 2001;285(16):2114–20 . http://dx.doi.org/10.1001/jama.285.16.2114. PubMed.

11 Gallagher PF, O'Connor MN, O'Mahony D. Prevention of potentially inappropriate prescribing for elderly patients: a randomized controlled trial using STOPP/START criteria. Clin Pharmacol Ther. 2011;89(6):845–54 . http://dx.doi.org/10.1038/clpt.2011.44. PubMed.

12 Hill-Taylor B, Walsh KA, Stewart S, Hayden J, Byrne S, Sketris IS. Effectiveness of the STOPP/START (Screening Tool of Older Persons' potentially inappropriate Prescriptions/Screening Tool to Alert doctors to the Right Treatment) criteria: systematic review and meta-analysis of randomized controlled studies. J Clin Pharm Ther. 2016;41(2):158–69 . http://dx.doi.org/10.1111/jcpt.12372. PubMed.

13 Desnoyer A, Blanc AL, Pourcher V, Besson M, Fonzo-Christe C, Desmeules J, et al. PIM-Check: development of an international prescription-screening checklist designed by a Delphi method for internal medicine patients. BMJ Open. 2017;7(7):e016070 . http://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2017-016070. PubMed.

14 Berthe-Aucejo A, Nguyen PKH, Angoulvant F, Bellettre X, Albaret P, Weil T, et al. Retrospective study of irrational prescribing in French paediatric hospital: prevalence of inappropriate prescription detected by Pediatrics: Omission of Prescription and Inappropriate prescription (POPI) in the emergency unit and in the ambulatory setting. BMJ Open. 2019;9(3):e019186 . http://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2017-019186. PubMed.

15 Blanc AL, Guignard B, Desnoyer A, Grosgurin O, Marti C, Samer C, et al. Prevention of potentially inappropriate medication in internal medicine patients: A prospective study using the electronic application PIM-Check. J Clin Pharm Ther. 2018;43(6):860–6 . http://dx.doi.org/10.1111/jcpt.12733. PubMed.

16 Hamilton H, Gallagher P, Ryan C, Byrne S, O'Mahony D. Potentially inappropriate medications defined by STOPP criteria and the risk of adverse drug events in older hospitalized patients. Arch Intern Med. 2011;171(11):1013–9 . http://dx.doi.org/10.1001/archinternmed.2011.215. PubMed.

17 Gommela TL, Cunningham MD, Eyal F. Neonatology: management, procedures, on-call problems, diseases and drugs. 6th edition. New York: McGraw-Hill; 2009.

18 Harbour R, Miller J. A new system for grading recommendations in evidence based guidelines. BMJ. 2001;323(7308):334–6. doi: http://dx.doi.org/10.1136/bmj.323.7308.334. PubMed.

19 O'Mahony D, O'Sullivan D, Byrne S, O'Connor MN, Ryan C, Gallagher P. STOPP/START criteria for potentially inappropriate prescribing in older people: version 2. Age Ageing. 2015;44(2):213–8 . http://dx.doi.org/10.1093/ageing/afu145. PubMed.

20 Prot-Labarthe S, Vercheval C, Angoulvant F, Brion F, Bourdon O. « POPI; pédiatrie : omissions et prescriptions inappropriées ». Outil d'identification des prescriptions inappropriées chez l'enfant [POPI: a tool to identify potentially inappropriate prescribing practices for children]. Arch Pediatr. 2011;18(11):1231–2 . http://dx.doi.org/10.1016/j.arcped.2011.08.019. PubMed.

21 Boulkedid R, Abdoul H, Loustau M, Sibony O, Alberti C. Using and reporting the Delphi method for selecting healthcare quality indicators: a systematic review. PLoS One. 2011;6(6):e20476 . http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0020476. PubMed.

22 Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. Chinese J Evidence-Based Med. 2009;9(1):8–11.

23 Uhlig K, Balk EM, Lau J. Grading evidence-based guidelines--what are the issues? Am J Kidney Dis. 2008;52(2):211–5 . http://dx.doi.org/10.1053/j.ajkd.2008.06.002. PubMed.

24 American Geriatrics Society 2012 Beers Criteria Update Expert Panel. American Geriatrics Society updated Beers Criteria for potentially inappropriate medication use in older adults. J Am Geriatr Soc. 2012;60(4):616–31 . http://dx.doi.org/10.1111/j.1532-5415.2012.03923.x. PubMed.




Published under the copyright license "Attribution – Non-Commercial – No Derivatives 4.0".
No commercial reuse without permission. See http://emh.ch/en/services/permissions.html.

# Appendix

## Appendix 1: Themes and subthemes included in the literature review

**TABLE A1-1** Themes and subthemes included in the literature review

| | |
|---|---|
| **BASIC MANAGMENT** | Temperature Regulation |
| | Respiratory Management |
| | Fluid and Electrolytes |
| | Nutritional Management |
| | Management of the Extremely Low Birthweight Infant During the First Week of Life |
| | Management of the Late Preterm |
| | Vaccination |
| | Is the Infant Ready for Discharge? |
| **CARDIOLOGY** | Congenital Heart Disease |
| | Patent Ductus Arteriosus |
| | Arrythmia |
| **HEMATOLOGY** | Blood Component Therapy |
| | ABO Incompatibility |
| | Anemia |
| | Coagulation disorders |
| | Hematuria |
| | Rh Incompatibility |
| | Thrombocytopenia and Platelet Dysfunction |
| | Polycythemia and Hyperviscosity |
| | Vasospasms and Thromboembolism |
| **PNEUMOLOGY** | Extracorporeal Life Support in the Neonate |
| | Air Leak Syndromes (Pneumoperitoneum, Pneumothorax) |
| | Apnea |
| | Bronchopulmonary Dysplasia |
| | Hyaline Membrane Disease (Respiratory Distress Syndrome) |
| | Meconium Aspiration |
| | Perinatal Asphyxia |
| | Persistent Pulmonary Hypertension of the Newborn |
| | Transient Tachypnea of the Newborn |
| | Pulmonary Hemorrhage |
| **NEPHROLOGY** | Renal Failure (Acute) |



Published under the copyright license "Attribution - Non-Commercial - No Derivatives 4.0".
No commercial reuse without permission. See http://emh.ch/en/services/permissions.html.

| | |
|---|---|
| **GASTROENTEROLOGY** | Air Leak Syndromes |
| | Hyperbilirubinemia, Direct (Conjugated Hyperbilirubinemia) |
| | Hyperbilirubinemia, Indirect (Unconjugated Hyperbilirubinemia) |
| | Necrotizing Enterocolitis and Spontaneous Intestinal Perforation |
| | Gastrointestinal Bleeding from the Upper Tract |
| | No Stool in 48 Hours |
| | |
| **NEUROLOGY** | Hydrocephalus and Ventriculomegaly |
| | Intracranial Hemorrhage |
| | Neural Tube Defects |
| | Transient Neonatal Myasthenia Gravis |
| | Seizures in the Neonate |
| | |
| **PAIN and ANALGESIA** | Sedation and Analgesia in a Neonate |
| | Pain in the Neonate |
| | |
| **INFECTIOLOGY** | Chlamydial Infection |
| | Enteroviruses and Perochoviruses |
| | Gonorrhea |
| | Hepatitis |
| | Human Immunodeficiency Virus (HIV) |
| | Lyme Disease and Pregnancy |
| | Meningitis |
| | Methicillin-Resistant Staphylococcal Aureus (MRSA) Infections |
| | Parvovirus B19 Infection |
| | Respiratory Syncytial Virus (RSV) |
| | Sepsis |
| | Syphilis |
| | TORCH Infections (Toxoplasmosis, Rubella, Cytomegalovirus, and Herpes Simplex Virus) |
| | Ureaplasma Urealyticum Infection |
| | Urinary Tract Infection |
| | Varicella-Zoster Infections |
| | Pertussis |
| | Tuberculosis |
| | Postdelivery Antibiotics |
| | |
| **ENDOCRINOLOGY AND METABOLISM** | Disorders of Sex Development |
| | Infant of a Diabetic Mother |
| | Osteopenia of Prematurity |
| | Thyroid Disorders |
| | Hyperglycemia |
| | Hypoglycemia |
| | Inborn Errors of Metabolism with Acute Neonatal Onset |
| | |
| **OPHTHALMOLOGY** | Eye Disorders of the Newborn and Retinopathy of Prematurity |
| | Eye Discharge (Conjunctivitis) |



Published under the copyright license "Attribution - Non-Commercial - No Derivatives 4.0".
No commercial reuse without permission. See http://emh.ch/en/services/permissions.html.

| | |
|---|---|
| **PHARMACOLOGY AND TOXICOLOGY** | Drug Interactions |
| | Infant of a Drug-Abusing Mother |
| | Drug Pharmacokinetics in the neonate |
| | Drug Breast-Feeding Compatibility |
| **ELECTROLYTE DISORDERS** | Calcium Disorders |
| | Magnesium Disorders |
| | Hyperkalemia |
| | Hypokalemia |
| | Hyponatremia |
| **DERMATOLOGY** | Rash and Dermatologic Problems |



Published under the copyright license "Attribution - Non-Commercial - No Derivatives 4.0".
No commercial reuse without permission. See http://emh.ch/en/services/permissions.html.

# Appendix 2: Questionnaire design

The recommendation items were submitted to the experts via online questionnaires on the SurveyMonkey website (http://surveymonkey.com). In the first round, the complete items were accompanied by multiple-choice questions about the experts' level of agreement and item usefulness. Free text fields were provided for experts to add comments and/or propose the addition of references.
In the second round, experts were asked only to indicate their level of agreement with the recommendations. Item modifications made after the first round were identified. In addition to the questionnaire, each expert received a table indicating his or her level of agreement in the first round and the median level of agreement of the expert group for each item. When these two values differed, the expert was asked to accept the group rating or to maintain his or her position, and explain why.

**Explicative text provided to the experts in the 1st round of Delphi:**

*Why this survey?*

Prescribing drugs to a neonate is challenging, especially for young doctors.
Research in neonatal pharmacotherapy being limited by many obstacles, widely accepted guidelines are rare and most medicines used in the newborn are off label.

Our project aims to create a modular medication-review tool which could help young doctors and clinical pharmacists in their practice.

*What does an item look like?*

Based on literature review, items with statements about basic management of neonates and items about drug therapy were elaborated for the most common clinical situations in neonatal care.

We ask you to evaluate the main statement of the items on 3 points:
- Your institutional practice
- The usefulness of the item

You may add comments or references after each item.

*What does an item look like?*

Each item is structured with:
- A main statement on basic management or drug therapy in neonate;
- Complementary informations on the statement (rational basis);
- Grade of recommendation for the statement based on methodological quality of literature;
- References used to elaborate the statement.

If useful, a definition of the disease has been added in front of the items.



Published under the copyright license "Attribution - Non-Commercial - No Derivatives 4.0".
No commercial reuse without permission. See http://emh.ch/en/services/permissions.html.

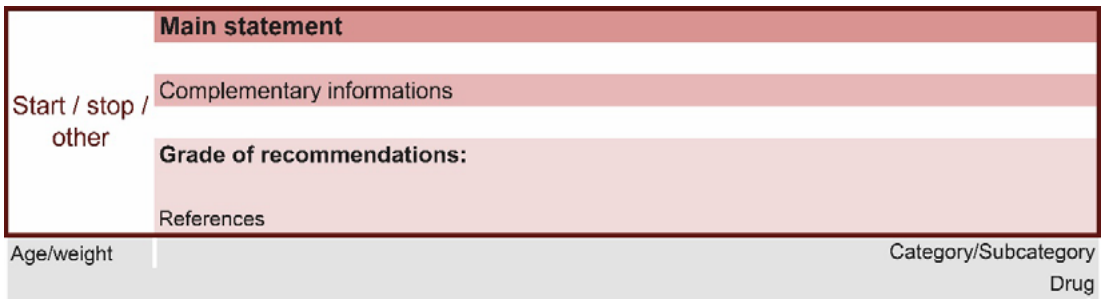



**FIGURE A2-1** Item layout

**Below each item, you will find links to the studies of the references list.**
For exemple:
Links to references: Cleminson 2016 Erdemir 2015 Raboni 2014 Campbell 2000

*How is the survey organized?*

The survey is divided in categories. Each category is presented in a new page and contains a set of items.

You will have to evaluate the main statement of each item by answering two mandatory questions.

1. Your level of personal agreement with the statement:
   - I would recommend this practice (= totally agree);
   - I find this practice acceptable (= slightly agree);
   - I neither agree nor disagree with this practice (= neither agree nor disagree);
   - I would rather not see this practice applied in my ward (= slightly disagree);
   - I would recommend against this practice (= strongly disagree);
   - I do not know (= no opinion).
2. The usefulness of the item :
   - This item is essential for the basic practice of neonatology (= essential);
   - This item is not essential but can be helpful for the junior staff (= useful);
   - This item is not useful (= not useful).

Please note that we ask you to evaluate the main statement only. The complementary information adds details which may help understand the main statement but this should not be considered when judging your level of agreement with the item or its correspondence with your institutional practice. For example, for an item recommending to start a treatment, recommended doses may be added in the complementary information for a further development of the tool. In this case, if you would recommand the statement but using a different dose, your answer should be "totally agree".

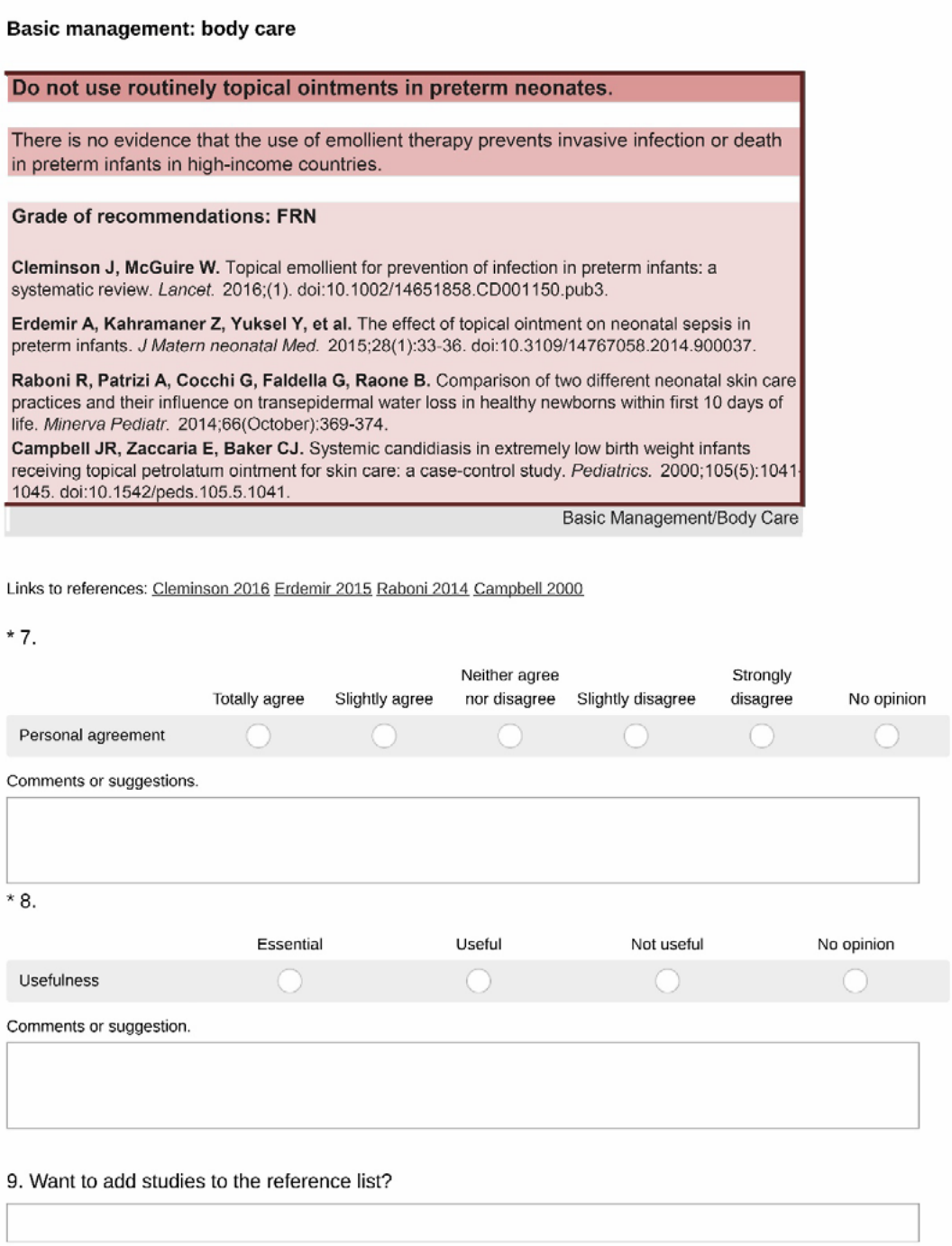
You may add free comments or references at the end of each page. If you want to add a study, please write its references in the field as formated citation (any journal format).

Finally, when it was found that certain terms or pathology used in the items needed to be defined, definitions were added. These will not be evaluated in this survey.

**Design of a question of the 1st round of Delphi:**



Published under the copyright license "Attribution - Non-Commercial - No Derivatives 4.0".
No commercial reuse without permission. See http://emh.ch/en/services/permissions.html.



**Basic management: body care**

**Do not use routinely topical ointments in preterm neonates.**

There is no evidence that the use of emollient therapy prevents invasive infection or death in preterm infants in high-income countries.

**Grade of recommendations: FRN**

**Cleminson J, McGuire W.** Topical emollient for prevention of infection in preterm infants: a systematic review. *Lancet.* 2016;(1). doi:10.1002/14651858.CD001150.pub3.

**Erdemir A, Kahramaner Z, Yuksel Y, et al.** The effect of topical ointment on neonatal sepsis in preterm infants. *J Matern neonatal Med.* 2015;28(1):33-36. doi:10.3109/14767058.2014.900037.

**Raboni R, Patrizi A, Cocchi G, Faldella G, Raone B.** Comparison of two different neonatal skin care practices and their influence on transepidermal water loss in healthy newborns within first 10 days of life. *Minerva Pediatr.* 2014;66(October):369-374.

**Campbell JR, Zaccaria E, Baker CJ.** Systemic candidiasis in extremely low birth weight infants receiving topical petrolatum ointment for skin care: a case-control study. *Pediatrics.* 2000;105(5):1041-1045. doi:10.1542/peds.105.5.1041.

Basic Management/Body Care

Links to references: Cleminson 2016 Erdemir 2015 Raboni 2014 Campbell 2000

* 7.

| | Totally agree | Slightly agree | Neither agree nor disagree | Slightly disagree | Strongly disagree | No opinion |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Personal agreement | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ |

Comments or suggestions.

* 8.

| | Essential | Useful | Not useful | No opinion |
|---|---|---|---|---|
| Usefulness | ○ | ○ | ○ | ○ |

Comments or suggestion.

9. Want to add studies to the reference list?

**FIGURE A2-2** Layout of a question in the 1st round of Delphi

## Explicative text provided to the experts in the 2nd round of Delphi:

*What was done after the 1st round of Delphi?*

After the first round of Delphi, items were selected based on experts' opinion (23 experts). The items on which at least 65% of the experts either totally agreed with or slightly agreed with were selected for 2nd round. A total of 145 of the 158 items were selected for the 2nd round or Delphi. Comments made on the main statements of items were used to modify some of them. Other comments will be taken into account and answers at the end of the Delphi process.



Published under the copyright license "Attribution - Non-Commercial - No Derivatives 4.0".
No commercial reuse without permission. See http://emh.ch/en/services/permissions.html.

*What should you do in this 2nd round?*

This is the final step for the validation of the 145 items.

You have received by email:

- A recapitulative table with the level of agreement of the experts group and your level of agreement for each item with the main statement. Modified items appear in orange. This should allow you to quickly identify items for which your opinion was greatly different to the one of the group.
- A document with the list of items for the 2nd round of Delphi. Modifications are highlighted in yellow and suppressed items appear in red. Under each item, you will find the median level of agreement with the main statement of the experts group and your personal level of agreement.

Both documents should help you to reevaluate your level of agreement for each item in regards to experts group value. If your personal level of agreement greatly differs from the median value, we would like you to either change your level of agreement to join the group or to maintain your evaluation and briefly tell us why.

Quotation of the level of agreement on the main statement of the item:

5 = totally agree = I would recommend this practice ;
4 = slightly agree = I find this practice acceptable ;
3 = neither agree nor disagree = I neither agree nor disagree with this practice ;
2 = slightly disagree = I would rather not see this practice applied in my ward ;
1 = strongly disagree = I would recommend against this practice ;
NO = no opinion

Quotation of each item has to be performed in the SurveyMonkey survey. Remember that we ask your level of agreement with the main statement and not the complementary information. Complementary information is presented only to help you understand the main statement.



Published under the copyright license "Attribution - Non-Commercial - No Derivatives 4.0".
No commercial reuse without permission. See http://emh.ch/en/services/permissions.html.

**Design of a question of the 2nd round of Delphi:**

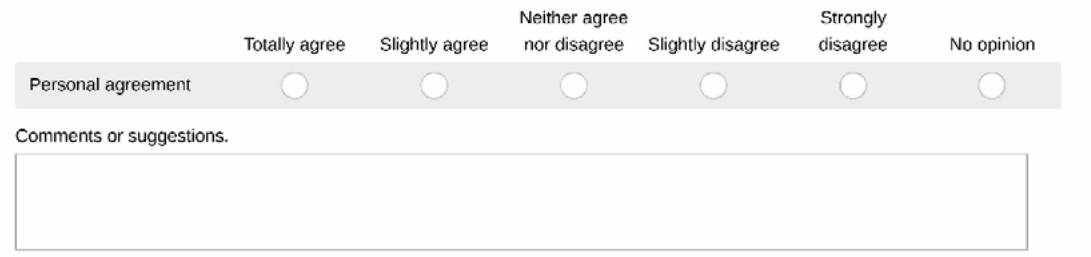



**FIGURE A2-2** Layout of a question in the 2nd round of Delphi

**Excerpt of a table provided to an expert during the 2nd round of Delphi with the level of agreement he noted during 1st round and the median agreement level of the expert group. This table also showed modifications of items:**

| | |
|---|---|
| **BASIC MANAGEMENT** | |
| **Body Care** | |
| **1** | **Do not use routinely topical ointments in preterm neonates.**<br><br>Group median: 5 (Totally agree)<br><br>Your evaluation: 4 (Slightly agree) |
| **2** | **Stop the use of antiseptics on the uncomplicated umbilical cord in hospitalized neonates.**<br><br>**BECOMES:**<br><br>**Stop the use of antiseptics for the daily care of the uncomplicated umbilical cord in healthy hospitalized term neonates.**<br><br>Group median: 5 (Totally agree)<br><br>Your evaluation: 4 (Slightly agree) |
| **Vaccination** | |
| **3** | **Give a dose of DTPa-IPV/Hib ± HBV and of pneumococcal vaccine at 60, 90 and 120 days of postnatal life to all hospitalized preterm neonates.**<br><br>Group median: 5 (Totally agree) |



Published under the copyright license "Attribution - Non-Commercial - No Derivatives 4.0".
No commercial reuse without permission. See http://emh.ch/en/services/permissions.html.

| | |
|---|---|
| | Your evaluation: 5 (Totally agree) |
| **Parenteral Nutrition (PN)** | |
| **14** | **Monitor serum triglyceride concentrations and consider a reduction of parenteral lipid dosage in patients with severe unexplained thrombocytopenia.**<br><br>**ITEM ELIMINATED**<br><br>Group median: 2 (Slightly agree)<br><br>Your evaluation: 1 (Totally agree) |



Published under the copyright license "Attribution - Non-Commercial - No Derivatives 4.0".
No commercial reuse without permission. See http://emh.ch/en/services/permissions.html.

## Appendix 3: Items eliminated in the first and second Delphi rounds

**TABLE A3-1** Items eliminated in the first and second Delphi rounds

| Theme and subtheme | Main statement | Round of elimination | % of agreement |
|---|---|---|---|
| Basic management : Parenteral nutrition | Monitor serum triglyceride concentrations and consider a reduction of parenteral lipid dosage in patients with severe unexplained thrombocytopenia. | 1 | 60% |
| Cardiology : Patent ductus arteriosus | Start digoxin and furosemide in patients < 5 kg with large patent ductus arteriosus (PDA) and symptomatic left-to-right shunt resulting in heart failure. | 1 | 21% |
| Hematology : Vasospasms and thromboembolism | Start continuous infusion of low dose unfractionned heparin (UFH) in neonates with central venous access devices (CVAD), umbilical arterial catheter (UAC) or arterial catheters to prevent occlusion. | 2 | 74% |
| Hematology : Vasospasms and thromboembolism | Consider alteplase or urokinase to restore catheter permeability only after appropriate clinical assessment of neonates with central venous catheter occlusion. | 1 | 45% |
| Pneumology : Apnea of prematurity | Reassess the indication of caffeine citrate in neonates >28 weeks of gestational age who do not require positive pressure support. Await the occurrence of apnea before initiating therapy. | 2 | 65% |
| Pneumology : Apnea of prematurity | Reassess the indication of doxapram treatment. | 1 | 63% |
| Pneumology : Bronchopulmonary displasia | Consider Vitamin A treatement intramuscularly in all infants <1000 grams. | 1 | 40% |
| Pneumology : Bronchopulmonary displasia | Start prophylactic low-dose of hydrocortisone in the first week of life in extremely preterm infants (<28w GA). | 2 | 65% |
| Pneumology : PPHN | Start dobutamine in neonates with PPHN. | 2 | 74% |
| Pneumology : PPHN | Do not use milrinone in the management of PPHN. | 1 | 52% |
| Gastroenterology : Direct hyperbilirubinemia | Give a caloric intake of approximately 125% more of the recommended dietary intake in neonates with cholestasis. | 1 | 50% |
| Gastroenterology : Direct hyperbilirubinemia | Consider erythromycin in preterm neonates on parenteral nutrition who fail to establish adequate enteral nutrition. | 1 | 24% |
| Gastroenterology : Direct hyperbilirubinemia | Consider measuring ammonia levels and trace elements levels (Zn, Cr, Cu) in infants who develop conjugated hyperbilirubinemia while on Total Parenteral Nutrition (TPN). | 1 | 30% |



Published under the copyright license "Attribution - Non-Commercial - No Derivatives 4.0".
No commercial reuse without permission. See http://emh.ch/en/services/permissions.html.

| | | | |
|---|---|---|---|
| Gastroenterology : Indirect hyperbilirubinemia | Give supplemental fluids only in infants receiving intensive phototherapy. | 1 | 52% |
| Pain, sedation & NAS : NAS | Start phenobarbital as the first line pharmacological treatment for NAS when non-opioids, multiple or unknown consumption are used by the mother and supportive measures failed. | 1 | 50% |
| Infectiology : HIV | Stop antiretroviral treatment in neonates born to HIV-infected mothers who have received antiretroviral therapy since the second trimester at the latest and are stable (undetectable viremia). | 1 | 63% |
| Infectiology : Urinary tract infection | Do not use antibiotics for the treatment of neonates with asymptomatic bacteriuria. | 1 | 58% |

% of agreement = % of experts who slightly agreed or strongly agreed with the statement. PPHN = persistant pulmonary hypertension of the newborn. NAS = neonatal abstinence syndrome. HIV = human immunodeficiency virus.



Published under the copyright license "Attribution - Non-Commercial - No Derivatives 4.0".
No commercial reuse without permission. See http://emh.ch/en/services/permissions.html.

## Appendix 4: Items modified after the first Delphi round according to experts' comments

**TABLE A4-2** Items modified after the first Delphi round according to experts' comments

| Theme and subtheme | Main statement before modification | % of agreement at round 1 | Main statement after modification | % of agreement at round 2 |
|---|---|---|---|---|
| Cardiology : Hypotension | Consider dopamin as first line treatment in VLBW infant (BW <1500g) with hypotension of unknown cause. | 52% | Consider a conservative approach (permissive hypotension) for the managment of VLBW infants (BW <1500g) if the clinical examination is satisfactory in the face of apparent hypotension. | 83% |
| Hematology : Anemia | Start iron supplement of 2-3 mg/kg/day in all preterm infants fed human milk at 2 months of life. | 61% | Start iron supplement of 2-3 mg/kg/day in all preterm infants fed human milk once full oral feeds have been achieved. | 91% |

% of agreement = % of experts who slightly agreed or strongly agreed with the statement. VLBW = very low birthweight.



Published under the copyright license "Attribution - Non-Commercial - No Derivatives 4.0".
No commercial reuse without permission. See http://emh.ch/en/services/permissions.html.

# Appendix 5: Validated NeoCheck items

## 01. BASIC MANAGEMENT
### Body Care

Item 1

**Do not use routinely topical ointments in preterm neonates.**

There is no evidence that the use of emollient therapy prevents invasive infection or death in preterm infants in high-income countries.

**Grade of recommendations: FRN**

Stop

**Cleminson J, McGuire W.** Topical emollient for prevention of infection in preterm infants: a systematic review. *Lancet.* 2016;(1). doi:10.1002/14651858.CD001150.pub3.

**Erdemir A, Kahramaner Z, Yuksel Y, et al.** The effect of topical ointment on neonatal sepsis in preterm infants. *J Matern neonatal Med.* 2015;28(1):33-36. doi:10.3109/14767058.2014.900037.

**Raboni R, Patrizi A, Cocchi G, Faldella G, Raone B.** Comparison of two different neonatal skin care practices and their influence on transepidermal water loss in healthy newborns within first 10 days of life. *Minerva Pediatr.* 2014;66(October):369-374.

**Campbell JR, Zaccaria E, Baker CJ.** Systemic candidiasis in extremely low birth weight infants receiving topical petrolatum ointment for skin care: a case-control study. *Pediatrics.* 2000;105(5):1041-1045. doi:10.1542/peds.105.5.1041.

< 37w GA

Basic Management/Body Care

Ointments

Item 2

**Stop the use of antiseptics for the daily care of the uncomplicated umbilical cord in healthy hospitalized term neonates.**

In high-income settings, there is limited research which has not shown an advantage of antibiotics or antiseptics over simply keeping the cord clean. Antimicrobial agent may actually delay the time to cord separation. On the contrary, there is high-quality evidence that chlorhexidine skin or cord care in the community setting results in reduction of the incidence of omphalitis and neonatal mortality.

**Grade of recommendations: FRN**

Stop

**Medves JM, O'Brien BAC.** Cleaning solutions and bacterial colonization in promoting healing and early separation of the umbilical cord in healthy newborns. *Can J Public Heal.* 1997;88(6):380-382. doi:9458563.

**Sinha A, Sazawal S, Pradhan A, et al.** Chlorhexidine skin or cord care for prevention of mortality and infections in neonates. *Cochrane database Syst Rev.* 2015;3(3):CD007835. doi:10.1002/14651858.CD007835.pub2.

**Zupan J, Garner P, Aaa O.** Topical umbilical cord care at birth. *Cochrane database Syst Rev.* 2004;(3). doi:10.1002/14651858.CD001057.

**Imdad A, Bautista RMM, Senen KAA, et al.** Umbilical cord antiseptics for preventing sepsis and death among newborns. *Cochrane database Syst Rev.* 2013;(5). doi:10.1002/14651858.CD008635.pub2.

All

Basic Management/Body Care

Antiseptics



Published under the copyright license "Attribution - Non-Commercial - No Derivatives 4.0".
No commercial reuse without permission. See http://emh.ch/en/services/permissions.html.

## Vaccination

Item 3

**Administer a dose of DTPa-IPV/Hib ± HBV and of pneumococcal vaccine at 60, 90 and 120 days of postnatal life to all hospitalized preterm neonates.**

Start

Hospitalized preterm infants should receive immunisation against diphtheria, tetanus, pertussis (whooping cough), polio, Haemophilus influenzae type b and pneumococcal at 2, 3 and 4 months of postnatal age. Use the combined vaccine. Cardiorespiratory function should be monitored in unstable preterm infants for 48 hours following immunisation. In preterm neonates <33 weeks of gestational age who will be discharged before their 60th day of postnatal age, the first dose of DTPa-IPV/Hib and of pneumococcal vaccine should be advanced. In this case, the immunisation can be administered from the 50th day of postnatal life, followed by booster vaccination 1 and 2 month later.

**Grade of recommendations: National Guidelines**

**Département de l'enfant et de l'adolescent - HUG.** Cahier de l'interne. *Hôpitaux Univ Genève.* 2015;(Décembre).

**Office fédéral de la santé publique, Commission fédérale pour les vaccinations, Société suisse de néonatologie, Société suisse de pédiatrie.** Vaccinations des enfants nés prématurément. *Directives et recommandations.* 2009.

**Office fédéral de la santé publique, Commission fédérale pour les vaccinations.** Plan de vaccination suisse 2016. *Directives et recommandations.* 2016.

<37w GA

Basic Management/Vaccination

Item 4

**Recommend BCG vaccine at discharge to neonates at high risk of tuberculosis exposure in the first year of life.**

Start

BCG vaccine is recommended only to newborns at risk of developing disseminated tuberculosis. Infants at risk are those who come from AND will return definitely to regions with high prevalence of tuberculosis (Africa, Asia, Latine America, Eastern Europe) before the age of 1 year of postnatal life. Short stays (vacation) in those regions are not an indication for immunisation.

**Grade of recommendations: National Guidelines**

**Office fédéral de la santé publique, Commission fédérale pour les vaccinations, Société suisse de néonatologie, Société suisse de pédiatrie.** Vaccinations des enfants nés prématurément. *Directives et recommandations.* 2009.

**Office fédéral de la santé publique, Commission fédérale pour les vaccinations.** Plan de vaccination suisse 2016. *Directives et recommandations.* 2016.

All

Basic Management/Vaccination



Published under the copyright license "Attribution - Non-Commercial - No Derivatives 4.0".
No commercial reuse without permission. See http://emh.ch/en/services/permissions.html.

Item 5

| | |
|---|---|
| | **Check / administer Pertussis vaccination to close contacts of neonates.** |
| Start | Preterm infants are at high risks of pertussis. Booster vaccination is recommended to the mother (unless immunized during pregnancy), the father (unless the last booster dates less than 10 years), the siblings (unless up-to-date), the grand-parents and/or all those who will be in close contact to the neonate before the age of 4 months (i.e. reception of 2 vaccine doses). |
| | **Grade of recommendations: National Guidelines**<br><br>**Office fédéral de la santé publique, Commission fédérale pour les vaccinations.** Plan de vaccination suisse 2016. *Directives et recommandations.* 2016. |
| All | Basic Management/Vaccination |

Item 6

| | |
|---|---|
| | **Check status and recommend or administer vaccination to close contacts of neonates.** |
| Start | **Pertussis:** booster vaccination is recommended to the mother (unless immunized during pregnancy), the father (unless the last booster dates less than 10 years), the siblings (unless up-to-date), the grand-parents and/or all those who will be in close contact to the neonate before the age of 4 months (i.e. reception of 2 vaccine doses).<br>**Haemophilus inflenzae type b:** catch-up vaccination to brothers and sisters <5 years old.<br>**Pneumococcal:** catch-up vaccination to brothers and sisters <5 years old.<br>**Influenza:** immunisation for all members of the family circle during the two first winters.<br>**ROR:** catch-up vaccination for all members of the family circle.<br>**Varicella:** catch-up vaccination for all members of the family circle. |
| | **Grade of recommendations: National Guidelines**<br><br>**Office fédéral de la santé publique, Commission fédérale pour les vaccinations, Société suisse de néonatologie, Société suisse de pédiatrie.** Vaccinations des enfants nés prématurément. *Directives et recommandations.* 2009.<br><br>**Office fédéral de la santé publique, Commission fédérale pour les vaccinations.** Plan de vaccination suisse 2016. *Directives et recommandations.* 2016. |
| All | Basic Management/Vaccination |



Published under the copyright license "Attribution - Non-Commercial - No Derivatives 4.0".
No commercial reuse without permission. See http://emh.ch/en/services/permissions.html.

## Parenteral Nutrition (PN)

Item 7

**Start parenteral nutrition shortly after birth in all preterm neonates when it is clear that enteral feeds will not be tolerated soon.**

Start

In the small preterm infant, starvation for just one day may be detrimental. Recommended volumes of parenteral nutrition:
<1500g BW (ml/kg/day) :
Day 1: Fluid 80-90 ml/kg/day
Day 2: Fluid 100-110 ml/kg/day
Day 3: Fluid 120-130 ml/kg/day
Day 4: Fluid 130-150 ml/kg/day
Day 5: Fluid 140-160 ml/kg/day
Day 6: Fluid 160-180 ml/kg/day
>1500g BW (ml/kg/day) :
Day 1: Fluid 60-80 ml/kg/day
Day 2: Fluid 80-100 ml/kg/day
Day 3: Fluid 100-120 ml/kg/day
Day 4: Fluid 120-150 ml/kg/day
Day 5: Fluid 140-160 ml/kg/day
Day 6: Fluid 140-160 ml/kg/day
Target parenteral energy intake (including protein) of stable patients may be roughly estimated as 110-120 kcal/kg for preterm infants. Energy intake should be adapted in patients with disease states that increase resting energy expenditure, such as pulmonary and cardiac disorders but should not be increased after uncomplicated surgery.

**Grade of recommendations: International Guidelines**

**Koletzko B, Goulet O, Hunt J, et al.** Guidelines on Paediatric Parenteral Nutrition of the European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) and the European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN), Supported by the European Society of Paediatric Research (ESPR). *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2005;41(Suppl 2):S1-S4. doi:10.1097/01.mpg.0000181841.07090.f4.

**Moyses HE, Johnson MJ, Leaf AA, Cornelius VR.** Early parenteral nutrition and growth outcomes in preterm infants: A systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr.* 2013;97(4):816-826. doi:10.3945/ajcn.112.042028.

**Ehrenkranz RA.** Early, Aggressive Nutritional Management for Very Low Birth Weight Infants: What Is the Evidence? *Semin Perinatol.* 2007;31(2):48-55. doi:10.1053/j.semperi.2007.02.001.

<37w GA

Basic Management/Nutrition



Published under the copyright license "Attribution - Non-Commercial - No Derivatives 4.0".
No commercial reuse without permission. See http://emh.ch/en/services/permissions.html.

Item 8

**Start reducing the percentage of parenteral nutrition as quickly as possible by the introduction of enteral nutrition until enteral nutrition finally replaces completely PN in order to minimise any side-effects from exposure to PN.**

Stop

Aim to reach full enteral feeding by about two weeks in babies weighing <1000 g at birth and by about one week in babies weighing 1000–1500g as clinically feasible.

**Grade of recommendations: National Guidelines**

**Fusch C, Bauer K, Böhles HJ, et al.** Neonatology/Paediatrics - Guidelines on Parenteral Nutrition, Chapter 13. *Ger Med Sci.* 2009;7:1-23. doi:10.3205/000074.

**Dutta S, Singh B, Chessell L, et al.** Guidelines for Feeding Very Low Birth Weight Infants. *Nutrients.* 2015;7:423-442. doi:10.3390/nu7010423.

<37w GA

Basic Management/Nutrition

Parenteral nutrition

Item 9

**Start continuous parenteral glucose administration in preterm infants needing parenteral nutrition.**

Start

An early start of parenteral glucose together with amino acids from the very first day onwards contributes to preventing hyperglycemia in premature infants. The recommended starting dose of glucose is 4-8 mg/kg/min (5.8-11.5 g/kg/day). Recommended parenteral glucose supply in parenteral nutrition:
Neonates up to 3 kg : Day 1: 7 mg/kg/min (10 g/kg/day), Day 2: 9.7 mg/kg/min (14 g/kg/day), Day 3: 11.1 mg/kg/min (16 g/kg/day), Day 4: 12.5 mg/kg/min (18 g/kg/day). Glucose intake should usually cover 60–75% of non-protein calories. These recommendations need to be adapted to the clinical situation to oral and/or enteral energy intake and to the required weight gain for normal or catch up growth. It is important, especially when prescribing PN for infants, to accurately evaluate the carbohydrate load provided by concurrent infusion therapy. An excessively high carbohydrate intake can result in net lipogenesis with hepatic fat deposition and steatosis of the liver.

**Grade of recommendations: International Guidelines**

**Fusch C, Bauer K, Böhles HJ, et al.** Neonatology/Paediatrics - Guidelines on Parenteral Nutrition, Chapter 13. *Ger Med Sci.* 2009;7:1-23. doi:10.3205/000074.

**Koletzko B, Goulet O, Hunt J, et al.** Guidelines on Paediatric Parenteral Nutrition of the European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) and the European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN), Supported by the European Society of Paediatric Research (ESPR). *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2005;41(Suppl 2):S1-S4. doi:10.1097/01.mpg.0000181841.07090.f4.

**Cai W.** CSPEN guidelines for nutrition support in neonates. *Asia Pac J Clin Nutr.* 2013;22(4):655-663. doi:10.6133/apjcn.2013.22.4.21.

<37w GA

Basic Management/Nutrition

Parenteral nutrition



Published under the copyright license "Attribution - Non-Commercial - No Derivatives 4.0".
No commercial reuse without permission. See http://emh.ch/en/services/permissions.html.

Item 10

**Start amino acid supply in the first day of life in preterm infant needing parenteral nutrition.**

Start with 1.5-2 g/kg/day and increase up to 3.5-4 g/kg/day. Amino acid imbalances can result in toxic organ damage and may be involved in the development of PN-associated cholestasis. Achieving an adequate energy to protein ratio is as important as providing adequate energy intake. Recommended non-protein energy to protein ratio depends on neonate age and weight and varies between 25 and 40 kcal/g of protein (≈150-250 kcal/g of nitrogen). If energy intake is insufficient, protein is used as an energy source, and the nitrogen balance becomes less positive. Increasing the caloric intake will spare the protein loss and improve nitrogen retention, but with limited protein intake, the protein retention reaches a plateau, and the energy excess is used solely for fat deposition.

**Grade of recommendations: B**

Start


**Cai W.** CSPEN guidelines for nutrition support in neonates. *Asia Pac J Clin Nutr.* 2013;22(4):655-663. doi:10.6133/apjcn.2013.22.4.21.

**Koletzko B, Goulet O, Hunt J, et al.** Guidelines on Paediatric Parenteral Nutrition of the European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) and the European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN), Supported by the European Society of Paediatric Research (ESPR). *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2005;41(Suppl 2):S1-S4. doi:10.1097/01.mpg.0000181841.07090.f4.

**Fusch C, Bauer K, Böhles HJ, et al.** Neonatology/Paediatrics - Guidelines on Parenteral Nutrition, Chapter 13. *Ger Med Sci.* 2009;7:1-23. doi:10.3205/000074.

**Ziegler EE.** Meeting the nutritional needs of the low-birth-weight infant. *Ann Nutr Metab.* 2011;58(SUPPL. 1):8-18. doi:10.1159/000323381.

**Agostoni C, Buonocore G, Carnielli VP, et al.** Enteral nutrient supply for preterm infants: commentary from the European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2010;50(1):85-91. doi:10.1097/MPG.0b013e3181adaee0.

**Rigo J, Senterre J.** Nutritional needs of premature infants: Current Issues. *J Pediatr.* 2006;149(5):80-88. doi:10.1016/j.jpeds.2006.06.057.

**Tudehope D, Vento M, Bhutta Z, Pachi P.** Nutritional requirements and feeding recommendations for small for gestational age infants. *J Pediatr.* 2013;162(3 SUPPL.):S81-S89. doi:10.1016/j.jpeds.2012.11.057.


<37w GA

Basic Management/Nutrition

Parenteral nutrition




Published under the copyright license "Attribution - Non-Commercial - No Derivatives 4.0".
No commercial reuse without permission. See http://emh.ch/en/services/permissions.html.

Item 11

**Start continuous lipid emulsion infusion within the first 24-48 hours of life in preterm infant needing parenteral nutrition,**

The initiation of lipids within the first 2 days of life in VLBW infants appears to be safe and well tolerated; however, beneficial effects on growth could not be shown for this treatment. Lipid intake should usually provide 25–40% of non-protein calories in fully parenterally fed patients. The recommended starting dose of lipid emulsions is 1-2 g/kg/day and is increased by 0.5-1.0 g/kg/day, up to 3 g/kg/day. No difference have been shown between the different lipid emulsion formulations. Reduction of the dosage of lipid emulsions should be considered if serum or plasma triglyceride concentrations during infusion exceed 250 mg/dL. In critically ill or infected patients receiving lipid emulsions, more frequent monitoring of plasma triglyceride concentration and dose adjustment in case of hyperlipidaemia are recommended. Lipid emulsions should be protected by validated light-protected tubing during phototherapy to decrease the formation of hydroperoxides.

Start

**Grade of recommendations: B**

**Vlaardingerbroek H, Veldhorst MAB, Spronk S, et al.** Parenteral lipid administration to very-low-birth-weight infants - Early introduction of lipids and use of new lipid emulsions: A systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr.* 2012;96(2):255-268. doi:10.3945/ajcn.112.040717.

**Drenckpohl D, McConnell C, Gaffney S, et al.** Randomized Trial of Very Low Birth Weight Infants Receiving Higher Rates of Infusion of Intravenous Fat Emulsions During the First Week of Life. *Pediatrics.* 2008;122(4):743-751. doi:10.1542/peds.2007-2282.

**Cai W.** CSPEN guidelines for nutrition support in neonates. *Asia Pac J Clin Nutr.* 2013;22(4):655-663. doi:10.6133/apjcn.2013.22.4.21.

**Koletzko B, Goulet O, Hunt J, et al.** Guidelines on Paediatric Parenteral Nutrition of the European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) and the European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN), Supported by the European Society of Paediatric Research (ESPR). *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2005;41(Suppl 2):S1-S4. doi:10.1097/01.mpg.0000181841.07090.f4.

**Hojsak I, Colomb V, Braegger C, et al.** ESPGHAN Committee on Nutrition Position Paper. Intravenous Lipid Emulsions and Risk of Hepatotoxicity in Infants and Children: a Systematic Review and Meta-analysis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2016;62(5):776-792. doi:10.1097/MPG.0000000000001121.

<37w GA

Basic Management/Nutrition

Parenteral nutrition



Published under the copyright license "Attribution - Non-Commercial - No Derivatives 4.0".
No commercial reuse without permission. See http://emh.ch/en/services/permissions.html.

Item 12

**Do not administer parenteral lipid emulsion at a dose higher than 3-4 g/kg/day in neonates.**

Maximum lipid oxidation of 4 g/kg/day is reached in full-term neonates with a glucose intake below 18 g/kg/day. An increase in the concentration of plasma triglycerides is to be expected if the infusion speed of the lipid emulsions exceeds the speed of hydrolysis of the triglycerides.

Other

**Grade of recommendations: B**

**Koletzko B, Goulet O, Hunt J, et al.** Guidelines on Paediatric Parenteral Nutrition of the European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) and the European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN), Supported by the European Society of Paediatric Research (ESPR). *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2005;41(Suppl 2):S1-S4. doi:10.1097/01.mpg.0000181841.07090.f4.

**Fusch C, Bauer K, Böhles HJ, et al.** Neonatology/Paediatrics - Guidelines on Parenteral Nutrition, Chapter 13. *Ger Med Sci.* 2009;7:1-23. doi:10.3205/000074.

All

Basic Management/Nutrition

Parenteral nutrition

Item 13

**Check that a sufficient quantity of linoleic acid is administered in all neonates on parenteral nutrition.**

In order to prevent Essential Fatty Acids (EFA) deficiency a minimum linoleic acid intake of 0.25 g/kg per day should be given to preterm infants and 0.1 g/kg per day to term neonates. Linoleic acid is contained in vegetal oils: soy oil (54%) and olive oil (10%). The appoximate linoleic acid content in existing lipid solutions on the swiss market are:
Lipofundin®: 29% of total lipids
Lipoplus®: 24% of total lipids
Omegaven®: 4% of total lipids
SMOFlipid®: 19% of total lipids.

Start

**Grade of recommendations: D**

**Koletzko B, Goulet O, Hunt J, et al.** Guidelines on Paediatric Parenteral Nutrition of the European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) and the European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN), Supported by the European Society of Paediatric Research (ESPR). *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2005;41(Suppl 2):S1-S4. doi:10.1097/01.mpg.0000181841.07090.f4.

**Fusch C, Bauer K, Böhles HJ, et al.** Neonatology/Paediatrics - Guidelines on Parenteral Nutrition, Chapter 13. *Ger Med Sci.* 2009;7:1-23. doi:10.3205/000074.

**Vlaardingerbroek H, Veldhorst MAB, Spronk S, et al.** Parenteral lipid administration to very-low-birth-weight infants - Early introduction of lipids and use of new lipid emulsions: A systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr.* 2012;96(2):255-268. doi:10.3945/ajcn.112.040717.

All

Basic Management/Nutrition

Parenteral nutrition



Published under the copyright license "Attribution - Non-Commercial - No Derivatives 4.0".
No commercial reuse without permission. See http://emh.ch/en/services/permissions.html.

Item 14

| | |
|---|---|
| | **Start electrolytes supplementation with parenteral nutrition after onset of diuresis.** |
| | Recommended starting dose is sodium 2-3 mmol/kg/day, potassium 1-2 mmol/kg/day, calcium 0.6-0.8 mmol/kg/day, phosphates 1.0-1.2 mmol/kg/day and magnesium 0.3-0.4 mmol/kg/day. |
| Start | **Grade of recommendations: D**<br><br>**Cai W.** CSPEN guidelines for nutrition support in neonates. *Asia Pac J Clin Nutr.* 2013;22(4):655-663. doi:10.6133/apjcn.2013.22.4.21.<br><br>**Koletzko B, Goulet O, Hunt J, et al.** Guidelines on Paediatric Parenteral Nutrition of the European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) and the European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN), Supported by the European Society of Paediatric Research (ESPR). *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2005;41(Suppl 2):S1-S4. doi:10.1097/01.mpg.0000181841.07090.f4. |
| All | Basic Management/Nutrition<br>Parenteral nutrition |

Item 15

| | |
|---|---|
| | **Start vitamins and trace elements supplementation in neonates receiving parenteral nutrition.** |
| | The optimum time to begin with trace element supplementation in premature infants <1500 g birth weight is not clear. It is proposed to start supplementation on the 5th day of life to coincide with an increase in body weight. Vitamin preparations should, if possible, be administered together with the lipid emulsion in order to limit light-induced lipid peroxidation and vitamin loss. Parenteral zinc supply is recommended in daily dosages of 450–500 mg/kg per day for premature infants. |
| Start | **Grade of recommendations: D**<br><br>**Koletzko B, Goulet O, Hunt J, et al.** Guidelines on Paediatric Parenteral Nutrition of the European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) and the European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN), Supported by the European Society of Paediatric Research (ESPR). *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2005;41(Suppl 2):S1-S4. doi:10.1097/01.mpg.0000181841.07090.f4.<br><br>**Fusch C, Bauer K, Böhles HJ, et al.** Neonatology/Paediatrics - Guidelines on Parenteral Nutrition, Chapter 13. *Ger Med Sci.* 2009;7:1-23. doi:10.3205/000074. |
| All | Basic Management/Nutrition<br>Parenteral nutrition |



Published under the copyright license "Attribution - Non-Commercial - No Derivatives 4.0".
No commercial reuse without permission. See http://emh.ch/en/services/permissions.html.

Item 16

| | |
|---|---|
| Start | **Start vitamin D supplementation from the first days of life in all neonates.**<br><br>Recommended dose is 400 IU once daily during the first year of life and 600 IU once daily during the two next years.<br><br>**Grade of recommendations: National Guidelines**<br><br>**L'Allemand D, Neuhaus TJ, Janner M, et al.** Recommandations de l' Office fédéral de la santé publique concernant l ' apport en vitamine D en Suisse – quelle signification pour le pédiatre? *Paediatrica.* 2012;23(4):22-24. |
| All | Basic Management/Nutrition<br>Parenteral nutrition |



Published under the copyright license "Attribution - Non-Commercial - No Derivatives 4.0".
No commercial reuse without permission. See http://emh.ch/en/services/permissions.html.

## 2. CARDIOLOGY
## Congenital Heart Disease

Item 17

| | |
|---|---|
| Start | **Start prostaglandin E1 (alprostadil) as an initial continuous intravenous infusion at 0.01 mcg/kg/min, until a definitive diagnosis is made in an infant suspected of having ductus-dependant heart disease.** |
| | **Grade of recommendations: A** |
| | **Donofrio MT, Moon-Grady AJ, Hornberger LK, et al.** Diagnosis and treatment of fetal cardiac disease: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2014;129(21):2183-2242. doi:10.1161/01.cir.0000437597.44550.5d.<br>**Eichenwald EC, Kim MS, Weisman LE.** Overview of cyanosis in the newborn. *UpToDate.com.* http://www.uptodate.com/contents/overview-of-cyanosis-in-the-newborn. Published 2014. Accessed March 10, 2016. |
| All | Cardiology/Congenital Heart Disease |

Item 18

| | |
|---|---|
| Stop | **Reassess the indication of prostaglandin E1 (PGE1) treatment.** |
| | Infants with Non Duct Dependent Lesions (Ventricular septal defect and others such as Atrioventricular canal defect) do not require PGE1 infusion. |
| | **Grade of recommendations: Institutional Guidelines** |
| | **Clinical Practice Committee.** Antenatally Diagnosed Major Congenital Heart Disease Management at Delivery and in NICU. *Newborn Services Clinical Guideline - Auckland District Health Board.* http://www.adhb.govt.nz/newborn/Guidelines/Cardiac/AntenatallyDiagnosedCHD.htm. Published 2013. Accessed March 3, 2016. |
| All | Cardiology/Congenital Heart Disease<br>Prostaglandin E1 (PGE1) |



Published under the copyright license "Attribution - Non-Commercial - No Derivatives 4.0".
No commercial reuse without permission. See http://emh.ch/en/services/permissions.html.

Item 19

| | |
|---|---|
| Stop | **Stop ibuprofen, indomethacin and paracetamol in patients with duct dependent congenital heart disease.**<br><br>Ibuprofen, indomethacin or paracetamol must not be used in patients with congenital heart disease in whom patency of the ductus arteriosus is necessary for satisfactory pulmonary or systemic blood flow (e.g. pulmonary atresia, severe tetralogy of Fallot, severe coarctation of the aorta).<br><br>**Grade of recommendations: Manufacturer**<br><br>**Ovation Pharmaceuticals.** Product Information: Neoprofen(R) IV injection. *Micromedex - Truven Health Analytics Inc.* http://www.micromedexsolutions.com/. Published 2006. Accessed September 15, 2016.<br><br>**Fresenius Kabi USA.** Product Information: Indomethacin IV injection. *Micromedex - Truven Health Analytics Inc.* http://www.micromedexsolutions.com/. Published 2014. Accessed September 15, 2016. |
| All | Cardiology/Congenital Heart Disease<br>Ibuprofen, indomethacin, paracetamol |

## Patent Ductus Arteriosus (PDA)

| | |
|---|---|
| Definition | **Confirmed patent ductus arteriorus (PDA)**<br>Substantial ductal shunting may be associated with an increased ratio of left atrial to aortic root dimensions ≥1.5:1, ductal diameter ≥1.5 mm, left ventricular volume and pressure loading, and reversal of diastolic flow in the descending aorta or in cerebral or renal arteries.<br><br>**Benitz WE.** Patent Ductus Arteriosus in Preterm Infants. *Pediatrics.* 2016;137(1):1-6. |

Item 20

| | |
|---|---|
| Start | **Consider pharmacological closure of confirmed patent ductus arteriosus (PDA) in preterm neonates after 2 weeks of life, with ibuprofen as first-line treatment.**<br><br>Ibuprofen is as effective as indomethacin in closing a PDA and currently appears to be the drug of choice. Ibuprofen reduces the risk of NEC and transient renal insufficiency. Recommended dose is 10 mg/kg as the initial dose followed by 5 mg/kg 24 and 48 hours later. When possible, choose the enteral route for the administration of ibuprofen.<br><br>**Grade of recommendations: FRN**<br><br>**Ohlsson A, Walia R, Shah Sachin S.** Ibuprofen for the treatment of patent ductus arteriosus in preterm or low birth weight (or both) infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;(2). doi:10.1002/14651858.CD003481.pub6.<br><br>**Benitz WE.** Patent Ductus Arteriosus in Preterm Infants. *Pediatrics.* 2016;137(1):1-6. |
| <37w GA or <2500g BW | Cardiology/PDA |



Published under the copyright license "Attribution - Non-Commercial - No Derivatives 4.0".
No commercial reuse without permission. See http://emh.ch/en/services/permissions.html.

Item 21

| | |
|---|---|
| Stop | **Reassess the indication of ibuprofen, indomethacin and paracetamol in preterm neonates <2 weeks of life with confirmed or unconfirmed patent ductus arteriosus (PDA).** |
| | The cumulative evidence supports the conclusion that early (in the first 2 weeks after birth), routine (as prophylaxis or for infants with echocardiographic confirmation of ductal patency with or without clinical signs) treatment to close the ductus arteriosus does not improve long-term outcomes for preterm infants. |
| | **Grade of recommendations: National Guidelines** |
| | **Benitz WE.** Patent Ductus Arteriosus in Preterm Infants. *Pediatrics.* 2016;137(1):1-6. |
| <37w GA | Cardiology/PDA<br>Ibuprofen, indomethacin, paracetamol |

Item 22

| | |
|---|---|
| Stop | **Reassess the indication of ibuprofen, indomethacin and paracetamol in term neonates with patent ductus arteriosus (PDA).** |
| | In term neonates, inhibitors of prostaglandin synthesis are not effective for PDA closure, and thus are not recommended. |
| | **Grade of recommendations: Textbook** |
| | **Doyle T, Kavanaugh-McHugh A, Soslow J, Hill K.** Management of patent ductus arteriosus. *UpToDate.com.* http://www.uptodate.com/contents/management-of-patent-ductus-arteriosus. Published 2016. Accessed March 14, 2016. |
| >37w GA | Cardiology/PDA<br>Ibuprofen, indomethacin, paracetamol |

Item 23

| | |
|---|---|
| Stop | **Do not use paracetamol as first-line treatment for patent ductus arteriosus (PDA) closure. Consider a switch to ibuprofen.** |
| | Paracetamol appears to be a promising new alternative to indomethacin and ibuprofen for the closure of a PDA with potentially fewer adverse effects. Additional studies testing this intervention with long-term follow-up are needed before paracetamol can be recommended as standard treatment for a PDA in preterm infants. |
| | **Grade of recommendations: FRN** |
| | **Ohlsson A, Shah PS.** Paracetamol (acetaminophen) for prevention or treatment of pain in newborns. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;(6). doi:10.1002/14651858.CD011219.pub2. |
| <34w GA or <2500g | Cardiology/PDA<br>Paracetamol |



Published under the copyright license "Attribution - Non-Commercial - No Derivatives 4.0".
No commercial reuse without permission. See http://emh.ch/en/services/permissions.html.

## Hypotension

| | |
|---|---|
| Definition | **Hypotension**<br>Hypotension is defined as a mean blood pressure (MBP) <30 mmHg or, during the first 3 days of postnatal life, a MBP with a number lower than the infant's gestational age in weeks.<br><br>**Vargo L, Seri I.** The management of hypotension in the very-low-birth-weight infant: guideline for practice. *National Association of Neonatal Nurses.* 2011.<br>**Subhedar Nimish V, Shaw NJ.** Dopamine versus dobutamine for hypotensive preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003;(3). doi:10.1002/14651858.CD001242. |

Item 24

| | |
|---|---|
| Stop | **Do not use volume expansion as first line treatment in VLBW infants (BW <1500g) with hypotension.**<br><br>Hypotension in VLBW infants should be treated on the basis of the etiology of the hypotension, when an etiology is known. In general, the early use of volume expansion with normal saline solution, fresh frozen plasma, albumin, plasma substitute, or blood in VLBW infants with hypotension is not recommended. Evidence that VLBW infants with hypotension benefit from volume expansion is insufficent, as is the evidence to determine what type of volume expansion should be used in VLBW infants.The majority of VLBW infants who are hypotensive are not hypovolemic and have normal circulating blood volume.<br><br>**Grade of recommendations: National Guidelines**<br><br>**Dempsey, E. M.** Challenges in Treating Low Blood Pressure in Preterm Infants. *Children.* 2015;2(2), 272–288. doi:10.3390/children2020272<br>**Vargo L, Seri I.** The management of hypotension in the very-low-birth-weight infant: guideline for practice. *National Association of Neonatal Nurses.* 2011. |
| <1500g BW | Cardiology/hypotension<br>Normal saline, fresh frozen plasma, albumin, plasma substitute, blood |



Published under the copyright license "Attribution - Non-Commercial - No Derivatives 4.0".
No commercial reuse without permission. See http://emh.ch/en/services/permissions.html.

Item 25

| | |
|---|---|
| Start / Stop | **Consider a conservative approach (permissive hypotension) for the managment of VLBW infants (BW <1500g) if the clinical examination is satisfactory in the face of apparent hypotension**<br><br>A careful clinical and biochemical assessment of a potentially hypotensive infant is an essential first step towards management. This should include: heart rate, capillary refill time, urine output, serum lactate concentration, pH, base excess and haemoglobin. If a pharmacological treatment is considered, dopamine can be a valid option for the sole treatment of hypotension. Hydrocortisone may be as effective as dopamine when used as a primary treatment for hypotension. Clinical trials are underway and could provide stronger recommendations in the near future to guide clinicians in the management of the hypotension of the VLBW neonate.<br><br>**Grade of recommendations: FRN**<br><br>**Dempsey, E. M.** Challenges in Treating Low Blood Pressure in Preterm Infants. *Children.* 2015;2(2), 272–288. doi:10.3390/children2020272<br><br>**Ibrahim H, Sinha IP, Subhedar NV.** Corticosteroids for treating hypotension in preterm infants. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2011;12. doi:10.1002/14651858.CD003662.pub4.<br><br>**Subhedar Nimish V, Shaw NJ.** Dopamine versus dobutamine for hypotensive preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003;(3). doi:10.1002/14651858.CD001242.<br><br>**Paradisis M, Osborn DA.** Adrenaline for prevention of morbidity and mortality in preterm infants with cardiovascular compromise. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004;1. doi:10.1002/14651858.CD003958.pub2.<br><br>**Vargo L, Seri I.** The management of hypotension in the very-low-birth-weight infant: guideline for practice. *National Association of Neonatal Nurses.* 2011. |
| <1500g BW | Cardiology/hypotension |



Published under the copyright license "Attribution - Non-Commercial - No Derivatives 4.0".
No commercial reuse without permission. See http://emh.ch/en/services/permissions.html.

## 03. HEMATOLOGY

### Anemia

Item 26

| | |
|---|---|
| | **Do not use routinely erythropoietin to limit exposure to blood transfusions in preterm neonates. The indication of treatment should be reassessed.** |
| | Aside from research about its possible neuroprotective potential (EPO appears to be a promising drug in many conditions where neonatal brain injury occurs), there is little current justification for the use of erythropoietin in neonatal medicine, except in a few limited situations (for example to respect the views of parents who are Jehovah's witnesses). |
| Stop | **Grade of recommendations: A**<br><br>**Ohlsson A, Sm A.** Early erythropoietin for preventing red blood cell transfusion in preterm and / or low birth weight infants ( Review ). *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;(4). doi:10.1002/14651858.CD004863.pub4.<br><br>**Sm A, Ohlsson A.** Late erythropoietin for preventing red blood cell transfusion in preterm and/or low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;(4). doi:10.1002/14651858.CD004868.pub4.<br><br>**Canadian Paediatric Society Fetus and Newborn Committee, Lemyre B, Sample M, Lacaze-Masmonteil T.** Minimizing blood loss and the need for transfusions in very premature infants. *Paediatr Child Heal.* 2015;20(8):451-456.<br><br>**Neonatal Formulary.** Erythropoietin. *Neonatal Formulary.* http://www.neonatalformulary.com/pdfs/commentary/ERYTHROPOIETIN-(commentary).pdf. Published 2014. Accessed July 12, 2016. |
| <37w GA | Hematology/Anemia OR Prevention/Anemia<br>Erythropoietin (EPO) |



Published under the copyright license "Attribution - Non-Commercial - No Derivatives 4.0".
No commercial reuse without permission. See http://emh.ch/en/services/permissions.html.

Item 27

**Start iron supplement of 2-3 mg/kg/day in all preterm infants fed human milk once full oral feeds have been achieved.**

Start

This is the amount of iron supplied by iron-fortified formulas and infant fed with preterm formula do not need supplementation. Preterm infants fed human milk should receive an iron supplement of 2-3 mg/kg/day starting once full enteral feed have been achieved and continued until the infant is weaned to iron-fortified formula or begins eating complementary foods that supply the 2 mg/kg of iron. An exception to this practice would include infants who have received an iron load from multiple transfusions of packed red blood cells. Term healthy infants have sufficient iron for at least the first 4 months of life and should not receive iron supplementation. Supplementation with 4-6 mg/kg/day can be considered in newborns who are iron deficient. The available data suggest that infants who receive iron supplementation have a slightly higher haemoglobin level, improved iron stores and a lower risk of developing iron deficiency anaemia when compared with those who are unsupplemented. However, it is unclear whether iron supplementation in preterm and low birth weight infants has long term benefits in terms of neurodevelopmental outcome and growth.

**Grade of recommendations: National Guidelines**

**Baker RD, Greer FR, American Academy of Pediatrics.** Diagnosis and Prevention of Iron Deficiency and Iron-Deficiency Anemia in Infants and Young Children (0−3 Years of Age). *Pediatrics.* 2010;126(5):1040-1050. doi:10.1542/peds.2010-2576.

**Mills RJ, Davies MW.** Enteral iron supplementation in preterm and low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;(3):CD005095. doi:10.1002/14651858.CD005095.pub2.

**Canadian Paediatric Society Fetus and Newborn Committee, Lemyre B, Sample M, Lacaze-Masmonteil T.** Minimizing blood loss and the need for transfusions in very premature infants. *Paediatr Child Heal.* 2015;20(8):451-456.

<37w GA | Hematology/Anemia OR Prevention/Anemia

## Coagulation disorders

Item 28

**Start oral Vitamin K in neonates breastfed by a mother treated with phenprocoumone.**

Start

Breastfed infants from mothers treated with phenprocoumone should receive oral vitamin K (phytomenadione) 1mg once a week. This doesn't apply if the mother is treated with acenocoumarol because of the short elimination half life of this drug.

**Grade of recommendations: National Guidelines**

**Schubiger G, Laubscher B, Bänziger O, Société Suisse de Néonatologie, Commission de nutrition de la Société suisse de pédiatrie, Société suisse de gynécologie et obstétrique.** Prophylaxie à la vitamine K chez le nouveau-né : nouvelles recommandations. *Swiss Soc Neonatol.* 2003.

All | Hematology/Coagulation disorders



Published under the copyright license "Attribution - Non-Commercial - No Derivatives 4.0".
No commercial reuse without permission. See http://emh.ch/en/services/permissions.html.

Item 29

| | |
|---|---|
| | **Check in all neonates that a complete Vitamin K prophylaxis has been given at birth.** |
| Start | Adequate prophylaxis depends on clinical context and gestational age:<br>healthy neonates >34 weeks of gestational age; >2000g birthweight:<br>4 hours after birth: 2 mg of oral phytomenadione<br>4 days after birth: 2 mg of oral phytomenadione<br>4 weeks after birth: 2 mg of oral phytomenadione<br>ill neonates / preterms with infusion / nil by mouth neonates:<br>4 hours after birth: 0.5 mg of IV/IM phytomenadione<br>4 weeks after birth: 2 mg of oral phytomenadione |
| | **Grade of recommendations: National Guidelines**<br><br>**Schubiger G, Laubscher B, Bänziger O, Société Suisse de Néonatologie, Commission de nutrition de la Société suisse de pédiatrie, Société suisse de gynécologie et obstétrique.** Prophylaxie à la vitamine K chez le nouveau-né : nouvelles recommandations. *Swiss Soc Neonatol.* 2003. |
| All | Hematology/Coagulation disorders OR Prevention/Coagulation disorders |

## Thrombocytopenia and Platelet Dysfunction

| | |
|---|---|
| Definition | **Risk factors for major bleeding in infant with thrombocytopenia:**<br>- <1000g and <7 days<br>- Clinically unstable (e.g. fluctuating BP)<br>- Previous major bleeding (e.g. Grade 3-4 IVH, pulmonary haemorrhage)<br>- Current minor bleeding<br>- Concurrent coagulopathy<br>- Requiring surgery or exchange transfusion<br><br>**Roberts I, Murray N.** Neonatal thrombocytopenia: causes and management. *Arch Dis Child - Fetal Neonatal Ed.* 2003;88(5):359F-364. doi:10.1136/fn.88.5.F359.<br><br>**Clinical Practice Committee.** Neonatal Thrombocytopenia. *Newborn Services Clinical Guideline - Auckland District Health Board.* http://www.adhb.govt.nz/newborn/Guidelines/Blood/Platelets/NeonatalThrombocytopenia.htm. Published 2016. Accessed July 15, 2016. |



Published under the copyright license "Attribution - Non-Commercial - No Derivatives 4.0".
No commercial reuse without permission. See http://emh.ch/en/services/permissions.html.

Item 30

**Consider platelets transfusion even in the absence of bleeding in all neonates with a platelet count of <30x10$^9$/L.**

The recommended volume of platelets to be transfused is 10-20 mL/kg. Transfuse over 30 minutes and monitor platelet count one hour post transfusion.
In neonates receiving platelet transfusion, the administered platelet type should be:
- Human platelet antigen (HPA) compatible platelets for neonates with neonatal allo-immune thrombocytopenia (NAIT), except in emergency situations in order to avoid delays to platelet transfusion; in that case, consider IV immunoglobulin (IVIG) (1-2 g/kg) in combination with the unmatched platelets.
- Blood group-compatible, cytomegalovirus (CMV) negative for all other infants.
- Irradiation of platelets is not routinely required but consider for babies with definite or suspected immunodeficiency or those who have undergone intrauterine transfusions.

Start

**Grade of recommendations: Institutional Guidelines**

**Roberts I, Murray N.** Neonatal thrombocytopenia: causes and management. *Arch Dis Child - Fetal Neonatal Ed.* 2003;88(5):359F-364. doi:10.1136/fn.88.5.F359.

**Clinical Practice Committee.** Neonatal Thrombocytopenia. *Newborn Services Clinical Guideline - Auckland District Health Board.* http://www.adhb.govt.nz/newborn/Guidelines/Blood/Platelets/NeonatalThrombocytopenia.htm. Published 2016. Accessed July 15, 2016.

**The Bedside Clinical Guidelines Partnership, Staffordshire Shropshire & Black Country Newborn and Maternity Network, Southern West Midlands Maternity and Newborn Network.** Neonatal Guidelines 2015-17. *NHS network.* https://www.networks.nhs.uk/nhs-networks/staffordshire-shropshire-and-black-country-newborn/neonatal-guidelines. Published 2015. Accessed January 1, 2016.

All

Hematology/Thrombocytopenia and Platelet Dysfunction



Published under the copyright license "Attribution - Non-Commercial - No Derivatives 4.0".
No commercial reuse without permission. See http://emh.ch/en/services/permissions.html.

Item 31

**Consider platelets transfusion in neonates with a platelet count of 30-49x10$^9$/L and minor bleeding or those at risk for major bleeding.**

The recommended volume of platelets to be transfused is 10-20 mL/kg. Transfuse over 30 minutes and monitor platelet count one hour post transfusion.
In neonates receiving platelet transfusion, the administered platelet type should be:
- Human platelet antigen (HPA) compatible platelets for neonates with neonatal allo-immune thrombocytopenia (NAIT), except in emergency situations in order to avoid delays to platelet transfusion; in that case, consider IV immunoglobulin (IVIG) (1-2 g/kg) in combination with the unmatched platelets.
- Blood group-compatible, cytomegalovirus (CMV) negative for all other infants.
- Irradiation of platelets is not routinely required but consider for babies with definite or suspected immunodeficiency or those who have undergone intrauterine transfusions.

Start

**Grade of recommendations: Institutional Guidelines**

**Roberts I, Murray N.** Neonatal thrombocytopenia: causes and management. *Arch Dis Child - Fetal Neonatal Ed.* 2003;88(5):359F-364. doi:10.1136/fn.88.5.F359.

**Clinical Practice Committee.** Neonatal Thrombocytopenia. *Newborn Services Clinical Guideline - Auckland District Health Board.* http://www.adhb.govt.nz/newborn/Guidelines/Blood/Platelets/NeonatalThrombocytopenia.htm. Published 2016. Accessed July 15, 2016.

**Health.vic.** Thrombocytopenia in neonates. *Victoria State Government.* https://www2.health.vic.gov.au:443/hospitals?and?health?services/patient?care/perinatal? reproductive/neonatal?ehandbook/conditions/thrombocytopenia. Published 2015. Accessed July 18, 2016.

**The Bedside Clinical Guidelines Partnership, Staffordshire Shropshire & Black Country Newborn and Maternity Network, Southern West Midlands Maternity and Newborn Network.** Neonatal Guidelines 2015-17. *NHS network.* https://www.networks.nhs.uk/nhs-networks/staffordshire-shropshire-and-black-country-newborn/neonatal-guidelines. Published 2015. Accessed January 1, 2016.

All

Hematology/Thrombocytopenia and Platelet Dysfunction



Published under the copyright license "Attribution - Non-Commercial - No Derivatives 4.0".
No commercial reuse without permission. See http://emh.ch/en/services/permissions.html.

Item 32

**Consider platelets transfusion in neonates with a platelet of count 50-99x10$^9$/L only if bleeding is present.**

The recommended volume of platelets to be transfused is 10-20 mL/kg. Transfuse over 30 minutes and monitor platelet count one hour post transfusion.
In neonates receiving platelet transfusion, the administered platelet type should be:
- Human platelet antigen (HPA) compatible platelets for neonates with neonatal allo-immune thrombocytopenia (NAIT), except in emergency situations in order to avoid delays to platelet transfusion; in that case, consider IV immunoglobulin (IVIG) (1-2 g/kg) in combination with the unmatched platelets.
- Blood group-compatible, cytomegalovirus (CMV) negative for all other infants.
- Irradiation of platelets is not routinely required but consider for babies with definite or suspected immunodeficiency or those who have undergone intrauterine transfusions.

Start

**Grade of recommendations: Institutional Guidelines**

**Roberts I, Murray N.** Neonatal thrombocytopenia: causes and management. *Arch Dis Child - Fetal Neonatal Ed.* 2003;88(5):359F-364. doi:10.1136/fn.88.5.F359.

**Clinical Practice Committee.** Neonatal Thrombocytopenia. *Newborn Services Clinical Guideline - Auckland District Health Board.* http://www.adhb.govt.nz/newborn/Guidelines/Blood/Platelets/NeonatalThrombocytopenia.htm. Published 2016. Accessed July 15, 2016.

**The Bedside Clinical Guidelines Partnership, Staffordshire Shropshire & Black Country Newborn and Maternity Network, Southern West Midlands Maternity and Newborn Network.** Neonatal Guidelines 2015-17. *NHS network.* https://www.networks.nhs.uk/nhs-networks/staffordshire-shropshire-and-black-country-newborn/neonatal-guidelines. Published 2015. Accessed January 1, 2016.

All

Hematology/Thrombocytopenia and Platelet Dysfunction

Item 33

**Do not transfuse neonates with mild thrombocytopenia (platelet count 100-150x10$^9$/L) even if bleeding.**

**Grade of recommendations: Review**

**Roberts I, Murray N.** Neonatal thrombocytopenia: causes and management. *Arch Dis Child - Fetal Neonatal Ed.* 2003;88(5):359F-364. doi:10.1136/fn.88.5.F359.

Stop

**Clinical Practice Committee.** Neonatal Thrombocytopenia. *Newborn Services Clinical Guideline - Auckland District Health Board.* http://www.adhb.govt.nz/newborn/Guidelines/Blood/Platelets/NeonatalThrombocytopenia.htm. Published 2016. Accessed July 15, 2016.

**The Bedside Clinical Guidelines Partnership, Staffordshire Shropshire & Black Country Newborn and Maternity Network, Southern West Midlands Maternity and Newborn Network.** Neonatal Guidelines 2015-17. *NHS network.* https://www.networks.nhs.uk/nhs-networks/staffordshire-shropshire-and-black-country-newborn/neonatal-guidelines. Published 2015. Accessed January 1, 2016.

All

Hematology/Thrombocytopenia and Platelet Dysfunction



Published under the copyright license "Attribution - Non-Commercial - No Derivatives 4.0".
No commercial reuse without permission. See http://emh.ch/en/services/permissions.html.

Item 34

| | |
|---|---|
| Start / Stop | **Start intravenous immunoglobulin (IVIG) only in case of severe thrombocytopenia (platelet count of <50x109/L) or if bleeding persists despite compatible platelets transfusion or in combination with unmatched platelets transfusion in neonates with neonatal allo-immune thrombocytopenia (NAIT).**<br><br>Recommended dose of IVIG is 1 g/kg, which can be repeated 24h after if thrombocytopenia persists.<br><br>**Grade of recommendations: Institutional Guidelines**<br><br>**The Bedside Clinical Guidelines Partnership, Staffordshire Shropshire & Black Country Newborn and Maternity Network, Southern West Midlands Maternity and Newborn Network.** Neonatal Guidelines 2015-17. *NHS network.* https://www.networks.nhs.uk/nhs-networks/staffordshire-shropshire-and-black-country-newborn/neonatal-guidelines. Published 2015. Accessed January 1, 2016.<br><br>**Peterson J, McFarland J, Curtis BR, Aster R.** Neonatal alloimmune thrombocytopenia: pathogenesis, diagnosis and management. *Br J Haematol.* 2013;161(1):3-14. doi:10.1111/bjh.12235.<br><br>**Neonatal Formulary.** Immunoglobulin. *Neonatal Formulary*. http://www.neonatalformulary.com/pdfs/commentary/IMMUNOGLOBULIN-(commentary).pdf. Published 2014. Accessed July 19, 2016. |
| All | Hematology/Thrombocytopenia and Platelet Dysfunction |

Item 35

| | |
|---|---|
| Start | **Start intravenous immunoglobulin (IVIG) as first line treatment in neonates with neonatal auto-immune thrombocytopenia and born to mothers who have idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP), when platelet count is of <30x109/L or clinical bleeding is present.**<br><br>Recommended dose of IVIG is 1g/kg. Platelets transfusions are less likely to be effective and should be used as an adjuvant treatment for those who exhibit severe bleeding.<br><br>**Grade of recommendations: Institutional Guidelines**<br><br>**The Bedside Clinical Guidelines Partnership, Staffordshire Shropshire & Black Country Newborn and Maternity Network, Southern West Midlands Maternity and Newborn Network.** Neonatal Guidelines 2015-17. *NHS network.* https://www.networks.nhs.uk/nhs-networks/staffordshire-shropshire-and-black-country-newborn/neonatal-guidelines. Published 2015. Accessed January 1, 2016.<br><br>**Wong W, Glader B.** Approach to the newborn who has thrombocytopenia. Neoreviews. 2004;5(10). doi:10.1542/neo.5-10-e444. |
| All | Hematology/Thrombocytopenia and Platelet Dysfunction |



Published under the copyright license "Attribution - Non-Commercial - No Derivatives 4.0".
No commercial reuse without permission. See http://emh.ch/en/services/permissions.html.

## Vasospasms and Thromboembolism

Item 36

| | |
|---|---|
| | **Start unfractionned heparin or low molecular weight heparin in neonates with a first event venous thromboembolism for at least 5 days.** |
| Start | Unfractionned heparin: 75 units/kg IV over 10 minutes, followed by 28 units/kg per hour continuous infusion. Four hours after initiating therapy, measure aPTT, then adjust dose to achieve an aPTT that corresponds to an anti-factor Xa level of 0.35 to 0.7 (this is usually equivalent to an aPTT of 60 to 85 seconds). Treatment should be limited to 10 to 14 days. Some experts recommend switching to low molecular weight heparin after 3 to 5 days. For renal vein thrombosis requiring treatment, 6 weeks to 3 months of heparin/low molecular weight heparin therapy is recommended.<br>Low molecular weight heparin: Eg: Enoxaparine:<br>Term infants: initial, 1.7 mg/kg per dose subcutaneous every 12 hours.<br>Preterm infants: initial, 2 mg/kg per dose subcutaneous every 12 hours.<br>Adjust dosage to maintain anti-factor Xa level between 0.5 and 1.0 unit/mL. It will usually take several days to attain levels in the target range.<br>Dosage requirements to maintain target anti-factor Xa levels in preterm infants are quite variable, ranging from 0.8 to 3 mg/kg every 12 hours. |
| | **Grade of recommendations: National Guidelines** |
| | **Monagle P, Chan AKC, Goldenberg NA, et al.** Antithrombotic therapy in neonates and children: Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American college of chest physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest.* 2012;141(2 SUPPL.):e737S–e801S. doi:10.1378/chest.11-2308.<br>**Neofax.** Heparin. *Micromedex.* http://neofax.micromedexsolutions.com/. Published 2016. Accessed July 21, 2016.<br>**Neofax.** Enoxaparin. *Micromedex.* http://neofax.micromedexsolutions.com/. Published 2016. Accessed July 21, 2016. |
| All | Hematology/Vasospasms and Thromboembolism |



Published under the copyright license "Attribution - Non-Commercial - No Derivatives 4.0".
No commercial reuse without permission. See http://emh.ch/en/services/permissions.html.

Item 37

| | |
|---|---|
| | **Start alteplase or urokinase only in case of major vessel occlusion causing critical compromise of organs or limbs in infants with venous thromboembolism.** |
| Start / stop | If thrombolysis is required, tissue plasminogen activator (tPA) (alteplase) or urokinase can be used, and plasminogen (fresh frozen plasma [FFP]) administration is suggested prior to start therapy. Alteplase recommended doses for dissolution of intravascular thrombi: 200 mcg/kg per hour (0.2 mg/kg per hour). Duration of therapy is 6 to 48 hours. If administering directly into the thrombus, dose may be increased after 6 hours to a maximum of 500 mcg/kg per hour. If localized bleeding occurs, stop infusion for 1 hour and restart using 100 mcg/kg per hour. Discontinue heparin several hours prior to initiation of therapy. Use urokinase as follows: try a dose of 5000 unit/kg an hour, and consider increasing the dose two- or even four-fold if blood flow does not improve within 8 hours. |
| | **Grade of recommendations: National Guidelines**<br><br>**Monagle P, Chan AKC, Goldenberg NA, et al.** Antithrombotic therapy in neonates and children: Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American college of chest physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest.* 2012;141(2 SUPPL.):e737S–e801S. doi:10.1378/chest.11-2308. |
| All | Hematology/Vasospasms and Thromboembolism |



Published under the copyright license "Attribution - Non-Commercial - No Derivatives 4.0".
No commercial reuse without permission. See http://emh.ch/en/services/permissions.html.

## 4. PNEUMOLOGY

| | |
|---|---|
| Definition | **Oxygen saturation targets**<br><br>**The lowest oxygen saturation level recommended to commence oxygen therapy:**<br><u><36 weeks GA:</u> commence oxygen when saturations fall below 90% in ambiant air<br><u>≥36 weeks GA:</u> commence oxygen when saturations fall below 93% in ambiant air<br>**Target oxygen saturations and alarm limits for babies needing supplemental oxygen:**<br><u><36 weeks GA:</u> 90-94%<br><u>≥36 weeks GA:</u> 93-97% (except infants with Persistent Pulmonary Hypertention of the Newborn: ≥95%).<br><br>**Austin N, Newborn Clinical Network.** Practice recommendation for Oxygen saturation targets for newborns cared for in neonatal units, New Zealand. *The Paeditric Society New Zealand & The National Child & Youth Clinical Network.* 2015.. 2015. |

## Pneumothorax

| | |
|---|---|
| Definition | **Primary pneumothorax:** pneumothorax without any obvious lung diseases.<br>**Spontaneous pneumothorax (SP)** is a form of primary pneumothorax in neonates. It usually occurs in the absence of inciting risk factors at birth.<br><br>**Shaireen H, Rabi Y, Metcalfe A, et al.** Impact of oxygen concentration on time to resolution of spontaneous pneumothorax in term infants: a population based cohort study. *BMC Pediatr.* 2014;14(1):1-8. doi:10.1186/1471-2431-14-208. |

Item 38

| | |
|---|---|
| Stop | **Do not use routine supplemental oxygen use in infants with spontaneous pneumothorax.**<br><br>In infants with pneumothorax and respiratory distress, oxygen supplementation should be provided as needed to maintain adequate saturation. The rate of recovery for spontaneous pneumothoraces is not improved with oxygen supplementation or nitrogen washout (60 to 100% inspired O2 concentration) which expose infants to the risks of hyperoxia.<br><br>**Grade of recommendations: Cohort Study**<br><br>**Shaireen H, Rabi Y, Metcalfe A, et al.** Impact of oxygen concentration on time to resolution of spontaneous pneumothorax in term infants: a population based cohort study. *BMC Pediatr.* 2014;14(1):1-8. doi:10.1186/1471-2431-14-208.<br><br>**Austin N, Newborn Clinical Network.** Practice recommendation for Oxygen saturation targets for newborns cared for in neonatal units, New Zealand. *The Paeditric Society New Zealand & The National Child & Youth Clinical Network.* 2015.. 2015. |
| ≥37w GA | Pneumology/Pneumothorax<br>Oxygen, nitrogen |



Published under the copyright license "Attribution - Non-Commercial - No Derivatives 4.0".
No commercial reuse without permission. See http://emh.ch/en/services/permissions.html.

## Apnea of Prematurity

| | |
|---|---|
| Definition | **Clinically significant apnea of prematurity**<br>Apnea is a cessation of breathing for 20 seconds or longer or a shorter pause accompanied by bradycardia (<100 beats per minute), cyanosis, or pallor.<br>**Eichenwald EC, American Academy of Pediatrics Committee on Fetus and Newborn.** Apnea of prematurity. *Pediatrics.* 2016;137(1):1-7. |

Item 39

| | |
|---|---|
| | **Start caffeine citrate in patients with apnea of prematurity (loading dose 20 mg/kg; maintenance dose 5mg/kg/day). Dose may be increased to 10 mg/kg/day if apnea persists.** |
| | Caffeine citrate is a safe and effective treatment of apnea of prematurity and improves neurodevelopmental outcomes at 2 years of age. When caffeine is not available, use theophylline treatment at a 5-6 mg/kg loading dose and 2-6 mg/kg/day maintenance dose, divided every 8-12h. 2mg of caffeine citrate contains 1 mg of caffeine. |
| Start | **Grade of recommendations: Randomized Controlled Trial**<br>**Eichenwald EC, American Academy of Pediatrics Committee on Fetus and Newborn.** Apnea of prematurity. *Pediatrics.* 2016;137(1):1-7.<br>**Schmidt B, Roberts RS, Davis P, et al.** Caffeine Therapy for Apnea of Prematurity. *The New England Journal of Medicine.* 2006;354(20):2112–2121.<br>**Schmidt B, Roberts RS, Davis P, et al.** Long-Term Effects of Caffeine Therapy for Apnea of Prematurity. *New England Journal of Medicine.* 2007;357(19):1893–1902. https://doi.org/10.1056/NEJMoa073679<br>**Schmidt B, Anderson PJ, Doyle LW, et al.** Survival Without Disability to Age 5 Years for Apnea of Prematurity. *Jama.* 2012;307(3):275–282. https://doi.org/10.1001/jama.2011.2024<br>**Henderson-Smart David J, Steer Peter A.** Caffeine versus theophylline for apnea in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;(1). doi:10.1002/14651858.CD000273.pub2. |
| <37w GA | Pneumology/Apnea |

Item 40

| | |
|---|---|
| | **Reassess the need for caffeine citrate treatment.** |
| | Timely discontinuation of methylxanthines is advised to avoid unnecessary delays in discharge. A clinically significant apnea event–free period before discharge of 7 days is recommended after methylxanthine discontinuation, although a longer period may be suitable for infants born at less than 26 weeks' gestation. |
| Stop | **Grade of recommendations: National Guidelines**<br>**Eichenwald EC, American Academy of Pediatrics Committee on Fetus and Newborn.** Apnea of prematurity. *Pediatrics.* 2016;137(1):1-7.<br>**Doyle J, Davidson D, Katz S, et al.** Apnea of prematurity and caffeine pharmacokinetics: potential impact on hospital discharge. *J Perinat.* 2016;36:141-144. doi:10.1038/jp.2015.167. |
| <37w GA | Pneumology/Apnea<br>Caffeine citrate |



Published under the copyright license "Attribution - Non-Commercial - No Derivatives 4.0".
No commercial reuse without permission. See http://emh.ch/en/services/permissions.html.

Item 41

| | |
|---|---|
| | **Reassess the indication of anti-gastroesophageal reflux therapy in neonates with apnea.** |
| Stop | Evidence suggests that gastroesophageal reflux (GER) is not associated with apnea of prematurity, and treatment of presumed or proven GER solely for the reduction in apnea events is not supported by currently available evidence. |
| | **Grade of recommendations: National Guidelines**<br><br>**Eichenwald EC, American Academy of Pediatrics Committee on Fetus and Newborn.** Apnea of prematurity. *Pediatrics.* 2016;137(1):1-7. |
| <37w GA | Pneumology/Apnea<br>Esomeprazole, Omeprazole |

## Bronchopulmonary Dysplasia (BPD)

Definition

**Bronchopulmonary Dysplasia (BPD)**

| Gestational Age | < 32 wk | ≥ 32 wk |
|---|---|---|
| **Time point of assessment** | 36 wk PMA or discharge to home, whichever comes first | > 28d but < 56d postnatal age or discharge to home, whichever comes first |
| | Treatment with oxygen > 21% for at least 28 d plus | |
| **Mild BPD** | Breathing room air at 36 wk PMA or discharge, whichever comes first | Breathing room air by 56d postnatal age or discharge, whichever comes first |
| **Moderate BPD** | Need for 30% oxygen at 36 wk PMA or discharge, whichever comes first | Need for 30% oxygen at 56 d postnatal age or discharge, whichever comes first |
| **Severe BPD** | Need for ≥30% oxygen and/or positive pressure (PPV or NCPAP) at 36 wk PMA or discharge, whichever comes first | Need for ≥30% oxygen and/or positive pressure (PPV or NCPAP) at 56d postnatal age or discharge, whichever comes first |

Definition of abbreviations: BPD = bronchopulmonary dysplasia; NCPAP = nasal continuous positive airway pressure; PMA = postmenstrual age; PPV = positive-pressure ventilation

BPD usually develops in neonates being treated with oxygen and positive pressure ventilation for respiratory failure, most commonly respiratory distress syndrome. Persistence of clinical features of respiratory disease (tachypnea, retractions, rales) are considered common to the broad description of BPD and have not been included in the diagnostic criteria describing the severity of BPD. Infants treated with oxygen > 21% and/or positive pressure for nonrespiratory disease (e.g., central apnea or diaphragmatic paralysis) do not have BPD unless they also develop parenchymal lung disease and exhibit clinical features of respiratory distress. A day of treatment with oxygen > 21% means that the infant received oxygne > 21% for more than 12 h on that day. Treatment with oxygen > 21% and/or positive pressure at 36 wk PMA, or at 56 d postnatal age or discharge, should not reflect an “acute” event, but should rather reflect the infant’s usual daily therapy for several days preceding and following 36 wk PMA, 56 d postnatal age, or discharge.

**Jobe A, Bancalari E.** Bronchopulmonary Dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;163(7):1723-1729. doi:10.1164/ajrccm.163.7.2011060.



Published under the copyright license "Attribution - Non-Commercial - No Derivatives 4.0".
No commercial reuse without permission. See http://emh.ch/en/services/permissions.html.

Item 42

| | |
|---|---|
| Stop | **Do not use dexamethasone in the prevention or the treatment of bronchopulmonary dysplasia.**<br><br>Administering high-dose dexamethasone to prevent or treat chronic lung disease (CLD) is not recommended. The routine use of low-dose dexamethasone for all infants who require assisted ventilation after seven days of age to prevent or treat CLD is not recommended.<br><br>**Grade of recommendations: National Guidelines**<br><br>**Jefferies A, Canadian Paediatric Society.** Treat of prevent chronic lung disease in preterm infants. *Paediatr Child Health.* 2012;17(10):573. |
| <37w GA | Pneumology/BPD AND Pneumology/Prevention of BPD OR Prevention/Prevention of BPD<br>Dexamethasone |

Item 43

| | |
|---|---|
| Stop | **Do not use loop diuretics for prevention of BPD in preterm neonates.**<br><br>Current evidence does not support the use of loop diuretics for prevention of BPD.<br><br>**Grade of recommendations: Review**<br><br>**Tropea K, Christou H.** Current pharmacologic approaches for prevention and treatment of bronchopulmonary dysplasia. *Int J Pediatr.* 2012;2012:598606. doi:10.1155/2012/598606. |
| All | Pneumology/Prevention of BPD OR Prevention/Prevention of BPD<br>Furosemide, torasemide |

Item 44

| | |
|---|---|
| Stop | **Do not use thiazid diuretics for prevention of BPD in preterm neonates. Use them judiciously for treatment of BPD in preterm neonates.**<br><br>No clear evidence is present for use of thiazide diuretics for the prevention or management of BPD. In patient with BPD, thiazide and spironolactone were shown to decreased oxygen requirement and improved lung function in the treatment group compared to placebo but failed to show any improvement in the survival rate, duration of oxygen requirement, or length of hospital stay.<br><br>**Grade of recommendations: Review**<br><br>**Tropea K, Christou H.** Current pharmacologic approaches for prevention and treatment of bronchopulmonary dysplasia. *Int J Pediatr.* 2012;2012:598606. doi:10.1155/2012/598606. |
| <37w GA | Pneumology/BPD AND Pneumology/Prevention of BPD OR Prevention/Prevention of BPD<br>Hydrochlorthiazid, chlorthalidone, spironolactone |



Published under the copyright license "Attribution - Non-Commercial - No Derivatives 4.0".
No commercial reuse without permission. See http://emh.ch/en/services/permissions.html.

## Respiratory Distress Syndrome (= Hyaline Membrane Disease)

| | |
|---|---|
| Definition | **Respiratory Distress Syndrome (RDS)**<br>$PaO_2$ <50 mmHg (<6.6 kPa) in room air, central cyanosis in room air or need for supplemental oxygen to maintain $PaO_2$ >50 mmHg (>6.6 kPa), as well as the classical chest X-ray appearances.<br><br>**Sweet DG, Carnielli V, Greisen G, et al.** European consensus guidelines on the management of neonatal respiratory distress syndrome in preterm infants-2013 update. *Neonatology.* 2013;103(4):353-368. |

Item 45

| | |
|---|---|
| Start | **Start surfactant therapy in infants born <26 weeks of gestational age who need FiO2 >0.30.**<br><br>In infants born <26 weeks of gestational age who need FiO2 >0.30, porcine-derived surfactant poractant alpha therapy is recommended at a dose of 200 mg/kg. In infants with signs of persistant RDS and respiratory support, give 100 mg/kg 6-12 hours after the first dose and 12 hours after the second dose. Maximum dose is 400 mg/kg. Administering more than three doses of surfactant has not shown to have a benefit.<br><br>**Grade of recommendations: International Guidelines**<br><br>**Sakonidou S, Dhaliwal J.** The management of neonatal respiratory distress syndrome in preterm infants (European Consensus Guidelines—2013 update). *Arch Dis Child - Educ Pract Ed.* 2015;100(5):257-259. doi:10.1136/archdischild-2014-306642.<br><br>**Davis DJ, Barrington KJ, Canadian Paediatric Society.** Recommendations for neonatal surfactant therapy. *Paediatr Child Health (Oxford).* 2015;10(2):109-116. |
| <26w GA | Pneumology/RDS |

Item 46

| | |
|---|---|
| Start | **Start surfactant therapy in infants born ≥26 weeks of gestational age who need FiO2 >0.40.**<br><br>In infants born ≥26 weeks of gestational age who need FiO2 >0.40, porcine-derived surfactant poractant alpha therapy is recommended at a dose of 200mg/kg. In infant with signs of persistant RDS and respiratory support, give 100 mg/kg 6-12 hours after the first dose and 12 hours after the 2nd dose. Maximum dose is 400 mg/kg. Administering more than three doses of surfactant has not shown to have a benefit.<br><br>**Grade of recommendations: International Guidelines**<br><br>**Sakonidou S, Dhaliwal J.** The management of neonatal respiratory distress syndrome in preterm infants (European Consensus Guidelines—2013 update). *Arch Dis Child - Educ Pract Ed.* 2015;100(5):257-259. doi:10.1136/archdischild-2014-306642.<br><br>**Davis DJ, Barrington KJ, Canadian Paediatric Society.** Recommendations for neonatal surfactant therapy. *Paediatr Child Health (Oxford).* 2015;10(2):109-116. |
| ≥26w GA | Pneumology/RDS |



Published under the copyright license "Attribution - Non-Commercial - No Derivatives 4.0".
No commercial reuse without permission. See http://emh.ch/en/services/permissions.html.

## Meconium Aspiration Syndrome

| | |
|---|---|
| Definition | **Meconium Aspiration Syndrome (MAS)**<br>Presence of respiratory distress and chest X-ray changes, not explained by other pathology, where there has been meconium stained amniotic fluid prior to delivery.<br>**Stenson BJ, Smith CL.** Management of meconium aspiration syndrome. *Paediatr Child Heal (United Kingdom).* 2012;22(12):532-535. doi:10.1016/j.paed.2012.08.015. |

Item 47

| | |
|---|---|
| Start | **Consider inhaled nitric oxide (iNO) in neonates with hypoxic respiratory failure due to MAS.**<br><br>For hypoxic respiratory failure due to MAS, infants responded well to combined iNO and high frequency ventilation treatment in comparison to either iNO or high frequency ventilation.<br><br>**Grade of recommendations: Review**<br><br>**Swarnam K, Soraisham AS, Sivanandan S.** Advances in the Management of Meconium Aspiration Syndrome. *Int J Pediatr.* 2012;2012:1-7. doi:10.1155/2012/359571. |
| All | Pneumology/MAS |

Item 48

| | |
|---|---|
| Stop | **Reassess the indication for antibiotics in patients with MAS alone.**<br><br>Prophylactic use of antibiotics in meconium aspiration syndrome is not recommended unless there is an identified risk of infection.<br><br>**Grade of recommendations: Review**<br><br>**Swarnam K, Soraisham AS, Sivanandan S.** Advances in the Management of Meconium Aspiration Syndrome. *Int J Pediatr.* 2012;2012:1-7. doi:10.1155/2012/359571. |
| All | Pneumology/MAS<br>Antibiotics |



Published under the copyright license "Attribution - Non-Commercial - No Derivatives 4.0".
No commercial reuse without permission. See http://emh.ch/en/services/permissions.html.

Item 49

| | |
|---|---|
| | **Administer a bolus instillation of surfactant in intubated infants with MAS requiring more than 50% oxygen.** |
| | In infants with MAS, surfactant administration may reduce the severity of respiratory illness and decrease the number of infants with progressive respiratory failure requiring support with extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) (A). At the time of review, more trials are needed to evaluate the place of diluted surfactant as lavage therapy in MAS, and no recommendation can be made (FRN). |
| Start | **Grade of recommendations: A**<br><br>**Davis DJ, Barrington KJ, Canadian Paediatric Society.** Recommendations for neonatal surfactant therapy. *Paediatr Child Health (Oxford)*. 2015;10(2):109-116.<br><br>**El Shahed A, Dargaville PA, Ohlsson A, Soll R.** Surfactant for meconium aspiration syndrome in term and late preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;(12). doi:10.1002/14651858.CD002054.pub3.<br><br>**Hahn S, Choi HJ, Soll R, Dargaville PA.** Lung lavage for meconium aspiration syndrome in newborn infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;(4):CD003486. doi:10.1002/14651858.CD003486.pub2. |
| All | Pneumology/MAS |



Published under the copyright license "Attribution - Non-Commercial - No Derivatives 4.0".
No commercial reuse without permission. See http://emh.ch/en/services/permissions.html.

## Persistent Pulmonary Hypertension of the Newborn (PPHN)

| | |
|---|---|
| Definition | **Persistent Pulmonary Hypertension of the Newborn (PPHN)**<br>Elevated pulmonary vascular resistance and right-left shunt through the ductus arteriosus and/or foramen ovale, and absence of congenital heart abnormalities, demonstrated by echocardiography.<br>**Severe PPHN**<br>PPHN with a oxygenation index ≥25.<br><br>**Cabral JEB, Belik J.** Persistent pulmonary hypertension of the newborn: Recent advances in pathophysiology and treatment. *J Pediatr (Rio J).* 2013;89(3):226-242. doi:10.1016/j.jped.2012.11.009.<br><br>**Adams JM, Stark AR.** Persistent pulmonary hypertension of the newborn. *UpToDate.com.* http://www.uptodate.com/contents/persistent-pulmonary-hypertension-of-the-newborn. Published 2013. Accessed April 1, 2016. |

Item 50

| | |
|---|---|
| Start | **Start inhaled nitric oxide (iNO) in neonates who have severe PPHN.**<br><br>Inhaled nitric oxide (iNO) is indicated to reduce the need for extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) support in term and near-term infants with severe PPHN. Currently, **the initial recommended concentration of iNO is 20 ppm.** Using higher concentrations is not anymore effective, and is associated with a higher incidence of methemoglobinemia and formation of nitrogen dioxide (D). Once oxygenation improves, iNO can usually be weaned relatively rapidly to 5 ppm, and discontinued within 5 days. It should be weaned gradually in steps to the lowest dose possible for a period before discontinuation (D).<br><br>**Grade of recommendations: A**<br><br>**American Heart Association, American Thoracic Society, Abman SH, et al.** Pediatric pulmonary hypertension. *Circulation.* 2015;132:2037-2099. doi:10.1161/CIR.0000000000000329.<br><br>**Cabral JEB, Belik J.** Persistent pulmonary hypertension of the newborn: Recent advances in pathophysiology and treatment. *J Pediatr (Rio J).* 2013;89(3):226-242. doi:10.1016/j.jped.2012.11.009. |
| All | Pneumology/PPHN |



Published under the copyright license "Attribution - Non-Commercial - No Derivatives 4.0".
No commercial reuse without permission. See http://emh.ch/en/services/permissions.html.

Item 51

| | |
|---|---|
| Stop | **Do not use sildenafil as initial therapy for PPHN.**<br><br>Sildenafil is not recommended as initial therapy for PPHN when inhaled nitric oxyde is available. Sildenafil can be used as adjunctive therapy for infants with PPHN who are refractory to iNO or to attenuate rebound pulmonary hypertension after iNO withdrawal or to shorten the time to extubation.<br><br>**Grade of recommendations: FRN**<br><br>**Shah PS, Ohlsson A.** Sildenafil for pulmonary hypertension in neonates. *Cochrane database Syst Rev.* 2011;(8). doi:10.1002/14651858.CD005494.pub3.<br><br>**American Heart Association, American Thoracic Society, Abman SH, et al.** Pediatric pulmonary hypertension. *Circulation.* 2015;132:2037-2099. doi:10.1161/CIR.0000000000000329. |
| All | Pneumology/PPHN |



Published under the copyright license "Attribution - Non-Commercial - No Derivatives 4.0".
No commercial reuse without permission. See http://emh.ch/en/services/permissions.html.

Definition

**Definition of acute kidney injury (AKI)**

| Stage | Serum Creatinine (SCr) |
|---|---|
| 0 | No change in SCr or rise <0.3 mg/dL |
| 1 | 1.5–1.9 times reference SCr (lowest previous SCr value)<br>OR<br>≥0.3 mg/dl (≥26.5 µmol/l) increase within 48h |
| 2 | 2.0–2.9 times reference SCr |
| 3 | 3.0 times reference SCr<br>OR<br>Increase in serum creatinine to ≥4.0 mg/dL (≥353.6 µmol/L)<br>OR<br>SCr ≥2.5 mg/dL<br>OR<br>Initiation of dialysis |

**Selewski DT, Charlton JR, Jetton JG, et al.** Neonatal Acute Kidney Injury. *Pediatrics.* 2015;136(2):e463. doi:10.1542/peds.2014-3819.

Item 52

Stop

**Do not use nephrotoxic drugs in neonates if possible, especially in preterm infants.**

Nephron mass is lower in preterm infants since nephrogenesis is active until 36 weeks of gestational age and interruption of gestation results in a loss of total nephron number. Moreover, preterm infants are more vulnerable to acute kidney injury (AKI) with the potential loss of nephrons after birth. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), including indomethacin and ibuprofen, paracetamol, aspirin, aminoglycosides (gentamicin, amikacin, tobramycin) and glycopeptide antibiotics (vancomycin, teicoplanin), betalactams (penicillins, cephalosporins), amphotericin B, antiviral agents (aciclovir), diuretics, proton pump inhibitors, and phenytoin can be nephrotoxic and cause AKI in neonates. This list is not exhaustive. When nephrotoxic agents must be started, monitor cystatin-C and/or serum creatinine before and after the initiation of treatment.

**Grade of recommendations: Review**

**Rodieux F, Wilbaux M, van den Anker JN, Pfister M.** Effect of Kidney Function on Drug Kinetics and Dosing in Neonates, Infants, and Children. *Clin Pharmacokinet.* 2015;54(12):1183-1204. doi:10.1007/s40262-015-0298-7.

**Abitbol CL, Seeherunvong W, Galarza MG, et al.** Neonatal kidney size and function in preterm infants: What is a true estimate of glomerular filtration rate? *J Pediatr.* 2014;164(5):1026-1031.e2. doi:10.1016/j.jpeds.2014.01.044.

**Naughton CA.** Drug-induced nephrotoxicity. *Am Fam Physician.* 2008;78(6):743-750. doi:10.1016/S0025-7125(05)70541-1.

All — Nephrology/Acute Kidney Injury (AKI) OR Prevention/Acute Kidney Injury (AKI)



Published under the copyright license "Attribution - Non-Commercial - No Derivatives 4.0".
No commercial reuse without permission. See http://emh.ch/en/services/permissions.html.

Item 53

| | |
|---|---|
| | **Stop all nephrotoxic drugs when possible in neonates with AKI (stage 1-3).** |
| Stop | Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), including indomethacin and ibuprofen, paracetamol, aspirin, aminoglycosides (gentamicin, amikacin, tobramycin) and glycopeptide antibiotics (vancomycin, teicoplanin), amphotericin B, antiviral agents (aciclovir), diuretics, and phenytoin can be nephrotoxic and cause AKI in neonates. This list is not exhaustive. |
| | **Grade of recommendations: D**<br><br>**Rodieux F, Wilbaux M, van den Anker JN, Pfister M.** Effect of Kidney Function on Drug Kinetics and Dosing in Neonates, Infants, and Children. *Clin Pharmacokinet.* 2015;54(12):1183-1204. doi:10.1007/s40262-015-0298-7. |
| All | Nephrology/Acute Kidney Injury (AKI)<br>Nephrotoxics |

Item 54

| | |
|---|---|
| | **Consider dosage adjustement for drugs highly excreted by renal elimination in neonates with AKI (stage 1-3). When needed, refer to a specialist.** |
| Other | |
| | **Grade of recommendations: -**<br><br>- |
| All | Nephrology/Acute Kidney Injury (AKI) |



Published under the copyright license "Attribution - Non-Commercial - No Derivatives 4.0".
No commercial reuse without permission. See http://emh.ch/en/services/permissions.html.

## 6. GASTROENTEROLOGY
## Direct hyperbilirubinemia (Conjugated Hyperbilirubinemia)

| | |
|---|---|
| Definition | **Direct hyperbilirubinemia**<br>Direct bilirubinemia >17 µmol/L if total bilirubin is <85.5 µmol/L, or a value of direct bilirubin that represents >20% of the total bilirubin if total bilirubin is >85.5 µmol/L.<br><br>**Moyer V, Freese DK, Whitington PF, et al.** Guideline for the evaluation of cholestatic jaundice in infants: recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2004;39(2):115-128. doi:10.1097/00005176-200408000-00001. |

Item 55

| | |
|---|---|
| | **Decrease or stop intravenous soybean-based lipid emulsion in neonates with marked progressive cholestasis associated with parenteral nutrition.** |
| | Consider switching soybean-based lipid emulsion to fish oil-based lipid emulsions or emulsions with reduced omega-6 fatty acids and increased omega-3 fatty acids. Exemples of these type of lipid emulsions are Omegaven® (fish-oil), SMOFlipid® (soy-oil, medium-chain triglycerides, olive-oil, omega-3 fatty acids) and Lipoplus® (soy-oil, medium-chain triglycerides, omega-3 fatty acids). |
| Others | **Grade of recommendations: International Guidelines**<br><br>**Dani C, Pratesi S, Raimondi F, Romagnoli C.** Italian guidelines for the management and treatment of neonatal cholestasis. *Ital J Pediatr.* 2015;41(69):1-12. doi:10.1186/s13052-015-0178-7.<br><br>**Lauriti G, Zani A, Aufieri R, et al.** Incidence, Prevention, and Treatment of Parenteral Nutrition–Associated Cholestasis and Intestinal Failure– Associated Liver Disease in Infants and Children: A Systematic Review. *J Parenter Enter Nutr.* 2014;38(1):70-85. doi:10.1177/0148607113496280.<br><br>**Koletzko B, Goulet O, Hunt J, et al.** Guidelines on Paediatric Parenteral Nutrition of the European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) and the European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN), Supported by the European Society of Paediatric Research (ESPR). *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2005;41(Suppl 2):S1-S4. doi:10.1097/01.mpg.0000181841.07090.f4. |
| All | Gastroenterology/Direct hyperbilirubinemia<br>Total Parenteral Nutrition (TPN), lipid emulsion |

Item 56

| | |
|---|---|
| | **Administer adequate protein intake of 2 to 3 g/kg/day to neonates with direct hyperbilirubinemia.** |
| Start | |
| | **Grade of recommendations: Review**<br><br>**Feldman AG, Sokol RJ.** Neonatal Cholestasis. Neoreviews - *Am Acad Pediatr.* 2013;14(2). doi:10.1542/neo.14-2-e63. |
| All | Gastroenterology/Direct hyperbilirubinemia |



Published under the copyright license "Attribution - Non-Commercial - No Derivatives 4.0".
No commercial reuse without permission. See http://emh.ch/en/services/permissions.html.

Item 57

**Start fat-soluble vitamins (ADEK) in neonates with cholestasis.**

Prescribe fat-soluble vitamins during cholestasis and for 3 months following resolution of jaundice; doses will require daily monitoring. Follow your institution guidelines for dosage.
- Vitamin A: monitor serum vitamin A
- Vitamin D: Monitor bone biochemistry
- Vitamin E: monitor serum vitamin E
- Vitamin K: monitor PT and APTT

Start

**Grade of recommendations: National Guidelines**

**The Bedside Clinical Guidelines Partnership, Staffordshire Shropshire & Black Country Newborn and Maternity Network, Southern West Midlands Maternity and Newborn Network.** Neonatal Guidelines 2015-17. *NHS network.* https://www.networks.nhs.uk/nhs-networks/staffordshire-shropshire-and-black-country-newborn/neonatal-guidelines. Published 2015. Accessed January 1, 2016.

**Dani C, Pratesi S, Raimondi F, Romagnoli C.** Italian guidelines for the management and treatment of neonatal cholestasis. *Ital J Pediatr.* 2015;41(69):1-12. doi:10.1186/s13052-015-0178-7.

All

Gastroenterology/Direct hyperbilirubinemia

Item 58

**Consider ursodeoxycholic acid (UDCA) in neonate with direct hyperbilirubinemia.**

Consider ursodeoxycholic acid (UDCA) treatment at the dosage of 20–30 mg/kg/day in divided doses until jaundice resolve. Ursodeoxycholic acid (UDCA) has been found to have beneficial effects on many forms of cholestasis, and is generally used as first-line therapy for pruritus due to cholestasis, parenteral nutrition-induced cholestasis, biliary atresia after surgical treatment, and α1-antitrypsin deficiency (C).

Start

**Grade of recommendations: National Guidelines**

**Dani C, Pratesi S, Raimondi F, Romagnoli C.** Italian guidelines for the management and treatment of neonatal cholestasis. *Ital J Pediatr.* 2015;41(69):1-12. doi:10.1186/s13052-015-0178-7.

**The Bedside Clinical Guidelines Partnership, Staffordshire Shropshire & Black Country Newborn and Maternity Network, Southern West Midlands Maternity and Newborn Network.** Neonatal Guidelines 2015-17. *NHS network.* https://www.networks.nhs.uk/nhs-networks/staffordshire-shropshire-and-black-country-newborn/neonatal-guidelines. Published 2015. Accessed January 1, 2016.

All

Gastroenterology/Direct hyperbilirubinemia



Published under the copyright license "Attribution - Non-Commercial - No Derivatives 4.0".
No commercial reuse without permission. See http://emh.ch/en/services/permissions.html.

## Indirect hyperbilirubinemia (Unconjugated Hyperbilirubinemia)

Item 59

| | |
|---|---|
| | **Administer intravenous immunoglobulin (IVIG) to neonates with a positive direct Coombs test and severe hyperbilirubinemia, or to those progressing to severe hyperbilirubinemia despite initial treatment.** |
| Start | IVIG should be administered, if not so already, in infants with isoimmunisation.<br>Dose: 1 g/kg |
| | **Grade of recommendations: National Guidelines**<br><br>**Barrington KJ, Sankaran K, Canadian Paediatric Society Fetus and Newborn.** Guidelines for detection , management and prevention of hyperbilirubinemia in term and late preterm. *Paediatr Child Heal.* 2007;12(Suppl B):1B-12B. |
| All | Gastroenterology/Indirect hyperbilirubinemia |



Published under the copyright license "Attribution - Non-Commercial - No Derivatives 4.0".
No commercial reuse without permission. See http://emh.ch/en/services/permissions.html.

Definition

**Necrotizing Enterocolitis**

| Review of Bell's Stages | Clinical Findings | Radiographic Findings | Gastrointestinal Findings | Bell's stages |
|---|---|---|---|---|
| **Stage I** | Apnea and bradycardia, temperature instability | Normal gas pattern or mild ileus | Gastric residuals, occult blood in stool, mild abdominal distention | **Suspect** |
| **Stage II A** | Apnea and bradycardia, temperature instability | Ileus gas pattern with one or more dilated loops and focal pneumatosis | Grossly bloody stools, prominent abdominal distention, absent bowel sounds | **Proven** |
| **Stage II B** | Thrombocytopenia and mild metabolic acidosis | Widespread pneumatosis, ascites, portal-venous gas | Abdominal wall edema with palpable loops and tenderness | |
| **Stage III A** | Mixed acidosis, oliguria, hypotension, coagulopathy | Prominent bowel loops, worsening ascites, no free air | Worsening wall edema, erythema and induration | **Advanced** |
| **Stage III B** | Shock, deterioration in laboratory values and vital signs | Pneumo-peritoneum | Perforated bowel | |

**Walsh MC, Kliegman RM.** Necrotizing enterocolitis: treatment based on staging criteria. *Pediatr Clin North Am.* 1986;33(1):179-201.

**Bell MJ, Ternberg JL, Feigin RD, et al.** Neonatal necrotizing enterocolitis. Therapeutic decisions based upon clinical staging. *Ann Surg*. 1978;187(1):1-7.



Published under the copyright license "Attribution - Non-Commercial - No Derivatives 4.0".
No commercial reuse without permission. See http://emh.ch/en/services/permissions.html.

Item 60

| | |
|---|---|
| | **Start probiotics in preterm neonates at high risk of developing NEC.** |
| Start | In patient at high risk of developing NEC (preterm < 32 weeks GA or <1500g), initiate a probiotic treatment, with a preparation combining Lactobacillus and Bifidobacterium species. Initiate at the time of the first feed until 36 weeks of gestational age or discharge. Use only probiotic drugs fulfilling pharmaceutical regulations. |
| | **Grade of recommendations: Systematic Review / Meta-analysis** |
| | **AlFaleh K, Anabrees J.** Probiotics for prevention of necrotizing enterocolitis in preterm infants. *Cochrane database Syst Rev.* 2014;(4). doi:10.1002/14651858.CD005496.pub4. |
| | **ProPrems Study Group, Jacobs SE, Tobin JM, et al.** Probiotic effects on late-onset sepsis in very preterm infants: a randomized controlled trial. *Pediatrics.* 2013;132(6):1055-1062. doi:10.1542/peds.2013-1339. |
| | **Deshpande GC, Rao SC, Keil AD, Patole SK.** Evidence-based guidelines for use of probiotics in preterm neonates. *BMC Med.* 2011;9(1):92. doi:10.1186/1741-7015-9-92. |
| <32w GA and/or <1500g | Prevention/Prevention of NEC OR Gastroenterology/Necrotizing enterocolitis (NEC) |

Item 61

| | |
|---|---|
| | **Stop all enteral medications in neonates suspected to have NEC.** |
| Stop | When an infant is suspected to have NEC (stage I), all enteral medications should be discontinued. Enteral route can be used again if investigation exclude NEC. In stage II-III NEC, enteral route must not be used for 7-14 days to allow gastrointestinal rest. |
| | **Grade of recommendations: Review** |
| | **Sharma R, Hudak M.** A clinical perspective of necrotizing enterocolitis: past, present, and future. *Clin Perinatol.* 2013;40(1):27-51. doi:10.1016/j.clp.2012.12.012. |
| All | Gastroenterology/Necrotizing enterocolitis (NEC)<br>All oral treatments |

Item 62

| | |
|---|---|
| | **Do not use enteral antibiotics for the prevention of NEC.** |
| Stop | Evidence suggests that enteral antibiotics reduce the incidence of NEC in low birth weight infants. However, concerns about adverse outcomes persist, particularly related to the development of resistant bacterial infection. |
| | **Grade of recommendations: Systematic Review / Meta-analysis** |
| | **Bury RG, Tudehope D.** Enteral antibiotics for preventing necrotizing enterocolitis in low birthweight or preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2001;(1). doi:10.1002/14651858.CD000405. |
| <32w GA and/or <1500g | Prevention/Prevention of NEC OR Gastroenterology/Necrotizing enterocolitis (NEC)<br>Antibiotics, immunoglobulin |



Published under the copyright license "Attribution - Non-Commercial - No Derivatives 4.0".
No commercial reuse without permission. See http://emh.ch/en/services/permissions.html.

Item 63

| | |
|---|---|
| | **Start broad spectrum antibiotic promptly after blood cultures have been drawn in neonates with any stage of NEC.** |
| | After blood cultures have been drawn, prompt initiation of treatment with IV gentamicin and amoxicillin. If evolving to Bell's stage II-IV NEC, antibiotic treatment should be continued for 7 to 14 days. Follow your institution guideline for dosage. |
| Start | **Grade of recommendations: Textbook**<br><br>**Sharma R, Hudak M.** A clinical perspective of necrotizing enterocolitis: past, present, and future. *Clin Perinatol.* 2013;40(1):27-51. doi:10.1016/j.clp.2012.12.012.<br><br>**Schanler R, Abrams SA, Kim MS.** Management of necrotizing enterocolitis in newborns. *UpToDate.com.* http://www.uptodate.com/contents/management-of-necrotizing-enterocolitis-in-newborns. Published 2015. Accessed April 25, 2016.<br><br>**Lin PW, Stoll BJ.** Necrotising enterocolitis. *Lancet.* 2006;368:1271-1283. doi:10.1016/S0140-6736(06)69525-1. |
| All | Gastroenterology/Necrotizing enterocolitis (NEC) |

## Gastrointestinal Bleeding from the Upper Tract

Item 64

| | |
|---|---|
| | **Check that a Vitamin K prophylaxis was administered postdelivery in neonates with upper gastro-intestinal bleeding, to guide diagnostic.** |
| Other | All neonates who have hematemesis should be screened for coagulopathy due to:<br>- failure to administer prophylaxis postdelivery<br>- maternal thrombocytopenic purpura<br>- hemophilia<br>- von Willebrand disease |
| | **Grade of recommendations: Review**<br><br>**Boyle JT.** Gastrointestinal bleeding in infants and children. *Pediatr Rev.* 2008;29(2):39-52. doi:10.1542/pir.29-2-39. |
| All | Gastroenterology/Gastrointestinal Bleeding from the Upper Tract |



Published under the copyright license "Attribution - Non-Commercial - No Derivatives 4.0".
No commercial reuse without permission. See http://emh.ch/en/services/permissions.html.

## Gastroesophageal Reflux

| | |
|---|---|
| Definition | **Gastroesophageal Reflux (GER)**<br>Gastroesophageal reflux is physiologic in the neonate. Only rarely does reflux become a "disease" (GERD).<br>**Gastresophageal Reflux Disease (GERD)**<br>Cause overt oesophagitis or is associated with other symptoms. This should be assessed by clinical judgment.<br><br>**Health.vic.** Gastro-oesophageal reflux (GOR) in neonates. *Victoria State Government.* https://www2.health.vic.gov.au/hospitals-and-health-services/patient-care/perinatal-reproductive/neonatal-ehandbook/conditions/gastro-oesophageal-reflux. Published 2016. Accessed June 24, 2016.<br><br>**Neonatal Formulary.** Omeprazole Web Commentary. *Neonatal Formulary.* http://www.neonatalformulary.com/pdfs/commentary/OMEPRAZOLE-(commentary).pdf. Published 2014. Accessed June 24, 2016. |

Item 65

| | |
|---|---|
| | **Consider proton pump inhibitors or H2-blockers only in neonates with severe cases of acid gastroesophageal reflux disease (GERD), when non-pharmacological measures (including milk thickeners) have failed.** |
| Start / stop | Do not offer acid-suppressing drugs, such as proton-pump inhibitors or H2-receptor antagonists, to treat overt regurgitation in infants with isolated symptoms. In severe cases of GERD, omeprazole should be administered orally at an initial dose of 0.7 mg/kg once a day. It can be raised to a maximum dose of 1.4 mg/kg once a day after 7-14 days if this does not inhibit gastric acid production. IV use: Give 0.5 mg/kg once a day over 5 min. Recommended dose of ranitidine is 1.5 mg/kg 3x/day for term infants and 0.5 mg/kg 3x/day for preterm infants. Treatment should be reassessed regularly. |
| | **Grade of recommendations: National Guidelines**<br><br>**National Institute For Health and Care Excellence.** Managing gastro-oesophageal reflux and reflux disease in infants. *NICE Pathways.* https://pathways.nice.org.uk/pathways/dyspepsia-and-gastro-oesophageal-reflux-disease. Published 2016. Accessed June 24, 2016.<br><br>**Neonatal Formulary.** Omeprazole Web Commentary. *Neonatal Formulary.* http://www.neonatalformulary.com/pdfs/commentary/OMEPRAZOLE-(commentary).pdf. Published 2014. Accessed June 24, 2016.<br><br>**Czinn SJ, Blanchard S.** Gastroesophageal reflux disease in neonates and infants : when and how to treat. *Paediatr Drugs.* 2013;15:19-27. doi:10.1007/s40272-012-0004-2. |
| All | Gastroenterology/Gastroesophargeal reflux<br>Proton pump inhibitors, H2-receptor antagonists |



Published under the copyright license "Attribution - Non-Commercial - No Derivatives 4.0".
No commercial reuse without permission. See http://emh.ch/en/services/permissions.html.

Item 66

| | |
|---|---|
| | **Do not use metoclopramide, domperidone or erythromycin to treat gastroesophageal reflux or gastroesophageal reflux disease.** |
| | Pro-kinetics such as metoclopramide and domperidone are not recommended for the treatment of GER due to lack of evidence and concerns regarding adverse effects. Erythromycin has limited benefit, may facilitate bacterial resistance and should not be routinely prescribed. |
| Stop | **Grade of recommendations: National Guidelines**<br><br>**Chakraborty M, Damodaran K, Barr S.** Guidelines for the management of gastro-oesophageal reflux disease ( GORD ) in neonates. *UHW Cardiff NICU.* http://www.cardiffnicu.com/Portal/Nutrition/GORD.pdf. Published 2013. Accessed June 24, 2016.<br><br>**National Institute For Health and Care Excellence.** Managing gastro-oesophageal reflux and reflux disease in infants. *NICE Pathways.* https://pathways.nice.org.uk/pathways/dyspepsia-and-gastro-oesophageal-reflux-disease. Published 2016. Accessed June 24, 2016.<br><br>**The Bedside Clinical Guidelines Partnership, Staffordshire Shropshire & Black Country Newborn and Maternity Network, Southern West Midlands Maternity and Newborn Network.** Neonatal Guidelines 2015-17. *NHS network.* https://www.networks.nhs.uk/nhs-networks/staffordshire-shropshire-and-black-country-newborn/neonatal-guidelines. Published 2015. Accessed January 1, 2016. |
| All | Gastroenterology/Gastroesophargeal reflux<br>Metoclopramide, domperidone, erythromycin |



Published under the copyright license "Attribution - Non-Commercial - No Derivatives 4.0".
No commercial reuse without permission. See http://emh.ch/en/services/permissions.html.

## 7. NEUROLOGY
## Seizures

| | |
|---|---|
| Definition | **A seizure** is defined clinically as a paroxysmal alteration in neurologic function. This definition includes:<br>1. Epileptic seizures: phenomena associated with corresponding EEG seizure activity e.g. clonic seizures<br>2. Non-epileptic seizures: clinical seizures without corresponding EEG correlate e.g. subtle and generalized tonic seizures<br>3. EEG seizures: abnormal EEG activity with no clinical correlation.<br><br>**WHO Collaborating Center For Training and Research in Newborn Care.** Management of neonatal seizures. *Newbornwhocc.org.* http://www.newbornwhocc.org/2014_pdf/Neonatal seizures 2014.pdf. Published 2014. Accessed May 11, 2016. |

Item 67

| | |
|---|---|
| | **Start phenobarbital as the first line agent in neonates with either EEG diagnosed or clinically apparent seizures when prolonged or frequent.** |
| Start | Phenobarbital should be used as the first line agent (at a loading dose of 20 mg/kg IV over 10-15 min and a maintenance dose of 2.5-5 mg/kg IV, IM or oral, once daily beginning 12-24h after loading dose) in neonates with either EEG diagnosed or clinically apparent seizures when prolonged (greater than 3 minutes), frequent (greater than 3 per hour). Phenobarbital is recommended as first-line treatment given its inclusion in the only RCT of first-line treatment of neonatal seizure, the fact that it is the most studied anti-epileptic medication in animals, and its historical precedence as the first-line antiepileptic drug for neonates. Use phenobarbital with caution since there is extremely limited evidence on its effect on long-term neonatal neurodevelopment. |
| | **Grade of recommendations: International Guidelines**<br><br>**WHO Collaborating Center For Training and Research in Newborn Care.** Management of neonatal seizures. *Newbornwhocc.org.* http://www.newbornwhocc.org/2014_pdf/Neonatal seizures 2014.pdf. Published 2014. Accessed May 11, 2016.<br><br>**Slaughter LA, Patel AD, Slaughter J.** Pharmacological Treatment of Neonatal Seizures: A Systematic Review. *J Child Neurol.* 2013;28(3):351-364. doi:10.1177/0883073812470734. |
| All | Neurology/Seizures |



Published under the copyright license "Attribution - Non-Commercial - No Derivatives 4.0".
No commercial reuse without permission. See http://emh.ch/en/services/permissions.html.

Item 68

| | |
|---|---|
| | **Consider phenytoin or a benzodiazepine or lidocaine in neonates with persistant seizures, despite adequate phenobarbital treatment.** |
| Start | In neonates who continue to have seizures despite administation of the maximal tolerated dose of phenobarbital, either phenytoin or a benzodiazepine or lidocaine may be used as the second-line agent for the control of seizures. **The use of phenytoin or lidocaine requires cardiac monitoring facilities.** |
| | **Grade of recommendations: International Guidelines**<br><br>**WHO Collaborating Center For Training and Research in Newborn Care.** Management of neonatal seizures. *Newbornwhocc.org.* http://www.newbornwhocc.org/2014_pdf/Neonatal seizures 2014.pdf. Published 2014. Accessed May 11, 2016. |
| All | Neurology/Seizures<br>Phenobarbital |

Item 69

| | |
|---|---|
| | **Stop antiepileptic drugs if seizure-free for >72 hours in neonates with normal neurological examination and/or normal electroencephalography.** |
| Stop | In neonates in whom seizure control is achieved with a single antiepileptic drug, the drug can be discontinued abruptly without any tapering of doses. In neonates requiring more than one antiepileptic drugs for seizure control, the drugs may be stopped one by one, with phenobarbital being the last drug to be withdrawn. |
| | **Grade of recommendations: International Guidelines**<br><br>**WHO Collaborating Center For Training and Research in Newborn Care.** Management of neonatal seizures. *Newbornwhocc.org.* http://www.newbornwhocc.org/2014_pdf/Neonatal seizures 2014.pdf. Published 2014. Accessed May 11, 2016. |
| All | Neurology/Seizures<br>Phenobarbital, phenytoin, lidocaine, benzodiazepines |

Item 70

| | |
|---|---|
| | **Consider pyridoxine only in neonates with recurrent seizures with no obvious cause.** |
| Start | If there are recurrent seizures with no obvious cause consider pyridoxine dependency. A therapeutic trial of **pyridoxine IV 50 -100 mg** may be helpful (this may be considered during EEG). |
| | **Grade of recommendations: International Guidelines**<br><br>**WHO Collaborating Center For Training and Research in Newborn Care.** Management of neonatal seizures. *Newbornwhocc.org.* http://www.newbornwhocc.org/2014_pdf/Neonatal seizures 2014.pdf. Published 2014. Accessed May 11, 2016. |
| All | Neurology/Seizures<br>Pyridoxine |



Published under the copyright license "Attribution - Non-Commercial - No Derivatives 4.0".
No commercial reuse without permission. See http://emh.ch/en/services/permissions.html.

## 8. PAIN, SEDATION & NEONATAL ABSTINENCE SYNDROME
### Pain, Analgesia & Sedation

Item 71

| | |
|---|---|
| Stop | **Start pain management in neonates with non-pharmacological techniques (incl. Sucrose) if aproppriate.**<br><br>If moderate-severe pain is evident (including post-surgery, severe illness, major injury, congenital malformations or palliative care), progress to pharmacological agents.<br><br>**Grade of recommendations: Institutional Guidelines**<br><br>**The Bedside Clinical Guidelines Partnership, Staffordshire Shropshire & Black Country Newborn and Maternity Network, Southern West Midlands Maternity and Newborn Network.** Neonatal Guidelines 2015-17. *NHS network.* https://www.networks.nhs.uk/nhs-networks/staffordshire-shropshire-and-black-country-newborn/neonatal-guidelines. Published 2015. Accessed January 1, 2016. |
| All | Pain, sedation & neonatal abstinence syndrome/Pain, Analgesia & Sedation<br>Analgesics |

Item 72

| | |
|---|---|
| Start / stop | **Start paracetamol in neonates who are still in pain despite adequate non-pharmacological interventions.**<br><br>Recommended doses are 10–15 mg/kg orally or 20–25 mg/kg rectally administered every 6–8 hours. Recommendations for intravenous paracetamol, are a loading dose of 20 mg/kg, followed by 10 mg/kg every 6–8 hours. Maximum doses should not exceed 40 mg/kg/day for infants at 26–32 weeks PMA and 60 mg/kg/day for infants at 32–42 weeks PMA. Hepatotoxicity occurs very rarely, if ever, following routine administration of paracetamol in neonates. Priority to the oral route.<br><br>**Grade of recommendations: International Guidelines**<br><br>**Barrington K, Batton D, Finley G, Wallman C, Canadian Paediatric Society.** Prevention and Management of Pain in the Neonate : An Update. *Paediatr Child Heal.* 2007;12(2):137-138. doi:10.1542/peds.2006-2277.<br><br>**Ballantyne JC, Cousins MJ, Giamberardino MA, et al.** Acute Pain Management in Newborn Infants. *Pain Clin Updat.* 2011;19(6):1-6. |
| All | Pain, sedation & neonatal abstinence syndrome/Pain, Analgesia & Sedation<br>Paracetamol, opioids |



Published under the copyright license "Attribution - Non-Commercial - No Derivatives 4.0".
No commercial reuse without permission. See http://emh.ch/en/services/permissions.html.

Item 73

| | |
|---|---|
| | **Do not use nonsteroidal antiinflamatory agents (NSAID) as analgesics.** |
| | NSAIDs are not recommended for neonatal analgesia, as safer and more effective agents are available. Treatment should be switched to other pharmacologic classes. |
| Stop | **Grade of recommendations: International Guidelines**<br><br>**Ballantyne JC, Cousins MJ, Giamberardino MA, et al.** Acute Pain Management in Newborn Infants. *Pain Clin Updat.* 2011;19(6):1-6.<br><br>**Batton DG, Barrington KJ, Wallman C, American Academy of Pediatrics, Canadian Paediatric Society.** Prevention and Management of Procedural Pain in the Neonate: An Update. *Pediatrics.* 2006;118(5):2231-2241. doi:10.1542/peds.2006-2277. |
| All | Pain, sedation & neonatal abstinence syndrome/Pain, Analgesia & Sedation<br>NSAID |



Published under the copyright license "Attribution - Non-Commercial - No Derivatives 4.0".
No commercial reuse without permission. See http://emh.ch/en/services/permissions.html.

Item 74

| | |
|---|---|
| Start / stop | **Start morphine as first line treatment for pain relief in neonates who are still in pain despite adequate non-pharmacological techniques and paracetamol treatment.**<br><br>Morphine is recommended as the first-line strong opioid for the treatment of persistant moderate to severe pain in children with medical illnesses. There is insufficient evidence to recommend any alternative opioid in preference to morphine as the opioid of first choice.<br>Intermittent dose 50-100 µg/kg IV every 4-8 hours, Infusion dose 10-30 µg/kg/h (for opioid naive patients). Start at the lower dose and titrate carefully to effect using small incremental doses. When opioids are administered for greater than 4 days, physical dependence and tolerance may develop. This means that higher opioid doses are required in order to maintain patient confort and that treatment should be weaned over a period of days at the rate of 10% of the prescribed dose per day, based on the clinical assessment of the neonate. Caution should be taken when treating newborns with opioids, especially preterm neonates, as they are more sensitive to opioids and are at risk for respiratory depression, apnea, hypotension and urinary retention.<br><br>**Grade of recommendations: International Guidelines**<br><br>**World Health Organization.** WHO Guidelines on the Pharmacological Treatment of Persisting Pain in Children with Medical Illnesses. Geneva, Switzerland: *World Health Organization*; 2012.<br><br>**Anand KJ, International Evidence-Based Group for Neonatal.** Consensus statement for the prevention and management of pain in the newborn. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2001;155(2):173-180.<br><br>**Lexicomp.** Morphine : Pediatric drug information. *UpToDate.com.* http://www.uptodate.com/contents/morphine-pediatric-drug-information?source=search_result&search=morphine&selectedTitle=2~150#F11443893. Published 2016. Accessed June 22, 2016.<br><br>**Australian and New Zealand Neonatal Network.** Assessment and Management of Neonatal Pain. *Best Pract Clin Guidel Assess.* 2007;(September):1-14. http://www.acnn.org.au/acnn-resources/clinical-guidelines/newborn-pain-practice-guideline-2007.pdf. |
| All | Pain, sedation & neonatal abstinence syndrome/Pain, Analgesia & Sedation<br>Paracetamol, opioids |



Published under the copyright license "Attribution - Non-Commercial - No Derivatives 4.0".
No commercial reuse without permission. See http://emh.ch/en/services/permissions.html.

Item 75

| | |
|---|---|
| | **Start opioids as first line treatment for postoperative analgesia, and use them as long as pain assessment scales deem necessary.** |
| | Morphine dosage: intermittent dose 50-100 µg/kg IV every 4-8 hours, Infusion dose 10-30 µg/kg/h (for opioid naive patients). Clinical titration using small incremental doses (5–20 µg/kg) may be required When opioid are administered for greater than 4 days, physical dependence and tolerance may develop. This means that higher opioid doses are required in order to maintain patient confort and that treatment should be weaned over a period of days at the rate of 10% of the prescribed dose per day, based on the clinical assessment of the neonate. Caution should be taken when treating newborns with opioids, especially preterm neonates, as they are more sensitive to opioids and are at risk for respiratory depression, apnea, hypotension and urinary retention. |
| Start | **Grade of recommendations: International Guidelines** |
| | **Barrington K, Batton D, Finley G, Wallman C, Canadian Paediatric Society.** Prevention and Management of Pain in the Neonate : An Update. *Paediatr Child Heal.* 2007;12(2):137-138. doi:10.1542/peds.2006-2277. |
| | **Anand KJ, International Evidence-Based Group for Neonatal.** Consensus statement for the prevention and management of pain in the newborn. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2001;155(2):173-180. |
| | **Lexicomp.** Morphine : Pediatric drug information. *UpToDate.com.* http://www.uptodate.com/contents/morphine-pediatric-drug-information?source=search_result&search=morphine&selectedTitle=2~150#F11443893. Published 2016. Accessed June 22, 2016. |
| | **Australian and New Zealand Neonatal Network.** Assessment and Management of Neonatal Pain. *Best Pract Clin Guidel Assess.* 2007;(September):1-14. http://www.acnn.org.au/acnn-resources/clinical-guidelines/newborn-pain-practice-guideline-2007.pdf. |
| All | Pain, analgesia & neonatal abstinence syndrome/Pain & analgesia |



Published under the copyright license "Attribution - Non-Commercial - No Derivatives 4.0".
No commercial reuse without permission. See http://emh.ch/en/services/permissions.html.

Item 76

| | |
|---|---|
| Stop | **Reassess the indication of morphine or fentanyl in chronically ventilated preterm neonates without pain.**<br><br>In the absence of pain, discomfort or difficulties for improving gas exchange, use of continuous infusions of morphine or fentanyl in chronically ventilated preterm neonates is not recommended. There is insufficient evidence to recommend routine use of opioids in mechanically ventilated newborns. Opioids should be used selectively, when indicated by clinical judgment and evaluation of pain indicators. If sedation is required, morphine is safer than midazolam. Newborns, especially preterm neonates, are more sensitive to opioids and are at risk for respiratory depression, apnea, hypotension, and urinary retention<br><br>**Grade of recommendations: National Guidelines**<br><br>**Barrington K, Batton D, Finley G, Wallman C, Canadian Paediatric Society.** Prevention and Management of Pain in the Neonate : An Update. *Paediatr Child Heal.* 2007;12(2):137-138. doi:10.1542/peds.2006-2277.<br><br>**Ballantyne JC, Cousins MJ, Giamberardino MA, et al.** Acute Pain Management in Newborn Infants. *Pain Clin Updat.* 2011;19(6):1-6.<br><br>**Bellù R, de Waal K, Zanini R.** Opioids for neonates receiving mechanical ventilation: a systematic review and meta-analysis. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2010;95:F241-51. doi:10.1136/adc.2008.150318. |
| <37w GA | Pain, sedation & neonatal abstinence syndrome/Pain, Analgesia & Sedation<br>Morphine, fentanyl, opioids |

Item 77

| | |
|---|---|
| Stop | **Do not use ketamine treatment for routine management of pain.**<br><br>In spite of its theoretical advantages, ketamine is a potent anesthetic that has received minimal study in neonates. As such, it should only be used for surgery or highly invasive procedures.<br><br>**Grade of recommendations: FRN**<br><br>**Ballantyne JC, Cousins MJ, Giamberardino MA, et al.** Acute Pain Management in Newborn Infants. *Pain Clin Updat.* 2011;19(6):1-6.<br><br>**Witt N, Coynor S, Edwards C, Bradshaw H.** A Guide to Pain Assessment and Management in the Neonate. *Curr Emerg Hosp Med Rep.* 2016;4:1-10. doi:10.1007/s40138-016-0089-y. |
| All | Pain, sedation & neonatal abstinence syndrome/Pain, Analgesia & Sedation<br>Ketamine |



Published under the copyright license "Attribution - Non-Commercial - No Derivatives 4.0".
No commercial reuse without permission. See http://emh.ch/en/services/permissions.html.

## Neonatal Abstinence Syndrome (NAS)

Item 78

| | |
|---|---|
| | **Consider non-pharmacological interventions for the initial management of all infants suspected of having or at risk of developing NAS. This may mitigate the need for medication.** |
| Stop | Infants at risk for NAS should be monitored diligently during the initial days after birth. At present, the modified Finnegan scores remains the most common tool that is used. Start modified Finnegan scoring within 24h of birth and monitor score every 3-4h. Treatment is indicated when the average of three scores is ≥8 or when the average of two scores is ≥12. |
| | **Grade of recommendations: National Guidelines**<br><br>**Kocherlakota P, American Academy of Pediatrics.** Neonatal Abstinence Syndrome. *Pediatrics.* 2014;134(2):e547-61. doi:10.1542/peds.2013-3524.<br><br>**Wiles JR, Isemann B, Ward LP, et al.** Current management of neonatal abstinence syndrome secondary to intrauterine opioid exposure. *J Pediatr.* 2014;165(3):440-446. doi:10.1016/j.jpeds.2014.05.010. |
| All | Pain, analgesia & neonatal abstinence syndrome/NAS<br>Opioids |

Item 79

| | |
|---|---|
| | **Start morphine as the first line pharmacological treatment for NAS when opioids are used by the mother and supportive measures failed.** |
| Start | Morphine is indicated when the average of three Modified Finnegan Scores is ≥8 on the scoring tool or when the average of two scores is ≥12. Recommended doses for oral morphine are variable. Try 50 µg/kg every 3–4 h, then 10% or 50 µg increments to a maximum dose of 1300 µg/kg/day. Phenobarbital should be considered at this point. |
| | **Grade of recommendations: National Guidelines**<br><br>**Kocherlakota P, American Academy of Pediatrics.** Neonatal Abstinence Syndrome. *Pediatrics.* 2014;134(2):e547-61. doi:10.1542/peds.2013-3524.<br><br>**Canadian Society of Pharmacology and Therapeutics, Dow K, Ordean A, et al.** Neonatal Abstinence Syndrome: Clinical Practice Guidelines For Ontario. *J Popul Ther Clin Pharmacol.* 2012;19(3):e488-e506. |
| All | Pain, analgesia & neonatal abstinence syndrome/NAS |



Published under the copyright license "Attribution - Non-Commercial - No Derivatives 4.0".
No commercial reuse without permission. See http://emh.ch/en/services/permissions.html.

Item 80

| | |
|---|---|
| Stop | **Start weaning of morphine as soon as Modified Finnegan scores are <8 for 24 to 48 hours in neonates with NAS.**<br><br>Initiate weaning of morphine when Modified Finnegan scores are <8 for 24 to 48 hours by a 10% decrease of the total daily dose with each wean occurring no more frequently than every 48 to 72 hours. Morphine can be discontinued when scores are stable for 48 to 72 hours on a dose of 0.05 to 0.1 mg/kg/day.<br><br>**Grade of recommendations: Institutional Guidelines**<br><br>**Provincial Council for Maternal and Child Health.** Neonatal Abstinence Syndrome (NAS). *Perinatal Quality Collaborative of North Carolina.* http://www.pqcnc.org/documents/nas/nasresources/NASGuidelines.pdf. Published 2012. Accessed June 21, 2016. |
| All | Pain, analgesia & neonatal abstinence syndrome/NAS<br>Morphine |

Item 81

| | |
|---|---|
| Stop | **Do not use morphine in neonates with NAS when the drugs used by the mother are non-opioids.**<br><br>If needed, use phenobarbital (see phenobarbital recommendations).<br><br>**Grade of recommendations: -**<br><br>- |
| All | Pain, analgesia & neonatal abstinence syndrome/NAS<br>Morphine, opioids |



Published under the copyright license "Attribution - Non-Commercial - No Derivatives 4.0".
No commercial reuse without permission. See http://emh.ch/en/services/permissions.html.

## 09. INFECTIOLOGY
## Meningitis

Item 82

Start

**Start empirical antibiotic treatment with high dose amoxicilline and gentamicin in neonates with diagnosed or strongly suspected meningitis.**

Follow your institution guidelines for dosage.

**Grade of recommendations: Textbook**

**Département de l'enfant et de l'adolescent - HUG.** Cahier de l'interne. *Hôpitaux Univ Genève.* 2015;(Décembre).

**Edwards MS, Baker CJ.** Bacterial meningitis in the neonate: Treatment and outcome. *UpToDate.com.* http://www.uptodate.com/contents/bacterial-meningitis-in-the-neonate-treatment-and-outcome#H26. Published 2016. Accessed May 30, 2016.

All — Infectiology/Meningitis

Item 83

Other

**Check results of cerebro-spinal fluid (CSF) culture as soon as they are available in order to reassess the need for treatment or the choice of antibiotics in neonates with suspected meningitis treated with empirical antibiotics.**

If low clinical suspicion of meningitis, stop antibiotics after 48 hr if:
- CSF glucose >2/3 simultaneous blood glucose and
- CSF protein <1 g/L, culture results are negative and baby remains well.

**Grade of recommendations: Institutional Guidelines**

**Polin RA, Committee on Fetus and Newborn, American Academy of Pediatrics.** Management of Neonates With Suspected or Proven Early-Onset Bacterial Sepsis. *Pediatrics.* 2012;129(5):1006-1015. doi:10.1542/peds.2012-0541.

**The Bedside Clinical Guidelines Partnership, Staffordshire Shropshire & Black Country Newborn and Maternity Network, Southern West Midlands Maternity and Newborn Network.** Neonatal Guidelines 2015-17. *NHS network.* https://www.networks.nhs.uk/nhs-networks/staffordshire-shropshire-and-black-country-newborn/neonatal-guidelines. Published 2015. Accessed January 1, 2016.

All — Infectiology/Meningitis
Antibiotics



Published under the copyright license "Attribution - Non-Commercial - No Derivatives 4.0".
No commercial reuse without permission. See http://emh.ch/en/services/permissions.html.

Item 84

| | |
|---|---|
| | **Do not use corticosteroids for the treatment of neonates with suspected or confirmed bacterial meningitis. Reassess the corticosteroid indication.** |
| Stop | At present, there is insufficient data to make a recommendation on the use of adjunctive corticosteroids in neonates with bacterial meningitis. Very low-quality data from two randomised controlled trials suggest that some reduction in death and hearing loss may result from use of adjunctive steroids alongside standard antibiotic therapy for treatment of patients with neonatal meningitis. Benefits are not yet seen with regards to a reduction in neurological consequences. |
| | **Grade of recommendations: FRN** |
| | **Ogunlesi TA, Odigwe CC, Oladapo OT.** Adjuvant corticosteroids for reducing death in neonatal bacterial meningitis. *Cochrane database Syst Rev.* 2015;11(11):CD010435. doi:10.1002/14651858.CD010435.pub2. |
| | **National Collaborating Centre for Women's and Children's Health.** Bacterial meningitis and meningococcal septicaemia. *NICE Clin Guidel* 102. 2010;(September):271. doi:10.1136/bmj.c3209. |
| | **Tunkel AR, Hartman BJ, Kaplan SL, et al.** Practice guidelines for the management of bacterial meningitis. *ClinInfectDis.* 2004;39(9):1267-1284. doi:10.1086/425368. |
| All | Infectiology/Meningitis<br>Corticosteroids |



Published under the copyright license "Attribution - Non-Commercial - No Derivatives 4.0".
No commercial reuse without permission. See http://emh.ch/en/services/permissions.html.

## Sepsis

Definition

**Sepsis:** According to the onset of age, neonatal sepsis is divided into early-onset sepsis (EOS) and late-onset sepsis (LOS). EOS reflects transplacental or, more frequently, ascending infections from the maternal genital tract, whereas LOS is associated with the postnatal nosocomial or community environment, with the peak incidence reported to be between the 10th and 22nd day of life. The onset of LOS is most frequently defined at 72 h after birth, a cut-off time point considered to adequately differentiate LOS from EOS in terms of the spectrum of causative pathogens

**Early-Onset Sepsis (EOS):** Onset of sepsis symptoms during the first 72 hours of life.
Risk factors of EOS:
- Maternal group B Streptococcus colonisation;
- Signs of chorioamnionitis (maternal fever >38 °C plus at least two of the following symptoms: maternal leucocytosis (>15 G/l), foetal tachycardia (>160/min), uterine tenderness, foul-smelling amniotic fluid);
- Prolonged rupture of membranes (>18 hours before delivery),
- Preterm birth <37 weeks,
- Previous neonate with an invasive group B streptococcus infection;
- Suspected infection in a sibling in the case of a multiple pregnancy.

**Late-Onset Sepsis:** Onset of sepsis symptoms at 72 hours of life or later.
Risk factors of LOS:
- Risk of infection is inversely related to gestational age and birth weight and directly related to severity of illness at birth, reflecting need for invasive interventions e.g. prolonged ventilation, central venous access and parenteral nutrition.
- Delayed introduction of enteral feeds is associated with higher infection rates
- Increased risk of sepsis after gut surgery especially if enteral feeds slow to establish e.g. post-gastroschisis or necrotising enterocolitis (NEC) with stoma

**Symptoms of sepsis:**
-Tachypnoea, respiratory distress, apnoea;
-Tachycardia/bradycardia, poor peripheral perfusion (i.e. capillary refill time >3 seconds), mottling;
-Temperature instability (hyperthermia >38.0 °C or hypothermia <36.0 °C);
-Lethargy, irritability, altered muscular tone or floppiness;
-Vomiting, poor feeding.

**Dong Y, Speer CP.** Late-onset neonatal sepsis: recent developments. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2015;100(3):F257-63. doi:10.1136/archdischild-2014-306213.

**Stocker M, Berger C, McDougall J, Giannoni E, Swiss Society of Neonatology, Paediatric Infectious Disease Group of Switzerland.** Recommendations for term and late preterm infants at risk for perinatal bacterial infection. *Swiss Med Wkly.* 2013;143(September):1-5. doi:10.4414/smw.2013.13873.

**The Bedside Clinical Guidelines Partnership, Staffordshire Shropshire & Black Country Newborn and Maternity Network, Southern West Midlands Maternity and Newborn Network.** Neonatal Guidelines 2015-17. *NHS network.* https://www.networks.nhs.uk/nhs-networks/staffordshire-shropshire-and-black-country-newborn/neonatal-guidelines. Published 2015. Accessed January 1, 2016.



Published under the copyright license "Attribution - Non-Commercial - No Derivatives 4.0".
No commercial reuse without permission. See http://emh.ch/en/services/permissions.html.

Item 85

| | |
|---|---|
| | **Do not use empirical antibiotic therapy for asymptomatic neonates with a single risk factor of infection (incl. mother with suspected chorioamnionitis or unexplained premature delivery).** |
| | Only close observation for the first 48 hours is advised. |
| Stop | **Grade of recommendations: National Guidelines**<br><br>**Stocker M, Berger C, McDougall J, Giannoni E, Swiss Society of Neonatology, Paediatric Infectious Disease Group of Switzerland.** Recommendations for term and late preterm infants at risk for perinatal bacterial infection. *Swiss Med Wkly.* 2013;143(September):1-5. doi:10.4414/smw.2013.13873.<br><br>**National Institute For Health and Care Excellence.** Neonatal infection : antibiotics for prevention and treatment. *NICE Clin Guidel* 149. nice.org.uk/guidance/cg149. Published 2012. Accessed May 26, 2016. |
| All | Infectiology/Sepsis<br>Antibiotics |

Item 86

| | |
|---|---|
| | **Start empirical antibiotic treatment after blood cultures have been drawn in all newborn infants with suggestive signs of neonatal infection.** |
| | Use amoxicillin and gentamicin at doses recommended by your institution. There is a need for therapeutic drug monitoring for aminoglycoside therapy (aiming for a residual gentamicine blood concentration of 0.5-2 mg/L before 3rd dose). |
| Start | **Grade of recommendations: National Guidelines**<br><br>**Stocker M, Berger C, McDougall J, Giannoni E, Swiss Society of Neonatology, Paediatric Infectious Disease Group of Switzerland.** Recommendations for term and late preterm infants at risk for perinatal bacterial infection. *Swiss Med Wkly.* 2013;143(September):1-5. doi:10.4414/smw.2013.13873.<br><br>**Barrington KJ, Canadian Paediatric Society, Fetus and Newborn Commitee.** Management of the infant at increased risk for sepsis. *Paediatr Child Health.* 2007;12(10):893-905. |
| All | Infectiology/Sepsis |



Published under the copyright license "Attribution - Non-Commercial - No Derivatives 4.0".
No commercial reuse without permission. See http://emh.ch/en/services/permissions.html.

Item 87

| | |
|---|---|
| Stop | **Reassess the need for antibiotics after 48 hours in neonates treated empirically with antibiotics for suspected sepsis.**<br><br>This is important since clinical and laboratory signs of neonatal infection are nonspecific and symptomatic neonates are treated empirically. In most cases, based on the clinical course, negative culture results and laboratory parameters, a decision can be made to stop safely antibiotic therapy after this time (C-reactive protein (CRP) and procalcitonin (PCT) have a high negative predictive value and can be used to stop empirically started antibiotic therapy early). Frequently, prolonged antibiotic therapy (>5 days) causes an increased mortality and a higher incidence of necrotising enterocolitis in preterm infants. This emphasises the need to stop empirical treatment in the absence of proven infection as early as possible and at the latest after 48–72 hours.<br><br>**Grade of recommendations: National Guidelines**<br><br>**Stocker M, Berger C, McDougall J, Giannoni E, Swiss Society of Neonatology, Paediatric Infectious Disease Group of Switzerland.** Recommendations for term and late preterm infants at risk for perinatal bacterial infection. *Swiss Med Wkly.* 2013;143(September):1-5. doi:10.4414/smw.2013.13873.<br><br>**National Institute For Health and Care Excellence.** Antibiotics for neonatal infection. *NICE quality standard* 75. guidance.nice.org.uk/qs75. Published 2014. Accessed May 26, 2016.<br><br>**Brady MT, Polin RA.** Prevention and Management of Infants With Suspected or Proven Neonatal Sepsis. *Pediatrics.* 2013;132(1):166-168. doi:10.1542/peds.2013-1310. |
| All | Infectiology/Sepsis |

Item 88

| | |
|---|---|
| Stop | **Do not use cephalosporins as first-line treatment in infant with suspected neonatal infection, because of the high risk of developing resistance. Use is restricted to special cases**<br><br>**Grade of recommendations: National Guidelines**<br><br>**Stocker M, Berger C, McDougall J, Giannoni E, Swiss Society of Neonatology, Paediatric Infectious Disease Group of Switzerland.** Recommendations for term and late preterm infants at risk for perinatal bacterial infection. *Swiss Med Wkly.* 2013;143(September):1-5. doi:10.4414/smw.2013.13873. |
| All | Infectiology/Sepsis<br>Cephalosporins |



Published under the copyright license "Attribution - Non-Commercial - No Derivatives 4.0".
No commercial reuse without permission. See http://emh.ch/en/services/permissions.html.

Item 89

| | |
|---|---|
| Stop | **Do not use intravenous immunoglobulin in the treatment of suspected or proven neonatal sepsis.**<br><br>Therapy with intravenous immunoglobulin had no effect on the outcomes of suspected or proven neonatal sepsis and should be discontinued.<br><br>**Grade of recommendations: Randomized Controlled Trial**<br><br>**The INIS Collaborative Group.** Treatment of Neonatal Sepsis with Intravenous Immune Globulin. *N Engl J Med.* 2011;365(13):1201-1211. doi:10.1056/NEJMoa1100441. |
| All | Infectiology/Sepsis<br>Intravenous immunoglobulin (IVIG) |

Item 90

| | |
|---|---|
| Stop | **Do not use Vancomycin as prophylaxis against sepsis in preterm neonates.**<br><br>Vancomycin prophylaxis should not be undertaken in preterm infants with additional risk factors for infection such as a birth weight less than 1500 grams, use of central venous catheters, and administration of intravenous hyperalimentation.<br><br>**Grade of recommendations: FRN**<br><br>**Ap C, Finer N, Kj B, Craft AP, Finer N, Barrington KJ.** Vancomycin for prophylaxis against sepsis in preterm neonates. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000;(1). doi:10.1002/14651858.CD001971. |
| <37w GA | Infectiology/Sepsis OR Prevention/Sepsis<br>Vancomycin |



Published under the copyright license "Attribution - Non-Commercial - No Derivatives 4.0".
No commercial reuse without permission. See http://emh.ch/en/services/permissions.html.

## Hepatitis

Item 91

**Administer an initial dose of hepatitis-B vaccine within 12 hours of birth in infants born to HBsAg-positive mothers, including infants weighing <2000g. Administer Hepatitis-B immune globulins (HBIG) 200 IU concurrently but at a different anatomic site.**

The later HBIG is administered after exposure, the less it is effective. The interval of effectiveness is unlikely to exceed 7 days. For infants who weigh less than 2000g at birth, the initial vaccine dose should not be counted in the required 3-dose schedule. Give low-birth-weight and premature babies full neonatal dose of hepatitis B vaccine. Monitor infants born <28 weeks of gestational age for 72h after HBIG.

Start

**Grade of recommendations: National Guidelines**


**Groupe de travail "Prévention de la transmission mère-enfant de l'hépatite B"; Commission fédérale pour les vaccinations; Office de la santé publique., Anderau R, Bachmann G, et al.** Recommandations pour la prévention de la transmission mère-enfant de l'hépatite B. *Paediatrica.* 2007;18(2):20-26.

**Committee on Infectious Diseases, American Academy of Pediatrics.** Redbook: Report of the Committee on Infectious Diseases. 29th Editi. *(American Academy of Pediatrics, ed.)*. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2012.

**Brook G, Soriano V, Bergin C.** European guideline for the management of hepatitis B and C virus infections, 2010. *Int J STD AIDS.* 2010;21:669-678. doi:10.1258/ijsa.2010.010234.

**Frieden TR, Jaffe HW, Cono J, Richards CL, Iademarco MF.** Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2015. *MMWR Recomm Reports.* 2015;64(RR-3):1-140. doi:10.1097/00008480-200308000-00006.


All — Infectiology/Hepatitis

Item 92

**Do not use <u>early</u> hepatitis-B vaccine in infants born to mothers whose HBsAg and HBeAg status is negative but with positive anti-HBs status (prior infection or at risk of infection).**

Stop

They should receive three hepatitis-B vaccine doses at 2, 3 and 4 months of life along with other recommended vaccines (DTPa-IPV-Hib).

**Grade of recommendations: Institutional Guidelines**


**Département de l'enfant et de l'adolescent - HUG.** Cahier de l'interne. *Hôpitaux Univ Genève.* 2015;(Décembre).


All — Infectiology/Hepatitis




Published under the copyright license "Attribution - Non-Commercial - No Derivatives 4.0".
No commercial reuse without permission. See http://emh.ch/en/services/permissions.html.

## Human Immunodeficiency Virus (HIV)

Item 93

**Start HIV prophylaxis with zidovudine as close to birth as possible for at least 4 weeks or consider tritherapy in neonates born to HIV-infected mothers who did not follow proper antenatal treatment or whose viremia are detectable.**

Follow your institution guidelines for doses.

Start

**Grade of recommendations: National Guidelines**

**Commission fédérale pour la santé sexuelle (CFSS) en matière de prévention contre la transmission du VIH de la mère à l'enfant.** Maladies transmissibles : Recommandations de la Commission fédérale pour la santé sexuelle (CFSS) en matière de prévention contre la transmission du VIH de la mère à l'enfant. *Office Féréral de la Santé Publique (OFSP)*, Suisse. 2016;4:80-81.

**AIDSinfo.** Recommendations for Use of Antiretroviral Drugs in Pregnant HIV-1-Infected Women for Maternal Health and Interventions to Reduce Perinatal HIV Transmission in the United States. *U.S. Department of Health and Human Services (HHS).* https://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/peri_recommendations.pdf. Published 2015. Accessed June 6, 2016.

**Département de l'enfant et de l'adolescent - HUG.** Cahier de l'interne. *Hôpitaux Univ Genève.* 2015;(Décembre).

All

Infectiology/HIV

Item 94

**Start tritherapy immediately in the neonate aged <72 hr if the mother is diagnosed postpartum with HIV infection.**

Follow your institution guidelines for the choice of molecule and doses.

Start

**Grade of recommendations: Institutional Guidelines**

**The Bedside Clinical Guidelines Partnership, Staffordshire Shropshire & Black Country Newborn and Maternity Network, Southern West Midlands Maternity and Newborn Network.** Neonatal Guidelines 2015-17. *NHS network.* https://www.networks.nhs.uk/nhs-networks/staffordshire-shropshire-and-black-country-newborn/neonatal-guidelines. Published 2015. Accessed January 1, 2016.

All

Infectiology/HIV



Published under the copyright license "Attribution - Non-Commercial - No Derivatives 4.0".
No commercial reuse without permission. See http://emh.ch/en/services/permissions.html.

## Respiratory Syncytial Virus (RSV)

Item 95

| | |
|---|---|
| Start / Stop | **Start respiratory syncytial virus prophylaxis with palivizumab in neonates with severe bronchopulmonary dysplasia (BPD).**<br><br>Use palivizumab 15 mg/kg/dose IM once a month during RSV season (~october till february). In those with moderate BPD, consider palivizumab prophylaxis. Palivizumab is not indicated for neonates with mild BPD.<br><br>**Grade of recommendations: National Guidelines**<br><br>**Aebi C, Barazzone C, Hammer J, Kind C, Nadal D, Pfister RE.** Consensus concernant la prévention des infections par le virus respiratoire syncitial (VRS) avec l 'anticorps humanisé nonoclonal palivizumab (Synagis). *Paediatrica.* 2004;15(6):17-19. |
| All | Infectiology/RSV AND Pneumology/BPD<br>Palivizumab |

Item 96

| | |
|---|---|
| Start / stop | **Start respiratory syncytial virus prophylaxis with palivizumab in neonates with haemodynamically significant congenital heart disease AND other associated risk factors.**<br><br>Use palivizumab 15 mg/kg/dose once every month during RSV season (~october till february). It is not advised to administer such prophylaxis in infants solely with haemodynamically significant congenital heart disease. Associated risk factors: cyanotic heart disease, severe pulmonary hypertension and overt heart failure.<br><br>**Grade of recommendations: National Guidelines**<br><br>**Aebi C, Barazzone C, Hammer J, Kind C, Nadal D, Pfister RE.** Consensus concernant la prévention des infections par le virus respiratoire syncitial (VRS) avec l 'anticorps humanisé nonoclonal palivizumab (Synagis). *Paediatrica.* 2004;15(6):17-19. |
| All | Infectiology/RSV AND Cardiology/congenital heart failure<br>Palivizumab |



Published under the copyright license "Attribution - Non-Commercial - No Derivatives 4.0".
No commercial reuse without permission. See http://emh.ch/en/services/permissions.html.

Item 97

| | |
|---|---|
| Stop | **Dot not use respiratory syncytial virus prophylaxis with palivizumab routinely in preterm neonates.**<br><br>This statement was made considering:<br>- The modest efficacy of palivizumab;<br>- That in Switzerland the outcomes of hospitalization due to RSV infection in former preterm neonates without additionnal risk factors did not differ substantially from those of term neonates;<br>- The high cost of palivizumab.<br><br>**Grade of recommendations: National Guidelines**<br><br>**Aebi C, Barazzone C, Hammer J, Kind C, Nadal D, Pfister RE.** Consensus concernant la prévention des infections par le virus respiratoire syncitial (VRS) avec l 'anticorps humanisé nonoclonal palivizumab (Synagis). *Paediatrica.* 2004;15(6):17-19. |
| All | Infectiology/RSV AND Prevention/RSV<br>Palivizumab |

Item 98

| | |
|---|---|
| Stop | **Do not use palivizumab for the treatment of respiratory syncytial virus (RSV) infection. Stop the treatment, even if it was given before the infection.**<br><br>**Grade of recommendations: National Guidelines**<br><br>**Aebi C, Barazzone C, Hammer J, Kind C, Nadal D, Pfister RE.** Consensus concernant la prévention des infections par le virus respiratoire syncitial (VRS) avec l 'anticorps humanisé nonoclonal palivizumab (Synagis). *Paediatrica.* 2004;15(6):17-19.<br><br>**American Academy of Pediatrics.** Updated guidance for palivizumab prophylaxis among infants and young children at increased risk of hospitalization for respiratory syncytial virus infection. *Pediatrics.* 2014;134(2):415-420. doi:10.1542/peds.2014-1665.<br><br>**Robinson JL, Le Saux N, Canadian Paediatric Society.** Preventing hospitalizations for respiratory syncytial virus infection. *Paediatr Child Health.* 2015;20(6):321-333. |
| All | Infectiology/RSV<br>Palivizumab |



Published under the copyright license "Attribution - Non-Commercial - No Derivatives 4.0".
No commercial reuse without permission. See http://emh.ch/en/services/permissions.html.

## Toxoplasmosis

| | |
|---|---|
| Definition | **Confirmed Case:**<br>> Clinical illness in a child with laboratory evidence of Toxoplasma gondii infection born to a mother with documented seroconversion during pregnancy (post-conceptually)<br>OR<br>> Laboratory confirmation of infection in the neonate with or without clinical illness:<br>- Detection of IgA and/or IgM antibodies to T. gondii from a single peripheral blood specimen from the neonate OR<br>- Demonstration of rising T. gondii IgG titres in sequential sera from the neonate OR<br>- Detection of T. gondii nucleic acid (e.g., PCR) in amniotic fluid, placental tissue, fetal or neonatal tissue, blood or CSF OR<br>- Isolation of T. gondii from blood or body fluid of the neonate by mouse inoculation OR<br>- Microscopic demonstration of T. gondii in an appropriate neonatal clinical specimen.<br>**Clinical illness:** Fetal infection early in pregnancy may manifest as fetal death, chorioretinitis, brain damage with intracerebral calcifications, hydrocephaly, microcephaly, fever, jaundice, rash, hepatosplenomegaly or convulsions. Fetal infection later in pregnancy results in mild or subclinical disease with delayed manifestations (recurrent or chronic chorioretinitis, developmental delay, hearing loss or blindness).<br>**Probable Case:**<br>> Clinical illness in a child with laboratory evidence of T. gondii infection born to a seropositive mother OR<br>> Clinical illness in a neonate born to a female with reactivated toxoplasma infection (rare).<br><br>**Alberta Health and Wellness.** Public Health Notifiable Disease Management Guidelines: Congenital Toxoplasmosis. *Government of Alberta.* http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23761154. Published 2011. |



Published under the copyright license "Attribution - Non-Commercial - No Derivatives 4.0".
No commercial reuse without permission. See http://emh.ch/en/services/permissions.html.

Item 99

| | |
|---|---|
| | **Administer a combination of pyrimethamine-sulfadiazine-folinic acid during the first year of life to neonates in whom a diagnosis of congenital toxoplasmosis is confirmed or probable.** |
| | Follow your institution guideline for dosage. |
| Start | **Grade of recommendations: Textbook**<br><br>**Guerina NG, Lee J, Lynfield R.** Congenital toxoplasmosis: Treatment, outcome, and prevention. *UpToDate.com.* http://www.uptodate.com/contents/congenital-toxoplasmosis-treatment-outcome-and-prevention. Published 2015. Accessed June 9, 2016.<br><br>**Rudin C, Boubaker K, Raeber PA, et al.** Toxoplasmosis during pregnancy and infancy a new approach for Switzerland Swiss Working Group on congenital Toxoplasmosis. *Swiss Med Wkly.* 2008;138(49-50 SUPPL. 168):1-8.<br><br>**Département de l'enfant et de l'adolescent - HUG.** Cahier de l'interne. *Hôpitaux Univ Genève.* 2015;(Décembre). |
| All | Infectiology/Toxoplasmosis |

Item 100

| | |
|---|---|
| | **Do not use spiramycin in neonates. Stop treatment and screen for potential QT interval prolongation.** |
| Stop | Spiramycin is no longer used in suspected toxoplasmosis. It was indicated in the past while waiting for a conclusive diagnosis, but no benefit has ever been demonstrated and it can cause cardiac toxicity (QT prolongation). |
| | **Grade of recommendations: Review**<br><br>**Tomasoni LR, Meroni V, Bonfanti C, et al.** Multidisciplinary approach to congenital Toxoplasma infection: An Italian nationwide survey. *New Microbiol.* 2014;37(3):347-354. |
| All | Infectiology/Toxoplasmosis<br>Spiramycin |



Published under the copyright license "Attribution - Non-Commercial - No Derivatives 4.0".
No commercial reuse without permission. See http://emh.ch/en/services/permissions.html.

## Cytomegalovirus (CMV)

| | |
|---|---|
| Definition | **Life-threatening disease:**<br>- Viral sepsis-like syndrome<br>- Pneumonitis<br>- Myocarditis<br>- Severe hepatitis<br>- Enterocolitis<br>- Severe and refractory thrombocytopenia<br>- Sight-threatening retinitis<br>- Severe neurologic disease<br>- Underlying primary immune disorder (eg, severe combined immunodeficiency [SCID]) regardless of degree of symptoms<br>**Severe focal disease** is defined as severe hepatitis, severe bone marrow suppression, colitis or pneumonia.<br><br>**Demmler-Harrison GJ.** Congenital cytomegalovirus infection: Management and outcome. *UpToDate.com.* http://www.uptodate.com/contents/congenital-cytomegalovirus-infection-management-and-outcome. Published 2015. Accessed June 13, 2016.<br><br>**D'Oronzio U, Arlettaz MR, Hagmann C, Swiss Society of Neonatology.** Congenital cytomegalovirus infection. *Swiss Soc Neonatol.* 2015;(May):1-22. |

Item 101

| | |
|---|---|
| Start / Stop | **Start antiviral treatment <u>as soon as virologic testing is confirmed</u> and within the first 30 days of life in symptomatic cytomegalovirus (CMV) infected newborns with central nervous system involvement or if life-threatening.**<br><br>Treatment can be considered in symptomatic newborns with severe focal disease. IV ganciclovir and oral valganciclovir can be used, depending on the severity of the disease. Follow your institution guideline for dosage. Monitor full blood count, liver function tests, creatinine, urea and electrolytes. Suspend treatment if absolute neutrophil count < 500/µL or platelet count < 25 000/µL. Asymptomatically infected or mild/moderate symptomatic neonates should not be treated with antiviral agents.<br><br>**Grade of recommendations: National Guidelines**<br><br>**D'Oronzio U, Arlettaz MR, Hagmann C, Swiss Society of Neonatology.** Congenital cytomegalovirus infection. *Swiss Soc Neonatol.* 2015;(May):1-22.<br><br>**Swanson EC, Schleiss MR.** Congenital Cytomegalovirus Infection : New Prospects for Prevention and Therapy. *Pediatr Clin North Am.* 2013;60(2):1-17. doi:10.1016/j.pcl.2012.12.008.<br><br>**Buonsenso D, Serranti D, Gargiullo L, et al.** Congenital cytomegalovirus infection: Current strategies and future perspectives. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2012;16(7):919-935.<br><br>**Committee on Infectious Diseases, American Academy of Pediatrics.** Redbook: Report of the Committee on Infectious Diseases. 29th Editi. *(American Academy of Pediatrics, ed.)*. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2012. |

All — Infectiology/CMV



Published under the copyright license "Attribution - Non-Commercial - No Derivatives 4.0".
No commercial reuse without permission. See http://emh.ch/en/services/permissions.html.

| Item 102 | |
|---|---|
| | **Stop antiviral treatment in neonates with asymptomatic cytomegalovirus infection** |
| | Antiviral therapy is not recommended routinely in neonates and young infants because of possible toxicities, including neutropenia in a significant proportion of recipients. |
| Stop | **Grade of recommendations: International Guidelines**<br><br>**Committee on Infectious Diseases, American Academy of Pediatrics.** Redbook: Report of the Committee on Infectious Diseases. 29th Editi. *(American Academy of Pediatrics, ed.)*. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2012.<br>**Buonsenso D, Serranti D, Gargiullo L, et al.** Congenital cytomegalovirus infection: Current strategies and future perspectives. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2012;16(7):919-935.<br>**Coll O, Benoist G, Ville Y, et al.** Guidelines on CMV congenital infection. *J Perinat Med.* 2009;37(5):433-445. doi:10.1515/JPM.2009.127. |
| All | Infectiology/CMV<br>Antiviral agents |

## Herpes Simplex Virus (HSV)

| | |
|---|---|
| Definition | **Clinical suspicion of neonatal herpes infection:**<br>Since most neonatal herpes infections occur where the mother has no history of genital herpes, an HSV infection must be suspected immediately if the neonate exhibits suspicious symptoms (B).<br>The possibility of neonatal herpes infection must be especially considered in case of:<br>– characteristic skin or mucosal lesions<br>– conjunctivitis, particularly if there is injection of the conjunctiva, bulbi, or keratitis<br>– seizures and/or lethargy without any other explanation<br>– fever or other systemic symptoms without any other explanation.<br><br>**Swiss Herpes Management Forum.** Swiss recommendations for the management of genital herpes and herpes simplex virus infection in neonate. *Swiss Med Wkly.* 2004;134:205-2014. |



Published under the copyright license "Attribution - Non-Commercial - No Derivatives 4.0".
No commercial reuse without permission. See http://emh.ch/en/services/permissions.html.

Item 103

**Start aciclovir IV in neonates with Herpes Simplex Virus (HSV) disease, regardless of maternal history or pending laboratory confirmation or exclusion of HSV.**

Localised HSV infections (skin, eyes and mouth) are treated for 14 days with parenteral aciclovir and CNS forms or disseminated infection for 21 day (C). Follow your institution guideline for dosage. For infants with CNS disease, CSF should be sampled near the end of a 21-day course of therapy. If the PCR remains positive, treatment should be extended with weekly CSF sampling and aciclovir stopped when a negative result is obtained (D). After acute HSV treatment, suppressive therapy with oral aciclovir should be given for six months to infants with CNS disease (D). Do not treat acute HSV infection with oral aciclovir because this leads to non-therapeutic drug levels (D).

Start

**Grade of recommendations: National Guidelines**

**Swiss Herpes Management Forum.** Swiss recommendations for the management of genital herpes and herpes simplex virus infection in neonate. *Swiss Med Wkly.* 2004;134:205-2014.

**Frieden TR, Jaffe HW, Cono J, et al.** Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2015. *MMWR Recomm Reports.* 2015;64(RR-3):1-140. doi:10.1097/00008480-200308000-00006.

**Allen UD, Robinson JL, Canadian Paediatric Society.** Prevention and management of neonatal herpes simplex virus infections. *Paediatr Child Heal.* 2014;19(4):201-206.

**Committee on Infectious Diseases, American Academy of Pediatrics.** Redbook: Report of the Committee on Infectious Diseases. 29th Editi. *(American Academy of Pediatrics, ed.)*. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2012.

All

Infectiology/HSV

Item 104

**Start a topical antiviral treatment in combination with aciclovir IV in neonates with Herpes Simplex Virus (HSV) disease with ocular involvment.**

An ophtalmological consultation should be advised.

Start

**Grade of recommendations: National Guidelines**

**Swiss Herpes Management Forum.** Swiss recommendations for the management of genital herpes and herpes simplex virus infection in neonate. *Swiss Med Wkly.* 2004;134:205-2014.

**Allen UD, Robinson JL, Canadian Paediatric Society.** Prevention and management of neonatal herpes simplex virus infections. *Paediatr Child Heal.* 2014;19(4):201-206.

**Committee on Infectious Diseases, American Academy of Pediatrics.** Redbook: Report of the Committee on Infectious Diseases. 29th Editi. *(American Academy of Pediatrics, ed.)*. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2012.

All

Infectiology/HSV



Published under the copyright license "Attribution - Non-Commercial - No Derivatives 4.0".
No commercial reuse without permission. See http://emh.ch/en/services/permissions.html.

## Varicella-Zoster Virus (VZV)

Item 105

**Start Varicella-Zoster Immune Globulin (VZIG) 125IU IM as soon as exposure is known and within a 72 hour period, independent of maternal history of varicella, in neonates born at <28 weeks of gestational age or who weighed <1000g at birth who have been significantly exposed to Varicella-Zoster Virus (VZV).**

Start

**Grade of recommendations: National Guidelines**

**Swiss Herpes Management Forum, Meylan P, Kempf W, et al.** Recommandations suisses pour la prise en charge des infections dues au virus de la varicelle-zoster. *Forum Med Suisse.* 2007;7:895-905.

**Centers for Disease Control and Prevention.** Updated Recommendations for Use of VariZIG — United States, 2013. *Morbidity and Mortality Weeekly Report (MMWR).* https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm6228a4.htm. Published 2013. Accessed June 29, 2016.

**Cobelli-Kett J.** Perinatal varicella. *Pediatr Rev.* 2013;34(1). doi:10.1542/pir.34-1-49.

<28w GA or <1000g BW

Infectiology/VZV

Item 106

**Start Varicella-Zoster Immune Globulin (VZIG) 125IU IM in neonates ≥28w GA or ≥1000g BW who have been significantly exposed postnatally to Varicella-Zoster Virus (VZV), only if born to mother who has no or unkown history of varicella.**

VZIG must be administered as soon as exposure is known and within a 72 hour period.

Start / stop

**Grade of recommendations: National Guidelines**

**Swiss Herpes Management Forum, Meylan P, Kempf W, et al.** Recommandations suisses pour la prise en charge des infections dues au virus de la varicelle-zoster. *Forum Med Suisse.* 2007;7:895-905.

**Centers for Disease Control and Prevention.** Updated Recommendations for Use of VariZIG — United States, 2013. *Morbidity and Mortality Weeekly Report (MMWR).* https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm6228a4.htm. Published 2013. Accessed June 29, 2016.

**Cobelli-Kett J.** Perinatal varicella. *Pediatr Rev.* 2013;34(1). doi:10.1542/pir.34-1-49.

≥28w GA or ≥1000g BW

Infectiology/VZV



Published under the copyright license "Attribution - Non-Commercial - No Derivatives 4.0".
No commercial reuse without permission. See http://emh.ch/en/services/permissions.html.

Item 107

**Start Varicella-Zoster Immune Globulin (VZIG) 125IU IM as soon as possible, after birth or with onset of maternal illness, in term or late preterm neonates whose mother had varicella disease 5 days prior to or 2 days after delivery.**

Start

**Grade of recommendations: Institutional Guidelines**

**Wilson L, Bowers L.** Chicken Pox (Varicella Zoster Virus) VZ Immunoglobulin (VZIG) Information. *Newborn Services Clinical Guideline - Auckland District Health Board.* http://www.adhb.govt.nz/newborn/Guidelines/Infection/Varicella/VZIGInformation.htm. Published 2009. Accessed June 29, 2016.

**The Bedside Clinical Guidelines Partnership, Staffordshire Shropshire & Black Country Newborn and Maternity Network, Southern West Midlands Maternity and Newborn Network.** Neonatal Guidelines 2015-17. *NHS network.* https://www.networks.nhs.uk/nhs-networks/staffordshire-shropshire-and-black-country-newborn/neonatal-guidelines. Published 2015. Accessed January 1, 2016.

**Cobelli-Kett J.** Perinatal varicella. *Pediatr Rev.* 2013;34(1). doi:10.1542/pir.34-1-49.

All

Infectiology/VZV

Item 108

**Start aciclovir IV in neonates who develop systemic symptoms or severe cutaneous Varicella-Zoster disease, or who are at high risk of infection.**

Infants at high risk of infection are those who did not receive Varicella-Zoster immunoglobulin (VZIG) as indicated, and/or are immunocompromised, and/or are <28 weeks' GA at birth. Do not give oral aciclovir as absorption is unpredictable in neonates.

Start

**Grade of recommendations: National Guidelines**

**Swiss Herpes Management Forum, Meylan P, Kempf W, et al.** Recommandations suisses pour la prise en charge des infections dues au virus de la varicelle-zoster. *Forum Med Suisse.* 2007;7:895-905.

**Royal Berkshire, Boden J.** Varicella Infection in the Neonate GL366. *NHS Found Trust.* 2009;(October).

**Committee on Infectious Diseases, American Academy of Pediatrics.** Redbook: Report of the Committee on Infectious Diseases. 29th Editi. *(American Academy of Pediatrics, ed.)*. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2012.

All

Infectiology/VZV



Published under the copyright license "Attribution - Non-Commercial - No Derivatives 4.0".
No commercial reuse without permission. See http://emh.ch/en/services/permissions.html.

Item 109

| | |
|---|---|
| Stop | **Stop Varicella-Zoster immunoglobulin (VZIG)if neonatal chickenpox has developed.**<br><br>Varicella-Zoster immunoglobulin (VZIG) is of no benefit once neonatal chickenpox has developed and treatment should be discontinued.<br><br>**Grade of recommendations: Institutional Guidelines**<br><br>**The Bedside Clinical Guidelines Partnership, Staffordshire Shropshire & Black Country Newborn and Maternity Network, Southern West Midlands Maternity and Newborn Network.** Neonatal Guidelines 2015-17. *NHS network.* https://www.networks.nhs.uk/nhs-networks/staffordshire-shropshire-and-black-country-newborn/neonatal-guidelines. Published 2015. Accessed January 1, 2016. |
| All | Infectiology/VZV<br>Varicella-Zoster immunoglobulin (VZIG) |

## Chlamydia

Item 110

| | |
|---|---|
| Stop | **Do not use prophylactic antibiotic treatment in neonates at high risk of chlamydial infection (born to mothers who have untreated chlamydia).**<br><br>Neonates born to mothers who have untreated chlamydia are at high risk of infection; however, prophylactic antibiotic treatment is not indicated, as the efficacy of such treatment is unknown. Infants should be monitored to ensure appropriate treatment if symptoms develop.<br><br>**Grade of recommendations: National Guidelines**<br><br>**Frieden TR, Jaffe HW, Cono J, et al.** Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2015. *MMWR Recomm Reports.* 2015;64(RR-3):1-140. doi:10.1097/00008480-200308000-00006. |
| All | Infectiology/Chlamydia OR Prevention/Chlamydia<br>Antibiotics |



Published under the copyright license "Attribution - Non-Commercial - No Derivatives 4.0".
No commercial reuse without permission. See http://emh.ch/en/services/permissions.html.

Item 111

**Start erythromycin orally for 14 days in neonates with chlamydial conjunctivitis or with suspected or confirmed chlamydial pneumonia.**

Follow your institution guideline for dosage. Because the efficacy of erythromycin therapy is approximately 80%, a second course may be required, and a follow-up of infants is recommended. Neonates treated with erythromycin or azithromycin should be observed for signs and symptoms of hypertrophic pyloric stenosis.

Start

**Grade of recommendations: National Guidelines**

**Frieden TR, Jaffe HW, Cono J, et al.** Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2015. *MMWR Recomm Reports.* 2015;64(RR-3):1-140. doi:10.1097/00008480-200308000-00006.

**Committee on Infectious Diseases, American Academy of Pediatrics.** Redbook: Report of the Committee on Infectious Diseases. 29th Editi. *(American Academy of Pediatrics, ed.)*. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2012.

All

Infectiology/Chlamydia

Item 112

**Start azithromycin as second line treatment when erythromycin is not avaliable in neonates with chlamydial conjunctivitis or with suspected or confirmed chlamydial pneumonia.**

Azithromycin suspension should be administered for 3 days. Neonates treated with erythromycin or azithromycin should be observed for signs and symptoms of hypertrophic pyloric stenosis.

Start

**Grade of recommendations: National Guidelines**

**Frieden TR, Jaffe HW, Cono J, et al.** Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2015. *MMWR Recomm Reports.* 2015;64(RR-3):1-140. doi:10.1097/00008480-200308000-00006.

**Committee on Infectious Diseases, American Academy of Pediatrics.** Redbook: Report of the Committee on Infectious Diseases. 29th Editi. *(American Academy of Pediatrics, ed.)*. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2012.

All

Infectiology/Chlamydia



Published under the copyright license "Attribution - Non-Commercial - No Derivatives 4.0".
No commercial reuse without permission. See http://emh.ch/en/services/permissions.html.

Item 113

| | |
|---|---|
| Stop | **Stop topical antibiotics for the treatment of chlamydial conjunctivitis in neonates.**<br><br>Topical antibiotic therapy alone is inadequate for the treatment of ophthalmia neonatorum caused by chlamydia and is unnecessary when systemic treatment is administered.<br><br>**Grade of recommendations: National Guidelines**<br><br>**Frieden TR, Jaffe HW, Cono J, et al.** Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2015. *MMWR Recomm Reports.* 2015;64(RR-3):1-140. doi:10.1097/00008480-200308000-00006.<br><br>**Committee on Infectious Diseases, American Academy of Pediatrics.** Redbook: Report of the Committee on Infectious Diseases. 29th Editi. *(American Academy of Pediatrics, ed.)*. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2012. |
| All | Infectiology/Chlamydia<br>Topical antibiotics |

## Gonorrhea

| | |
|---|---|
| Definition | **Suspicion of Gonorrhea infection:**<br>Gonococcal ophthalmia is strongly suspected when intracellular gram-negative diplococci are identified on Gram stain of conjunctival exudate.<br><br>Frieden, T. R., Jaffe, H. W., Cono, J., Richards, C. L., & Iademarco, M. F. (2015). Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2015. MMWR Recommendations and Reports, 64(RR-3), 1–140. http://doi.org/10.1097/00008480-200308000-00006 |

Item 114

| | |
|---|---|
| Start | **Administer 1 dose of ceftriaxone IV or IM in all neonates born to mothers who have untreated gonorrhea.**<br><br>Follow your institution guideline for dosage. Treatment must be preceded by testing the infant for gonorrhea at exposed sites. Avoid giving ceftriaxone to premature infants till 41 weeks postmenstrual age, hyperbilirubinemic infants and those receiving calcium-containing intravenous fluids. When ceftriaxone must not be used, cefotaxime can be considered.<br><br>**Grade of recommendations: National Guidelines**<br><br>**Frieden TR, Jaffe HW, Cono J, et al.** Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2015. *MMWR Recomm Reports.* 2015;64(RR-3):1-140. doi:10.1097/00008480-200308000-00006.<br><br>**Committee on Infectious Diseases, American Academy of Pediatrics.** Redbook: Report of the Committee on Infectious Diseases. 29th Editi. *(American Academy of Pediatrics, ed.)*. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2012. |
| All | Infectiology/Gonorrhea OR Prevention/Gonorrhea |



Published under the copyright license "Attribution - Non-Commercial - No Derivatives 4.0".
No commercial reuse without permission. See http://emh.ch/en/services/permissions.html.

Item 115

| | |
|---|---|
| | **Administer 1 dose of ceftriaxone IV or IM in neonates with suspected or confirmed gonococcal ophtalmia neonatorum or other localized gonococcal infection.** |
| Start | Follow your institution guideline for dosage. Infant should receive eye irrigations with saline solution immediately and at frequent intervals until discharge is eliminated. Avoid giving ceftriaxone to premature infants till 41 weeks total age, hyperbilirubinemic infants and those receiving calcium-containing intravenous fluids. When ceftriaxone must not be used, cefotaxime can be considered. |
| | **Grade of recommendations: Textbook**<br><br>**Speer ME.** Gonococcal infection in the newborn. *UpToDate.com.* http://www.uptodate.com/contents/gonococcal-infection-in-the-newborn#H19. Published 2015. Accessed May 31, 2016. |
| All | Infectiology/Gonorrhea |

Item 116

| | |
|---|---|
| | **Stop topical antibiotics in neonates with suspected or confirmed gonococcal ophtalmia neonatorum.** |
| Stop | They should receive IV antimicrobial therapy and eye irrigations with saline solution immediately and at frequent intervals until discharge is eliminated. Topical antimicrobial treatment alone is inadequate and unnecessary when recommended systemic antimicrobial treatment is given. This statement does not apply to gonococcal ophtalmia neonatorum prophylaxis, which is practiced in certain medical centers by giving topical treatment at birth to all newborn infants. |
| | **Grade of recommendations: National Guidelines**<br><br>**Committee on Infectious Diseases, American Academy of Pediatrics.** Redbook: Report of the Committee on Infectious Diseases. 29th Editi. *(American Academy of Pediatrics, ed.)*. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2012. |
| All | Infectiology/Gonorrhea |



Published under the copyright license "Attribution - Non-Commercial - No Derivatives 4.0".
No commercial reuse without permission. See http://emh.ch/en/services/permissions.html.

Item 117

**Start ceftriaxone IV or IM in neonates with disseminated gonococcal infection.**

Follow your institution guideline for dosage. Avoid giving ceftriaxone to premature infants till 41 weeks total age, hyperbilirubinemic infants and those receiving calcium-containing intravenous fluids. When ceftriaxone must not be used, cefotaxime can be considered.

Start

**Grade of recommendations: National Guidelines**

**Frieden TR, Jaffe HW, Cono J, et al.** Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2015. *MMWR Recomm Reports.* 2015;64(RR-3):1-140. doi:10.1097/00008480-200308000-00006.

**Committee on Infectious Diseases, American Academy of Pediatrics.** Redbook: Report of the Committee on Infectious Diseases. 29th Editi. *(American Academy of Pediatrics, ed.)*. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2012.

All | Infectiology/Gonorrhea

## Methicillin-Resistant Staphylococcal Aureus (MRSA) Infections

Item 118

**Start vancomycin IV until bacteremia is excluded for localized Methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA) disease in preterm or very low-birthweight neonates or in more-extensive forms of the disease involving multiple sites in full-term neonates.**

Start

**Grade of recommendations: National Guidelines**

**Liu C, Bayer A, Cosgrove SE, et al.** Clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America for the treatment of methicillin-resistant Staphylococcus aureus infections in adults and children. *Clin Infect Dis.* 2011;52(3). doi:10.1093/cid/ciq146.

<37w GA | Infectiology/MRSA infections



Published under the copyright license "Attribution - Non-Commercial - No Derivatives 4.0".
No commercial reuse without permission. See http://emh.ch/en/services/permissions.html.

| | |
|---|---|
| Definition | **Confirmed congenital infection:**<br>Treponema pallidum demonstrated by darkfield examination (DFE) or polymerase chain reaction (PCR) in placenta or autopsy material, exudate from suspicious lesions or body fluids, e.g. nasal discharge.<br>**Presumed congenital infection:**<br>• Children with a positive treponemal test for syphilis in combination with one or several of the following:<br>- persistent rhinitis, condylomata lata, osteitis, periostitis, osteochondritis, ascites, cutaneous and mucous membrane lesions, hepatitis, hepatosplenomegaly, glomerulonephritis, haemolytic anaemia;<br>- radiological abnormalities of the long bones suggestive of congenital syphilis;<br>- a positive Rapid Plasma Reagin (RPR) test / Venereal Diseases Research Laboratory (VDRL) test in the cerebrospinal fluid;<br>- a fourfold increase or more of the T. pallidum Passive Particle Agglutination (TPPA) / T. pallidum Haemagglutination (TPHA) titre in the child's as opposed to the mother's serum (both obtained simultaneously at birth);<br>- a fourfold increase or more of the titre of a non-treponemal test in the child's as opposed to the mother's serum (both obtained simultaneously at birth);<br>- a fourfold increase or more of the titre of a non-treponemal test within 3 months after birth;<br>- a positive anti-treponemal IgM EIA,19S-IgM-FTA-abs test and/or IgM- immunoblot for T. pallidum in the child's serum;<br>- a mother, in whom syphilis was confirmed during pregnancy, but who was not adequately treated either before or during pregnancy.<br><br>**Carlin E, Ziza J, Keat A, Janier M.** 2014 European Guideline on the management of sexually acquired reactive arthritis. *Int J STD AIDS.* 2014;25(13):901-912. doi:10.1177/0956462414540617. |

Item 119

| | |
|---|---|
| Start | **Administer benzylpenicillin G IV, OR procaine penicillin to neonates with confirmed or presumed congenital syphilis, or born to syphilis infected mothers who have not been treated with penicillin at least four weeks prior delivery.**<br><br>Follow your institution guideline for dosage.<br><br>**Grade of recommendations: National Guidelines**<br><br>**Frieden TR, Jaffe HW, Cono J, et al.** Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2015. *MMWR Recomm Reports.* 2015;64(RR-3):1-140. doi:10.1097/00008480-200308000-00006.<br><br>**Committee on Infectious Diseases, American Academy of Pediatrics.** Redbook: Report of the Committee on Infectious Diseases. 29th Editi. *(American Academy of Pediatrics, ed.)*. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2012. |

All — Infectiology/Syphilis



Published under the copyright license "Attribution - Non-Commercial - No Derivatives 4.0".
No commercial reuse without permission. See http://emh.ch/en/services/permissions.html.

Item 120

| | |
|---|---|
| | **Administer 1 dose of benzathine penicillin G IM in neonates with normal examination, born to syphilis infected mothers who have been adequately treated during pregnancy more than 4 weeks prior to delivery.** |
| Start | Follow your institution guideline for dosage. If mother's nontreponemal serologic titer remained low and stable before and during pregnancy and at delivery (Venereal Disease Research Laboratory (VDRL) slide test <1:2; rapid plasma reagin (RPR) test <1:4), no treatment is required. If follow-up is uncertain, a single dose of benzathin penicillin G IM can be considered. |
| | **Grade of recommendations: National Guidelines**<br><br>**Frieden TR, Jaffe HW, Cono J, et al.** Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2015. *MMWR Recomm Reports.* 2015;64(RR-3):1-140. doi:10.1097/00008480-200308000-00006.<br><br>**Committee on Infectious Diseases, American Academy of Pediatrics.** Redbook: Report of the Committee on Infectious Diseases. 29th Editi. *(American Academy of Pediatrics, ed.)*. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2012. |
| All | Infectiology/Syphilis |

## Ureaplasma Urealyticum Infection

Item 121

| | |
|---|---|
| | **Reassess the use of macrolides or other antibiotics for the treatment of Ureaplasma urealyticum in neonates.** |
| Stop | Despite in vitro susceptibility of Ureaplasma spp. to erythromycin and favorable pharmacokinetic activity, trials of erythromycin therapy in ureaplasma-colonized preterm infants have failed to demonstrated efficacy to prevent BPD or to eradicate respiratory tract colonization (C). The efficacy of azithromycin and related macrolide, clarithromycin, to prevent BPD has been assessed in single center studies of at-risk preterm infants, but the safety and optimal dosing regimens for these antibiotics have not been determined in appropriate pharmacokinetic and pharmacodynamic studies. It is currently unknown whether eradicating Ureaplasma spp. from the preterm respiratory tract with appropriate antibiotic therapy will prevent ureaplasma infection-mediated lung injury (FRN). |
| | **Grade of recommendations: Review**<br><br>**Viscardi RM.** Ureaplasma species: Role in Neonatal Morbidities and Outcomes. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2014;99(1):1-14. doi:10.1136/archdischild-2012-303351. |
| All | Infectiology/Ureaplasma Urealyticum Infection<br>Macrolides |



Published under the copyright license "Attribution - Non-Commercial - No Derivatives 4.0".
No commercial reuse without permission. See http://emh.ch/en/services/permissions.html.

## Urinary Tract Infection (UTI)

| | |
|---|---|
| Definition | **Urinary tract infection is defined here as:**<br>1. Pyuria as determined with an "enhanced urinalysis" (hemocytometer counting chamber) of ≥10 WBC/µL;<br>2. A urine culture colony count of ≥10 000 CFU/mL for a single organism.<br><br>**Vesico-ureteric reflux (VUR):**<br>Grade I: urine refluxes into the ureter only;<br>Grade II: urine refluxes into the ureter and up to the kidney without dilation;<br>Grade III: urine refluxes into the ureter and kidney and causes mild dilation;<br>Grade IV: urine refluxes into ureter and kidney and causes dilation without twisting of the ureter;<br>Grade V: urine refluxes into ureter and kidney and causes significant dilation with twisting of the ureter.<br><br>**Santoro JD, Carroll VG, Steele RW.** Diagnosis and Management of Urinary Tract Infections in Neonates and Young Infants. *Clin Pediatr (Phila).* 2012;52(2):111-114. doi:10.1177/0009922812471713.<br><br>**UCSF Department of Urology.** Vesicoureteral Reflux (VUR). *Urology care foundation.* https://urology.ucsf.edu/patient-care/children/additional/vesicoureteral-reflux. Published 2016. Accessed June 30, 2016. |

Item 122

| | |
|---|---|
| Start | **Start empiric antibiotics after urine samples and cultures are collected in neonates with fever when urinary tract infection is suspected.**<br><br>Follow your institution guidelines for dosage and choice of antibiotic agents.<br><br>**Grade of recommendations: International Guidelines**<br><br>**Bradley JS, Nelson JD.** Nelson's Pediatric Antimicrobial Therapy. 19th Editi. *(American Academy of Pediatrics, ed.)*. San Diego: American Academy of Pediatrics; 2012.<br><br>**O'Donovan DJ.** Urinary tract infections in neonates. *UpToDate.com.* http://www.uptodate.com/contents/urinary-tract-infections-in-neonates#H776291741. Published 2015. Accessed June 30, 2016.<br><br>**European Association of Urology, Stein R, Dogan HS, et al.** Urinary tract infections in children: EAU/ESPU guidelines. *Eur Urol.* 2015;67:546-558. doi:10.1016/j.eururo.2014.11.007. |
| All | Infectiology/UTI |



Published under the copyright license "Attribution - Non-Commercial - No Derivatives 4.0".
No commercial reuse without permission. See http://emh.ch/en/services/permissions.html.

Item 123

| | |
|---|---|
| | **Consider antibiotic prophylaxis after an urinary tract infection (UTI) only in neonates with grade IV-V vesico-ureteric reflux.** |
| | Antibiotic prophylaxis in order to avoid recurrent UTI is no longer routinely recommended after a UTI but may still be considered when a child is known to have a grade IV or V VUR, or a significant uro- logical anomaly. Grade IV-V are defined as urine refluxes into ureter and kidney and causes dilatation with or without twisting of the ureter. |
| Start / stop | **Grade of recommendations: International Guidelines** |
| | **Canadian Paediatric Society, Robinson JL, Finlay JC, Lang ME, Bortolussi R.** Prophylactic antibiotics for children with recurrent urinary tract infections. *Paediatr Child Heal.* 2015;20(1):45-47. doi:10.1093/jac/25.4.505. |
| | **European Association of Urology, Stein R, Dogan HS, et al.** Urinary tract infections in children: EAU/ESPU guidelines. *Eur Urol.* 2015;67:546-558. doi:10.1016/j.eururo.2014.11.007. |
| | **Bradley JS, Nelson JD.** Nelson's Pediatric Antimicrobial Therapy. 19th Editi. *(American Academy of Pediatrics, ed.)*. San Diego: American Academy of Pediatrics; 2012. |
| All | Infectiology/UTI<br>Antibiotics |



Published under the copyright license "Attribution - Non-Commercial - No Derivatives 4.0".
No commercial reuse without permission. See http://emh.ch/en/services/permissions.html.

## Pertussis

| | |
|---|---|
| Definition | **Suspicion of Pertussis infection:**<br>Pertussis should be suspected (regardless of vaccination status or wheezing) in the following patients (see 'Clinical suspicion' above):<br>•Infants <4 months with a cough illness, usually without significant fever, who have:<br>-Cough that is not improving (of any duration); the cough may or may not be paroxysmal (movie 1)<br>-Rhinorrhea in which the nasal discharge remains watery<br>-Apnea, seizures, cyanosis, vomiting, or poor weight gain<br>-Leukocytosis with lymphocytosis (WBC count ≥20,000 cells/microL with ≥50 percent lymphocytes)<br>-Pneumonia<br><br>**Yeh S, Mink CM.** Bordetella pertussis infection in infants and children: Clinical features and diagnosis. *UpToDate.com.* http://www.uptodate.com/contents/bordetella-pertussis-infection-in-infants-and-children-clinical-features-and-diagnosis?source=see_link. Published 2016. Accessed August 30, 2016. |

Item 124

| | |
|---|---|
| Start | **Start azithromycin oral daily for 5 days in neonates with suspected or confirmed pertussis infection, or in those in close contact with confirmed and contagious cases of pertussis.**<br><br>Follow your institution guideline for dosage. A person is contagious when < 21 days of cough and < 5 days effective antibiotics. Neonates on macrolide should be monitored for infantile hypertrophic pyloric stenosis (IHPS).<br><br>**Grade of recommendations: National Guidelines**<br><br>**The Royal Children's Hospital Melbourne.** Whooping Cough ( Pertussis ). The *Royal Children's Hospital Melbourne*. http://www.rch.org.au/clinicalguide/guideline_index/Whooping_Cough_Pertussis/. Published 2016. Accessed June 30, 2016.<br><br>**Committee on Infectious Diseases, American Academy of Pediatrics.** Redbook: Report of the Committee on Infectious Diseases. 29th Editi. *(American Academy of Pediatrics, ed.)*. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2012.<br><br>**Amirthalingam G, Pertussis Guidelines Group.** HPA guidelines for the public health management of pertussis. *Heal Prot Agency*. 2012;(October):1-45. http://www.hpa.org.uk/webc/HPAwebFile/HPAweb_C/1287142671506. |

| | |
|---|---|
| All | Infectiology/Pertussis |



Published under the copyright license "Attribution - Non-Commercial - No Derivatives 4.0".
No commercial reuse without permission. See http://emh.ch/en/services/permissions.html.

## Tuberculosis

Item 125

**Start isoniazid prophylaxis orally in neonates born to mothers with tuberculosis (TB), or those in close contact with people with smear-positive pulmonary or laryngeal TB who have not had at least 2 weeks of anti-tuberculosis treatment.**

Start

Prophylaxis for babies born to mothers with active TB is 9 months, and 2-3 months in those born to mothers with inactive TB, if the infant remains asymptomatic. Infants exposed postnatally should be treated 2-3 months after last exposure, if the infant remains asymptomatic. Follow your institution guideline for dosage.

**Grade of recommendations: National Guidelines**

**Centre for Communicable Diseases and Infection Control.** Pediatric Tuberculosis. In: Public Health Agency of Canada, ed. *Canadian Tuberculosis Standards.* 7th Editio. Public Health Agency of Canada; 2007. http://www.lung.ca/cts-sct/pdf/tbstand07_e.pdf.

**National Institute For Health and Care Excellence.** Tuberculosis. *NICE Clin Guidel.* 2016;33. nice.org.uk/guidance/ng33.

**Bradley JS, Nelson JD.** Nelson's Pediatric Antimicrobial Therapy. 19th Editi. *(American Academy of Pediatrics, ed.)*. San Diego: American Academy of Pediatrics; 2012.

All — Infectiology/Tuberculosis OR Prevention/Tuberculosis

Item 126

**Start anti-tuberculosis treatment in neonates with congenital tuberculosis or postnatal tuberculosis primary pulmonary disease.**

Start

Follow your institution guideline for dosage.

**Grade of recommendations: Textbook**

**Bradley JS, Nelson JD.** Nelson's Pediatric Antimicrobial Therapy. 19th Editi. *(American Academy of Pediatrics, ed.)*. San Diego: American Academy of Pediatrics; 2012.

**Mittal H, Das S, Faridi MMA.** Management of newborn infant born to mother suffering from tuberculosis: Current recommendations & gaps in knowledge. *Indian J Med Res.* 2014;140:32-39.

All — Infectiology/Tuberculosis



Published under the copyright license "Attribution - Non-Commercial - No Derivatives 4.0".
No commercial reuse without permission. See http://emh.ch/en/services/permissions.html.

| | |
|---|---|
| Definition | **Metabolic Bone Disorder**<br>Decreased bone mineral content relative to the expected level of mineralization for a fetus or infant of comparable size or gestational age seen in conjunction with biochemical and/or radiographic changes.<br>**Rustico SE, Calabria AC, Garber SJ.** Metabolic bone disease of prematurity. *J Clin Transl Endocrinol.* 2014;1:85-91. doi:10.1016/j.jcte.2014.06.004. |

| | |
|---|---|
| Definition | **Risk factors for Metabolic Bone Disorder**<br>- <32 weeks' gestation or <1500 g birth-weight<br>- Male gender<br>- Inadequate nutrition<br>- Suboptimal intake<br>- Enteral feeds with low mineral content/bioavailability (unfortified expressed breast milk, term formula given to a preterm infant)<br>- Phosphorus deficiency (primary nutritional reason)<br>- Vitamin D deficiency<br>- Prolonged total parenteral nutrition<br>- Chronic use of drugs that increase mineral excretion (diuretics, dexamethasone, sodium bicarbonate)<br>- Lack of mechanical stimulation e.g. sedation/paralysis<br>- Bronchopulmonary dysplasia<br>- Cholestatic jaundice<br>- Short gut syndrome (malabsorption of vitamin D and Ca)<br>**The Bedside Clinical Guidelines Partnership, Staffordshire Shropshire & Black Country Newborn and Maternity Network, Southern West Midlands Maternity and Newborn Network.** Neonatal Guidelines 2015-17. *NHS network.* https://www.networks.nhs.uk/nhs-networks/staffordshire-shropshire-and-black-country-newborn/neonatal-guidelines. Published 2015. Accessed January 1, 2016. |



Published under the copyright license "Attribution - Non-Commercial - No Derivatives 4.0".
No commercial reuse without permission. See http://emh.ch/en/services/permissions.html.

Item 127

| | |
|---|---|
| | **Administer calcium, phosphate and vitamin D in preterm infants <32 weeks of gestational age or <1500g or infants at risk of metabolic bone disorders.** |
| Start | When receiving enteral feed, neonates should be given a fortifier (in breastfed infants) or preterm formula with calcium (3.5-5.5 mmol/kg/day) and phosphate (2.5-4.5 mmol/kg/day).<br>If parenteral nutrition is needed, use parenteral nutrition with optimised calcium and phosphate content (Ca 1.8 mmol/kg/day and PO4 1.4 mmol/kg/day) and vitamin D 160-400 IU/kg/day. Maximal mineral accretion rates have been reported with Ca/PO4 (mol/mol) ratio 1.3.<br>In neonates with biochemical features found in metabolic bone disease, aim for the upper end of the recommended range of calcium and phosphate intake to prevent fractures. |
| | **Grade of recommendations: Review** |
| | **Royal Prince Alfred Hospital Care Newborn.** Metabolic bone disease. *Sydney Local Health District - New South Wales government.* http://www.slhd.nsw.gov.au/rpa/neonatal\content/pdf/guidelines/metabolicBD.pdf. Published 2016. Accessed June 24, 2016.<br>**Rustico SE, Calabria AC, Garber SJ.** Metabolic bone disease of prematurity. *J Clin Transl Endocrinol.* 2014;1:85-91. doi:10.1016/j.jcte.2014.06.004.<br>**Pereira-da-Silva L, Costa A, Pereira L, et al.** Early high calcium and phosphorus intake by parenteral nutrition prevents short-term bone strength decline in preterm infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2011;52(2):203-209. doi:10.1097/MPG.0b013e3181f8b295. |
| All | Prevention/Prevention of MBD OR Endocrinology/MBD |



Published under the copyright license "Attribution - Non-Commercial - No Derivatives 4.0".
No commercial reuse without permission. See http://emh.ch/en/services/permissions.html.

Item 128

| | |
|---|---|
| | **Administer the maximal recommended doses of calcium, phosphate and vitamin D to prevent fractures in neonates with biochemical features of metabolic bone disease.** |
| Start | Recommended range are:<br>When receiving enteral feed, neonate should be given fortifier (for breastfed infant) or preterm formula with calcium (3.5-5.5 mmol/kg/day) and phosphate (2.5-4.5 mmol/kg/day). Do not give Ca and PO4 at the same time because they may precipitate; so give at alternate feeds.<br>If parenteral nutrition is needed, use parenteral nutrition with optimised calcium and phosphate content (Ca 1.8 mmol/kg/day and PO4 1.4 mmol/kg/day) and vitamin D 160-400 IU/kg/day. Maximal mineral accretion rates have been reported with Ca/PO4 (mol/mol) ratio 1.3. |
| | **Grade of recommendations: Institutional Guidelines**<br><br>**Royal Prince Alfred Hospital Care Newborn.** Metabolic bone disease. *Sydney Local Health District - New South Wales government.* http://www.slhd.nsw.gov.au/rpa/neonatal\content/pdf/guidelines/metabolicBD.pdf. Published 2016. Accessed June 24, 2016.<br><br>**Rustico SE, Calabria AC, Garber SJ.** Metabolic bone disease of prematurity. *J Clin Transl Endocrinol.* 2014;1:85-91. doi:10.1016/j.jcte.2014.06.004.<br><br>**Pereira-da-Silva L, Costa A, Pereira L, et al.** Early high calcium and phosphorus intake by parenteral nutrition prevents short-term bone strength decline in preterm infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2011;52(2):203-209. doi:10.1097/MPG.0b013e3181f8b295. |
| All | Endocrinology/MBD |

Item 129

| | |
|---|---|
| | **Stop steroids and furosemide as soon as possible in neonates at risk of metabolic bone disorder.** |
| Stop | In the primary prevention and treatment strategy for MBD, limiting the prolonged exposure to commonly prescribed medications that further reduce mineral stores (e.g. loop diuretics and methylxanthines) or increase bone resorption (e.g. glucocorticoids) is equally important to optimizing nutrition. |
| | **Grade of recommendations: National Guidelines**<br><br>**Rustico SE, Calabria AC, Garber SJ.** Metabolic bone disease of prematurity. *J Clin Transl Endocrinol.* 2014;1:85-91. doi:10.1016/j.jcte.2014.06.004.<br><br>**Abrams SA, Committee on Nutrition, American Academy of Pediatrics.** Calcium and Vitamin D Requirements of Enterally Fed Preterm Infants. *Pediatrics.* 2013;131(5):e1676-83. doi:10.1542/peds.2013-0420. |
| All | Prevention/Prevention of MBD OR Endocrinology/MBD |



Published under the copyright license "Attribution - Non-Commercial - No Derivatives 4.0".
No commercial reuse without permission. See http://emh.ch/en/services/permissions.html.

| Thyroid Disorders (OR Hypothyroidism) | |
|---|---|
| Item 130 | |
| Start | **Start levothyroxine (L-T4) immediately in neonates with thyroid function test (TFT) that results in either a free T4 (FT4) concentration below norms for age or a venous TSH concentration > 20 mIU/L.**<br><br>TFT is normaly performed when capillary TSH concentration from blood obtained on neonatal screening was elevated; therefore this recommendation assumes a high capillary TSH value. Imaging should never be allowed to delay the initiation of treatment. Recommended treatment is levothyroxine (L-T4), given at an initial oral dose of 10 –15 µg/kg/day. Infants with very low total T4 or free T4 should be treated with the highest initial dose. Any change in source of the L-T4 (brand) or in formulation (liquid vs tablets) requires retitration of the dose. If intravenous treatment is necessary the dose should be no more than 80% of the oral dose. The dose should then be adjusted according to TSH and FT4 levels.<br><br>**Grade of recommendations: International Guidelines**<br><br>**Léger J, Olivieri A, Donaldson M, et al.** European Society for Paediatric Endocrinology Consensus Guidelines on Screening, Diagnosis, and Management of Congenital Hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(2):363–384. doi:10.1159/000358198.<br><br>**Rose SR, Brown RS, American Academy of Pediatrics, American Thyroid Association, Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society.** Update of Newborn Screening and Therapy for Congenital Hypothyroidism. *Pediatrics.* 2006;117(6):2290-2303. doi:10.1542/peds.2006-0915. |
| All | Endocrinology/Congenital hypothyroidism OR Endocrinology/Thyroid disorders |



Published under the copyright license "Attribution - Non-Commercial - No Derivatives 4.0".
No commercial reuse without permission. See http://emh.ch/en/services/permissions.html.

## Hyperglycemia

| | |
|---|---|
| Definition | **Hyperglycemia**<br>There is no established definition of hyperglycemia. However, start management if:<br>- two blood sugars are ≥14 on 2 occasions measured at least 2 hr apart<br>or<br>- blood sugars are ≥12 on 2 occasions measured at least 2 hr apart with evidence of significant glycosuria (positive on the urine dipstick).<br><br>The Bedside Clinical Guidelines Partnership, Staffordshire Shropshire & Black Country Newborn and Maternity Network, & Southern West Midlands Maternity and Newborn Network. (2015). Neonatal Guidelines 2015-17. Retrieved January 1, 2016, from https://www.networks.nhs.uk/nhs-networks/staffordshire-shropshire-and-black-country-newborn/neonatal-guidelines |

Item 131

| | |
|---|---|
| | **Decrease glucose intake if necessary and decrease or stop drugs that worsen hyperglycemia, in neonates with hyperglycemia.** |
| | If glucose delivery rate >10 mg/kg/min, decrease glucose in increments to 6–10 mg/kg/min. If on TPN, 8–10 mg/kg/min is acceptable. Medications that can worsen hyperglycemia include corticosteroids and phenytoin. |
| Stop | **Grade of recommendations: Textbook**<br><br>**Stark AR, Simmons R.** Neonatal hyperglycemia. *UpToDate.com.* http://www.uptodate.com/contents/neonatal-hyperglycemia? Published 2015. Accessed July 5, 2016.<br><br>**The Bedside Clinical Guidelines Partnership, Staffordshire Shropshire & Black Country Newborn and Maternity Network, Southern West Midlands Maternity and Newborn Network.** Neonatal Guidelines 2015-17. *NHS network.* https://www.networks.nhs.uk/nhs-networks/staffordshire-shropshire-and-black-country-newborn/neonatal-guidelines. Published 2015. Accessed January 1, 2016. |
| All | Endocrinology/Hyperglycemia |



Published under the copyright license "Attribution - Non-Commercial - No Derivatives 4.0".
No commercial reuse without permission. See http://emh.ch/en/services/permissions.html.

Item 132

**Start insulin only in patients with persistent hyperglycemia when other methods of glucose control have failed.**

Other methods of glucose control include decrease of glucose infusion rates, stop of medications predisposing patients to hyperglycemia, and correction of underlying causes of hyperglycemia (i.e., sepsis). Starting dose of insulin is usually 0.05 units/kg/hr, then adjusted according to requirements. Do not include insulin in the total daily fluid intake - it should be titrated on top of the prescribed fluid intake. Monitor the blood glucose concentration, initially once every 2 hours, and once stable at least once every 8 hours. Aim for a blood glucose concentration between 6 and 10 mmol/L.
To prevent hypoglycaemia in neonate on insulin:
- 6-8 mmol/L and stable -> maintain insulin infusion
- 6-8 mmol/L with a moderate decrease: reduce insulin infusion rate to 50% of present rate
- <6 mmol/L or 6-8 mmol/L with a rapid decrease: stop infusion

Start / stop

**Grade of recommendations: National Guidelines**


**The Bedside Clinical Guidelines Partnership, Staffordshire Shropshire & Black Country Newborn and Maternity Network, Southern West Midlands Maternity and Newborn Network.** Neonatal Guidelines 2015-17. *NHS network.* https://www.networks.nhs.uk/nhs-networks/staffordshire-shropshire-and-black-country-newborn/neonatal-guidelines. Published 2015. Accessed January 1, 2016.

**Stark AR, Simmons R.** Neonatal hyperglycemia. *UpToDate.com.* http://www.uptodate.com/contents/neonatal-hyperglycemia? Published 2015. Accessed July 5, 2016.

**Fallon EM, Nehra D, Potemkin AK, et al.** A.S.P.E.N. Clinical Guidelines: Hyperglycemia and Hypoglycemia in the Neonate Receiving Parenteral Nutrition. *J Parenter Enter Nutr.* 2012;36(1):81-95. doi:10.1177/0148607111418980.

**Alsweiler J.** Hyperglycaemia Causes of Hyperglycaemia Complications of Hyperglycaemia Management of Hyperglycaemia Management of Insulin Infusion. *Newborn Services Clinical Guideline - Auckland District Health Board.* http://www.adhb.govt.nz/newborn/Guidelines/Nutrition/Hyperglycaemia.htm. Published 2013. Accessed July 4, 2016.


All

Endocrinology/Hyperglycemia




Published under the copyright license "Attribution - Non-Commercial - No Derivatives 4.0".
No commercial reuse without permission. See http://emh.ch/en/services/permissions.html.

Item 133

| | |
|---|---|
| Stop | **Do not provide high glucose infusion rates to prevent hypoglycemia in neonates receiving parenteral nutrition.**<br><br>Excess glucose delivery should be avoided to maintain optimal blood glucose concentrations in neonates receiving parenteral nutrition as this may lead to hyperglycemia.<br><br>**Grade of recommendations: National Guidelines**<br><br>**Fallon EM, Nehra D, Potemkin AK, et al.** A.S.P.E.N. Clinical Guidelines: Hyperglycemia and Hypoglycemia in the Neonate Receiving Parenteral Nutrition. *J Parenter Enter Nutr.* 2012;36(1):81-95. doi:10.1177/0148607111418980. |
| All | Prevention/Prevention of hyperglycemia OR Endocrinology/Hyperglycemia<br>Total Parenteral Nutrition (TPN) |

Item 134

| | |
|---|---|
| Stop | **Do not use early insulin therapy in neonates at risk of hyperglycemia.**<br><br>The use of early insulin therapy to prevent hyperglycemia is not recommended. There has been substantial research regarding the use of early, continuous insulin infusion to prevent hyperglycemia in the neonate. While a number of small studies suggest a benefit, other larger studies have raised significant concerns regarding this practice. Specifically, a large RCT was terminated early due to increased incidence of hypoglycemia and mortality in the early continuous insulin infusion group. A recent Cochrane review also determined that there is insufficient evidence to recommend early, continuous insulin infusion.<br><br>**Grade of recommendations: A**<br><br>**Fallon EM, Nehra D, Potemkin AK, et al.** A.S.P.E.N. Clinical Guidelines: Hyperglycemia and Hypoglycemia in the Neonate Receiving Parenteral Nutrition. *J Parenter Enter Nutr.* 2012;36(1):81-95. doi:10.1177/0148607111418980. |
| All | Prevention/Prevention of hyperglycemia OR Endocrinology/Hyperglycemia OR Prevention/Prevention of hypoglycemia OR Endocrinology/Hypoglycemia<br>Insulin |



Published under the copyright license "Attribution - Non-Commercial - No Derivatives 4.0".
No commercial reuse without permission. See http://emh.ch/en/services/permissions.html.

## Hypoglycemia

| | |
|---|---|
| Definition | **Symptoms of hypoglycemia in newborns include:** Irritability, tremors, jitteriness, exaggerated Moro reflex, high-pitched cry, seizures, lethargy, floppiness, cyanosis, apnea, poor feeding.<br>**Neonates at increased risk of hypoglycemia:**<br>1. Symptoms of hypoglycemia<br>2. Large for gestational age (even without maternal diabetes)<br>3. Perinatal stress<br>a. Birth asphyxia/ischemia; cesarean delivery for fetal distress<br>b. Maternal preeclampsia/eclampsia or hypertension<br>c. Intrauterine growth restriction (small for gestational age)<br>d. Meconium aspiration syndrome, erythroblastosis fetalis, polycythemia, hypothermia<br>4. Premature or postmature delivery<br>5. Infant of diabetic mother<br>6. Family history of a genetic form of hypoglycemia<br>7. Congenital syndromes (eg, Beckwith-Wiedemann), abnormal physical features (eg, midline facial malformations, microphallus)<br><br>**Persistent hypoglycemia**<br>Hypoglycemia that persists or occurs for the first time beyond the first 3 days of life. |

**Adamkin DH.** Postnatal Glucose Homeostasis in Late-Preterm and Term Infants Clinical Report—Postnatal Glucose Homeostasis in Late-Preterm and Term Infants. *Pediatrics.* 2013;127(3):575-579. doi:10.1542/peds.2010-3851.

**Thornton PS, Stanley CA, De Leon DD, et al.** Recommendations from the Pediatric Endocrine Society for Evaluation and Management of Persistent Hypoglycemia in Neonates, Infants, and Children. *J Pediatr.* 2015;167(2):238-245. doi:10.1016/j.jpeds.2015.03.057.



Published under the copyright license "Attribution - Non-Commercial - No Derivatives 4.0".
No commercial reuse without permission. See http://emh.ch/en/services/permissions.html.

Item
135

**Start IV glucose infusion in asymptomatic neonates with serum glucose level of <2.6 mmol/L if increased enteral caloric intake is not effective.**

Start with an initial glucose infusion regime of 5.5 mg/kg/min. Infants with very low glucose levels, particularly those with levels less than 1.8 mmol/L, should be managed with some expedience, confirming response to intervention in a timely fashion (a response to intravenous interventions should occur within 30 min). Breastfeeding may be continued without risk of overhydration because the volume of colostrum is small. Blood glucose levels should be checked frequently until interventions result in stable glucose levels of 2.6 mmol/L or higher. In neonates with persistent hypoglycemia, consider investigation, consultation and pharmacological intervention if target blood glucose levels are not achieved by intravenous glucose.

Start

**Grade of recommendations: Institutional Guidelines**

**Canadian Paediatric Society Fetus and Newborn Committee, Aziz K, Dancey P.** Screening guidelines for newborns at risk for low blood glucose. *Paediatr Child Heal.* 2004;(March 2004, reaffirmed in 2016):1-7.

**Queensland Clinical Guidelines Queensland Health.** Maternity and Neonatal Clinical Guideline Induction of labour. *Queensl Gov Dep Heal.* 2015;(April). www.health.qld.gov.au/qcg.

**Weston P, Harris D, Battin M, Brown J, Hegarty J, Harding J.** Oral dextrose gel for the prevention of hypoglycaemia in newborn infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;(5). doi:10.1002/14651858.CD011027.pub2.

**Thornton PS, Stanley CA, De Leon DD, et al.** Recommendations from the Pediatric Endocrine Society for Evaluation and Management of Persistent Hypoglycemia in Neonates, Infants, and Children. *J Pediatr.* 2015;167(2):238-245. doi:10.1016/j.jpeds.2015.03.057.

All

Endocrinology/Hypoglycemia



Published under the copyright license "Attribution - Non-Commercial - No Derivatives 4.0".
No commercial reuse without permission. See http://emh.ch/en/services/permissions.html.

Item
136

**Start IV glucose infusion immediately in symptomatic neonates with glucose levels <2.6 mmol/L.**

Because severe, prolonged, symptomatic hypoglycemia may result in neuronal injury, prompt intervention is necessary for infants who manifest clinical signs and symptoms. At-risk infants with glucose levels less than 1.8 mmol/L on one occasion (assuming one effective feed), or repeatedly less than 2.6 mmol/L, require intervention (C). There should be concurrent investigation and management of the underlying cause. Breastfeeding may be continued without risk of overhydration because the volume of colostrum is small. Blood glucose levels should be checked frequently until interventions result in stable glucose levels of 2.6 mmol/L or higher. In neonates with persistent hypoglycemia, consider investigation, consultation and pharmacological intervention if target blood glucose levels are not achieved by intravenous glucose.

Start

**Grade of recommendations: National Guidelines**

**Canadian Paediatric Society Fetus and Newborn Committee, Aziz K, Dancey P.** Screening guidelines for newborns at risk for low blood glucose. *Paediatr Child Heal.* 2004;(March 2004, reaffirmed in 2016):1-7.

**Adamkin DH, American Academy of Pediatrics Committee on Fetus and Newborn.** Postnatal Glucose Homeostasis in Late-Preterm and Term Infants Clinical Report—Postnatal Glucose Homeostasis in Late-Preterm and Term Infants. *Pediatrics.* 2013;127(3):575-579. doi:10.1542/peds.2010-3851.

**Thornton PS, Stanley CA, De Leon DD, et al.** Recommendations from the Pediatric Endocrine Society for Evaluation and Management of Persistent Hypoglycemia in Neonates, Infants, and Children. *J Pediatr.* 2015;167(2):238-245. doi:10.1016/j.jpeds.2015.03.057.

All

Endocrinology/Hypoglycemia



Published under the copyright license "Attribution - Non-Commercial - No Derivatives 4.0".
No commercial reuse without permission. See http://emh.ch/en/services/permissions.html.

## 11. PHARMACOLOGY

### Drug & Breast-Feeding

| Item 137 | |
|---|---|
| | **Check the possible milk transfer of drugs taken by mothers to breastfed neonates, and monitor for potential adverse drug effects.** |
| Other | Different references can be consulted or refere to a specialist (clinical pharmacist or pharmacologist). For exemple, several reported cases of codeine toxicity, in breastfed neonates (including death) have been published. Keep in mind that drugs given to the breastfeeding mother can also interact with the treatment of the neonate. Here are exemples of common sources of information about drugs and lactation:<br>- **Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ.** Drugs in Pregnancy and Lactation: A Reference Guide to Fetal and Neonatal Risk. 9th Editio. *(Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins, ed.).* California; 2012.<br>- **Swiss teratogen information service**: http://www.swisstis.ch/<br>- **Centre de référence sur les agents tératogènes** (in french): www.lecrat.org |
| | **Grade of recommendations: -** |
| All | Pharmacology/Drug & Breast-Feeding<br>All |



Published under the copyright license "Attribution - Non-Commercial - No Derivatives 4.0".
No commercial reuse without permission. See http://emh.ch/en/services/permissions.html.

## Drug-drug Interactions

Item 138

**Check changes in drug effect when initiating strong inhibitors or inducers of the cytochrome P450 and/or P-glycoprotein.**

Other

Although difficult to predict, modification of plasma concentration may occur when initiating strong inhibitors or inducers of the cytochrome P450 and/or P-glycoprotein.
Exemples of strong inhibitors and inducers used in neonates are:
**Inhibitors:** erythromycine, fluconazole.
**Inducers:** phenobarbital, phenytoin, rifampicin.
Keep in mind that drugs given to the breastfeeding mother can also interact with the treatment of the neonate, if transfer to milk occurs.
Here are exemples of common sources of information about drug interactions:
- Lexicomp's Lexi-Interact: http://www.uptodate.com/crlsql/interact/frameset.jsp
- HUG pocket's card, Drug interaction, cytochrome and P-glycoprotein (validated for adult patient): http://www.hug-ge.ch/sites/interhug/files/structures/pharmacologie_et_toxicologie_cliniques/documents/interactions_medicamenteuses_et_cyp450.pdf
- Theriaque: http://www.theriaque.org/

**Grade of recommendations: D**

**de Wildt SN, Tibboel D, Leeder JS.** Drug metabolism for the paediatrician. *Arch Dis Child.* 2014;99(12):1137-1142. doi:10.1136/archdischild-2013-305212.

**Tayman C, Rayyan M, Allegaert K.** Neonatal pharmacology: extensive interindividual variability despite limited size. *J Pediatr Pharmacol Ther.* 2011;16(3):170-184. doi:10.5863/1551-6776-16.3.170.

**Centre d'information thérapeutique et de pharmacovigilance.** Interactions Medicamenteuses, Cytochromes P450 et p-Glycoproteine (pgp). *Hôpitaux Universitaires de Genève.* http://www.hug-ge.ch/sites/interhug/files/structures/pharmacologie_et_toxicologie_cliniques/documents/interactions_medicamenteuses_et_cyp450.pdf. Published 2016. Accessed September 16, 2016.

All

Pharmacology/Drug-drug Interactions

Erythromycine, fluconazole, phenobarbital, phenytoin, rifampicin.



Published under the copyright license "Attribution - Non-Commercial - No Derivatives 4.0".
No commercial reuse without permission. See http://emh.ch/en/services/permissions.html.

## Various

Item 139

**Do not use ceftriaxone in neonates who are being, or who have recently been given any IV fluids that contain calcium (such as TPN or Ringer Lactate)**

Precipitation may occur even when the two products are administered in different tubes and could be potentially lethal. Ceftriaxone can also induce kernicterus in the neonate by displacing bilirubin from plasmatic proteins, and its use should be avoided when possible.

Stop

**Grade of recommendations: Manufacturer**

**Bradley JS, Wassel RT, Lee L, Nambiar S.** Intravenous ceftriaxone and calcium in the neonate: assessing the risk for cardiopulmonary adverse events. *Pediatrics.* 2009;123(4):e609-13. doi:10.1542/peds.2008-3080.

**Ainsworth SBA.** Neonatal Formulary. 7th ed. *(John Wiley & Sons, ed.).* Chichester, UK; 2015.

**Choonara I, Sammons H.** Paediatric clinical pharmacology in the UK. *Arch Dis Child.* 2014;99(12):1143-1146. doi:10.1136/archdischild-2014-306853.

**Roche Laboratories Inc.** Product Information: Rocephin IV, IM injection, powder for solution. *Swissmedicinfo.ch.* Swissmedic.ch. Published 2010. Accessed July 25, 2016.

All

Pharmacology/Various

Calcium, ceftriaxone



Published under the copyright license "Attribution - Non-Commercial - No Derivatives 4.0".
No commercial reuse without permission. See http://emh.ch/en/services/permissions.html.

Item 140

| | |
|---|---|
| | **Do not use trimethoprime - sulfamethoxazole in neonates.** |
| | Trimethoprime-sulfamethoxazole is contra-indicated in neonates. Sulphonamides can induce kernicterus in the neonate by displacing bilirubin from plasmatic proteins. |
| Stop | **Grade of recommendations: National Guidelines**<br><br>**Committee on Infectious Diseases, American Academy of Pediatrics.** Redbook: Report of the Committee on Infectious Diseases. 29th Editi. *(American Academy of Pediatrics, ed.)*. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2012.<br><br>**Choonara I, Sammons H.** Paediatric clinical pharmacology in the UK. *Arch Dis Child.* 2014;99(12):1143-1146. doi:10.1136/archdischild-2014-306853. |
| All | Pharmacology/Various<br>Trimethoprime - sulfamethoxazole, Co-trimoxazole |



Published under the copyright license "Attribution - Non-Commercial - No Derivatives 4.0".
No commercial reuse without permission. See http://emh.ch/en/services/permissions.html.

Item
141

**Check excipients contained in prescribed drug formulations administered orally or parenterally since they can be harmful and responsible for adverse events in neonates, due to immature metabolism.**

Benzyl alcohol must not be given to premature babies or neonates due to risks of serious adverse effects (gasping syndrome and deaths have been reported).
Propylenglycol must not be administrated to neonates at a dose higher than 1 mg/kg/day because it could lead to metabolic acidosis.
Excipients identified as known to be harmful to neonates should be avoided as much as possible. The sum of methyl-, ethyl- and propylparaben should not be >10mg/kg/day in oral drugs and propylparaben oral daily intake should not be >2mg/kg/day.
Other excipients known to be harmful in neonates are: polysorbate 80, sodium benzoate, benzalkonium chloride, saccharin sodium, sorbitol and ethanol. High dose and long term use should be avoided when possible.

Stop

**Grade of recommendations: D**


**European Commission.** Guidelines Medicinal products for human use Safety , environment and information. Excipients in the label and package leaflet of medicinal products for human use. *Pharm Regul Framew Mark Auth.* 2003. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003412.pdf.

**Lass J, Naelapää K, Shah U, et al.** Hospitalised neonates in Estonia commonly receive potentially harmful excipients. *BMC Pediatr.* 2012;12:136. doi:10.1186/1471-2431-12-136.

**Shehab N, Lewis CL, Streetman DD, Donn SM.** Exposure to the pharmaceutical excipients benzyl alcohol and propylene glycol among critically ill neonates. *Pediatr Crit Care Med.* 2009;10(2):256-259. doi:10.1097/PCC.0b013e31819a383c.

**Souza A, Santos D, Fonseca S, et al.** Toxic excipients in medications for neonates in Brazil. *Eur J Pediatr.* 2014;173(7):935-945. doi:10.1007/s00431-014-2272-z.

**Nellis G, Metsvaht T, Varendi H, et al.** Potentially harmful excipients in neonatal medicines: a pan-European observational study. *Arch Dis Child.* 2015;100(7):694-699. doi:10.1136/archdischild-2014-307793.

**Committee for Human Medicinal Products (CHMP).** Background review for the excipient propylene glycol. *Eur Med Agency.* 2014;44(EMA/CHMP/334655/2013):1-96.

**Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP).** Reflection paper on the use of methyl- and propylparaben as excipients in human medicinal products for oral use. *Eur Med Agency.* 2015;44(EMA/CHMP/SWP/272921/2012):1-3. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/05/WC500143139.pdf.

**Kozarewicz P, European Medicines Agency (EMA).** Preservatives: Are they safe? *Eur Med Agency.* 2010;(May).

**European Food Safety Authority (EFSA).** Opinion of the Scientific Panel on Food Additives, Flavourings, Processing Aids and Materials in Contact with Food on a Request from the Commission related to para hydroxybenzoates (E 214-219). *EFSA J.* 2006;965(October 2000):1-7. doi:10.2903/j.efsa.2007.428.


All

Pharmacology/Various

All




Published under the copyright license "Attribution - Non-Commercial - No Derivatives 4.0".
No commercial reuse without permission. See http://emh.ch/en/services/permissions.html.

## Appendix 6: age/weight restrictions for NeoCheck items

**TABLE A6-3** Distribution of age/weight restrictions among NeoCheck items

| Age/weight restriction | Number of statements (%) |
|---|---|
| None | 111 (79) |
| GA < 37 weeks | 18 (13) |
| GA ≥ 37 weeks | 2 (1) |
| GA < 34 weeks or BW < 2500 g | 1 (1) |
| GA < 32 weeks and/or BW < 1500 g | 4 (3) |
| GA < 28 weeks or BW < 1000 g | 1 (1) |
| GA ≥ 28 weeks or BW ≥ 1000 g | 2 (1) |
| GA < 26 weeks | 3 (1) |
| GA ≥ 26 weeks | 4 (1) |

GA, gestational age; BW, body weight.



Published under the copyright license "Attribution - Non-Commercial - No Derivatives 4.0".
No commercial reuse without permission. See http://emh.ch/en/services/permissions.html.

## 3.2 Using the NeoCheck tool to evaluate drug therapy practices in a neonatal intensive care unit: a prospective care-quality improvement study

# Using the NeoCheck tool to evaluate drug therapy practices in a neonatal intensive care unit: a prospective care-quality improvement study

Thomas Rudolf von Rohr[1,2,*], Pascal Bonnabry[1,2], Riccardo E Pfister[3], Caroline Fonzo-Christe[1]

[1] Pharmacy, Geneva University Hospitals, Geneva, Switzerland

[2] Institute of Pharmaceutical Sciences of Western Switzerland, School of Pharmaceutical Sciences, University of Geneva, Geneva, Switzerland

[3] Neonatology and Pediatric Intensive Care Unit, Geneva University Hospitals, Geneva, Switzerland

**Geneva University Hospitals, Geneva, Switzerland.**

**ADDRESS FOR CORRESPONDENCE**
Thomas Rudolf von Rohr
ORCID: 0000-0003-1094-0023
Pharmacy
Geneva University Hospitals
Rue Gabrielle-Perret-Gentil 4
1205 Geneva, Switzerland.
Email Thomas.RudolfvonRohr@hcuge.ch.

**ABSTRACT**

Using the NeoCheck tool to evaluate drug therapy practices in a neonatal intensive care unit: a prospective observational study

**Background**

Neonatal drug therapy is complex. Evaluating practice is essential for high-quality care and preventing potentially inappropriate medication (PIM) in neonatal intensive care units (NICUs). NeoCheck is a prescription-screening tool validated by experts and developed to optimize pharmacotherapy for hospitalized neonates.

**Aim**

Assess NeoCheck's effectiveness to evaluate and optimize drug therapy practices.

**Method**

Twice-weekly throughout this 12-week prospective study, a pharmacist used NeoCheck to review prescriptions of all neonates hospitalized in our NICU. Each prescription was compared with applicable NeoCheck recommendations; deviations from those recommendations (PIMs) were documented. Care-quality improvement initiatives to improve practices associated with those deviations were investigated.

**Results**

The study included 95 neonates with mean (SD) gestational age of 32.6 (4.9) weeks. A total of 4202 recommendations were applicable to patients, with overall adherence rate of 86.3% (n=3628). Of 134 NeoCheck recommendations verified during the study, 68 were applicable and 43 (63%) had a 100% adherence rate. Throughout the study period, 85.3% (n=81) of patients were found to have at least one PIM, with 29.5% (n=28) presenting with a PIM at inclusion. Three types of care-quality improvement initiatives were proposed, including implementing computer alerts, changing a breastmilk fortification product, and introducing measures to reduce nephrotoxic drugs' exposure. Thirty percent of a full-time pharmacist position was required to perform this study.

**Conclusion**

NeoCheck proved a valuable tool for evaluating drug therapy practices in our NICU, and it would be easily applicable in other hospitals to ensure ongoing evaluations and optimize practices, and for comparing adherence rates between NICUs.

**IMPACT OF FINDINGS ON PRACTICE STATEMENTS**

- Using NeoCheck, clinical pharmacists can conduct broad, structured assessments of drug therapy practices in a NICU.
- NICU adherence to drug therapy practice recommendations is high, and identifying clinical practices with a high potential for improvement enables targeted, efficient, process-oriented clinical pharmacy activities.
- Prescription-screening tools can be used to evaluate practices and identify quality of care improvement initiatives.

## INTRODUCTION

Drugs play an important role in neonatal hospital care; neonatal drug therapies are wide-ranging, complex, and associated with significant variability in practices. However, drug use is often based on small clinical studies or has not been officially approved by healthcare authorities (off-label use) [1–3]. Medication errors are common in neonatal intensive care units (NICUs)—errors that have greater impacts on hospitalized neonates than on pediatric or adult inpatients [4,5]. Drug prescriptions are also subject to the significant variability in neonatal care practices, and this affects clinical outcomes [6].

The continuous evaluation and optimization of practices is essential to ensuring high-quality care in a NICU. The World Health Organization states that “quality needs to be continually measured and monitored to drive improvement” [7]. High-quality care is also reliant on evidence-based professional knowledge [7]. This knowledge has evolved rapidly in recent decades, but the application of evidence-based practices in NICUs is often delayed, creating a quality chasm between the literature and practice [8]. This gap highlights the need to compare practices with recommended standards and peers, but this is generally difficult to achieve in NICUs because of the numerous pathologies, the variety of practices, and the fact that standards have not always been established. Tools facilitating the evaluation of practices can be of great value.

Prescription-screening tools (PSTs) are used in many different settings, including pediatrics, to identify potentially inappropriate medication (PIM—whose current definition combines over-prescription, under-prescription, misprescription, or unwanted interactions) and optimize pharmacotherapy [9–11]. They are valuable means of optimizing the quality of care, and healthcare professionals typically use them to optimize treatments for individual patients [9]. PSTs have also been used to assess the quality of drug therapy practices more globally across several institutions or regions [11–14]. To the best of our knowledge, there have been no such studies in a NICU.

NeoCheck is a PST created in 2016 and developed specifically for the evaluation of drug therapy practices and the optimization of drug prescribing in NICUs so as to continuously improve the quality of care provided (www.NeoCheck.ch). Based on national and international guidelines, its 141 recommendations on 48 neonatal conditions were validated in 2017 in a Delphi consensus process involving a panel of 23 experts working in neonatal centers in Switzerland.

**Aim of the Study**

We aimed to assess NeoCheck's effectiveness as a tool to evaluate and optimize drug therapy practices in a NICU.

**Ethics approval**

According to Swiss law, this study did not require ethical approval, as it was part of a process to improve the quality of care and was not scientific research on human diseases or on the structure and function of the human body, as confirmed by the local ethics committee (swissethics).

## METHODS

### Study design and setting

This prospective study took place in the state-of-the-art NICU at Geneva University Hospitals over 12 non-consecutive weeks between 25 May and 1 October 2020. Neonates were included if they were hospitalized in the NICU at the time of the clinical pharmacist's treatment review and if information (gestational age, weight, patient birth history, diagnostics, etc.) was available in their electronic medical record.

### Intervention

A structured review of each neonate's electronic drug prescriptions was conducted twice weekly by a clinical pharmacist; thus, their drug treatment could be reviewed several times during their hospitalization. Each patient's electronic medical record was screened using the NeoCheck tool on a Microsoft Excel® spreadsheet. The clinical pharmacist noted whether each recommendation by the tool was applicable to the patient at the time of the review. If it was applicable (e.g., drug prescribed, current pathology), the pharmacist noted whether the patient's treatment followed the recommendation (agreement) or not (deviation, also referred to as a PIM). The pharmacist would verbally communicate the most significant deviations to the entire medical team (interns, chief residents, and senior neonatologists) at the following day's NICU staff meeting. No treatment reviews were performed by clinical pharmacists before intervention.

### Data Collected

Patient information was collected on sex, gestational age, birth weight, pediatric index of mortality or clinical risk index for babies (CRIB) score, length of stay, main diagnosis, chronological age, post-menstrual age, weight, and type of care at inclusion. The average number of reviews per patient was determined. The overall rate of PIMs was expressed as the total number of deviations divided by the total number of recommendations applicable during all the reviews for all patients included throughout the study period. The prevalence of PIMs was defined as (1) the percentage of patients presenting with at least one PIM and (2) the percentage of patients presenting with at least one PIM at inclusion.

The overall adherence rate was calculated by dividing the total number of recommendations agreeing with current treatment by the total number of recommendations applicable across all the reviews for all

the patients included throughout the study period. An adherence rate per NeoCheck recommendation was also calculated. Reasons for not following recommendations were documented, either directly by the pharmacist if the reason was clear or following a discussion with the medical team. We also determined whether deviations from recommendations were intentional or involuntary.

The time required for the pharmacist to conduct treatment reviews was noted and expressed in full-time equivalents (FTEs), considering that a full-time clinical pharmacist works a 40-hour week.

*Care quality improvement (CQI) initiatives*

For each recommendation with an adherence rate below 100%, the clinical pharmacist determined whether the rate of deviations could be reduced and, if so, proposed initiatives to do so.

**Statistical analysis**

Descriptive statistics were calculated using Excel® 2013 software (version 15.0.5327.1000; Microsoft Corporation, Redmond, WA, USA). Data are presented as means (standard deviations) or medians (interquartile ranges, IQR) depending on their distribution type. Distributions were considered normal if skewness was comprised between -1 and +1.

**RESULTS**

A total of 95 neonates were included, with a mean (SD) gestational age of 32.6 (4.9) weeks and a mean weight of 1948 (980) grammes (Table 1). Seven of the 141 different NeoCheck recommendations were excluded from the analysis because they were difficult to evaluate in practice (Appendix 1).

**Table 1: Study population characteristics**

| Population characteristics | n (%) |
|---|---|
| **Total** | 95 (100) |
| **Female sex** | 44 (46) |
| **Extremely-preterm infant (< 28 w GA)** | 16 (17) |
| **Very-preterm infant (≥ 28 w to < 32 w GA)** | 26 (27) |
| **Moderately-preterm infant (≥ 32 w to < 37 w GA)** | 31 (33) |
| *Late-preterm infant (≥ 34 w to < 37 w GA)* | *22 (23)* |
| Term infant (≥ 37 w to < 42 w GA) | 22 (23) |
| Post-term infant (≥ 42 w GA) | 0 (0) |
| **GA, weeks, mean (SD)** | 32.6 (4.9) |
| **Chronological age at inclusion, days, median (IQR)** | 4.0 (2.0–5.5) |
| **Post-menstrual age at inclusion, weeks, mean (SD)** | 33.7 (4.8) |
| **Extremely-low birth weight (< 1000 g)** | 19 (20) |
| **Very-low birthweight (1000–1499 g)** | 19 (20) |
| **Low birthweight (1500–2499 g)** | 29 (31) |
| **Normal birthweight (> 2499 g)** | 28 (29) |
| **Birthweight, g, mean (SD)** | 1948 (980) |
| **Weight at inclusion, g, mean (SD)** | 1989 (918) |
| **Pediatric index of mortality[a], median (IQR)** | 2.0 (1.6–6.5) |
| **CRIB[b], mean (SD)** | 7 (4.1) |
| **Intensive care at inclusion** | 65 (68) |
| **Intermediate care at inclusion** | 30 (32) |
| **Length of stay in NICU, days, median (IQR)** | 17.4 (6.7–50.7) |
| **Main NICU admission diagnosis** | |
| Transient tachypnoea of the newborn | 65 (68) |
| Prematurity | 5 (5) |
| Early-onset sepsis | 4 (4) |
| Hyperbilirubinemia | 3 (3) |
| Intrauterine growth restriction | 3 (3) |

[a]for infants with GA < 32 w. [b]for infants with GA ≥ 32 w. GA = gestational age, SD = standard deviation, IQR = interquartile range, CRIB = clinical risk index for babies, NICU = neonatal intensive care unit.

A total of 409 treatment reviews was performed, and the median (IQR) number of reviews per patient during their NICU stay was 3 (1–6). A cumulative 4202 recommendations were applicable to all the patients (Table 2), with an overall adherence rate of 86.3% and 574 identified deviations (a prevalence of PIMs of 13.7%) of which 517 (90.1%) were intentional. Of 95 patients, 81 (85.3%) had at least one PIM during the study period and 28 (29.5%) had at least one PIM at inclusion. Patients had a median (IQR) of 3 (1–8) deviations throughout their entire NICU stay and an average (SD) of 1.3 deviations (0.96) per review.

**Table 2: Adherence to recommendations.**

**Adherence to NeoCheck recommendations**

| | |
|---|---|
| **Recommendations applicable during study,** n | 4202 |
| **Agreements** (% of AR) | 3628 (86.3%) |
| **Deviations (PIMs)** (% of AR) | 574 (13.7%) |
| *Intentional (% of deviations)* | 517 (90.1%) |
| *Involuntary (% of deviations)* | 16 (2.8%) |
| *ND (% of deviations)* | 37 (6.4%) |
| *NA (% of deviations)* | 4 (0.7%) |
| **Prevalence of PIMs during the study period, n (%)** | 81 (85.3%) |
| **Prevalence of PIMs at inclusion, n (%)** | 28 (29.5%) |
| **Deviations (PIMs) per patient,** median (IQR) | 3 (1–8) |
| **Deviations (PIMs) per patient per review,** mean (SD) | 1.3 (0.96) |

AR = applicable recommendations, PIM = potentially inappropriate medication (synonym for deviations in this study), ND = not determined, NA = not applicable, Prevalence of PIMs was defined as the percentage of patients presenting with at least one PIM.

Of the 134 different NeoCheck recommendations verified during the study, 68 turned out to be applicable and 43 (63%) had a 100% adherence rate (Appendix 1). Table 3 presents the ten recommendations with the most deviations (the full list of the 25 recommendations with deviations is available in Appendix 3). Three types of CQI initiative were proposed to address practices that deviated from six particular NeoCheck recommendations. Those initiatives included the use of computer alerts, a bundle of procedures to reduce exposure to nephrotoxic drugs, and a modification of the choice of breast milk fortification product (Table 3). CQI initiatives were not proposed for the other recommendations with deviations either because the recommendations were not recognized as being better than our institutional guidelines or because the implementation of potential CQI initiatives was deemed inefficient (e.g., the need for a manual review of prescriptions, despite the very few deviations identified in the study, would require significant resources for a very limited impact on practice).

**Table 3: The ten NeoCheck recommendations with the most deviations**

| *Recommendation statements* | Applicable situations (n = 409) | Confirmed deviations | Deviation rate | Intentional deviations | Interventions to the MT | CQI initiative |
|---|---|---|---|---|---|---|
| *Do not routinely use erythropoietin to limit exposure to blood transfusions in preterm neonates. The indication of treatment should be reassessed.* | 140 | 130 | 93% | 130 | 1 | None |
| *Start probiotics in preterm neonates at high risk of developing NEC (< 32 SA or < 1500 g).* | 212 | 113 | 53% | 105 | 8 | None |
| *Start iron supplement of 2–3 mg/kg/day in all preterm infants fed human milk once full oral feeds have been achieved.* | 273 | 107 | 39% | 100 | 7 | Modification of the choice of a breast milk fortification product. |
| *Start vitamin D supplementation from the first days of life in all neonates.* | 376 | 82 | 22% | 72 | 1 | None |
| *Administer calcium, phosphate and vitamin D in preterm infants at < 32 weeks of gestational age or < 1500 g or infants at risk of metabolic bone disorders.* | 226 | 50 | 22% | 49 | 1 | None |
| *Do not use nephrotoxic drugs in neonates if possible, especially in preterm infants.* | 409 | 28 | 7% | 22 | 4 | Bundle of measures to reduce exposure to nephrotoxic drugs and improve monitoring in the NICU |
| *Start unfractionated heparin or low-molecular-weight heparin in neonates with a first-event venous thromboembolism for at least 5 days.* | 14 | 14 | 100 % | 14 | 0 | None, study in progress |
| *Check in all neonates that a complete Vitamin K prophylaxis has been given at birth.* | 409 | 8 | 3% | 0 | 8 | Development of a computer alert |
| *Start vitamins and trace elements supplementation in neonates receiving parenteral nutrition.* | 49 | 8 | 16% | 8 | 0 | None |
| *Administer a dose of DTPa-IPV/Hib ± HBV and of pneumococcal vaccine at 60, 90 and 120 days of postnatal life to all hospitalized preterm neonates.* | 39 | 4 | 71% | 0 | 4 | Development of a computer alert |

*CQI = care quality improvement, NEC = necrotizing enterocolitis, NICU = neonatal intensive care unit, DTP = diphtheria-tetanus-pertussis, IPV = poliomyelitis, Hib = hemophilus influenza, HBV = hepatitis B virus, MT = medical team*

One change in practice (modification of the NICU's standard milk fortification product) was implemented and evaluated following the study.

Over the entire non-continuous 12-week study period, the clinical pharmacist required 153 hours to conduct two reviews per week, the equivalent of 30% of an FTE.

**DISCUSSION**

Our NICU's adherence to the recommended drug therapy practices contained in the NeoCheck was high, with 63% of its 134 different applicable recommendations being followed 100% of the time and an overall adherence rate of 86.3% of all recommendations. This rate was close to the one found in the POPI study for patients admitted into pediatric emergency care (92.6%) [11]. The reasons for this high adherence were probably multiple, but we believe that the high level of supervision in this NICU played an important role (daily reviews of each patient's status by the unit's senior neonatologists and their participation in medical rounds three times per week). In addition, all the senior neonatologists had participated in the validation of the NeoCheck tool and therefore recognized the majority of NeoCheck alerts or statements. The NICU's use of restrictive, structured prescription software may also have contributed to the high adherence rate.

Nevertheless, the NICU's adherence to recommended drug therapy practices was not complete, and most of the neonates were exposed to at least one PIM during their hospital stay. In the absence of studies using similar tools in other NICUs, it is impossible to make a valid comparison of this rate. As an indication, in a recent French study, the rate of PIMs among the applicable recommendations was 7.4% and the prevalence of PIMs at inclusion was 3.3% in pediatric emergency settings, both lower than in our study (13.7% and 29.5%, respectively) [11]. The prevalence of PIMs in pediatric community settings has varied between studies, ranging from around 5% to 26.4% [11,15,16]. Studies conducted in geriatric hospitals have reported a higher prevalence of PIMs (ranging from 41.7% to 67.7%) [9]. The prevalence of PIMs is dependent on the specificity and number of criteria contained in the PST used for taking measurements, and comparisons should be interpreted with caution. Our study showed that an isolated measure of the prevalence of PIMs, as is often conducted in studies, may underestimate patient exposure to them. The present study should be conducted in other NICUs in Switzerland or other countries to determine whether the drug therapy recommendation adherence rate and the prevalence of PIMs (deviations) are similar.

We proposed several CQI initiatives targeting drug therapy practices for which deviations were identified. Most of the proposed initiatives involved developing and using computer alerts, mainly because alerts detect rare but important prescription errors very efficiently. Other rare, unintentional deviations cannot be incorporated into computer alerts. The routine use of NeoCheck would probably be the most appropriate way to address these deviations. However, because they are rare, this initiative

might not be efficient. In our NICU, the routine continuation of a twice-weekly prescription review by a clinical pharmacist using NeoCheck was not implemented as a CQI initiative because of the high adherence rate to recommendations, the low rate of interventions during the study, and the significant resources of pharmacist time required for such a service. The time needed for the clinical pharmacist to make their review could be reduced by improvements to the tool's ergonomics (e.g., developing a web-based application). However, another study using a web-based PST application showed that time remained a constraining issue, and such developments remain challenging [10,17]. Some drug therapy recommendations were not addressed despite the large number of deviations related to them in practice. This was because the NICU staff consider local drug therapy guidelines to be better than or equivalent to those recommended by NeoCheck.

One change in drug therapy practice was implemented and assessed immediately after the study. The study had observed numerous deviations from recommendations related to the prescription of enteral iron. Our NICU started enteral iron after 4–6 weeks of life, whereas NeoCheck recommended treatment initiation as soon as complete enteral feeding was achieved. This therapeutic choice was primarily related to digestive tolerance and the osmolarity of iron preparations. The clinical pharmacists proposed changing the NICU's milk fortification product to one containing enough iron to follow NeoCheck's recommendations without increasing the milk's osmolarity. The change brought forward enteral iron initiation for all NICU patients and aligned all treatments with NeoCheck's recommendation. However, during a period of evaluation, it was observed that the neonates tolerated the new milk fortification product less well; thus, the NICU chose to return to its original fortification product. Other CQI initiatives are now also under consideration.

Using NeoCheck provided a valuable structured evaluation of drug therapy practices in our NICU through both its very broad scope, covering many (sometimes rare) neonatal pathologies, and the specificity of its clear, precise recommendations. Notwithstanding the unit's high level of adherence to the NeoCheck recommendations, the PST still helped the NICU staff identify new ways of optimizing their drug therapy practices. The tool allowed the implementation of targeted CQI initiatives using a Plan–Do–Study–Act process on the aspects it identified as having significant potential for optimization. Using a PST in this way is innovative. NeoCheck's structured evaluation of drug therapy practices could be used to assess the impact of different CQI initiatives, such as the routine activities of a clinical pharmacist; it could also be used to compare practices between different neonatal centers.

In the literature, evaluations of the overall quality of prescription practices using a PST have mostly been for research purposes, and the tool's continued use in routine practice was generally the sole CQI initiative proposed [11–14]. These studies used the prevalence of PIMs as an indicator of the quality of drug therapy practices. Within the context of an overall quality assessment of drug therapy practices, we believe that the rate of adherence to the PST's recommendations seems more appropriate because this highlights not only the potential for optimizing practices but also the NICU's level of success in following the recommendations.

NeoCheck is not a standard of care tool recognized internationally, but when a NICU follows NeoCheck recommended practices, it is ensuring that they are consistent with recent, expert-recognized recommendations from the literature. However, practices that do not meet NeoCheck recommendations are not necessarily suboptimal. More than 90% of the deviations detected in our study were intentional, which may be because some recommendations have a low level of evidence. Identifying intentional deviations from NeoCheck recommendations creates an opportunity to discuss current practices. These discussions should assess whether practices are still up to date or possibly worse than those proposed in NeoCheck based on the literature and, if they are worse, whether the difference justifies a change in practice.

NeoCheck was developed in 2016 based on the guidelines and evidence in the literature at that time. Some recommendations may have evolved, limiting the value of the drug therapy practice evaluation. Major changes in recommendations are rare, however, and this bias was probably limited. Nevertheless, this is a reminder that NeoCheck is a dynamic practice assessment tool that is only effective if updated regularly.

The present study's results were limited by its duration, which may have resulted in the exclusion of some rare conditions. Only half of the recommendations contained in NeoCheck were evaluated, and many others were applicable only rarely. Regularly repeating NeoCheck evaluations (e.g., once every two years) would allow the inclusion of new drug therapy recommendations and ensure the continuous optimization of neonatal care practices.

**CONCLUSION**

NeoCheck proved to be an effective tool for identifying potentially inappropriate medications (PIMs) and optimizing drug therapy practices in our neonatal intensive care unit (NICU). Given the complexity of neonatal drug therapy, standardized prescription-screening tools like NeoCheck should be used in all NICUs to ensure the continuous evaluation and optimization of clinical practices.

**ACKNOWLEDGEMENTS**

We would like to thank Prof. Peter Rimensberger, who allowed his medical and nursing team to participate in this project. We thank the medical and nursing team of the neonatology unit of the University Hospitals of Geneva for helping to carry out this study. We thank Mr. Yann Levy-Jamet for extracting patients' descriptive data and Dr. Roberta de Luca for her important contribution in developing NeoCheck.

**FUNDING**

This research received no specific grant from any funding agency in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

**CONFLICTS OF INTEREST**

The authors declare that they have no conflicts of interest.

**REFERENCES**


1. Mazhar F, Akram S, Haider N, et al. Off-label and unlicensed drug use in hospitalized newborns in a Saudi tertiary care hospital: a cohort study. Int J Clin Pharm. 2018;40:700-3.

2. Bonati M, Jacqz-Aigrain E, Choonara I. Licensed medicines, off-label use or evidence-based. Which is most important? Arch Dis Child. 2017;102:53-4.

3. Magalhães J, Teixeira Rodrigues A, Roque F, et al. Use of off-label and unlicenced drugs in hospitalised paediatric patients: A systematic review. Eur J Clin Pharmacol. 2015;71:1-13.

4. Alghamdi AA, Keers RN, Sutherland A, et al. Prevalence and Nature of Medication Errors and Preventable Adverse Drug Events in Paediatric and Neonatal Intensive Care Settings: A Systematic Review. Drug Saf. Springer International Publishing; 2019;42:1423-36.

5. Krzyzaniak N, Bajorek B. Medication safety in neonatal care: a review of medication errors among neonates. Ther Adv Drug Saf. 2016;7:102-19.

6. Adams M, Bassler D, Bucher HU, et al. Variability of Very Low Birth Weight Infant Outcome and Practice in Swiss and US Neonatal Units. Pediatrics. 2018;141:e20173436.

7. World Health Organization. Quality of care. [Internet]. Qual. care. Available on: https://www.who.int/health-topics/quality-of-care (accessed 20.04.21).

8. Ellsbury DL. Crossing the quality chasm in neonatal-perinatal medicine. Clin Perinatol. Elsevier Ltd; 2010;37:1-10.

9. Curtin D, Gallagher PF, O'Mahony D. Explicit criteria as clinical tools to minimize inappropriate medication use and its consequences. Ther Adv Drug Saf. 2019;10:1-10.

10. Blanc AL, Guignard B, Desnoyer A, et al. Prevention of potentially inappropriate medication in internal medicine patients: A prospective study using the electronic application PIM-Check. J Clin Pharm Ther. 2018;43:860-6.

11. Berthe-Aucejo A, Nguyen PKH, Angoulvant F, et al. Retrospective study of irrational prescribing in French paediatric hospital: Prevalence of inappropriate prescription detected by Pediatrics: Omission of Prescription and Inappropriate prescription (POPI) in the emergency unit and in the ambulatory setting. BMJ Open. 2019;9:1-13.

12. Schneider R, Reinau D, Schur N, et al. Drug prescription patterns, polypharmacy and potentially inappropriate medication in Swiss nursing homes: a descriptive analysis based on claims data. Swiss Med Wkly. 2019;149:w20126.

13. Liew NY, Chong YY, Yeow SH, et al. Prevalence of potentially inappropriate medications among geriatric residents in nursing care homes in Malaysia: a cross-sectional study. Int J Clin Pharm. Springer International Publishing; 2019;41:895-902.

14. Simões PA, Santiago LM, Maurício K, et al. Prevalence of potentially inappropriate medication in the older adult population within primary care in Portugal: A nationwide cross-sectional study. Patient Prefer Adherence. 2019;13:1569-76.

15. Barry E, Moriarty F, Boland F, et al. The PIPc Study — application of indicators of potentially inappropriate prescribing in children ( PIPc ) to a national prescribing database in Ireland : a cross-sectional prevalence study. BMJ Open. 2018;8:e022876.

16. Corrick F, Conroy S, Sammons H, et al. Paediatric Rational Prescribing : A Systematic Review of Assessment Tools. Int J Environ Res Public Health. 2020;17:1473.

17. Anrys P, Boland B, Degryse J-M, et al. STOPP/START version 2—development of software applications: easier said than done? Age Ageing. Oxford University Press; 2016;45:590-3.

Appendix 1 : Complete list of the 134 NeoCheck recommendations included with adherence rate

*Tableau 1: Complete list of the 134 NeoCheck recommandations included with adherence rate. MT = Medical team. NA = Not applicable.*

| NeoCheck recommandation statement | Applicable situations | Adherence rate | Confirmed deviations | Intentional deviations | Intervention to the MT |
|---|---|---|---|---|---|
| **Recommendations with a 100% adherence rate** | | | | | |
| Start parenteral nutrition shortly after birth in all preterm neonates when it is clear that enteral feeds will not be tolerated soon. | 67 | 100% | NA | NA | NA |
| Start continuous parenteral glucose administration in preterm infants needing parenteral nutrition. | 67 | 100% | NA | NA | NA |
| Start amino acid supply in the first day of life in preterm infant needing parenteral nutrition. | 67 | 100% | NA | NA | NA |
| Start continuous lipid emulsion infusion within the first 24-48 hours of life in preterm infant needing parenteral nutrition, | 67 | 100% | NA | NA | NA |
| Do not administer parenteral lipid emulsion at a dose higher than 3-4 g/kg/day in neonates. | 67 | 100% | NA | NA | NA |
| Check that a sufficient quantity of linoleic acid is administered in all neonates on parenteral nutrition. | 67 | 100% | NA | NA | NA |
| Start electrolytes supplementation with parenteral nutrition after onset of diuresis. | 66 | 100% | NA | NA | NA |
| Consider pharmacological closure of confirmed patent ductus arteriosus (PDA) in preterm neonates after 2 weeks of life, with ibuprofen as first-line treatment. | 17 | 100% | NA | NA | NA |
| Do not use volume expansion as first line treatment in VLBW infants (BW <1500g) with hypotension. | 3 | 100% | NA | NA | NA |
| Consider a conservative approach (permissive hypotension) for the managment of VLBW infants (BW <1500g) if the clinical examination is satisfactory in the face of apparent hypotension | 3 | 100% | NA | NA | NA |
| Consider platelets transfusion even in the absence of bleeding in all neonates with a platelet count of <30x109/L. | 1 | 100% | NA | NA | NA |
| Consider platelets transfusion in neonates with a platelet count of 30-49x109/L and minor bleeding or those at risk for major bleeding. | 1 | 100% | NA | NA | NA |
| Consider platelets transfusion in neonates with a platelet of count 50-99x109/L only if bleeding is present. | 1 | 100% | NA | NA | NA |
| Do not use routine supplemental oxygen use in infants with spontaneous pneumothorax. | 5 | 100% | NA | NA | NA |
| Do not use dexamethasone in the prevention or the treatment of bronchopulmonary dysplasia. | 220 | 100% | NA | NA | NA |
| Do not use loop diuretics for prevention of BPD in preterm neonates. | 118 | 100% | NA | NA | NA |
| Do not use sildenafil as initial therapy for PPHN. | 1 | 100% | NA | NA | NA |
| Stop all nephrotoxic drugs when possible in neonates with AKI (stage 1-3). | 3 | 100% | NA | NA | NA |
| Decrease or stop intravenous soybean-based lipid emulsion in neonates with marked progressive cholestasis associated with parenteral nutrition. | 1 | 100% | NA | NA | NA |
| Administer adequate protein intake of 2 to 3 g/kg/day to neonates with direct hyperbilirubinemia. | 1 | 100% | NA | NA | NA |
| Stop all enteral medications in neonates suspected to have NEC. | 5 | 100% | NA | NA | NA |
| Do not use enteral antibiotics for the prevention of NEC. | 2 | 100% | NA | NA | NA |

| NeoCheck recommandation statement | Applicable situations | Adherence rate | Confirmed deviations | Intentional deviations | Intervention to the MT |
|---|---|---|---|---|---|
| Start broad spectrum antibiotic promptly after blood cultures have been drawn in neonates with any stage of NEC. | 5 | 100% | NA | NA | NA |
| Check that a Vitamin K prophylaxis was administered postdelivery in neonates with upper gastro-intestinal bleeding, to guide diagnostic. | 2 | 100% | NA | NA | NA |
| Consider proton pump inhibitors or H2-blockers only in neonates with severe cases of acid gastroesophageal reflux disease (GERD), when non-pharmacological measures (including milk thickeners) have failed. | 4 | 100% | NA | NA | NA |
| Do not use metoclopramide, domperidone or erythromycin to treat gastroesophageal reflux or gastroesophageal reflux disease. | 2 | 100% | NA | NA | NA |
| Start phenobarbital as the first line agent in neonates with either EEG diagnosed or clinically apparent seizures when prolonged or frequent. | 1 | 100% | NA | NA | NA |
| Start paracetamol in neonates who are still in pain despite adequate non-pharmacological interventions. | 17 | 100% | NA | NA | NA |
| Do not use nonsteroidal antiinflamatory agents (NSAID) as analgesics. | 1 | 100% | NA | NA | NA |
| Start opioids as first line treatment for postoperative analgesia, and use them as long as pain assessment scales deem necessary. | 2 | 100% | NA | NA | NA |
| Do not use ketamine treatment for routine management of pain. | 1 | 100% | NA | NA | NA |
| Start empirical antibiotic treatment after blood cultures have been drawn in all newborn infants with suggestive signs of neonatal infection. | 31 | 100% | NA | NA | NA |
| Do not use cephalosporins as first-line treatment in infant with suspected neonatal infection, because of the high risk of developing resistance. Use is restricted to special cases | 6 | 100% | NA | NA | NA |
| Do not use intravenous immunoglobulin in the treatment of suspected or proven neonatal sepsis. | 4 | 100% | NA | NA | NA |
| Do not use Vancomycin as prophylaxis against sepsis in preterm neonates. | 128 | 100% | NA | NA | NA |
| Consider antibiotic prophylaxis after an urinary tract infection (UTI) only in neonates with grade IV-V vesico-ureteric reflux. | 3 | 100% | NA | NA | NA |
| Administer the maximal recommended doses of calcium, phosphate and vitamin D to prevent fractures in neonates with biochemical features of metabolic bone disease. | 3 | 100% | NA | NA | NA |
| Decrease glucose intake if necessary and decrease or stop drugs that worsen hyperglycemia, in neonates with hyperglycemia. | 5 | 100% | NA | NA | NA |
| Start insulin only in patients with persistent hyperglycemia when other methods of glucose control have failed. | 6 | 100% | NA | NA | NA |
| Start IV glucose infusion in asymptomatic neonates with serum glucose level of <2.6 mmol/L if increased enteral caloric intake is not effective. | 1 | 100% | NA | NA | NA |
| Check changes in drug effect when initiating strong inhibitors or inducers of the cytochrome P450 and/or P-glycoprotein. | 20 | 100% | NA | NA | NA |
| Do not use ceftriaxone in neonates who are being, or who have recently been given any IV fluids that contain calcium (such as TPN or Ringer Lactate) | 70 | 100% | NA | NA | NA |
| Do not use trimethoprime - sulfamethoxazole in neonates. | 409 | 100% | NA | NA | NA |

**Recommendation with deviations**

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| Start caffeine citrate in patients with apnea of prematurity (loading dose 20 mg/kg; maintenance dose 5mg/kg/day). Dose may be increased to 10 mg/kg/day if apnea persists. | 163 | 99% | 1 | 1 | 1 |
| Do not use thiazid diuretics for prevention of BPD in preterm neonates. Use them judiciously for treatment of BPD in preterm neonates. | 220 | 99% | 2 | 2 | 2 |
| Start reducing the percentage of parenteral nutrition as quickly as possible by the introduction of enteral nutrition until enteral nutrition finally replaces completely PN in order to minimise any side-effects from exposure to PN. | 57 | 98% | 0 | NA | 0 |
| Check in all neonates that a complete Vitamin K prophylaxis has been given at birth. | 409 | 97% | 8 | 0 | 8 |
| Do not use nephrotoxic drugs in neonates if possible, especially in preterm infants. | 409 | 93% | 28 | 22 | 4 |
| Administer a dose of DTPa-IPV/Hib ± HBV and of pneumococcal vaccine at 60, 90 and 120 days of postnatal life to all hospitalized preterm neonates. | 39 | 90% | 4 | 0 | 4 |
| Start vitamins and trace elements supplementation in neonates receiving parenteral nutrition. | 49 | 84% | 8 | 8 | 0 |
| Start vitamin D supplementation from the first days of life in all neonates. | 376 | 78% | 82 | 72 | 1 |
| Start morphine as first line treatment for pain relief in neonates who are still in pain despite adequate non-pharmacological techniques and paracetamol treatment. | 9 | 78% | 2 | 1 | 0 |
| Administer calcium, phosphate and vitamin D in preterm infants <32 weeks of gestational age or <1500g or infants at risk of metabolic bone disorders. | 226 | 78% | 50 | 49 | 1 |
| Do not use empirical antibiotic therapy for asymptomatic neonates with a single risk factor of infection (incl. mother with suspected chorioamnionitis or unexplained premature delivery). | 4 | 75% | 0 | NA | 0 |
| Consider dosage adjustement for drugs highly excreted by renal elimination in neonates with AKI (stage 1-3). When needed, refer to a specialist. | 3 | 67% | 1 | 1 | 1 |
| Start iron supplement of 2-3 mg/kg/day in all preterm infants fed human milk once full oral feeds have been achieved. | 273 | 61% | 107 | 100 | 7 |
| Reassess the need for antibiotics after 48 hours in neonates treated empirically with antibiotics for suspected sepsis. | 7 | 57% | 2 | 3 | 0 |
| Reassess the need for caffeine citrate treatment. | 6 | 50% | 1 | 0 | 0 |
| Start probiotics in preterm neonates at high risk of developing NEC. (<32SA or <1500g) | 212 | 47% | 113 | 105 | 8 |
| Start pain management in neonates with non-pharmacological techniques (incl. Sucrose) if aproppriate. | 7 | 29% | 0 | NA | 0 |
| Do not use routinely erythropoietin to limit exposure to blood transfusions in preterm neonates. The indication of treatment should be reassessed. | 140 | 7% | 130 | 130 | 1 |
| Start intravenous immunoglobulin (IVIG) only in case of severe thrombocytopenia (platelet count of <50x109/L) or if bleeding persists despite compatible platelets transfusion or in combination with unmatched platelets transfusion in neonates with neonatal allo-immune thrombocytopenia (NAIT). | 1 | 0% | 0 | NA | 0 |
| Start unfractionned heparin or low molecular weight heparin in neonates with a first event venous thromboembolism for at least 5 days. | 14 | 0% | 14 | 14 | 0 |
| Start surfactant therapy in infants born ≥26 weeks of gestational age who need FiO2 >0.40. | 1 | 0% | 1 | 1 | 1 |
| Start fat-soluble vitamins (ADEK) in neonates with cholestasis. | 1 | 0% | 0 | NA | 0 |
| Consider ursodeoxycholic acid (UDCA) in neonate with direct hyperbilirubinemia. | 1 | 0% | 1 | 1 | 0 |
| Administer intravenous immunoglobulin (IVIG) to neonates with a positive direct Coombs test and severe hyperbilirubinemia, or to those progressing to severe hyperbilirubinemia despite initial treatment. | 1 | 0% | 0 | NA | 0 |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| Reassess the use of macrolides or other antibiotics for the treatment of Ureaplasma urealyticum in neonates. | 3 | 0% | 3 | 3 | 1 |

**Recommendation never applicable during the study period**

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| Start prostaglandin E1 (alprostadil) as an initial continuous intravenous infusion at 0.01 mcg/kg/min, until a definitive diagnosis is made in an infant suspected of having ductus-dependant heart disease. | 0 | NA | NA | NA | NA |
| Reassess the indication of prostaglandin E1 (PGE1) treatment. | 0 | NA | NA | NA | NA |
| Stop ibuprofen, indomethacin and paracetamol in patients with duct dependent congenital heart disease. | 0 | NA | NA | NA | NA |
| Reassess the indication of ibuprofen, indomethacin and paracetamol in preterm neonates <2 weeks of life with confirmed or unconfirmed patent ductus arteriosus (PDA). | 0 | NA | NA | NA | NA |
| Reassess the indication of ibuprofen, indomethacin and paracetamol in term neonates with patent ductus arteriosus (PDA). | 0 | NA | NA | NA | NA |
| Do not use paracetamol as first-line treatment for patent ductus arteriosus (PDA) closure. Consider a switch to ibuprofen. | 0 | NA | NA | NA | NA |
| Start oral Vitamin K in neonates breastfed by a mother treated with phenprocoumone. | 0 | NA | NA | NA | NA |
| Do not transfuse neonates with mild thrombocytopenia (platelet count 100-150x109/L) even if bleeding. | 0 | NA | NA | NA | NA |
| Start intravenous immunoglobulin (IVIG) as first line treatment in neonates with neonatal auto-immune thrombocytopenia and born to mothers who have idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP), when platelet count is of <30x109/L or clinical bleeding is present. | 0 | NA | NA | NA | NA |
| Start alteplase or urokinase only in case of major vessel occlusion causing critical compromise of organs or limbs in infants with venous thromboembolism. | 0 | NA | NA | NA | NA |
| Reassess the indication of anti-gastroesophageal reflux therapy in neonates with apnea. | 0 | NA | NA | NA | NA |
| Start surfactant therapy in infants born <26 weeks of gestational age who need FiO2 >0.30. | 0 | NA | NA | NA | NA |
| Consider inhaled nitric oxide (iNO) in neonates with hypoxic respiratory failure due to MAS. | 0 | NA | NA | NA | NA |
| Reassess the indication for antibiotics in patients with MAS alone. | 0 | NA | NA | NA | NA |
| Administer a bolus instillation of surfactant in intubated infants with MAS requiring more than 50% oxygen. | 0 | NA | NA | NA | NA |
| Start inhaled nitric oxide (iNO) in neonates who have severe PPHN. | 0 | NA | NA | NA | NA |
| Consider phenytoin or a benzodiazepine or lidocaine in neonates with persistant seizures, despite adequate phenobarbital treatment. | 0 | NA | NA | NA | NA |
| Stop antiepileptic drugs if seizure-free for >72 hours in neonates with normal neurological examination and/or normal electroencephalography. | 0 | NA | NA | NA | NA |
| Consider pyridoxine only in neonates with recurrent seizures with no obvious cause. | 0 | NA | NA | NA | NA |
| Reassess the indication of morphine or fentanyl in chronically ventilated preterm neonates without pain. | 0 | NA | NA | NA | NA |
| Consider non-pharmacological interventions for the initial management of all infants suspected of having or at risk of developing NAS. This may mitigate the need for medication. | 0 | NA | NA | NA | NA |
| Start morphine as the first line pharmacological treatment for NAS when opioids are used by the mother and supportive measures failed. | 0 | NA | NA | NA | NA |
| Start weaning of morphine as soon as Modified Finnegan scores are <8 for 24 to 48 hours in neonates with NAS. | 0 | NA | NA | NA | NA |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| Do not use morphine in neonates with NAS when the drugs used by the mother are non-opioids. | 0 | NA | NA | NA | NA |
| Start empirical antibiotic treatment with high dose amoxicilline and gentamicin in neonates with diagnosed or strongly suspected meningitis. | 0 | NA | NA | NA | NA |
| Check results of cerebro-spinal fluid (CSF) culture as soon as they are available in order to reassess the need for treatment or the choice of antibiotics in neonates with suspected meningitis treated with empirical antibiotics. | 0 | NA | NA | NA | NA |
| Do not use corticosteroids for the treatment of neonates with suspected or confirmed bacterial meningitis. Reassess the corticosteroid indication. | 0 | NA | NA | NA | NA |
| Administer an initial dose of hepatitis-B vaccine within 12 hours of birth in infants born to HBsAg-positive mothers, including infants weighing <2000g. Administer Hepatitis-B immune globulins (HBIG) 200 IU concurrently but at a different anatomic site. | 0 | NA | NA | NA | NA |
| Do not use early hepatitis-B vaccine in infants born to mothers whose HBsAg and HBeAg status is negative but with positive anti-HBs status (prior infection or at risk of infection). | 0 | NA | NA | NA | NA |
| Start HIV prophylaxis with zidovudine as close to birth as possible for at least 4 weeks or consider tritherapy in neonates born to HIV-infected mothers who did not follow proper antenatal treatment or whose viremia are detectable. | 0 | NA | NA | NA | NA |
| Start tritherapy immediately in the neonate aged <72 hr if the mother is diagnosed postpartum with HIV infection. | 0 | NA | NA | NA | NA |
| Start respiratory syncytial virus prophylaxis with palivizumab in neonates with severe bronchopulmonary dysplasia (BPD). | 0 | NA | NA | NA | NA |
| Start respiratory syncytial virus prophylaxis with palivizumab in neonates with haemodynamically significant congenital heart disease AND other associated risk factors. | 0 | NA | NA | NA | NA |
| Dot not use respiratory syncytial virus prophylaxis with palivizumab routinely in preterm neonates. | 0 | NA | NA | NA | NA |
| Do not use palivizumab for the treatment of respiratory syncytial virus (RSV) infection. Stop the treatment, even if it was given before the infection. | 0 | NA | NA | NA | NA |
| Administer a combination of pyrimethamine-sulfadiazine-folinic acid during the first year of life to neonates in whom a diagnosis of congenital toxoplasmosis is confirmed or probable. | 0 | NA | NA | NA | NA |
| Do not use spiramycin in neonates. Stop treatment and screen for potential QT interval prolongation. | 0 | NA | NA | NA | NA |
| Start antiviral treatment as soon as virologic testing is confirmed and within the first 30 days of life in symptomatic cytomegalovirus (CMV) infected newborns with central nervous system involvement or if life-threatening. | 0 | NA | NA | NA | NA |
| Stop antiviral treatment in neonates with asymptomatic cytomegalovirus infection | 0 | NA | NA | NA | NA |
| Start aciclovir IV in neonates with Herpes Simplex Virus (HSV) disease, regardless of maternal history or pending laboratory confirmation or exclusion of HSV. | 0 | NA | NA | NA | NA |
| Start a topical antiviral treatment in combination with aciclovir IV in neonates with Herpes Simplex Virus (HSV) disease with ocular involvment. | 0 | NA | NA | NA | NA |
| Start Varicella-Zoster Immune Globulin (VZIG) 125IU IM as soon as exposure is known and within a 72 hour period, independent of maternal history of varicella, in neonates born at <28 weeks of gestational age or who weighed <1000g at birth who have been significantly exposed to Varicella-Zoster Virus (VZV). | 0 | NA | NA | NA | NA |
| Start Varicella-Zoster Immune Globulin (VZIG) 125IU IM in neonates ≥28w GA or ≥1000g BW who have been significantly exposed postnatally to Varicella-Zoster Virus (VZV), only if born to mother who has no or unkown history of varicella. | 0 | NA | NA | NA | NA |
| Start Varicella-Zoster Immune Globulin (VZIG) 125IU IM as soon as possible, after birth or with onset of maternal illness, in term or late preterm neonates whose mother had varicella disease 5 days prior to or 2 days after delivery. | 0 | NA | NA | NA | NA |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| Start aciclovir IV in neonates who develop systemic symptoms or severe cutaneous Varicella-Zoster disease, or who are at high risk of infection. | 0 | NA | NA | NA | NA |
| Stop Varicella-Zoster immunoglobulin (VZIG) if neonatal chickenpox has developed. | 0 | NA | NA | NA | NA |
| Do not use prophylactic antibiotic treatment in neonates at high risk of chlamydial infection (born to mothers who have untreated chlamydia). | 0 | NA | NA | NA | NA |
| Start erythromycin orally for 14 days in neonates with chlamydial conjunctivitis or with suspected or confirmed chlamydial pneumonia. | 0 | NA | NA | NA | NA |
| Start azithromycin as second line treatment when erythromycin is not avaliable in neonates with chlamydial conjunctivitis or with suspected or confirmed chlamydial pneumonia. | 0 | NA | NA | NA | NA |
| Stop topical antibiotics for the treatment of chlamydial conjunctivitis in neonates. | 0 | NA | NA | NA | NA |
| Administer 1 dose of ceftriaxone IV or IM in all neonates born to mothers who have untreated gonorrhea. | 0 | NA | NA | NA | NA |
| Administer 1 dose of ceftriaxone IV or IM in neonates with suspected or confirmed gonococcal ophtalmia neonatorum or other localized gonococcal infection. | 0 | NA | NA | NA | NA |
| Stop topical antibiotics in neonates with suspected or confirmed gonococcal ophtalmia neonatorum. | 0 | NA | NA | NA | NA |
| Start ceftriaxone IV or IM in neonates with disseminated gonococcal infection. | 0 | NA | NA | NA | NA |
| Start vancomycin IV until bacteremia is excluded for localized Methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA) disease in preterm or very low-birthweight neonates or in more-extensive forms of the disease involving multiple sites in full-term neonates. | 0 | NA | NA | NA | NA |
| Administer benzylpenicillin G IV, OR procaine penicillin to neonates with confirmed or presumed congenital syphilis, or born to syphilis infected mothers who have not been treated with penicillin at least four weeks prior delivery. | 0 | NA | NA | NA | NA |
| Administer 1 dose of benzathine penicillin G IM in neonates with normal examination, born to syphilis infected mothers who have been adequately treated during pregnancy more than 4 weeks prior to delivery. | 0 | NA | NA | NA | NA |
| Start empiric antibiotics after urine samples and cultures are collected in neonates with fever when urinary tract infection is suspected. | 0 | NA | NA | NA | NA |
| Start azithromycin oral daily for 5 days in neonates with suspected or confirmed pertussis infection, or in those in close contact with confirmed and contagious cases of pertussis. | 0 | NA | NA | NA | NA |
| Start isoniazid prophylaxis orally in neonates born to mothers with tuberculosis (TB), or those in close contact with people with smear-positive pulmonary or laryngeal TB who have not had at least 2 weeks of anti-tuberculosis treatment. | 0 | NA | NA | NA | NA |
| Start anti-tuberculosis treatment in neonates with congenital tuberculosis or postnatal tuberculosis primary pulmonary disease. | 0 | NA | NA | NA | NA |
| Stop steroids and furosemide as soon as possible in neonates at risk of metabolic bone disorder. | 0 | NA | NA | NA | NA |
| Start levothyroxine (L-T4) immediately in neonates with thyroid function test (TFT) that results in either a free T4 (FT4) concentration below norms for age or a venous TSH concentration > 20 mIU/L. | 0 | NA | NA | NA | NA |
| Do not provide high glucose infusion rates to prevent hypoglycemia in neonates receiving parenteral nutrition. | 0 | NA | NA | NA | NA |
| Do not use early insulin therapy in neonates at risk of hyperglycemia. | 0 | NA | NA | NA | NA |
| Start IV glucose infusion immediately in symptomatic neonates with glucose levels <2.6 mmol/L. | 0 | NA | NA | NA | NA |
| Do not use routinely topical ointments in preterm neonates. | **Excluded** : topical ointment could potentially be used by nurses without prescription. | | | | |

| | |
|---|---|
| Stop the use of antiseptics for the daily care of the uncomplicated umbilical cord in healthy hospitalized term neonates. | **Excluded** : local antiseptic could potentially be used by nurses without prescription. |
| Recommend BCG vaccine at discharge to neonates at high risk of tuberculosis exposure in the first year of life. | **Excluded** : the risk of exposure to tuberculosis in Switzerland is directly related to future travel after hospital discharge, which is not systematically documented in the electronic medical record. |
| Check / administer Pertussis vaccination to close contacts of neonates. | **Excluded** : immunization status of close contacts is not systematically documented in the electronic medical record. |
| Check status and recommend or administer vaccination to close contacts of neonates. | **Excluded** : immunization status of close contacts is not systematically documented in the electronic medical record. |
| Check the possible milk transfer of drugs taken by mothers to breastfed neonates, and monitor for potential adverse drug effects. | **Excluded** : mother of hospitalized neonates were not included in this study. Therefore their medication list could not be examined. |
| Check excipients contained in prescribed drug formulations administered orally or parenterally since they can be harmful and responsible for adverse events in neonates, due to immature metabolism. | **Excluded** : the workload required for this evaluation was too extensive for the resources of the study. |

**Appendix 2 : List of the 25 recommendations with deviations (PIMs)**

*Tableau 1: List of 25 recommendations with deviations (PIMs). PIM = Potentially inappropriate medication. MT = Medical team. NEC = Necrotizing enterocolitis. BPD = Bronchopulmonary displasy. PN = parenteral nutrition*

| Recommendation statements | Applicable situations | Deviations | Deviations rate | Confirmed deviation | Intentional deviations | CQI initiatives |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Do not use routinely erythropoietin to limit exposure to blood transfusions in preterm neonates. The indication of treatment should be reassessed. | 140 | **130** | 93% | 130 | 130 | None |
| Start probiotics in preterm neonates at high risk of developing NEC. (<32SA or <1500g) | 212 | **113** | 53% | 113 | 105 | None |
| Start iron supplement of 2-3 mg/kg/day in all preterm infants fed human milk once full oral feeds have been achieved. | 273 | **107** | 39% | 107 | 100 | Modification of the choice of breast milk fortification product. |
| Start vitamin D supplementation from the first days of life in all neonates. | 376 | **82** | 22% | 82 | 72 | None |
| Administer calcium, phosphate and vitamin D in preterm infants <32 weeks of gestational age or <1500g or infants at risk of metabolic bone disorders. | 226 | **50** | 22% | 50 | 49 | None |
| Do not use nephrotoxic drugs in neonates if possible, especially in preterm infants. | 409 | **28** | 7% | 28 | 22 | Bundle of action to reduce nephrotoxic exposure and improve monitoring in the NICU |
| Start unfractionned heparin or low molecular weight heparin in neonates with a first event venous thromboembolism for at least 5 days. | 14 | **14** | 100% | 14 | 14 | None, study in progress |
| Check in all neonates that a complete Vitamin K prophylaxis has been given at birth. | 409 | **11** | 3% | 8 | 0 | Development of a computer alert |
| Start vitamins and trace elements supplementation in neonates receiving parenteral nutrition. | 49 | **8** | 16% | 8 | 8 | None |
| Start pain management in neonates with non-pharmacological techniques (incl. Sucrose) if aproppriate. | 7 | **5** | 71% | 0 | NA | None |

| Recommendation statements | Applicable situations | Deviations | Deviations rate | Confirmed deviation | Intentional deviations | CQI initiatives |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Administer a dose of DTPa-IPV/Hib ± HBV and of pneumococcal vaccine at 60, 90 and 120 days of postnatal life to all hospitalized preterm neonates. | 39 | **4** | 10% | 4 | 0 | Development of a computer alert |
| Reassess the use of macrolides or other antibiotics for the treatment of Ureaplasma urealyticum in neonates. | 3 | **3** | 100% | 3 | 3 | None |
| Reassess the need for caffeine citrate treatment. | 6 | **3** | 50% | 1 | 0 | None |
| Reassess the need for antibiotics after 48 hours in neonates treated empirically with antibiotics for suspected sepsis. | 7 | **3** | 43% | 2 | 3 | Development of a computer alert |
| Do not use thiazid diuretics for prevention of BPD in preterm neonates. Use them judiciously for treatment of BPD in preterm neonates. | 220 | **3** | 1% | 2 | 2 | None |
| Start morphine as first line treatment for pain relief in neonates who are still in pain despite adequate non-pharmacological techniques and paracetamol treatment. | 9 | **2** | 22% | 2 | 1 | None |
| Start intravenous immunoglobulin (IVIG) only in case of severe thrombocytopenia (platelet count of <50x109/L) or if bleeding persists despite compatible platelets transfusion or in combination with unmatched platelets transfusion in neonates with neonatal allo-immune thrombocytopenia (NAIT). | 1 | **1** | 100% | 0 | NA | None |
| Start surfactant therapy in infants born ≥26 weeks of gestational age who need FiO2 >0.40. | 1 | **1** | 100% | 1 | 1 | None |
| Start fat-soluble vitamins (ADEK) in neonates with cholestasis. | 1 | **1** | 100% | 0 | NA | None |
| Consider ursodeoxycholic acid (UDCA) in neonate with direct hyperbilirubinemia. | 1 | **1** | 100% | 1 | 1 | None |
| Administer intravenous immunoglobulin (IVIG) to neonates with a positive direct Coombs test and severe hyperbilirubinemia, or to those progressing to severe hyperbilirubinemia despite initial treatment. | 1 | **1** | 100% | 0 | NA | None |

| Recommendation statements | Applicable situations | Deviations | Deviations rate | Confirmed deviation | Intentional deviations | CQI initiatives |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Consider dosage adjustement for drugs highly excreted by renal elimination in neonates with AKI (stage 1-3). When needed, refer to a specialist. | 3 | **1** | 33% | 1 | 1 | Bundle of action to reduce nephrotoxic exposure and improve monitoring in the NICU |
| Do not use empirical antibiotic therapy for asymptomatic neonates with a single risk factor of infection (incl. mother with suspected chorioamnionitis or unexplained premature delivery). | 4 | **1** | 25% | 0 | NA | None |
| Start reducing the percentage of parenteral nutrition as quickly as possible by the introduction of enteral nutrition until enteral nutrition finally replaces completely PN in order to minimise any side-effects from exposure to PN. | 57 | **1** | 2% | 0 | NA | None |
| Start caffeine citrate in patients with apnea of prematurity (loading dose 20 mg/kg; maintenance dose 5mg/kg/day). Dose may be increased to 10 mg/kg/day if apnea persists. | 163 | **1** | 1% | 1 | 1 | None |

## 3.3 Implementation of an opioid and benzodiazepine weaning protocol in a PICU: a healthcare-quality improvement intitiative

# Implementation of an opioid and benzodiazepine weaning protocol in a PICU: a healthcare-quality improvement intitiative

Thomas, Rudolf von Rohr (TR)

Alice, Bordessoule (AB)

Yann, Levy-Jamet (YLJ)

Céline, Tournaire (CT)

Pascal, Bonnabry (PB)

Peter, C. Rimensberger (PR)

Caroline, Fonzo-Christe (CFC)

TR: PharmD, Pharmacy, Geneva University Hospitals, Geneva, Switzerland, & Institute of Pharmaceutical Sciences of Western Switzerland, School of Pharmaceutical Sciences, University of Geneva, Geneva, Switzerland

AB: MD, Service of Neonatology and Pediatric Intensive Care, Geneva University Hospitals, Geneva, Switzerland

YLJ: Service of Neonatology and Pediatric Intensive Care, Geneva University Hospitals, Geneva, Switzerland

CT: Service of Neonatology and Pediatric Intensive Care, Geneva University Hospitals, Geneva, Switzerland

PB: Associate Professor, Pharmacy, Geneva University Hospitals, Geneva, Switzerland, & Institute of Pharmaceutical Sciences of Western Switzerland, School of pharmaceutical sciences, University of Geneva, Geneva, Switzerland

PR: Professor, Service of Neonatology and Pediatric Intensive Care, Geneva University Hospitals, Geneva, Switzerland, & Department of Pediatrics, University of Geneva, Geneva, Switzerland

CFC: PhD, Pharmacy, Geneva University Hospitals, Geneva, Switzerland

**Geneva University Hospitals, Geneva, Switzerland**

**ADDRESS FOR CORRESPONDENCE**
Thomas Rudolf von Rohr
OCRID: 0000-0003-1094-0023
Pharmacy
Geneva University Hospitals
Rue Gabrielle-Perret-Gentil 4
1205 Geneva, Switzerland.
Email: Thomas.RudolfvonRohr@hcuge.ch.
Reprints will not be ordered.

This research received no specific grant from any funding agency in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

**Keywords**
Weaning, Opioids, Benzodiazepines, Pediatric Intensive Care Unit, Quality of Healthcare, Implementation

## Abstract

**Objective:** To implement a guideline-based protocol for opioid and benzodiazepine weaning and to evaluate its effects on exposure to these drugs and on PICU and hospital length of stay (LOS).

**Design:** A single-center, retrospective, before-and-after pilot study.

**Setting:** A 12-bed PICU in a university teaching hospital

**Patients:** Patients aged three months or older, treated for at least five days with intravenous opioids or benzodiazepines, were included if admitted to the PICU during the study periods (pre-protocol [PP] group, June 2012 to December 2014; post-implementation [PI] group, October 2018 to April 2020).

**Intervention:** We implemented an opioid and benzodiazepine weaning protocol using a bundle of support measures, including electronic tools, training, and advice from a clinical pharmacist.

**Measurement and Main Results:** We included 196 patients (PP=124; PI=72) with a median (min–max) age of 2 years (0–17). Median PICU and hospital LOS were little changed (PP: 10 and 35 days, respectively; PI: 12 and 30 days, respectively). In multivariate analyses adjusted for age, sex, diagnoses, and duration of invasive ventilation, the median duration of opioid treatment was greater after implementation (9 vs. 7 days, $p$=0.007), but cumulative opioid doses were not significantly different (3.0 vs. 4.3 mg/kg, $p$=0.484). There were no significant differences in duration and exposure to benzodiazepines when adjusted for confounding factors. The median duration (0 vs. 5 days, $p$<0.001) and cumulative dose (0 vs. 29.2 µg/kg, $p$=0.012) of alpha-2 adrenergic receptor agonist use increased after protocol implementation.

**Conclusions:** We implemented a new opioid and benzodiazepine weaning protocol based on established clinical guidelines, introducing valuable tools to aid its implementation. There was no associated reduction in PICU LOS or drug exposure observed in this pilot study.

## Introduction

Weaning patients in the pediatric intensive care unit (PICU) off opioids and benzodiazepines is a complex process but essential to reducing the risks of a withdrawal syndrome in those who have undergone five or more days of continuous treatment (1). Withdrawal syndrome is common in PICU settings and exposes children to distress, prolonged mechanical ventilation, longer PICU and hospital length of stay (LOS), and higher overall exposure to opioids and benzodiazepines, which can have negative long-term effects on neurodevelopmental outcomes (2–6). Recognizing a withdrawal syndrome is difficult as many of its symptoms are non-specific and also associated with delirium, pain, and agitation (1). On the other hand, weaning may also delay discharge from a PICU and even increase exposure to opioids and benzodiazepines.(7, 8). In practice, clinicians need to carefully plan and adjust the duration of weaning to ensure withdrawal tolerance while delaying treatment discontinuation and patient discharge as little as possible.

Clinical guidelines exist to help clinicians frame this process (1, 7). Recommendations include using a validated scale for detecting withdrawal syndrome and using long half-life drugs such as methadone or clonidine (or both) to improve tolerance to weaning. Various studies have focused on standardizing the weaning process through protocols, with some showing improvements in treatment management, including shorter, well-tolerated weaning duration (2, 8, 9). Practices regarding opioid and benzodiazepine weaning in our PICU previously depended entirely on which physician was in charge of the patient, and scales were not used to detect withdrawal syndromes. The present healthcare-quality improvement initiative aimed to implement a protocol for opioid and benzodiazepine weaning based on guidelines from the literature and to evaluate that protocol's effects on PICU length of stay (LOS) and exposure to those drugs.

## Materials and Methods

According to Swiss law, the present study did not require ethical approval as it was part of a process to improve the quality of care and invoved no scientific research on human diseases or on the structure and function of the human body, as confirmed by the local ethics committee. This single-center, retrospective pilot study compared one patient group from before the protocol's development (the pre-protocol or PP group, June 2012–December 2014) with another group after the protocol's implementation (the post-implementation or PI group, October 2018–April 2020). A sedation/analgesia protocol (independent of the weaning protocol) was in place before the first study period and underwent minor revisions between them. This study was conducted in a 12-bed medical and surgical PICU supporting post-cardiac surgery care. Data on patients admitted to the PICU during these study periods were included if their corrected age was older than 3 months and they had undergone five or more days of continuous IV opioid or benzodiazepine treatment.

**Protocol description**

The opioid and benzodiazepine weaning protocol (hereafter, the 'the weaning protocol') was adapted for our university teaching hospital by an interprofessional group of intensivists, nurses, and pharmacists from a protocol used in the PICU at the Erasmus MC-Sophia Children's Hospital in Rotterdam (10). The new protocol focused on switching from intravenous (IV) to enteral drugs (e.g. IV opioids to oral methadone, IV midazolam to oral lorazepam, IV dexmedetomidine to oral clonidine) and used the validated Sophia Observation withdrawal Symptoms (SOS) scale, which was not used during the PP period, to detect withdrawal syndrome (score ≥ 4) (11). SOS scores were to be measured

at least every 8 hours. The weaning protocol categorized patients into three groups according to their risk of developing a withdrawal syndrome based on their duration of continuous IV opioid or benzodiazepine treatment ("mild risk" < 5 days, "moderate risk" 5–9 days, "high risk" > 9 days). Two different weaning scheme durations were proposed for patients at a moderate or high risk of a withdrawal syndrome, i.e. 9 and 15 days, respectively (see Supplementary Digital Content 1 [text document]).

*Protocol implementation*

A preliminary focus group assessment, performed to determine the PICU staff's perceptions of standardizing the sedative and opioid weaning processes, identified the important barriers to applying weaning protocols (Rudolf von Rohr T et al.; communication at the 5th European Conference on Paediatric and Neonatal Cardiac Intensive Care (ESPNCIC); Marbella, 2017). Those barriers were the processes' lack of automation, the fear of a longer LOS, a lack of confidence in prescribing rescue doses, and a lack of clinical-decision support tools. We introduced a bundle of measures aimed at breaking down those barriers and supporting the protocol's implementation. These included help from a clinical pharmacist to initiate and conduct weaning procedures, adapting the computerized medical record (including integrating the SOS scale, creating pre-formatted prescriptions and providing an overview of sedation, analgesia, and weaning: see Supplementary Digital Content 2 and 3 [illustrations]), automating the preparation of the weaning plan (including all calculation steps: see Supplementary Digital Content 4 [video]), developing a concrete algorithm for withdrawal syndrome management (Supplementary Digital Content 5 [illustration]), manufacturing oral solutions in the hospital pharmacy adapted to the weaning schemes, training all fellow physicians on the procedure, and the production of a pocket-sized booklet containing all the algorithms and scales useful for weaning (available here [in French]). We also introduced a follow-up for patients transferred from the PICU to other pediatric units, with relevant training for the staff becoming responsible for them. The clinical pharmacist was the main reference person for the weaning process and proposed possible approaches to the initiation and management of weaning for every patient at risk of a withdrawal syndrome and for whom discontinuation of analgesic sedation was desired. The pharmacist prepared patient-specific weaning plans and was responsible for all the other supporting measures.

**Evaluation of the protocol's impact**

Patient demographics and elements that might be related to weaning outcomes were extracted from patients' computerized medical records across both study periods, including chronological age at admission, first documented weight after admission, sex, duration of invasive ventilation, and admission diagnosis. Duration of invasive ventilation was a continuous variable expressed in hours. Admission diagnoses were categorized into three groups: medical management, cardiac surgery, and non-cardiac surgery. Clinical outcomes measured across both study periods were PICU LOS (days from admission to the PICU to transfer to another pediatric unit), hospital LOS (days from hospital admission to discharge), and the duration (number of days with at least one drug administered) and cumulative doses of opioids, benzodiazepines, and alpha-2 agonists. Cumulative doses were measured in IV morphine equivalents (IV morphine = 1, enteral morphine = 3, IV hydromorphone = 0.15, enteral hydromorphone = 0.5, IV fentanyl = 0.01, IV remifentanil = 0.01, IV tramadol = 7, enteral tramadol = 10, IV nalbuphine = 1, enteral methadone = 1) for opioids, in IV midazolam equivalents (IV midazolam = 1, enteral midazolam = 3, IV lorazepam = 0.33, enteral lorazepam = 0.33) for benzodiazepines, and in IV dexmedetomidine equivalents (IV dexmedetomidine = 1, IV clonidine = 1, enteral clonidine = 1) for alpha-2 agonists. Cumulative doses were expressed in mg/kg for opioids and benzodiazepines and in µg/kg for alpha-2 agonists. The prevalence of withdrawal syndrome (defined as the proportion of patients with at least one SOS scale score ≥ 4 during their PICU stay) and the

percentage of patients who received at least one rescue medication (defined as an enteral dose of morphine, lorazepam, or clonidine given after the start of enteral weaning to address withdrawal symptoms during their PICU stay) were only measured during the PI period, (Supplementary File 1 [text document] or 5 [illustration]).

**Statistical analysis**

Outcomes between the two study periods were compared using the Mann–Whitney test for continuous variables and the chi-squared test or Fisher's exact test, when appropriate, for categorical variables. The outcomes of PICU LOS, hospital LOS, , and the duration and cumulative doses of opioids, benzodiazepines, and alpha-2 agonists were analyzed using multivariate analyses adjusting for the duration of invasive ventilation, age, sex, and diagnosis. When the assumption of homoskedasticity was violated (Breusch–Pagan test), the Huber–White standard errors method was used to calculate *p*-values. When one or more outliers were identified (Cook's distance > 1), the *p*-values were also calculated without those observations to ensure that the conclusions remained the same.

## Results

The total study population was 196 patients, with a median (min–max) age of 2 (0–17) years, including 124 in the PP group and 72 in the PI group. Age, weight, duration of invasive ventilation, and sex were similar in both groups (Table 1). The periods' admission diagnosis categories were significantly different, primarily because a greater proportion of patients were admitted for non-cardiac post-surgical management in the PI period.

*Table 1: Demographics of included patients (≥ 5 consecutive days with opioid or benzodiazepine treatment).*

| | **PP Period (n = 124, 63.3%)** | **PI Period (n = 72, 36.7%)** | **Univariate analysis *p*-value** |
|---|---|---|---|
| **Age at admission**, years, median (IQR) | 2 (0.8–6) | 2 (0–8) | 0.756 |
| **Weight**, kg, median (IQR) | 10.1 (7.0–22.0) | 10.6 (6.2–21.9) | 0.874 |
| **Female sex**, n (%) | 47 (37.9%) | 36 (50.0%) | 0.133 |
| **Admission diagnosis categories** | | | 0.002 |
| Surgery (cardiac), n (%) | 51 (41.1%) | 25 (34.7%) | |
| Medical Management, n (%) | 62 (50.0%) | 27 (37.5%) | |
| Surgery (non-cardiac), n (%) | 11 (8.9%) | 20 (27.8%) | |
| **Invasive ventilation,** hours, median (IQR) | 103.3 (23.9–214.6) | 114.2 (48.9–161.1) | 0.720 |

There were no significant differences in the PICU and hospital LOS between the periods (10 (7–20) and 35 (18–64) days, respectively, in the PP period, and 12 (7–19) and 30 (19–61) days, respectively, in the PI period).

There was a statistically significant increase in the median duration of opioid treatment after the protocol's implementation (7 (5–11) vs. 9 (7–15) days), even when adjusted for confounding factors ($p = 0.007$). There were no associations between periods and cumulative opioid doses. Although cumulative benzodiazepine doses were significantly lower after protocol implementation (9.4 mg/kg vs. 3.7 mg/kg, $p = 0.007$) in the univariate analysis, these differences were not significant in the multivariate models ($p = 0.148$). Whereas alpha-2 agonists were almost not used at all before protocol implementation, there was a significant increase in exposure to them after its implementation.

*Table 2: Outcomes of included patients (≥5 consecutive days with opioid or benzodiazepine treatment).*

| | **PP Period (n = 124, 63.3%)** | **PI Period (n = 72, 36.7%)** | **Univariate analysis *p*-value** | **Multi-variate analysis *p*-value** |
|---|---|---|---|---|
| **PICU LOS**, days, median (IQR) | 10 (7–20) | 12 (7–19) | 0.716 | 0.737 |
| **Hospital LOS**, days, median (IQR) | 35 (18–64) | 30 (20–61) | 0.833 | 0.943 |
| **Opioid exposure** | | | | |
| Length of treatment, days, median (IQR) | 7 (5–11) | 9 (7–15) | 0.002 | 0.007 |
| Cumulative dose in IV morphine equivalents, mg/kg, median (IQR) | 3.0 (1.7–6.8) | 4.3 (2.1–9.5) | 0.110 | 0.484 |
| **Benzodiazepine exposure** | | | | |
| Length of treatment, days, median (IQR) | 5 (2–10) | 4 (2–8) | 0.362 | 0.891 (0.577)* |
| Cumulative dose in IV midazolam equivalents, mg/kg, median (IQR) | 9.4 (1.5–20.5) | 3.7 (0.2–10.3) | 0.007 | 0.148 (0.254)* |
| **Alpha-2 adrenergic receptor agonists exposure** | | | | |
| Length of treatment, days, median (IQR) | 0 (0–0) | 5 (3–10) | < 0.001 | < 0.001 (< 0.001)* |
| Cumulative dose in IV dexmedetomidine equivalents, mg/kg, median (IQR) | 0.0 (0.0–0.4) | 29.2 (5.9–85.5) | < 0.001 | 0.012 (< 0.001) |

*In the multivariate analysis, when one or more outliers were identified (Cook's distance > 1), the *p*-value of the model without those observations is reported between brackets. PP = pre-protocol; PI = post-implementation; IQR = interquartile range; PICU = pediatric intensive care unit; LOS = length of stay.

Of the 72 patients included in the PI period, only 36 (50%) had at least one documented SOS scale score. Among these, the prevalence of withdrawal syndrome was 78% (28/36). Seven patients (9.7%) received rescue medication at least once during their stay. SOS scores were not assessed during the PP period.

## Discussion

We implemented an opioid and benzodiazepine weaning protocol for patients in our PICU. Unlike previous similar protocols, this was not statistically associated with any ensuing reduction in hospital LOS or exposure to those drugs, even though it included more patients (8, 12, 13). The protocol followed guidelines from the literature, including for the use of oral methadone, clonidine, and a validated scale like the SOS scale. The implementation was supported by many tools, including automation of weaning plan preparation, the creation of standardized, precise, structured weaning schemes, thus avoiding manual calculation steps and the inherent risk of errors.

Very few studies evaluating the impact of weaning protocols have shown any significant reduction in hospital LOS (12–14). Compared to these studies, our median hospital LOS was lower, probably making any further shortening of the LOS more difficult (8, 12). Such comparisons should be viewed with caution, however, because of potential differences between the populations included. Conversely, during the preliminary focus group, we learned that our PICU's physicians were concerned that standardized procedures would increase PICU LOS, as they encouraged conservative dose-reduction procedures in all cases. Even though the lack of any significant difference in the PICU LOS between the two periods might be related to the study's lack of power, there does not seem to have been a drastic increase in PICU LOS since the protocol's implementation.

Trends towards a decrease in benzodiazepine exposure and an increase in opioid exposure seemed to emerge. As the study was conducted retrospectively, it was impossible to clearly differentiate the beginning of the weaning process from the period of sedation–analgesia before weaning. This probably

weakened the protocol's impact on treatment-related outcomes. Our study did report an association between the weaning protocol's implementation and an increase in the duration of opioid treatment. It has been suggested that longer opioid treatments could be an effect of weaning protocols using enteral medications (2). However, in our study, this longer treatment duration was not accompanied by an increase in the cumulative opioid dose, which may mitigate the actual clinical impact of this association. Also, although switching to enteral treatments may prolong the total duration of weaning, it generally allows patients to be transferred to other units more quickly and enables the removal of central IV lines, reducing the risk of catheter-related infections.

Despite significantly lower cumulative doses of midazolam after protocol implementation, we did not observe any independent associations between these doses and the study periods. Such a reduction would indeed be valuable given the associations between cumulative doses of benzodiazepines and incidences of delirium or their presumed effects on neurodevelopmental outcomes (6, 15). However, we were able to adjust this analysis for the duration of mechanical ventilation, the latter showing a strong direct association with the cumulative dose of midazolam.

Patient exposure to alpha-2 agonists increased after the protocol's implementation. This was expected, as the protocol encouraged the use of clonidine and dexmedetomidine to improve tolerance to opioid and benzodiazepine weaning. However the increased exposure to these drugs in the second period can not be only explained by the introduction of the weaning protocol. Dexmedetomidine was officially registered in Switzerland in 2013, and a steady increase in consumption has been noted since then, partly due to its reassuring safety profile (16–18). Furthermore, the current protocol demands to keep oral clonidine at a constant dose until treatment with methadone and lorazepam has completely stopped. Despite guidelines promoting its use, clonidine's precise role—in conjunction with methadone and lorazepam—in preventing opioid and benzodiazepine withdrawal syndromes remains unclear and may not justify a prolongation of the weaning procedure (19). More rapid initiation of clonidine tapering, or the use of the transdermal route during opioid and benzodiazepine weaning, might have to be considered a means of shortening weaning duration.

We found a 78% prevalence of withdrawal syndrome among patients whose SOS scale scores were documented, which is in the high end of the ranges found in various studies (18%–100%) using the SOS scale (4). However, only 50% of our patients in the PI period had SOS scale scores documented in their computerized medical record; other patients may have been asymptomatic, creating a potential bias towards the most symptomatic patients. Validated scales are essential to properly identifying withdrawal syndromes, but not all scores above the cut-off point are necessarily true cases, as symptoms are not very specific and may be related to other clinical problems, such as delirium. Only seven patients received rescue medication at least once during their stay, meaning that intensivists considered most patients' withdrawal syndromes to be not significant enough to be treated—or they were missed. Measures must be developed and implemented to better evaluate withdrawal syndromes in our PICU patients and ensure that any significant withdrawal syndrome is treated appropriately.

This study was not designed to assess the precise effects of our protocol and its implementation measures on any specific outcome but rather to detect signals related to them and guide the search for new strategies to improve the management of weaning in our PICU. The lack of clear differences between the pre-weaning and weaning phases, as well as between the symptoms of withdrawal and delirium, further limited the interpretation of our results. The documentation of indicators of the onset of the weaning phase in our PICU's computerized medical records, and the joint use of a scale integrating the assessment of pediatric delirium, such as the SOS PD scale, could overcome these problems in future studies (20). In the absence of a withdrawal syndrome rating scale or any pre-

formatted prescriptions for rescue doses during the PP period, we could not assess whether the withdrawal protocol had an impact on the prevalence of withdrawal syndrome. However, using the SOS scale is now well-established practice among our PICU staff, and this represents a significant improvement in the management and monitoring of the weaning process. In addition, the present study was not representative of some of the protocol's effects on the PICU's medical and nursing staff, patients and their families. In particular, discussions within the unit showed a high level of satisfaction with the standardized weaning procedure and its bundle of associated measures. Staff perceived weaning process times to be shorter thanks to the pharmacist's on-site interventions and the automation of weaning plan preparation. Automation also reduced calculation errors. Finally, introducing structured weaning plans and displaying them at the patient's bedside enabled better communication between physicians, pharmacists, nurses, patients, and families, as well as better planning of the management of patients treated with continuous IV opioids and benzodiazepines. The PICU staff's satisfaction with this new weaning procedure, and the need for further improvements, led to a decision to strengthen existing interprofessional implementation approaches in our PICU as part of a comprehensive program to manage pain, agitation, weaning, and delirium. We believe that the tools we have developed could be adapted to improve adherence to weaning protocols in other PICUs.

## CONCLUSION

We implemented a new opioid and benzodiazepine weaning protocol based on established clinical guidelines, introducing valuable tools to aid its implementation. However, in this pilot study this was not associated with any reduction in PICU length of stay or exposure to those drugs. New measures will have to be identified to better monitor and increase the quality of the weaning process in our PICU.

## Acknowledgements

We thank Cyril Jaksic and the University Hospitals of Geneva's Methodological Support Unit for their statistical analyses and help in interpreting the study's results.

## References


1. Harris J, Ramelet AS, van Dijk M, et al.: Clinical recommendations for pain, sedation, withdrawal and delirium assessment in critically ill infants and children: an ESPNIC position statement for healthcare professionals. *Intensive Care Med* 2016; 42:972-986

2. Sneyers B, Alexandre M, Anne D, et al.: Strategies for the Prevention and Treatment of Iatrogenic Withdrawal from Opioids and Benzodiazepines in Critically Ill Neonates , Children and Adults : A Systematic Review of Clinical Studies. *Drugs* 2020; 80:1211-1233

3. Franck LS, Harris SK, Soetenga DJ, et al.: The Withdrawal Assessment Tool -Version 1 (WAT-1): an assessment instrument for monitoring opioid and benzodiazepine withdrawal symptoms in pediatric patients. *Pediatr Crit Care Med* 2008; 9:573-580

4. Duceppe MA, Perreault MM, Frenette AJ, et al.: Frequency, risk factors and symptomatology of iatrogenic withdrawal from opioids and benzodiazepines in critically Ill neonates, children and adults: A systematic review of clinical studies. *J Clin Pharm Ther* 2019; 44:148-156

5. Sanchez-Pinto LN, Nelson LP, Lieu P, et al.: Implementation of a risk-stratified opioid weaning protocol in a pediatric intensive care unit. *J Crit Care* 2018; 43:214-219

6. Van Zellem L, Utens EM, De Wildt SN, et al.: Analgesia-sedation in PICU and neurological outcome: A secondary analysis of long-term neuropsychological follow-Up in meningococcal septic shock survivors. *Pediatr Crit Care Med* 2014; 15:189-196

7. Anand KJS, Willson DF, Berger J, et al.: Tolerance and Withdrawal From Prolonged Opioid Use in Critically Ill Children ABBREVIATIONS AC-adenylate cyclase cAMP-cyclic adenosine monophosphate iNOS-inducible nitric oxide synthase PKC-protein kinase C NMDA-N-methyl-D-aspartate COMT-catechol-O-methyltransferase SNP-single-nucleotide polymorphism M6G-morphine-6-glucuronide M3G-morphine-3-glucuronide MNAS-Modified Narcotic Abstinence Scale WAT-1-Withdrawal Assessment Tool 1. *Pediatrics* 2010; 125:1208-1225

8. Sanchez-Pinto LN, Nelson LP, Lieu P, et al.: Implementation of a risk-stratified opioid weaning protocol in a pediatric intensive care unit. *J Crit Care* 2018; 43:214-219

9. Fenn NE, Plake KS: Opioid and Benzodiazepine Weaning in Pediatric Patients: Review of Current Literature. *Pharmacotherapy* 2017; 37:1458-1468

10. Ista E, Wildschut ED, de Wildt SN: Guideline for weaning of sedatives and opioids in children. *Pediatr Intensive Care unit, Erasmus MC-Sophia Child Hosp* 2014;

11. Ista E, Van Dijk M, De Hoog M, et al.: Construction of the Sophia Observation withdrawal Symptoms-scale (SOS) for critically ill children. *Intensive Care Med* 2009; 35:1075-1081

12. Steineck KJ, Skoglund AK, Carlson MK, et al.: Evaluation of a pharmacist-managed methadone taper*. *Pediatr Crit Care Med* 2014; 15:206-210

13. Amirnovin R, Sanchez-pinto LN, Okuhara C, et al.: Implementation of a Risk-Stratified Opioid and Benzodiazepine Weaning Protocol in a Pediatric Cardiac ICU. *Pediatr Crit Care Med* 2018; 19

14. Bichaff P, Setani KT, Motta EHG, et al.: Opioid tapering and weaning protocols in pediatric critical care units: A systematic review. *Rev Assoc Med Bras* 2018; 64:909-915

15. Dervan LA, Di Gennaro JL, Farris RWD, et al.: Delirium in a tertiary PICU: Risk factors and outcomes. *Pediatr Crit Care Med* 2020; 21-32

16. Daverio M, Sperotto F, Zanetto L, et al.: Dexmedetomidine for Prolonged Sedation in the PICU: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Pediatr Crit Care Med* 2020; 21:e467-474

17. Sperotto F, Mondardini MC, Oste CD, et al.: Efficacy and Safety of Dexmedetomidine for Prolonged Sedation in the PICU: A Prospective Multicenter Study (PROSDEX)*. *Pediatr Crit Care Med* 2020; 21:625-636

18. Andropoulos DB: Effect of Anesthesia on the Developing Brain : Infant and Fetus. *Fetal Diagn Ther* 2018; 1-11

19. Chiu AW, Contreras S, Mehta S, et al.: Iatrogenic Opioid Withdrawal in Critically Ill Patients : A Review of Assessment Tools and Management. *Ann Pharmacother* 2017; 51:1099-1111

20. Ista E, Van Beusekom BS, van Rosmalen J, et al.: Validation of the SOS-PD scale for assessment of pediatric delirium: A multicenter study. *Crit Care* 2018; 22:1-11

## Supplemental Digital Content legends

1. Simplified PICU opioid and benzodiazepine weaning protocol [.pdf text document]
2. A pre-formatted prescription from the computerized medical record [.eps illustration]
3. Overview of sedation, analgesia, and weaning from the computerized medical record [.eps illustration]
4. Demonstration of the automated preparation of the weaning plan [.mov video, by Thomas Rudolf von Rohr, 1 min 31 sec, 16 MB]
5. Algorithm for the management of the withdrawal syndrome [.eps illustration]
6. Completed SQUIRE 2.0 Checklist

**Supplemental Digital Content 1: Simplified PICU opioid and benzodiazepine weaning protocol**

## General information

Indication: IV (intravenous) opioid or benzodiazepine treatment for ≥ 5 days in **children ≥ 3 months of corrected age up to 16 years old** hospitalized in our PICU.

- IV infusion relayed by oral/enteral administration (referred to as "PO" hereafter) of a long-acting compound.

| Intravenous infusion | Enteral drug for weaning | Enteral drug for rescue doses |
|---|---|---|
| Morphine, Fentanyl, Hydromorphone | Methadone | Morphine |
| Midazolam | Lorazepam | Lorazepam |
| Dexmedetomidine, Clonidine | Clonidine | Clonidine |

➔ Opioid–benzodiazepine treatment 5–9 days: Scheme A short

➔ Opioid–benzodiazepine treatment ≥ 10 days: Scheme B long

- Monitoring scales
  **SOS scale:** Opioid and benzodiazepine withdrawal scale
  Other pain and sedation scales:
  **COMFORT-B scale:** Pain and sedation scale in intensive care (intubated/ventilated patients)
  **FLACC scale:** Acute pain scale for children from 2 months of age (extubated patients)

## Practical application in PICUs for children ≥ 3 months corrected age

1. Determine whether the patient is at risk of withdrawal syndrome (≥ **5 days**)
2. **Criteria for initiating weaning**:
   - Effective analgesia (COMFORT-B score < 23)
   - Underlying condition being improved or treated
   - Cardiovascular stability
   - Absence of electrolyte disorders

   **Only start the weaning protocol if all these parameters are met!**

3. **Monitoring withdrawal using the SOS scale**
   Calculate SOS scale scores:
   - at the onset of benzodiazepine and/or opiate withdrawal
   - 3 x per day minimum (Q 8 h)
   - when a withdrawal syndrome is suspected (SOS score ≥ 4)
   - 2 h after a pharmacological intervention for a withdrawal syndrome (RESCUE dose)
   - **up to 2 days after a last dose of benzodiazepines and/or opiates**

   Modalities:
   - Check each item according to the worst observation made **during the last 4 h (1 h if after a rescue dose)**.
   - Consult the instructions if an item is unclear.

## 4. Choice of weaning regimen based on the duration of sedation and/or opioid treatment

**Treatment duration < 5 days (no risk of withdrawal)**

- Complete cessation of medication without tapering.
- Scales as needed: COMFORT-B, Sedation Score, FLACC.

**Duration of treatment 5–9 days** (see **Schedule A Short**)

Assess whether withdrawal syndrome is occurring

- Reduce IV therapy by 20% of the initial dose every 8 h (takes 48 h) and monitor SOS scores every 8 h.
  If 2 SOS scores ≥ 4 in a row within 2 h, discuss putting the patient on a weaning plan (**Scheme A)** with a senior intensivist and maintain or re-escalate IV doses as needed.

**If withdrawal syndrome occurs during IV dose reduction, start Scheme A:**

- Initiation of the weaning plan with a pharmacist during the week (or a senior intensivist) using the Excel spreadsheet.
- Conversion of daily IV dose to equivalent PO dose (= initial PO dose 100%).
  Reduction of IV therapy (50% of initial IV dose at 2nd PO dose, 25% of initial IV dose at 3rd PO dose, and stop IV at 4th PO dose (takes 18 h–36 h).
  As soon as IV infusions are stopped, reduce the PO dose by 10% of the initial dose, as per the protocol, every 6 h or 12 h (PO dose of methadone at noon and midnight, PO dose of lorazepam at noon, 6 p.m., midnight, 6 a.m.).
- Proceed with withdrawal in the following order: Benzodiazepines and/or opioids in parallel, then clonidine. Clonidine is maintained at 100% until the other drugs are finished. Then reduce clonidine by 10% of the initial dose every 6 h (at noon, 6 p.m., midnight, 6 a.m.).
- End of withdrawal protocol: treatments are stopped when the daily dose is 10% of the initial PO dose and no withdrawal symptoms are observed.
- Withdrawal Plan Tracking Scale: **SOS scale.**
  Other scales as needed: COMFORT-B, Sedation Score, FLACC.

**Duration of treatment ≥ 10 days** (see **Scheme B Long**)

- Conversion of daily IV dose to equivalent PO dose (= initial PO dose 100%).
  Reduction of IV therapy (50% of initial IV dose at 2nd PO dose, 25% of initial IV dose at 3rd PO dose, and stop IV at 4th PO dose (takes 18 h–36 h).
- As soon as IV infusions are stopped, reduce the PO dose by 10% of the initial dose, as per the protocol, every 24 h (PO dose of methadone at noon and midnight, PO dose of lorazepam at noon, 6 p.m., midnight, 6 a.m.).
- Proceed with withdrawal in the following order: Benzodiazepines and/or opioids in parallel, then clonidine. Clonidine is maintained at 100% until the other drugs are finished. Then reduce the initial clonidine dose by 25% per day.
- End of withdrawal protocol: treatments are stopped when the daily dose is 10% of the initial PO dose and no withdrawal symptoms are observed.
- Withdrawal Plan Tracking Scale: **SOS scale.**
  Other scales as needed: COMFORT-B, Sedation Score, FLACC.

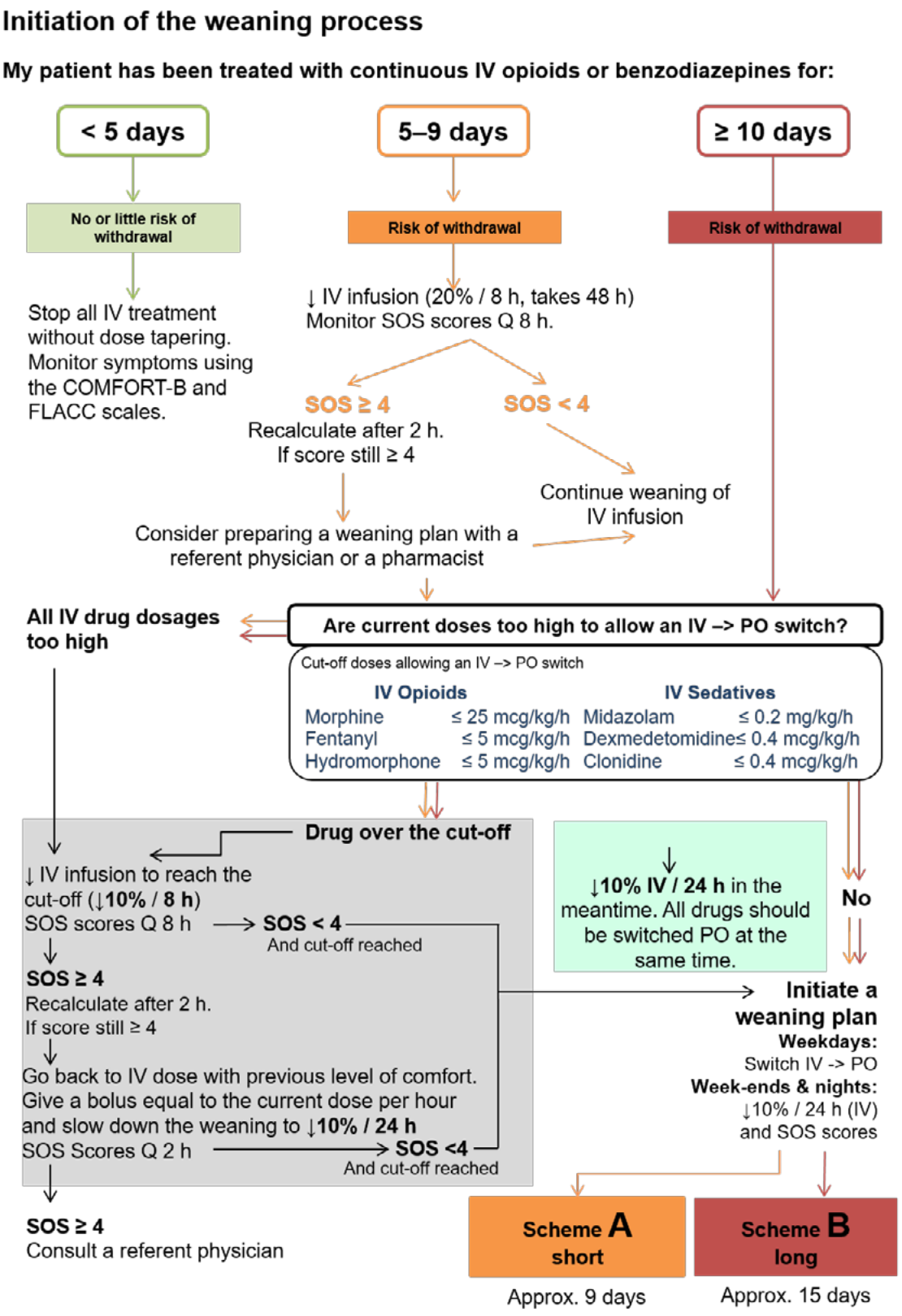



*Figure 1: Initiating the weaning process*

| | | IV midazolam | Enteral lorazepam | Rescue lorazepam | • IV fentanyl<br>• IV morphine<br>• IV hydromorphone | Enteral methadone | Rescue morphine | • IV dexmedetomidine<br>• IV clonidine | Enteral clonidine | Rescue clonidine |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | Same as last dose (max. 0.1 mg/kg) | | | 1/6 of the corresponding methadone daily dose | | | Same as last dose (max. 2.5 mcg/kg) |
| J0 | 12:00 | 100% | 100% | | 100% | 100% | | 100% | 100% | |
| | 18:00 | 50% | 100% | | | | | 50% | 100% | |
| | 00:00 | 25% | 100% | | 50% | 100% | | 25% | 100% | |
| | 06:00 | STOP | 100% | | | | | STOP | 100% | |
| J1 | 12:00 | | 90% | | 25% | 100% | | | 100% | |
| | 18:00 | | 80% | | | | | | 100% | |
| | 00:00 | | 70% | | STOP | 100% | | | 100% | |
| | 06:00 | | 60% | | | | | | 100% | |
| J2 | 12:00 | | 50% | | | 90% | | | 100% | |
| | 18:00 | | 40% | | | | | | 100% | |
| | 00:00 | | 30% | | | 80% | | | 100% | |
| | 06:00 | | 20% | | | | | | 100% | |
| J3 | 12:00 | | 10% | | | 70% | | | 100% | |
| | 18:00 | | STOP | | | | | | 100% | |
| | 00:00 | | | | | 60% | | | 100% | |
| | 06:00 | | | | | | | | 100% | |
| J4 | 12:00 | | | | | 50% | | | 100% | |
| | 18:00 | | | | | | | | 100% | |
| | 00:00 | | | | | 40% | | | 100% | |
| | 06:00 | | | | | | | | 100% | |
| J5 | 12:00 | | | | | 30% | | | 100% | |
| | 18:00 | | | | | | | | 100% | |
| | 00:00 | | | | | 20% | | | 100% | |
| | 06:00 | | | | | | | | 100% | |
| J6 | 12:00 | | | | | 10% | | | 100% | |
| | 18:00 | | | | | | | | 90% | |
| | 00:00 | | | | | STOP | | | 80% | |
| | 06:00 | | | | | | | | 70% | |
| J7 | 12:00 | | | | | | | | 60% | |
| | 18:00 | | | | | | | | 50% | |
| | 00:00 | | | | | | | | 40% | |
| | 06:00 | | | | | | | | 30% | |
| J8 | 12:00 | | | | | | | | 20% | |
| | 18:00 | | | | | | | | 10% | |
| | 00:00 | | | | | | | | STOP | |
| | 06:00 | | | | | | | | | |

*Figure 2: Scheme A short*

| | | IV midazolam | Enteral lorazepam | Rescue lorazepam | • IV fentanyl<br>• IV morphine<br>• IV hydromorphone | Enteral methadone | Rescue morphine | • IV dexmedetomidine<br>• IV clonidine | Enteral clonidine | Rescue clonidine |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | Same as last dose (max 0.1mg/kg) | | | 1/6 of the corresponding methadone daily dose | | | Same as last dose (max 2.5mcg/kg) |
| J0 | 12:00 | 100% | 100% | | 100% | 100% | | 100% | 100% | |
| | 18:00 | 50% | 100% | | | | | 50% | 100% | |
| | 00:00 | 25% | 100% | | 50% | 100% | | 25% | 100% | |
| | 06:00 | STOP | 100% | | | | | STOP | 100% | |
| J1 | 12:00 | | 90% | | 25% | 100% | | | 100% | |
| | 18:00 | | 90% | | | | | | 100% | |
| | 00:00 | | 90% | | STOP | 100% | | | 100% | |
| | 06:00 | | 90% | | | | | | 100% | |
| J2 | 12:00 | | 80% | | | 90% | | | 100% | |
| | 18:00 | | 80% | | | | | | 100% | |
| | 00:00 | | 80% | | | 90% | | | 100% | |
| | 06:00 | | 80% | | | | | | 100% | |
| J3 | 12:00 | | 70% | | | 80% | | | 100% | |
| | 18:00 | | 70% | | | | | | 100% | |
| | 00:00 | | 70% | | | 80% | | | 100% | |
| | 06:00 | | 70% | | | | | | 100% | |
| J4 | 12:00 | | 60% | | | 70% | | | 100% | |
| | 18:00 | | 60% | | | | | | 100% | |
| | 00:00 | | 60% | | | 70% | | | 100% | |
| | 06:00 | | 60% | | | | | | 100% | |
| J5 | 12:00 | | 50% | | | 60% | | | 100% | |
| | 18:00 | | 50% | | | | | | 100% | |
| | 00:00 | | 50% | | | 60% | | | 100% | |
| | 06:00 | | 50% | | | | | | 100% | |
| J6 | 12:00 | | 40% | | | 50% | | | 100% | |
| | 18:00 | | 40% | | | | | | 100% | |
| | 00:00 | | 40% | | | 50% | | | 100% | |
| | 06:00 | | 40% | | | | | | 100% | |
| J7 | 12:00 | | 30% | | | 40% | | | 100% | |
| | 18:00 | | 30% | | | | | | 100% | |
| | 00:00 | | 30% | | | 40% | | | 100% | |
| | 06:00 | | 30% | | | | | | 100% | |
| J8 | 12:00 | | 20% | | | 30% | | | 100% | |
| | 18:00 | | 20% | | | | | | 100% | |
| | 00:00 | | 20% | | | 30% | | | 100% | |
| | 06:00 | | 20% | | | | | | 100% | |
| J9 | 12:00 | | 10% | | | 20% | | | 100% | |
| | 18:00 | | 10% | | | | | | 100% | |
| | 00:00 | | 10% | | | 20% | | | 100% | |
| | 06:00 | | 10% | | | | | | 100% | |
| J10 | 12:00 | | STOP | | | 10% | | | 100% | |
| | 18:00 | | | | | | | | 100% | |
| | 00:00 | | | | | 10% | | | 100% | |
| | 06:00 | | | | | STOP | | | 100% | |
| J11 | 12:00 | | | | | | | | 75% | |
| | 18:00 | | | | | | | | 75% | |
| | 00:00 | | | | | | | | 75% | |
| | 06:00 | | | | | | | | 75% | |
| J12 | 12:00 | | | | | | | | 50% | |
| | 18:00 | | | | | | | | 50% | |
| | 00:00 | | | | | | | | 50% | |
| | 06:00 | | | | | | | | 50% | |
| J13 | 12:00 | | | | | | | | 25% | |
| | 18:00 | | | | | | | | 25% | |
| | 00:00 | | | | | | | | 25% | |
| | 06:00 | | | | | | | | 25% | |
| J14 | 12:00 | | | | | | | | STOP | |
| | 18:00 | | | | | | | | | |
| | 00:00 | | | | | | | | | |
| | 06:00 | | | | | | | | | |

*Figure 3: Scheme B long*

## 5. IV/PO switch and conversion factors

**IV to PO Dose Conversion Chart**

| **IV medication Daily dose** approx. threshold: max. dosage from which switch is possible | **Conversion factor** | **Correspondence in daily dose PO = initial dose (100%)** | **Dosage PO (distribution of doses over the day)** |
|---|---|---|---|
| **Morphine IV in mg/24h** approx. threshold: ≤ 0.025 mg/kg/h (25 mcg/kg/h) | **x 1** | **= Methadone PO in mg/24 h** | **Initial daily dose of methadone to be divided into 2 doses/day** (every 12 h) (max. dose 0.7 mg/kg/day, adult dose 5 mg/dose, max. 10 mg/day)<br>Risks with high-dose methadone: Long QT/arrhythmia, respiratory depression, hypotension... |
| **Fentanyl IV in mg/24 h*** approx. threshold: ≤ 5 mcg/kg/h | **x 3–5** | **= Methadone PO in mg/24 h** | |
| **Hydromorphone IV in mg/24 h** approx. threshold: ≤ 0.005 mg/kg/h (5 mcg/kg/h) | **x 5** | **= Methadone PO in mg/24 h** | |
| **Midazolam IV in mg/24 h** approx. threshold: ≤ 0.2 mg/kg/h (200 mcg/kg/h) | **÷ 12** | **= Lorazepam PO in mg/24 h** | **Initial daily dose of lorazepam to be divided into 4 doses/day** (every 6 h) (max. dose 0.4 mg/kg/day, max. 0.1 mg/kg/dose, max. 2 mg, adult dose: 1–3 mg/dose, max. 8 mg/day)<br>Risks with high-dose lorazepam: Sedation, ... |
| **Dexmedetomidine IV in mcg/24 h** approx. threshold: ≤ 0.4 mcg/kg/h | **x 1** | **= Clonidine PO in mcg/24 h** | **Initial daily dose of clonidine to be divided into 4 doses/day** (every 6 h) (max. dose 10 mcg/kg/day, max. 50 mcg/dose, max. 0.2 mg/day)<br>Risks with high-dose clonidine: Hyper- or hypotension... |
| **Clonidine IV in mcg/24 h** approx. threshold: ≤ 0.4 mcg/kg/h | **x 1** | **= Clonidine PO in mcg/24 h** | |

**If** signs of withdrawal occur during fentanyl to methadone conversion (**x 3** conversion factor), increase methadone dose to max. 10 x daily dose of fentanyl (max. **x 10** conversion factor**)** with maximum daily dose of methadone at 0.7 mg/kg/day (adult dose 5 mg, max. 10 mg/day) (QT prolongation to be monitored, possible interactions with other drugs (CYP2D6 and 3A4 inhibitors). Round off the dose to facilitate preparation and administration.
**Approximate threshold: Maximum dosage at which an IV to PO switch is possible, calculated based on the max. PO dose in mg/kg/day or mcg/kg/day.**
**Above threshold, reduce IV dose before switching. Depending on the child's weight, consider the maximum recommended unit and daily PO doses.** If IV dose must be reduced before the switch, dose above maximum threshold and risk of overdose (max. dose per kg or unit or daily dose exceeded), reduce initial IV dose by 10% at 8 h and monitor using the SOS score. If score ≥ 4, confirm SOS at 2 h; if score still ≥ 4, reduce initial dose by 10% every 24 h. Start the weaning plan the next day at noon.

The calculations are to be made using the Excel spreadsheet.
**Consult a pharmacist for protocol initiation**.

**Caution:** IV to PO switch takes approx. 18 h–36 h (**Overlap IV and PO drugs!**)

**Doses of medication must be prescribed in Clinisoft every day before noon!**

## 6. Management of withdrawal syndrome during a withdrawal protocol: RESCUE protocol

The following factors (differential diagnosis) must be considered in the assessment of the patient's symptoms prior to the initiation of a RESCUE protocol

**Environmental and patient factors**
- Environment -> reduce stimuli (noise, light, care, temperature)
- Pain, discomfort -> change of position, diaper
- Delirium

Follow the emergency protocol during proven withdrawal symptoms (SOS ≥ 4 and clinical).
The doses of RESCUE drugs to be administered are indicated on the withdrawal plan.
RESCUE doses should be prescribed as single doses (not as a reserve; dose changes over time).
RESCUE doses for lorazepam are given as lorazepam PO (prescribable: Lorazepam RESCUE PO), for clonidine as clonidine PO (Clonidine RESCUE PO).
**Caution**: RESCUE doses for methadone are given in morphine equivalent PO (Morphine RESCUE PO) (no RESCUE doses for methadone because onset of action and half-life too long!)

## Rescue Protocol (Withdrawal Syndrome)

| | SOS < 4 | SOS ≥ 4 |
|---|---|---|
| Diagnosis: | No withdrawal symptoms | Withdrawal symptoms AND last dose administered ≥ 1 h before |
| Action: | Follow weaning plan | **1. Administer 1 RESCUE dose** (see EXCEL chart)<br>**2. Re-evaluate score after 2 hours**<br>· SOS < 4: Follow weaning plan (no modification)<br>· SOS ≥ 4: Administer an additionnal **RESCUE dose**<br>**3. If ≥ 3 RESCUE doses given within 24 h:**<br>Consult with referent physician to adapt the weaning plan. |

**A / B Scheme**

**In case of weaning several drugs simultaneously:**

**a.** Administer a RESCUE dose of one of the drugs (select depending on symptoms)

**b.** Administer a RESCUE dose of the 2nd drug if withdrawal symptoms persist over 60 min (SOS)

Only administer RESCUE doses for drugs included in the weaning plan. The dose to be administered as a RESCUE is indicated in the weaning plan.

**PO LORAZEPAM** to give if patient treated with **IV LORAZEPAM**
- RESCUE dose = last PO lorazepam dose prescribed
- Max. dose = 0.1 mg/kg (max 2 mg / dose)
- Onset of action = 60 min, duration of action: 6–8 h

**PO MORPHINE** to give if patient treated with **IV METHADONE**
- RESCUE dose to give as PO Morphine = 1/6 daily dose of methadone.
- PO Methadone to PO Morphine conversion: 1:1
- Max. PO morphine dose = 50 mcg/kg (max. 10 mg / dose)
- Onset of action = 30 min, duration of action: 3–5 h

If a RESCUE dose of another compound is needed, there is a possibility of giving PO clonidine (consult with referent physician).

**PO CLONIDINE**

RESCUE dose = last PO clonidine dose prescribed
- Dose max = 2.5 mcg/kg (max 50 mcg / dose)
- Onset of action = 60 min, duration of action: 6 h

**SOS Scale**
- Evaluation of opioid and benzodiazepine withdrawal symptoms

**When should we evaluate SOS scores?**
- Min. 3 x / 24 h (Q 8 H)
- In case of suspected withdrawal syndrome
- 2 h after administering a RESCUE dose

**Differential diagnosis**
- Environment
  - Lights
  - Noise
  - Care
- Delirium
- Pain

**Methadone ≠ RESCUE**

*Figure 4: rescue protocol*

## 7. Transfers to other units

transfer criteria (<u>all criteria must be met</u>):

- Stable patient (possible transfer to lorazepam, methadone and/or clonidine)
- AND no RESCUE dose given in the last 48 h

➔ Verify that the weaning plan is up to date in the patient's computerized medical record (CMR) and provide the **transfer documents** to the physicians in the unit to which the patient is being transferred:

  - Patient withdrawal plan
  - Weaning transfer form

➔ SOS scale short version

Inform a pharmacist about the planned transfer (who then prepares documents and any necessary oral solutions and ensures the continuation of weaning in the destination unit).

Outside the PICU, if > 3 doses of RESCUE in 24 h ➔call PICU and consider transferring patient to an intermediate care unit.

## 8. Drugs used and prescription in the CMR

<u>Products available for weaning</u>

- Methadone oral solution or syrup (note that 2 concentrations are available in Pyxis (0.1 mg/mL and 1 mg/mL!)
- Lorazepam oral suspension (0.2 mg/mL in Pyxis)
- Clonidine oral suspension (10 mcg/mL in Pyxis) or IV vial (can be administered PO)
- Morphine oral solution 0.1 mg/mL (RESCUE doses)

<u>Prescription</u>

The solutions can be prescribed in the CMR (standard prescription available)

The SOS scale is available in the CMR. The scores must be completed in the CMR. They are visible with the other sedation/analgesia scores and the drugs used for sedation/analgesia on the CMR's **Analgesia/Sedation/Weaning tab.**

## 9. Drug interaction risks and pharmacological aspects

Do not forget that there is a potential for **interactions** with other drugs that alter the pharmacokinetics or pharmacodynamics of the drugs used.
Some concerns are the interactions:

- with drugs that **inhibit** methadone **elimination** (CYP2D6 and 3A4 inhibitors) or those that also prolong QT (more info https://www.crediblemeds.org/ ) -> QT prolongation and risk of torsades de pointes
- with drugs that inhibit midazolam elimination (CYP3A4 inhibitors) -> prolonged half-life and risk of prolonged sedation
- with drugs that **accelerate** midazolam and/or methadone **metabolism** (CYP3A4 inducers) -> shortened half-life and risk of withdrawal symptoms

**Major inhibitors and inducers of CYP2D6 and 3A4** [20,21]

| Inhibitors | Inhibited enzyme | Inductors | Induced enzymes |
|---|---|---|---|
| Amiodarone | CYP2D6, CYP3A4 | Phenobarbital | CYP3A4 |
| Clarithromycin | CYP3A4 | Rifampicin | CYP3A4 |
| Erythromycin | CYP3A4 | Carbamazepine | CYP3A4 |
| Fluconazole | CYP3A4 | Phenytoin | CYP3A4 |
| Voriconazole | CYP3A4 | | |
| Haloperidol | CYP2D6 | | |
| Levomepromazine | CYP2D6 | | |
| Ciclosporin | CYP3A4 | | |

Situations related to the weaning protocol:

- **<u>When starting a weaning protocol</u>**: ensure that the patient is not being treated with these types of inhibitors or inducers. If they are, this may affect the dose conversion factor or the choice of compounds used -> consult a senior intensivist and the clinical pharmacist
- **<u>During the weaning protocol</u>**: if such inhibitors or inducers are started or stopped, the weaning plan may have to be modified -> consult with a senior intensivist and the clinical pharmacist

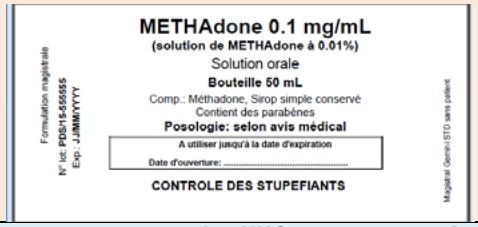
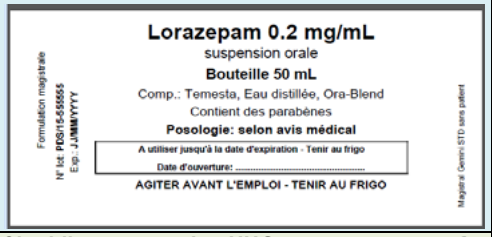
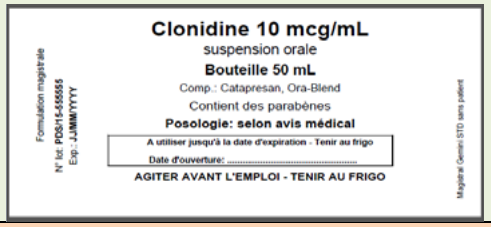
**Dynamics of interactions**:
**Inhibition** is a short process that starts at the first contact between the CYP and the inhibitor (30 min to 4 h). Its duration depends on the inhibitor's half-life. When the inhibitor treatment is stopped, CYP activity gradually returns to normal (4 half-lives).
**Induction** is a slow process that starts after the synthesis of new enzymes (after 1–3 weeks). Its duration depends on the enzyme's half-life. When the inducer is stopped, CYP activity gradually returns to normal (> 2 weeks after the inducer's elimination from the blood).

10. **General remarks**
    Symptoms of withdrawal and **delirium** (acute confusional state) may be similar. For more information, see the ICU's Delirium Protocol.

    **Inter-individual variability** in drug response and susceptibility to withdrawal symptoms can be highly significant (genetic factors affecting opioid receptor expression, kinetic factors, and metabolite accumulation, tolerance, etc.).[8] The regimen may not be appropriate for all patients and will need to be individualized for some.

11. **Available tools**
    - Calculation tool for IV to PO dose conversion: an Excel spreadsheet is available
    - Paper tools available in the doctor's office
      - Analgesia–Sedation–Weaning pocket booklet
      - Laminated A3 "Initiation of weaning protocol" chart
      - Transfer documents for other units: transfer form and SOS scale short version

## 12. **Products available in the PICU**

| **Product** ❄ fridge | **Dose (mg) = volume to be withdrawn** | **Comment** |
|---|---|---|
| **Methadone oral syrup HUG 1 mg/mL (0.1%) 50 mL**<br> | **0.1 mg = 0.1 mL**<br>0.5 mg = 0.5 mL<br>**1 mg = 1 mL** | Excipients: Preserved simple syrup, parabens<br>Osmolality: > 2750 mOsm/kg<br>Use until expiry date |
| **Methadone oral syrup HUG 0.1 mg/mL (0.01%) 50 mL**<br>  | **0.01 mg = 0.1 mL**<br>0.05 mg = 0.5 mL<br>**0.1 mg = 1 mL** | Excipients: sucrose, parabens<br>Osmolality: > 2750 mOsm/kg<br>Use until expiry date |
| **Lorazepam suspension HUG 0.2 mg/mL 50 mL** ❄<br>  | **0.02 mg = 0.1 mL**<br>0.1 mg = 0.5 mL<br>**0.2 mg = 1 mL** | Excipients: Ora-Blend (glycerin, sorbitol, carboxymethylcellulose, simethicone, saccharose, flavor, parabens)<br>Osmolality: > 2000 mOsm/kg<br>Use until expiry date and store in the fridge. Shake before use |
| **Clonidine suspension HUG 10 mcg/mL 50 mL** ❄<br>  | **1 mcg = 0.1 mL**<br>5 mcg = 0.5 mL<br>**10 mcg = 1 mL** | Excipients: Ora-Blend (glycerin, sorbitol, carboxymethylcellulose, simethicone, saccharose, flavor, parabens)<br>Osmolality: > 2000 mOsm/kg<br>Use until expiry date and store in the fridge. Shake before use |
| **Morphine HCl HUG oral solution 0.1 mg/mL (0.01%) 100 mL**<br> | **0.01 mg = 0.1 mL**<br>0.05 mg = 0.5 mL<br>**0.1 mg = 1 mL** | **For RESCUE doses**<br>Excipients: sucrose, parabens<br>Stable for 2 months at room temperature after opening |

**PO Lorazepam susp:**
0.2 mg/mL

| Dose [mg] | Volume [mL] 0.2 mg/mL |
|---|---|
| 3 | 15.0 |
| 2 | 10.0 |
| 1 | 5.0 |
| 0.9 | 4.5 |
| 0.8 | 4.0 |
| 0.7 | 3.5 |
| 0.6 | 3.0 |
| 0.5 | 2.5 |
| 0.4 | 2.0 |
| 0.3 | 1.5 |
| 0.2 | 1.0 |
| 0.1 | 0.5 |
| 0.09 | 0.5 |
| 0.08 | 0.4 |
| 0.07 | 0.4 |
| 0.06 | 0.3 |
| 0.05 | 0.3 |
| 0.04 | 0.2 |
| 0.02 | 0.1 |

**PO Methadone sir:**
2 concentrations: 0.1 and 1 mg/mL.

| Dose [mg] | Volume [mL] 1 mg/mL | Volume [mL] 0.1 mg/mL |
|---|---|---|
| 5 | 5.0 | |
| 4 | 4.0 | |
| 3 | 3.0 | |
| 2 | 2.0 | |
| 1 | 1.0 | 10.0 |
| 0.9 | 0.9 | 9.0 |
| 0.8 | 0.8 | 8.0 |
| 0.7 | 0.7 | 7.0 |
| 0.6 | 0.6 | 6.0 |
| 0.5 | 0.5 | 5.0 |
| 0.4 | 0.4 | 4.0 |
| 0.3 | 0.3 | 3.0 |
| 0.2 | 0.2 | 2.0 |
| 0.1 | | 1.0 |
| 0.09 | | 0.9 |
| 0.08 | | 0.8 |
| 0.07 | | 0.7 |
| 0.06 | | 0.6 |
| 0.05 | | 0.5 |

**PO Clonidine susp:**
10 mcg/mL

| Dose [mcg] | Volume [mL] 10 mcg/mL |
|---|---|
| 50 | 5.0 |
| 40 | 4.0 |
| 30 | 3.0 |
| 20 | 2.0 |
| 10 | 1.0 |
| 9 | 0.9 |
| 8 | 0.8 |
| 7 | 0.7 |
| 6 | 0.6 |
| 5 | 0.5 |
| 4 | 0.4 |
| 3 | 0.3 |
| 2 | 0.2 |

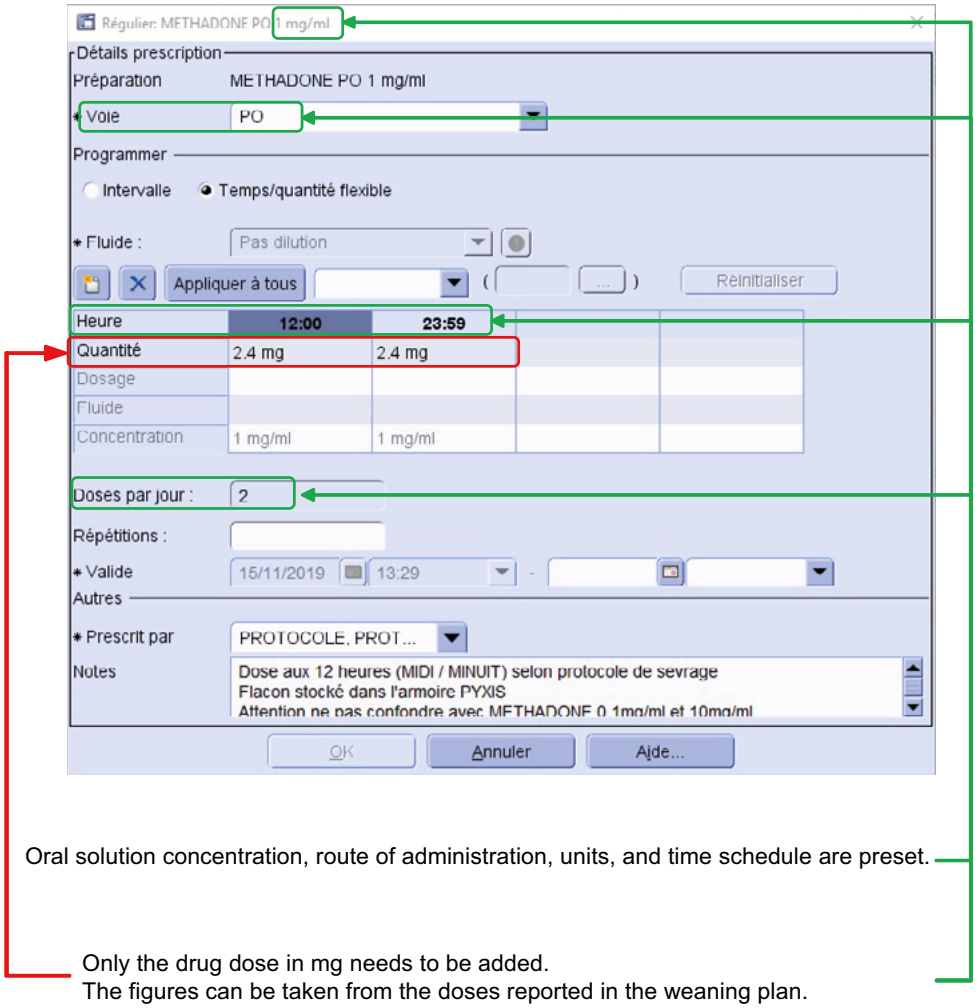
**Morphine PO sir:**
**(RESCUE only)**
0.1 mg/mL

| Dose [mg] | Volume [mL] 0.1 mg/mL |
|---|---|
| 2 | 20.0 |
| 1 | 10.0 |
| 0.9 | 9.0 |
| 0.8 | 8.0 |
| 0.7 | 7.0 |
| 0.6 | 6.0 |
| 0.5 | 5.0 |
| 0.4 | 4.0 |
| 0.3 | 3.0 |
| 0.2 | 2.0 |
| 0.1 | 1.0 |
| 0.09 | 0.9 |
| 0.08 | 0.8 |
| 0.07 | 0.7 |
| 0.06 | 0.6 |
| 0.05 | 0.5 |
| 0.04 | 0.4 |
| 0.03 | 0.3 |
| 0.02 | 0.2 |

*Figure 5: Guide for opioid and sedative solution concentrations and volume selection*

## Supplemental Digital Content 2: A pre-formatted prescription from the computerized medical record

### Preformated prescription

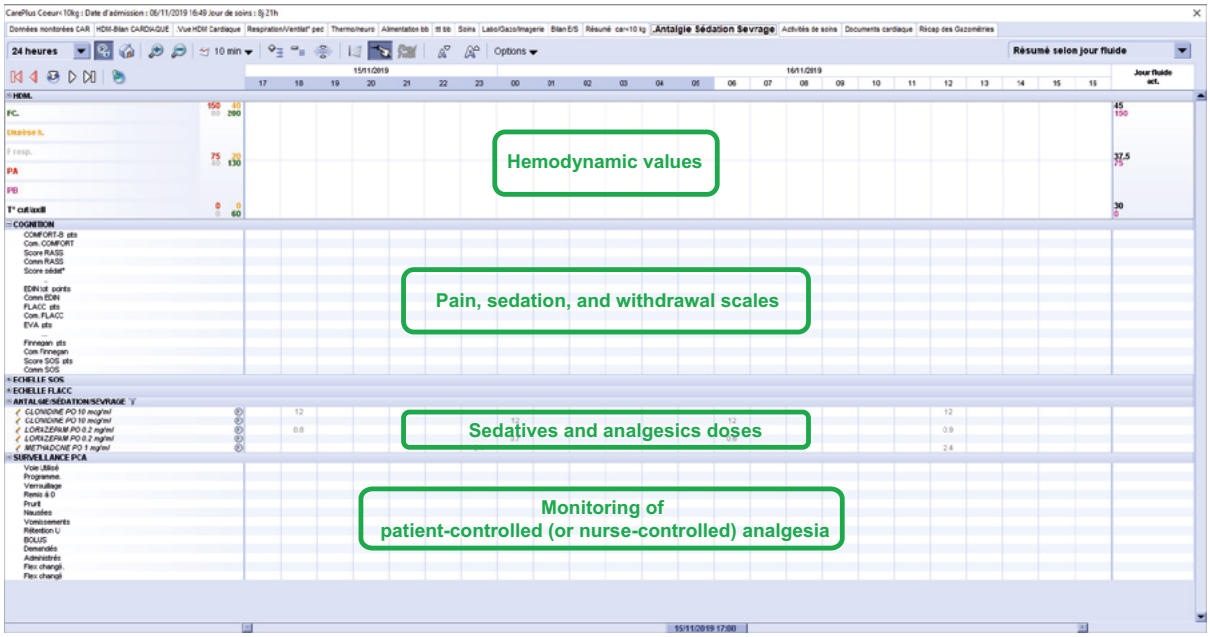



Oral solution concentration, route of administration, units, and time schedule are preset.

Only the drug dose in mg needs to be added.
The figures can be taken from the doses reported in the weaning plan.

## Supplemental Digital Content 3: Overview of sedation, analgesia, and weaning from the computerized medical record

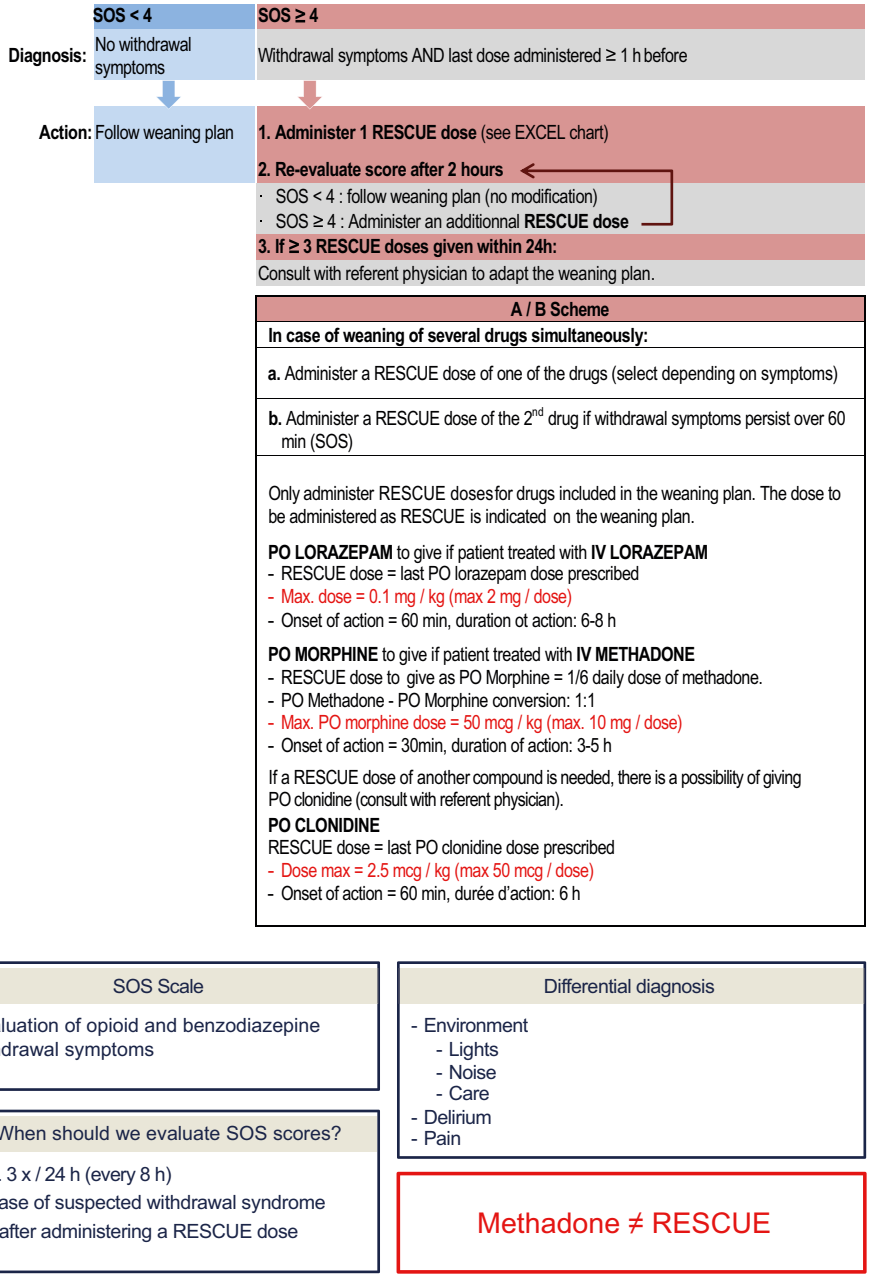
### Sedation, analgesia, and weaning overview



## Supplemental Digital Content 4: Demonstration of the automated preparation of the weaning plan

Link to the video file: https://youtu.be/VKZoDb1BdCg

## Supplemental Digital Content 5: Algorithm for the management of the withdrawal syndrome



# Chapitre 4 Conclusion et perspectives

La présente thèse a permis d'explorer la thématique du développement et de l'implémentation de recommandations de bonnes pratiques cliniques (RBPC) dans un Service de néonatologie et de soins intensifs pédiatriques. Il a été démontré que l'adhésion aux RBPC peut être encouragée par diverses stratégies touchant aux recommandations elles-mêmes (ex. algorithmes pour la gestion du syndrome de sevrage, accès facilité aux recommandations par l'outil NeoCheck) mais également au personnel (ex. formation continue sur le sevrage) ou à l'environnement (facilitation de l'application du protocole de sevrage par un pharmacien). Une multitude de mesures peuvent être imaginées sur la base d'une évaluation des pratiques et par l'identification des barrières concrètes qui freinent l'application des RBPC dans le contexte d'intérêt. Dans nos travaux, les barrières étaient le plus souvent simples à surmonter, par exemple lorsqu'il s'agissait d'étapes de calculs problématiques ou d'une trop grande complexité des recommandations. Dans d'autres cas, certaines barrières semblaient difficiles à abattre, comme lorsque que la confiance en une recommandation était faible et qu'une attitude alternative, également basée sur les preuves, lui était préférée. Cela rappelle que les RBPC sont limitées par la qualité et l'exhaustivité de l'évidence sur laquelle elles reposent. Globalement, l'augmentation de l'adhésion aux RBPC améliore la qualité des soins et les études menées durant cette thèse ont ainsi permis une optimisation de la pharmacothérapie aux soins intensifs de pédiatrie et de néonatologie, domaines où l'utilisation des médicaments est complexe.

Le premier outil de revue de traitement spécifique à la néonatologie a été développé et évalué. NeoCheck propose 141 recommandations couvrant un large spectre de la prise en charge médicamenteuse des nouveau-nés hospitalisés. Il est basé sur une large revue de la littérature et un processus de sélection et de validation ayant fait ses preuves. Cet outil a permis une première évaluation globale des pratiques de prescription en néonatologie. Cette mesure a révélé une adhésion des pratiques aux recommandations plus forte qu'attendue. Alors, que l'emploi de NeoCheck en routine par le pharmacien clinicien dans l'USIN des HUG n'a pas été jugé comme suffisamment efficient pour être mis en place à ce jour, une utilisation innovante de cet outil a été proposée. L'évaluation régulière et structurée des prescriptions à l'aide de NeoCheck et le développement de stratégies d'implémentation ciblées sur les pratiques déviant le plus des recommandations devrait permettre une optimisation continue, efficace et efficiente de la qualité des soins. En cela, l'outil de revue de traitement consiste non seulement en une stratégie d'optimisation mais joue également le rôle d'indicateur d'adhésion et de stimuli pour un changement des pratiques.

Dans l'unité des soins intensifs pédiatriques, l'implémentation active d'un protocole de sevrage des opiacés et benzodiazépines a été menée en intégrant et explorant l'ensemble des étapes du modèle présenté en introduction (figure 8). Motivée par des problèmes survenant lors de l'application du protocole, une exploration des barrières a été menée par une étude qualitative auprès des professionnels du terrain à l'aide de focus groupes. Celle-ci a permis l'identification de stratégies d'implémentation et de la mise en place d'un ensemble de mesures concrètes visant l'amélioration du suivi du protocole. L'impact global des stratégies a été mesuré sur des indicateurs d'adhésion et des outcomes cliniques préétablis. Une meilleure adhésion au protocole a été observée sur certains indicateurs, alors que ni le protocole, ni son implémentation n'ont montré les effets attendus sur les outcomes cliniques.

L'impact clinique modéré relevé dans les analyses statistiques ne reflète pas le gain de connaissance et de confiance dans la mise en route et le suivi du processus de sevrage des opiacés et benzodiazépines au sein de l'USIP. Le personnel médico-soignant de l'USIP, voire d'autres unités, est le témoin d'une amélioration de la procédure qui ne se retrouve pas dans les chiffres. Cette divergence puise sa source au moins en partie dans les indicateurs. Ceux-ci ne permettaient pas de mesurer l'impact de l'implémentation sur la durée de sevrage, la satisfaction du personnel, celle des patient.e.s et de leur famille. Cela démontre l'importance de l'étape d'identification des indicateurs de l'adhésion et de l'impact clinique en amont de l'implémentation.

Au vu de l'expérience acquise durant cette thèse, un axe d'évaluation, avec ses propres indicateurs, manque dans le modèle d'implémentation discuté : l'efficience de chaque stratégie. Les ressources sont limitées dans les institutions de santé, ce qui limite les forces attribuées aux stratégies d'implémentation et de persistance du changement. Dès lors, chaque stratégie a un coût d'opportunité. Des choix entre les mesures identifiées doivent être faits sur la base de leur efficacité pour améliorer l'adhésion, les outcomes cliniques et garantir leur efficience.

Ce constat pourrait orienter les prochaines études sur l'implémentation des RBPC. Notamment, l'évaluation simultanée de stratégies (bundle) qui nécessitent des ressources significatives devrait être limitée car cela complexifie l'interprétation des résultats. Pourtant, les études d'implémentation sont rarement menées uniquement dans un but de recherche et il est difficile de reporter la mise en place de mesures qui pourraient améliorer les pratiques. La recherche d'indicateurs d'adhésion pouvant distinguer l'impact des différentes stratégies serait alors une solution, pour autant que de tels indicateurs existent.

L'optimisation de la pharmacothérapie du nouveau-né hospitalisé à l'aide de NeoCheck n'est qu'à son commencement. Même si l'adhésion globale aux recommandations était plus forte qu'attendue, elle n'est pas optimale. Les mesures proposées suite à l'évaluation des pratiques devront être mises en place, si possible progressivement. Des indicateurs, en plus des items NeoCheck, devront être identifiés pour étudier l'impact sur l'adhésion et la qualité des soins ainsi que l'efficience de chacune des mesures. Il est attendu que l'adhésion aux pratiques impactées par ces mesures soit meilleure lors de la prochaine revue globale bisannuelle, permettant d'orienter les efforts d'optimisation sur d'autres aspects de la pharmacothérapie.

Une évaluation des pratiques dans d'autres centres suisses ou étrangers à l'aide de Neocheck permettrait de comparer les pratiques et d'en évaluer la variabilité.

En parallèle, un travail devra être fourni concernant l'outil NeoCheck. D'une part, une mise à jour de ses items doit être conduite prochainement afin de maintenir la pertinence et donc la valeur de l'outil. D'autre part, la faisabilité du codage d'au moins une partie des recommandations NeoCheck sous forme d'alertes informatiques doit être évaluée, avec deux objectifs : le premier serait de réduire drastiquement le temps requis par le pharmacien clinicien pour revoir les prescriptions en automatisant une partie de la recherche d'informations dans le dossier du patient. Cela augmenterait l'efficience de cette prestation dont la mise en place pourrait alors être reconsidérée. Le second serait de sélectionner les alertes les plus importantes afin que le pharmacien puisse les transmettre de manière quotidienne à l'équipe médicale. Les alertes in-

formatiques visant à détecter les situations à risque d'événements indésirables médicamenteux ont fait l'objet de nombreux développements et études aux HUG durant ces dernières années. La synergie entre cette technologie, appelée PharmaCheck aux HUG, et le contenu validé et structuré de NeoCheck pourrait représenter une stratégie d'optimisation efficace et efficiente. Les items NeoCheck ont été construits dès le départ dans l'idée d'une future informatisation et leur intégration dans PharmaCheck paraît tout à fait envisageable, même si elle sera limitée par la spécificité des recommandations.

Aux soins intensifs de pédiatrie, l'ensemble des mesures mises en place dans la prise en charge du sevrage des opiacés et des benzodiazépines seront maintenues dans un premier temps, afin d'assurer la persistance du changement. Les protocoles de sevrage publiés depuis 2015 et leur impact sur les durées de séjour aux soins intensifs et sur l'exposition à l'analgo-sédation seront analysés afin d'en tirer des pistes d'optimisation pour notre procédure. Une attention particulière sera portée aux indicateurs utilisés dans les publications récentes. Sur cette base, de nouvelles mesures pourront être proposées pour optimiser la procédure actuelle et assurer un meilleur suivi de l'adhésion au protocole et des outcomes cliniques.

Les prestations de pharmacie clinique seront renforcées avec une présence plus régulière du pharmacien clinicien dans l'unité et le développement d'alertes informatiques sera envisagé pour améliorer l'efficience de cette prestation. Les activités seront élargies pour englober tous les aspects liés à la prescription et à l'administration de l'analgo-sédation (y compris procédurale), en incluant les étapes de sevrage du traitement et de prévention et prise en charge du délirium. Les buts visés sont une réduction globale de l'exposition des patient.e.s des USIP aux opiacés et benzodiazépines, une réduction de la prévalence du syndrome de sevrage, un raccourcissement de la durée du processus de sevrage et une amélioration de la détection et de la prise en charge du délirium.

Cette thèse en pharmacie clinique pédiatrique a permis d'identifier des voies d'amélioration de la qualité des soins en néonatologie et aux soins intensifs de pédiatrie. Son achèvement concorde avec la création d'un nouveau poste de pharmacien clinicien dédié à ces unités, assurant par là même la continuation des prestations mises en place et l'exploitation de l'expérience accumulée. Elle est ainsi, en elle-même, un exemple d'implémentation.

# Chapitre 5 Annexes

## 5.1 Annexe 1: Travail de Master en Pharmacie supervisé par le doctorant sur l'évaluation rétrospective du potentiel d'un outil de revue de traitement pharmacothérapeutique en néonatologie.

UNIL | Université de Lausanne

Ecole de Pharmacie EPGL Genève – Lausanne

UNIVERSITÉ DE GENÈVE
FACULTÉ DES SCIENCES
Section des sciences pharmaceutiques

# Master en Pharmacie

# Travail Personnel de Recherche

## Évaluation rétrospective du potentiel d'un outil de revue de traitement pharmacothérapeutique en néonatologie

présenté à la

Faculté des sciences de
L'Université de Genève

par

**Nour El Houda MOKADDEM**

**Unité de recherche**
**Pharmacie hospitalière et clinique**

**Directeur de l'unité**
**Prof. Pascal Bonnabry**

**Autres superviseurs**

**Dre Caroline Fonzo-Christe**
**Thomas Rudolf von Rohr**

Genève
2019

UNIL | Université de Lausanne
Ecole de Pharmacie EPGL Genève – Lausanne
UNIVERSITÉ DE GENÈVE
FACULTÉ DES SCIENCES
Section des sciences pharmaceutiques

## Remerciements

Je tiens à remercier toutes les personnes qui ont eu la gentillesse de m'aider pour la réalisation de ce travail.

Tout d'abord, je tiens à remercier infiniment le Professeur Pascal Bonnabry, pharmacien-chef de la Pharmacie des HUG, de m'avoir donné l'opportunité et la chance d'effectuer ce travail de master au sein de son département.

Un grand merci à la Dre Caroline Fonzo-Christe et à Thomas Rudolf von Rohr pour leur encadrement et leur disponibilité qui m'ont permis de mener à bien ce travail de recherche. Leurs nombreux conseils m'ont été très précieux ainsi que le partage de leur savoir qui m'a fait découvrir le domaine de la néonatologie.

Je tiens également à remercier le Dr Riccardo Pfister, médecin adjoint agrégé responsable de l'unité de néonatologie aux HUG, pour le temps précieux qu'il a bien voulu me consacrer et de m'avoir donné accès à sa base de données sans oublier les éclaircissements et les réponses qu'il a bien voulu apporter à mes questions.

Merci au Pr Olivier Baud, à la Dre Marie Saint-Faust et au Dr Sébastien Fau, pour leur aide précieuse et pour les réponses aux différentes problématiques abordées.

Merci à Monsieur Yann Levy-Jamet, infirmier spécialisé aux HUG, pour l'extraction des données ainsi que pour le temps consacré à répondre à mes questions.

Merci à Monsieur Rolf Hauri, d'avoir mis en place une base de données ainsi que toutes les explications qui m'ont permis de réaliser les différentes analyses.

Merci à Madame Anouk Carbone et à la Dre Nathalie Vernaz Hegi, d'avoir eu la gentillesse de m'accorder du temps et de m'expliquer le fonctionnement de la CIM-10.

Enfin, je tiens à remercier ma famille et mes amis qui m'ont soutenu tout au long de ce travail et qui n'ont jamais douté de moi.

## Résumé

La néonatologie est un domaine complexe et à risque en raison notamment de la fragilité de cette population mais également de la particularité de sa pharmacothérapie. De plus, la disponibilité de médicaments adaptés au nouveau-né est rare sur le marché, ce qui conduit à des prescriptions « off-label » et « unlicensed » et à un risque de prescriptions inappropriées. Un outil de détection des prescriptions potentiellement inappropriées (PPI) -NeoCheck- a donc été développé à la Pharmacie des HUG pour cette population et fait l'objet de ce travail.

L'objectif de ce travail était d'évaluer de manière rétrospective à l'aide de bases de données structurées (logiciel de prescription Clinisoft®, logiciel de facturation StatMed, base de données interne à la néonatologie (Filemaker®)) dans quelle mesure les recommandations thérapeutiques élaborées dans l'outil NeoCheck sont appliquées à l'heure actuelle dans l'Unité de néonatologie des HUG afin de pouvoir appréhender son utilisation et son utilité dans la pratique.
L'étude a été réalisée sur deux années (2017 et 2018) incluant un collectif de 887 patients (57% de nouveau-nés prématurés, 42% de nouveau-nés à terme et 1% de nouveau-nés après terme). Dans les pathologies néonatales les plus fréquentes, on trouvait la tachypnée transitoire du nouveau-né, l'ictère néonatal et l'apnée du nouveau-né. Les médicaments les plus fréquemment prescrits étaient les vitamines, le paracétamol, l'amoxicilline, la gentamicine et la caféine.
Sur les 141 items élaborés dans l'outil NeoCheck, seuls 27 (19.1%) ont pu être analysés de manière rétrospective. Sur les 27 items, trois quarts étaient très bien suivis dans la pratique avec 8 items sur 27 (29.6%) suivis à 100% et 11/27 (40.7%) à plus de 75%. Pour le quart restant, 6 items sur 27 (22.2%%) étaient suivis entre 25 et 75% et 2/27 (7.4%) à moins de 25%. Quatre médecins néonatologues experts ont été interviewés sur les résultats et les raisons de non suivi des items. Diverses raisons ont été évoquées qu'il s'agira de confirmer dans une étude prospective.

Cette étude pilote a permis d'appréhender l'utilisation de l'outil NeoCheck et d'évaluer le suivi d'un certain nombre d'items dans la pratique sur un collectif de plus de 800 patients. Cependant, afin d'évaluer le potentiel de l'outil NeoCheck sur l'optimisation des prescriptions, il sera nécessaire d'effectuer une analyse prospective.

# Table des matières

**1. INTRODUCTION ..... 1**

1.1 NEONATOLOGIE ..... 1
*1.1.1 Définitions ..... 1*
*1.1.2 Pharmacothérapie du nouveau-né ..... 2*
1.1.2.1 Défis actuels ..... 2
1.1.2.2 Pharmacologie du nouveau-né ..... 3
1.1.2.2.1 Pharmacocinétique du nouveau-né ..... 3
1.1.2.3 Pathologies et traitements chez les prématurés ..... 4
*1.1.3 Classification des diagnostics (CIM-10, SwissDRG) ..... 6*
*1.1.4 Organisation de l'Unité de Néonatologie des HUG ..... 8*
1.2 OUTIL DE REVUE DE TRAITEMENT ..... 9
*1.2.1 Développement des outils de revue de traitements ..... 9*
*1.2.2 Études de validation et d'impact des outils de revues de traitements ..... 10*
1.3 L'OUTIL DE REVUE DE TRAITEMENT NEOCHECK POUR LA NEONATOLOGIE ..... 10
*1.3.1 Présentation de l'outil NeoCheck ..... 10*
*1.3.2 Validation de l'outil NeoCheck ..... 11*
1.4 OBJECTIFS DU TRAVAIL ..... 12

**2. ANALYSE DESCRIPTIVE DES PATIENTS HOSPITALISES EN NEONATOLOGIE, DE LEURS PATHOLOGIES ET DES MEDICAMENTS PRESCRITS (2017 - 2018) ..... 13**

2.1 INTRODUCTION ..... 13
2.2 METHODE ..... 13
*2.2.1 Récolte des données ..... 13*
*2.2.2 CIM-10 ..... 13*
*2.2.3 ATC ..... 13*
2.3 RESULTATS ..... 14
*2.3.1 Description de la population étudiée ..... 14*
*2.3.2 CIM-10 ..... 16*
*2.3.3 ATC ..... 17*
2.4 DISCUSSION ..... 18
*2.4.1 Population étudiée ..... 18*
*2.4.2 Classement des diagnostics ..... 18*
*2.4.3 Classement des médicaments ..... 19*
*2.4.4 Limites et forces des CIM-10 ..... 19*
*2.4.5 Limites et forces des ATC ..... 20*
2.5 CONCLUSION ..... 20

**3. ÉTUDE RETROSPECTIVE COMPARANT LES PRATIQUES ET LES RECOMMANDATIONS NEOCHECK 21**

3.1 INTRODUCTION ..... 21
3.2 METHODE ..... 21
*3.2.1 Bases de données utilisées ..... 21*
*3.2.2 Critères d'inclusion et d'exclusion ..... 22*
*3.2.3 Analyse des items ..... 23*
*3.2.4 Avis des médecins experts en néonatologie ..... 24*
3.3 RESULTATS ..... 25
*3.3.1 Inclusions des items ..... 25*

*3.3.2 Résultats de l'analyse rétrospective et avis des médecins néonatologues experts .....25*
3.4 DISCUSSIONS .....32
*3.4.1 Résultats globaux .....32*
*3.4.2 Analyse de quelques items clés .....32*
*3.4.3 Analyse des items et résultats des experts .....33*
*3.4.4 Limitations et forces de l'étude .....35*
**4. CONCLUSION ET PERSPECTIVES .....37**
**5. REFERENCES .....38**
**6. ANNEXES .....42**

## Liste des abréviations

**AAP** American Academy of Pediatrics
**ADEK** Vitamines liposolubles (A, D, E et K)
**ADME** Absorption, Distribution, Métabolisme et Élimination
**AG** Âge Gestationnel
**AMM** Autorisation de Mise sur le Marché
**APT** Alimentation Parentérale Totale
**CHOP** Classification Suisse des Interventions Chirurgicales
**CIM** Classification Internationale des Maladies
**CPAP** Continuous Positive Airway Pressure (Ventilation en pression positive expiratoire continue)
**CRIB** Clinical Risk Index for Babies
**DBP** Dysplasie Broncho-Pulmonaire
**DRG** Diagnosis Related Group
**DRP** Drug Related Problem (Problèmes liés aux médicaments)
**EDS** Épisode De Soins
**EIM** Effets Indésirables Médicamenteux
**EMA** Agence Européenne des Médicaments
**HTAP** Hypertension Artérielle Pulmonaire
**HUG** Hôpitaux Universitaires de Genève
**IQR** Interquartile Range
**KTVO** Cathéter Veineux Ombilical
**LOS** Length Of Stay (Durée d'hospitalisation)
**LPTh** Loi sur les Produits Thérapeutiques
**MMH** Maladie des Membranes Hyalines
**MNDS** Minimal Neonatal Dataset
**MPI** Médicaments Potentiellement Inappropriés
**ND** Non Déterminé
**NEC** Necrotizing Entecolitis (Entérocolite ulcéro-nécrosante)
**NO** Monoxyde d'Azote
**OFS** Officine Fédéral de la Statistique
**OFSP** Office Fédéral de la Santé Publique
**OMS** Organisation Mondiale de la Santé
**PIM** Paediatric Index of Mortality
**PIP** Plan d'Investigation Pédiatrique
**PPI** Prescriptions Potentiellement Inappropriées
**PPO** Prescriptions Potentiellement Omises
**SDR** Syndrome de Détresse Respiratoire
**SNC** Système Nerveux Central
**UE** Union Européenne
**USI** Unité de Soins Intensifs (aux HUG)
**VRS** Virus Respiratoire Syncytial

# Liste des figures et tableaux

Figure 1 : Fonctionnement du système DRG en Suisse (32)....8
Figure 2 : Structure d'un item (1) ....11
Figure 3 : Répartition des âges gestationnels de la population étudiée (n=887)....15
Figure 4 : Répartition des faibles poids de naissance ....15
Figure 5 : Répartition des codes ATC (n=6633) ....17
Figure 6 : Méthode de l'analyse des items....23
Figure 7 : Structure de l'item 24 (1)....23
Figure 8 : Processus de sélection des items analysés ....25
Figure 9 : Répartition du nombre d'items selon la catégorie de suivi (n=27) ....26

Tableau 1 : Comparaison des études sur les outils de revues de traitements....10
Tableau 2 : Description de la population analysée (n=887) ....14
Tableau 3 : Comparaison des AG en néonatologie aux HUG en 2017-2018 et les naissances vivantes sur la population générale suisse en 2017 (44)....15
Tableau 4 : Classement des principaux chapitres CIM-10 (n=6226)....16
Tableau 5 : Classement des 10 premiers diagnostics ....17
Tableau 6 : Classement des 10 premiers médicaments prescrits (2017 2018 vs 2003) (ND : non déterminé)....18
Tableau 7 : Résumé des différentes bases de données utilisées pour l'analyse....21
Tableau 8 : Nom et fonction des médecins néonatologues experts (HUG)....24
Tableau 9 : Résultats et avis des experts pour les 8 items qui étaient suivis à 100% dans la pratique.27
Tableau 10 : Résultats et avis des experts pour les 11 items qui étaient suivis à plus de 75%....28
Tableau 11 : Résultats et avis des experts pour les 6 items suivis dans 25 à 75% des cas ....30
Tableau 12 : Résultats et avis des experts pour les 2 items peu suivis dans la pratique (<25% des cas) ....31

# 1. Introduction

En 2017, un outil de détection des prescriptions potentiellement inappropriées (PPI) pour la sécurisation et l'optimisation de la prise en charge médicamenteuse des nouveau-nés hospitalisés a été développé à la Pharmacie des Hôpitaux Universitaires de Genève (HUG) (1). La complexité de la pharmacothérapie chez le nouveau-né et la fragilité de la population sont à l'origine du développement de cet outil. Le présent travail est une étude pilote exploratoire devant permettre d'évaluer le potentiel de cet outil dans la pratique courante de l'Unité de néonatologie des HUG.

## 1.1 Néonatologie

### 1.1.1 Définitions

Le mot « neonatology » a été introduit par Alexander Schaffer, pédiatre américain en 1960. Ce terme signifie « la connaissance du nouveau-né » (2).

Deux éléments caractérisent le nouveau-né à la naissance : l'âge gestationnel et le poids de naissance. Ces deux éléments permettent d'évaluer les risques de mortalité et de morbidité et d'orienter le traitement (3).

L'American Academy of Pediatrics (AAP) définit **l'âge gestationnel (AG)** comme étant « le temps écoulé entre le premier jour des dernières menstruations et le jour de l'accouchement ». Celui-ci est exprimé en semaines complètes (3).

Selon l'Organisation Mondial de la Santé (OMS), la **prématurité** comprend tout enfant qui nait avant la 37$^{ème}$ semaine d'aménorrhée (SA). Elle peut être divisée en trois catégories (4) :

- La prématurité extrême : < 28 SA
- La grande prématurité : entre la 28$^{e}$ et la 32$^{e}$ SA
- La prématurité moyenne, voire tardive : entre la 32$^{e}$ et la 37$^{e}$ SA

Selon la classification internationale des maladies (CIM), un nouveau-né à terme est défini par une naissance à partir de 37 semaines complètes d'aménorrhée et jusqu'à 42 semaines complètes d'aménorrhée. Au-delà, on parle de nouveau-né post-terme (4).

**Le poids de naissance** est le premier poids du fœtus ou du nouveau-né obtenu après la naissance. Pour les naissances vivantes, le poids de naissance doit être mesuré de préférence dans la première heure de vie (5).
Le faible poids de naissance peut être divisé en 3 catégories : (5)

- Faible poids de naissance : low birthweight (<2500 g)
- Très faible poids de naissance : very low birthweight (<1500 g)
- Extrêmement faible poids de naissance : extremely low birthweight (<1000 g)

Ainsi, un poids de naissance est considéré comme normal entre 2500 – 4000 g (3).

### 1.1.2 Pharmacothérapie du nouveau-né

#### 1.1.2.1 Défis actuels

Les enfants ont été longtemps exclus des études menées dans le but d'établir l'efficacité et la sécurité des nouveaux médicaments (6).
La recherche pharmaceutique chez les nouveau-nés et les enfants est freinée par différents obstacles dont les principaux sont les problèmes éthiques et médico-légaux et les difficultés techniques, logistiques et économiques du développement d'un médicament. De fait, la disponibilité sur le marché de médicaments enregistrés chez l'enfant ou le nouveau-né est rare (6). Les prescriptions sont ainsi régulièrement faites hors des recommandations officielles des produits, en mode « off-label » ou « unlicensed ».

Le terme « off-label use » fait référence à une utilisation de médicament qui ne respecte pas les directives de la monographie officielle du fabricant que ce soit au niveau de la posologie, de l'âge, de l'indication ou des modalités d'administration (7).
Le terme « unlicensed use » est utilisé lorsque des médicaments sont prescrits alors qu'ils n'ont pas encore été enregistrés par l'autorité de régulation du pays où ils sont utilisés, qui peut assurer leur efficacité, leur sécurité et la qualité du produit (6). A ce jour, si un médicament est importé d'un pays doté d'un contrôle des médicaments équivalent à celui pratiqué en Suisse, son utilisation est autorisée et considérée comme une prescription standard (1).

Plus de 50% des enfants admis dans des hôpitaux en Europe reçoivent des médicaments off-label ou unlicensed. Jusqu'à 90% des médicaments sont utilisés de manière off-label ou unlicensed chez les nouveau-nés dans certaines études, principalement dans les unités de soins intensifs (8).

Une étude prospective réalisée dans un hôpital universitaire en Suisse incluant 60 patients âgés de trois jours à 14 ans avec un total de 483 prescriptions a montré que 25% des prescriptions étaient « off-label » et 24% « unlicensed ». Tous les patients avaient reçu au moins un médicament « off-label » ou « unlicensed » (9).

Un règlement pédiatrique européen est entré en vigueur dans l'Union Européenne (UE) en 2007, exigeant que toutes les autorisations de mise sur le marché (AMM) soumises à l'Agence Européenne des Médicaments (EMA) comprennent un plan d'investigation pédiatrique (PIP). L'objectif étant d'assurer que les médicaments qui pourraient avoir une indication chez les enfants soient évalués et autorisés en conséquence dans tous les groupes d'âge pédiatrique, y compris les nouveau-nés (8).
Les PIP de l'UE ont été inclus dans la révision de la loi suisse sur les produits thérapeutiques (LPTh) qui est entrée en vigueur au premier janvier 2019 (10).
Les PIP se veulent un moyen incitatif d'améliorer la disponibilité des médicaments pédiatriques sur le marché en assurant une extension de l'exclusivité des données aux fabricants.

L'importance de la recherche dans le domaine néonatal est fondée sur la spécificité de la pharmacologie néonatale. En effet, il existe des différences pharmacocinétiques et pharmacodynamiques marquées entre les nouveau-nés, les enfants et les adultes conduisant à une variabilité interindividuelle très importante (8).

### 1.1.2.2 Pharmacologie du nouveau-né

La pharmacothérapie est fortement influencée par l'âge. D'un point de vue pharmacologique, les nouveau-nés ne sont pas simplement des « petits enfants » et les enfants ne sont pas simplement des « petits adultes » (6).

#### 1.1.2.2.1 Pharmacocinétique du nouveau-né

Le nouveau-né peut être considéré comme un organisme extrêmement dynamique dans lequel l'absorption des médicaments, la distribution, le métabolisme et l'élimination (ADME) se développent rapidement. Par conséquent, la réponse interindividuelle est très variable dans cette population en termes d'efficacité et de toxicité (6).

**Absorption :**

L'absorption des médicaments est différente selon les classes d'âge.
Durant les premières heures de vie, le pH gastrique est neutre (pH 6-8) dû à la présence de liquide amniotique ingéré dans l'estomac. Puis, au cours des premières 48h, le pH gastrique commence à baisser en raison de la sécrétion gastrique d'acide chlorhydrique pour atteindre une valeur de 1 à 3 à environ 6 mois. Cependant, chez les prématurés, le pH gastrique reste élevé plus longtemps car la sécrétion d'acide est réduite (6).
L'impact du pH gastrique sur l'absorption des médicaments est variable. Par exemple, la biodisponibilité est plus élevée lors de l'administration orale de principes actifs sensibles à l'acidité (par exemple : Pénicilline G). Celle-ci est donc plus élevée chez les nouveau-nés que chez les nourrissons et les enfants plus âgés (11).

La vidange gastrique influence également l'absorption orale d'un médicament. Celle-ci est ralentie chez le nourrisson et le nouveau-né et en particulier chez les prématurés (6).

Concernant l'absorption cutanée, la peau du nouveau-né et du nourrisson est plus perméable que la peau adulte, car elle présente une couche cornée sous développée et une hydratation accrue. Autre considération, le rapport entre la surface de la peau et le poids corporel est environ trois fois plus élevé chez le nouveau-né que chez l'adulte. Ainsi, ces caractéristiques cutanées font des préparations topiques une voie à risque élevé d'effets indésirables (6).

**Distribution :**

La composition corporelle est modifiée en fonction de l'âge. A la naissance, le volume d'eau corporelle totale est élevé pour atteindre la valeur adulte chez l'enfant de 1 an, alors que le pourcentage de graisse est réduit (11).
Les modifications de la composition corporelle liées à l'âge influencent la distribution des médicaments lipidiques et hydrosolubles (6).

La quantité de protéines plasmatiques circulantes est diminuée chez le nouveau-né et le nourrisson, ce qui peut augmenter la fraction libre du médicament (11).
Une augmentation de la perméabilité des membranes s'observe en particulier chez les prématurés mais aussi chez les nouveau-nés à terme, favorisant par exemple la diffusion de médicaments dans des compartiments tels que le système nerveux central (SNC) (6).

**Métabolisme :**

Le foie est le principal organe responsable du métabolisme des médicaments. Le débit sanguin hépatique et la maturation des enzymes affectent la capacité du nouveau-né à métaboliser les médicaments (6).
Le débit cardiaque délivré au foie augmente au cours de la maturation du nouveau-né. D'autre part, une variation du développement de l'activité des enzymes métabolisant les médicaments a été attribuée aux changements dans la taille du foie et de l'activité intrinsèque des enzymes hépatiques (6).

Les voies métaboliques de phase I et de phase II, qui sont immatures à la naissance, se développent à des vitesses différentes. La clairance métabolique des médicaments varie ainsi selon la voie de métabolisation et des cytochromes hépatiques impliqués (6).
L'exposition au médicament pendant la grossesse peut également modifier le métabolisme postnatal (6).

**Élimination :**

La maturation de la fonction rénale commence pendant l'organogénèse fœtale et se termine dès la petite enfance (11).
Le débit de filtration glomérulaire augmente rapidement pendant les deux premières semaines de vie puis augmente régulièrement jusqu'à atteindre les valeurs adultes vers 1 an. De même, la sécrétion tubulaire est immature à la naissance et atteint sa pleine capacité pendant la première année de vie (11).

#### 1.1.2.3 Pathologies et traitements chez les prématurés

Chez les nouveau-nés prématurés, le développement in utero est interrompu. Ils sont physiologiquement et métaboliquement immatures. Les principaux organes concernés sont le cerveau, les poumons, le tube digestif, le cœur, le foie et les reins (12).
Chez le nouveau-né prématuré, il s'agit de distinguer les pathologies liées à l'immaturité physiologique des complications et pathologies non liées à l'âge. Les malformations congénitales sont également une particularité de cette population.

Les nouveau-nés prématurés sont plus à risque de morbidité (complications à court et long terme) et de mortalité néonatale que les nouveau-nés à terme. Le taux de survie des nouveau-nés prématurés de <32 semaines est estimé en Suisse à 84.4% (13). Les complications majeures observées à court terme chez ces patients sont la dysplasie broncho-pulmonaire (DBP) définie par des besoins en oxygène à 36 semaines (9.5%), l'hémorragie intraventriculaire (6.9% stade 3-4), l'entérocolite ulcéro-nécrosante (NEC) (2.5%) et la leukomalacie périventriculaire kystique (2.3%). Le taux de malformations congénitales sévères observé en Suisse est de l'ordre de 5.1% (13).
Bien que les grands et très grands prématurés soient les plus à risque de complications et de décès, les nouveau-nés nés entre 32 et 37 semaines ont également une incidence plus élevée de complications que ceux nés à terme. Lors de la première hospitalisation à la naissance, les bébés prématurés tardifs sont 4 fois plus susceptibles que les nourrissons nés à terme d'avoir au moins un traitement médical (14). Les principaux problèmes sont la détresse respiratoire, l'hypoglycémie, la régulation thermique, la jaunisse, les infections, l'apnée et les difficultés d'alimentation. Ces complications augmentent la durée de séjour à l'hôpital et le taux de réhospitalisation (14) (15).

**Complications respiratoires :**

Le rythme ventilatoire dépend de l'activité des centres respiratoires, situés au niveau du tronc cérébral. Les mouvements respiratoires intermittents du fœtus deviennent continus à la naissance, mais, en cas de prématurité, le rythme respiratoire du nouveau-né demeure irrégulier, avec la survenue d'apnées (interruption plus ou moins longues du débit aérien). Le citrate de caféine un stimulant respiratoire, constitue un traitement efficace pour l'apnée du prématuré (16). L'incidence de l'apnée chez les nouveau-nés prématurés se situe entre 4% et 7% contre moins de 1% à 2% chez les nouveau-nés à terme (14).

Une immaturité pulmonaire peut-être associée à une absorption retardée du liquide intrapulmonaire, une insuffisance de surfactant et des échanges gazeux inefficaces (14).
L'immaturité pulmonaire est responsable du syndrome de détresse pulmonaire (SDR) ou « maladie des membranes hyalines » (MMH). Le traitement repose sur une assistance respiratoire en pression positive expiratoire continue (CPAP) associée parfois à l'injection endotrachéale de surfactant (17). Dans certains cas, la ventilation mécanique associée à l'immaturité pulmonaire se complique d'une inflammation et d'une hyperréactivité bronchique qui entraine une pathologie pulmonaire : la dysplasie broncho-pulmonaire (12).
Une étude incluant 233 844 enfants (dont 19 334 prématurés tardifs) de 19 hôpitaux aux États-Unis a montré 9% de morbidité respiratoire chez les prématurés tardifs contre 1% pour les nouveau-nés à terme (15).

**Complications cardiaques :**

Une des pathologies principales liées à l'immaturité cardiaque est la persistance du canal artériel. Il existe chez le fœtus une structure qui relie l'aorte à l'artère pulmonaire, drainant la majeure partie du sang éjecté par le ventricule droit directement vers l'aorte, sans que celui-ci ne passe dans les poumons. A la naissance, la teneur artérielle en oxygène augmente et la quantité de prostaglandines circulantes décroit. Ces deux changements contribuent à la fermeture du canal artériel. Le sang éjecté par le ventricule droit est alors dirigé vers les poumons via l'artère pulmonaire, comme chez les adultes. Chez les prématurés, la quantité de prostaglandines et prostacyclines circulantes (PGE2 et PGI2) est plus élevée que chez les enfants à terme, et des difficultés respiratoires peuvent conduire à une hypoxie empêchant la fermeture du canal. La persistance du canal artériel peut être la cause de troubles pulmonaires et cardiaques (18).
Un traitement pharmacologique à l'aide d'AINS (indométacine ou encore l'ibuprofène) est utilisé dans la pratique (19).

**Complications digestives :**

L'immaturité digestive impose une alimentation parentérale dans les premiers jours de vie et progressivement entérale par gastroclyse, et/ou orale dès que le réflexe de succion permet à l'enfant de téter (15).
Une des complications redoutées de l'immaturité digestive est l'entérocolite ulcéro-nécrosante (12). La prévalence de l'entérocolite nécrosante chez les enfants de 500g à 1500g est de l'ordre de 7%, avec une mortalité élevée (20-30%). Elle survient après 7 à 32 jours de vie, le délai augmentant avec la prématurité de l'enfant. Dans les mesures préventives dont l'efficacité et la sécurité a été démontrée, on compte l'alimentation par lait maternel et l'alimentation entérale non agressive. Les probiotiques font également partie des mesures dont l'évidence a été démontrée (20).

**Complications métaboliques :**

Les réserves en sucre du nouveau-né sont limitées. A la naissance, le nouveau-né est exposé à divers stress augmentant ses besoins en glucose. D'autre part, l'hypoglycémie peut être réactionnelle notamment si le nouveau-né a été exposé à des glycémies élevées in utero (diabète insulino-dépendant ou gestationnel) induisant des taux élevés d'insuline après la naissance. Certaines pathologies endocriniennes ou métaboliques sont également possibles. L'hypoglycémie peut ainsi affecter les nouveau-nés de tous les âges gestationnels en raison de réponses métaboliques insuffisantes à la perte abrupte de l'approvisionnement maternel en glucose après la naissance (21).

**Outils de mesure de la sévérité des pathologies :**

Deux instruments sont utilisés pour la codification de la sévérité des pathologies en néonatologie et aux soins intensifs de pédiatrie :

- PIM (Paediatric Index of Mortality) est un modèle de prévision de la mortalité pour les enfants de moins de 16 ans basé sur huit variables explicatives (admission élective (oui/non), pathologies sous-jacentes à risque, réactivité des pupilles, taux de « base excess » sanguin, pression artérielle en oxygène, fraction inspirée en oxygène, pression artérielle systolique, ventilation mécanique) recueillies au moment de l'admission aux soins intensifs. Ce modèle est plus souvent utilisé comme mesure de la gravité de la maladie, ce qui suppose que les enfants à haut risque de décès sont plus malades que les enfants avec un faible risque de décès. Ce score est exprimé en pourcentage prédisant le risque de décès (22).

- Le CRIB (Clinical Risk Index for Babies) est un score basé sur six variables (poids de naissance, âge gestationnel, présence de malformations congénitales, « base excess » maximum, besoins en oxygène) enregistrées au cours des 12 premières heures de vie (23). Ce score a été créé pour prédire la mortalité des nourrissons né à moins de 32 semaines d'AG (24). La plage de résultat possible est comprise entre 0 et 27. Plus le score est haut, plus le risque de mortalité est élevé. Une formule permet de convertir ce score en pourcentage de probabilité de décès, allant de 0% à 94% (25).

### 1.1.3 Classification des diagnostics (CIM-10, SwissDRG)

L'OMS a la mission depuis sa création en 1948 de la gestion de la CIM. La 6ème version, CIM-6, incorporait la morbidité pour la première fois. Le règlement de la nomenclature de l'OMS, adopté en 1967, stipulait que les états membres de l'OMS doivent utiliser la dernière version de la CIM pour les statistiques de mortalité et de morbidité (26).

Étant donné que la science médicale est en constante évolution, la CIM a été révisée et publiée dans une série d'éditions (26). La version utilisée à l'heure actuelle est la CIM-10.
La 11e version est en cours d'élaboration moyennant un processus novateur de collaboration. Pour la première fois, l'OMS appelle les experts et utilisateurs de la CIM à participer au processus de révision par l'intermédiaire d'une plateforme Web. Le résultat sera une classification reposant sur les contributions et les besoins des utilisateurs (27).

La CIM est la norme de classification des diagnostics pour toutes les fins cliniques et de recherche (26). Elle fournit un langage commun pour notifier et suivre les maladies et ainsi permettre une comparaison et un échange de données cohérent et normalisé à l'échelle mondiale (27).

La CIM est divisée en 21 chapitres. Le premier caractère du code de la CIM est une lettre, et chaque lettre est associée à un chapitre donné, à l'exception de la lettre D et de la lettre H.
Les chapitres sont sous-divisés en « blocs » homogènes de catégories à trois caractères. La plupart des catégories à trois caractères sont subdivisées par un quatrième caractère numérique ajouté après un point (28).
Le chapitre P00-P96 est consacré à certaines affections dont l'origine se situe dans la période périnatale, même si la mort ou les manifestations morbides apparaissent plus tard. Il exclut la coqueluche (A37.), les lésions traumatiques, les empoisonnements et certaines autres conséquences de causes externes (S00-T98), les maladies endocriniennes, nutritionnelles et métaboliques (E00-E90), les malformations congénitales et anomalies chromosomiques (Q00-Q99), le tétanos néonatal (A33), les tumeurs (C00-D48) (29).

Il est subdivisé en 10 sous-chapitres (29):

- P00-P04 Fœtus et nouveau-nés affectés par des troubles maternels et par des complications de la grossesse, du travail et de l'accouchement
- P05-P08 Anomalies liées à la durée de la gestation et à la croissance du fœtus
- P10-P15 Traumatismes obstétricaux
- P20-P29 Affections respiratoires et cardio-vasculaires spécifiques de la période périnatale
- P35-P39 Infections spécifiques de la période périnatale
- P50-P61 Affections hémorragiques et hématologiques du fœtus et du nouveau-né
- P70-P74 Anomalies endocriniennes et métaboliques transitoires spécifiques du fœtus et du nouveau-né
- P75-P78 Affections de l'appareil digestif du fœtus et du nouveau-né
- P80-P83 Affections intéressant les téguments et la régulation thermique du fœtus et du nouveau-né
- P90-P96 Autres affections dont l'origine se situe dans la période périnatale

La DBP fait par exemple partie du chapitre P27 (Maladies respiratoires chroniques survenant pendant la période périnatale) et a le code P27.1 (Dysplasie broncho-pulmonaire survenant pendant la période périnatale) (29).

Les instruments de codage comme la CIM sont nécessaires pour le relevé de données sur les patients hospitalisés en Suisse. Les données relevées sont utilisées aussi bien pour des études épidémiologiques que dans le cadre des systèmes de rémunération selon SwissDRG (Diagnosis Related Group) (30).

Le SwissDRG (figure 1) est un système de forfaits par cas qui attribue un cas hospitalier global en fonction de certains critères comme les diagnostics et les traitements à un groupe de cas et qui l'indemnise au moyen d'un forfait (31).

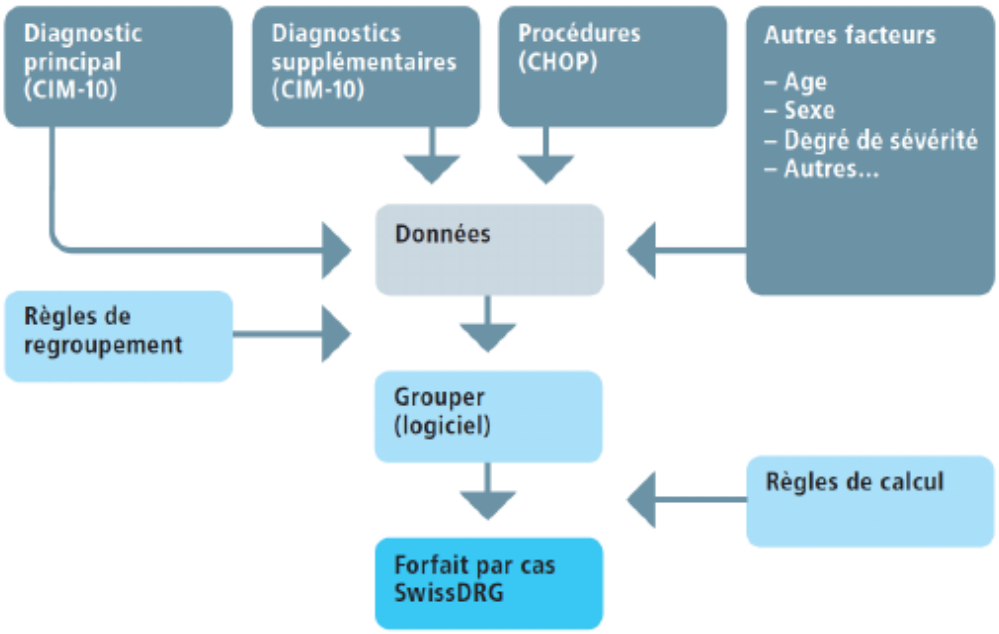



**Figure 1 : Fonctionnement du système DRG en Suisse (32)**

Aux HUG, l'attribution d'un DRG a lieu à la sortie d'hôpital. Pour cela, à l'aide de la lettre de sortie les diagnostics et les procédures sont codés par des codeurs en utilisant deux classifications médicales (32):

- La CIM-10 pour le diagnostic principal et les diagnostics secondaires
- La CHOP (classification suisse des interventions chirurgicales) pour les procédures ou interventions

Ces données sont ensuite saisies dans un logiciel de groupement « grouper » afin de générer un DRG au moyen d'un algorithme spécial et l'attribuer à une catégorie majeure de diagnostics (32).

### 1.1.4 Organisation de l'Unité de Néonatologie des HUG

L'Unité de néonatologie des HUG est rattachée au Service des soins intensifs de pédiatrie et de néonatologie. Elle est composée de 23 lits dont 8 sont des lits de soins intermédiaires et 15 de soins intensifs.

L'Unité est composée de 67 infirmières et 17 médecins au total, dont 5 médecins internes, 8 chefs de clinique, 3 adjoints et un adjoint agrégé responsable de l'unité.

En 2018, environ 500 patients ont été admis dans l'Unité de néonatologie des HUG avec un taux d'occupation de 90%. Parmi ces derniers, 60% étaient des nouveau-nés prématurés, 20% des grands prématurés et 8% des très grands prématurés.

L'Unité de néonatologie des HUG fait partie des 8 centres suisses de niveau III prenant en charge tous les nouveau-nés prématurés y compris ceux avec un âge gestationnel < 32 semaines et intégrant une unité de soins intensifs néonataux (1).

## 1.2 Outil de revue de traitement

Selon l'OMS, plus de 50% des médicaments dans le monde sont prescrits, délivrés ou vendus de manière inappropriée (33). Un médicament prescrit est potentiellement inapproprié (prescriptions potentiellement inappropriées, PPI) lorsque le risque d'effets indésirables est supérieur au bénéfice clinique attendu, surtout si un traitement alternatif a été démontré comme plus sûr et plus efficace. Les PPI comprennent également l'utilisation de médicaments à une fréquence ou une durée plus élevée, ainsi que la prescription d'un médicament avec un potentiel d'interaction élevé avec d'autres médicaments ou avec la maladie (34).

Une des voies pour améliorer la pharmacothérapie est d'agir sur la prescription à l'aide des outils de revue de traitement. Ces derniers ont été développés à l'origine en gériatrie (1), et dans différents pays, permettant d'examiner les traitements médicamenteux et de détecter les PPI (34).

Les raisons du développement d'outils pour la personne âgée sont en lien avec la polymédication fréquente chez le sujet âgé, ce qui entraine une augmentation des risques liés aux médicaments, y compris des effets indésirables et des interactions médicamenteuses. Ceci est notamment dû aux changements survenant avec l'âge dans cette population au niveau de la pharmacocinétique et de la pharmacodynamie ainsi qu'à la présence de comorbidités plus fréquentes. La prescription de médicaments chez la personne âgée est complexe et conduit à la prescription fréquente de médicaments potentiellement inappropriés (MPI) (34).

### 1.2.1 Développement des outils de revue de traitements

De nombreux outils ont été créés à l'origine pour détecter les PPI en gériatrie, puis par la suite en médecine interne et en pédiatrie (1).
Les plus connus pour la gériatrie sont les **critères de Beers** et l'outil **STOPP/START** (Screening Tool of Older Person's Prescriptions/Screening Tool to Alert doctors to Right Treatment) (33).
Aux HUG, un outil appelé **PIM-Check** (Potentially Inappropriate Medication) a été développé par des pharmaciens pour les patients en médecine interne (35).
En France, un outil appelé **POPI** (Pediatrics Omission of Prescriptions and Inappropriate prescriptions) permet d'évaluer les PPI en pédiatrie (33).

Les **critères de Beers** a été le premier outil développé. Un des inconvénients majeurs de cet outil est qu'il inclut de nombreux médicaments qui ne sont pas vendus en Europe (33).

L'outil **STOPP / START** comprend deux listes de médicaments, les STOPP (prescriptions qui doivent être arrêtées) et les START (prescriptions à initier en l'absence de contre-indication) (28). Les critères englobent les cas de sur-utilisation, de sous-utilisation et de mauvaise utilisation des médicaments (36).

L'outil **PIM-Check** présente l'avantage d'être disponible sous forme d'application électronique et les alertes se concentrent sur la sur-prescription, la sous-prescription, les erreurs de prescription et les interactions médicamenteuses (35).

L'outil **POPI** est conçu pour détecter les omissions de prescriptions et les prescriptions inappropriées chez les patients pédiatriques pour des pathologies courantes de l'enfant (33). L'inconvénient est que plusieurs médicaments ne sont disponibles qu'en France.

Ces outils ont été développés à l'aide de méthodes Delphi impliquant des groupes d'experts nationaux et/ou internationaux.

### 1.2.2 Études de validation et d'impact des outils de revues de traitements

Diverses études ont été réalisées pour évaluer la capacité des outils précités à détecter les PPI dans la pratique quotidienne ou pour les comparer les uns aux autres (37).

**Tableau 1 : Comparaison des études sur les outils de revues de traitements**

| Source | Type de l'étude | Objectif | Nombre de patients | Type de population | Résultats |
|---|---|---|---|---|---|
| **Chang et al. (2001) (38)** | Étude de cohorte prospective | Impact des critères de Beers sur la prédiction des EIM lors de la première visite | 882 | ≥ 65 ans | Taux de MPI : 11,6% Taux d'EIM : 22,9% |
| **Gallagher et al. (2011) (39)** | Étude prospective contrôlée randomisée | Impact de STOPP/START sur l'amélioration de la prescription | 400 | ≥ 65 ans | Réduction des interactions, des erreurs de dosage et de la sous-utilisation (35,7% vs 21,2%) |
| **Conejos et al. (2010) (34)** | Étude transversale prospective | Comparaison des critères de Beers et STOPP/START dans trois établissements de santé | 150 | ≥ 69 ans | PPI détectés : critères de Beers vs STOPP/START (23% vs 47%) |
| **Blanc et al. (2018) (40)** | Étude rétrospective | Comparaison de PIM-Check et STOPP/START et comparaison de leur utilisation chez les patients réadmis et non réadmis | 100 | Patients hospitalisés en médecine interne générale (50% réadmissions) | PPI détectés : PIM-Check vs STOPP/START 13,5 vs5,4 PPI par patient, dont 45% vs 42% jugés cliniquement significatifs |
| **Blanc et al. (2018) (35)** | Étude prospective contrôlée randomisée | Déterminer si PIM-Check pourrait aider à identifier et réduire les problèmes liés aux médicaments (DRP) | 297 | Patients adultes, hospitalisé > 48h | Pas de réduction des DRP dans le groupe intervention. 33,4% des DRP identifiées par PIM-Check ignorées par le prescripteur |
| **Berthe-Aucejo et al. (2019) (41)** | Étude rétrospective | Déterminer la prévalence des PPI et des PPO avec l'outil POPI | 15973 (urgences) et 2225 (ambulatoire) | < 18 ans | Taux de PPI et de PPO : 2.9% et 2.3% (urgences) vs 12.3% et 6.1% (ambulatoire) |

Abréviations : EIM : effets indésirables médicamenteux / PPO : prescriptions potentiellement omises

## 1.3 L'outil de revue de traitement NeoCheck pour la néonatologie

### 1.3.1 Présentation de l'outil NeoCheck

Un outil de revue de traitement adapté à la population néonatale (NeoCheck) a été développé dès 2018 à la Pharmacie des HUG.

La néonatologie étant un domaine complexe et à risque, il semblait utile de développer un outil de détection des PPI pour cette population adapté à la pratique des médecins et des pharmaciens cliniciens. L'outil devait permettre de : (1)

- Détecter les PPI
- Uniformiser les pratiques entre prescripteurs
- Mettre à disposition du jeune médecin et du pharmacien clinicien des recommandations claires et simples afin de soutenir leurs pratiques et leurs formations post-graduée et continue

La validation de l'outil a été conduite selon un processus Delphi à 2 tours. Sur la base d'une revue de la littérature, une série de 158 items de recommandations pour la prise en charge pharmacothérapeutique du nouveau-né hospitalisé a été élaborée. Les 158 items sélectionnés ont été soumis à un groupe de 23 experts de 10 centres de néonatologie en Suisse. Le panel d'expert était composé de 22 médecins néonatologues ayant le titre de spécialisation (« Schwerpunkt Neonatologie ») et un pharmacien clinicien évoluant dans le domaine depuis plusieurs années.

Au premier tour, les items avec lesquels 65% des experts ou moins étaient tout à fait d'accord ou à peu près d'accord étaient éliminés. Au second tour, ce seuil était augmenté à 75%. Des 158 items initiaux, 145 ont été sélectionnés après le 1$^{er}$ tour et 141 après l'ensemble des deux tours. Ces derniers constituent l'outil final.

La structure de l'item comprend différents éléments (figure 2) (1) :

- « Main statement » : le message principal de chaque recommandation
- « Complementary informations » : des informations permettant de comprendre le message principal ou de le préciser
- « Grade of recommendations » : le niveau de recommandation du message principal
- « References » : les publications sur lesquelles l'item se base

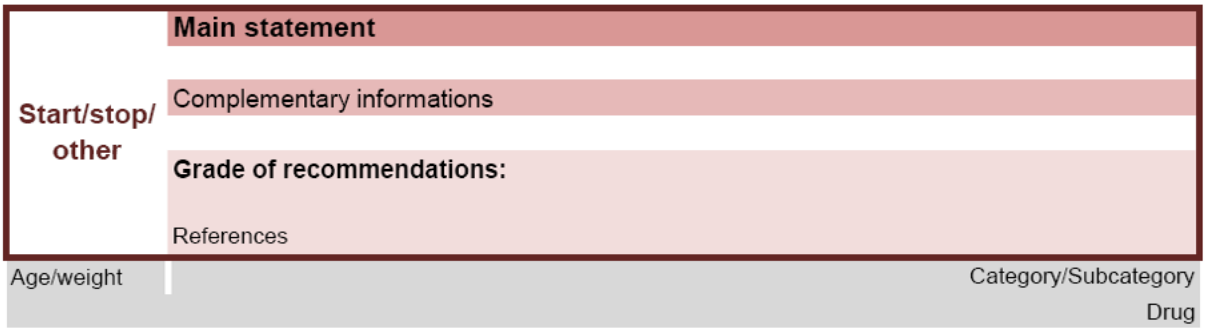



**Figure 2 : Structure d'un item (1)**

Les items sont regroupés dans l'outil en 11 chapitres (ex : cardiologie, hématologie, etc), chacun étant subdivisé en sous-chapitres en lien avec un diagnostic clinique (ex : canal artériel ouvert, anémie, etc).

### 1.3.2 Validation de l'outil NeoCheck

Afin d'évaluer l'impact de l'outil NeoCheck sur l'optimisation des prescriptions, il serait nécessaire de le tester dans une étude prospective.
Une telle étude requiert d'importantes ressources, tant au niveau du temps pharmacien que du temps médical. Ainsi, avant de tester l'outil dans une étude prospective, il semble judicieux d'évaluer

le potentiel de celui-ci par une étude rétrospective sur un collectif de patients afin de voir dans quelle mesure les recommandations sont suivies ou non dans la pratique. Si elles le sont systématiquement, l'outil n'aurait pas de potentiel d'optimisation de la pharmacothérapie et il devrait alors être orienté sur d'autres axes tels que la formation des jeunes médecins.

## 1.4 Objectifs du travail

Les objectifs de cette étude pilote sont d'évaluer de manière rétrospective à l'aide des bases de données informatisées disponibles dans quelle mesure les recommandations thérapeutiques élaborées dans l'outil NeoCheck sont appliquées dans l'Unité de néonatologie des HUG à l'heure actuelle afin d'appréhender son utilisation et son utilité dans la pratique.

# 2. Analyse descriptive des patients hospitalisés en néonatologie, de leurs pathologies et des médicaments prescrits (2017 - 2018)

## 2.1 Introduction

L'outil NeoCheck est basé sur des diagnostics cliniques et les traitements s'y rapportant. Dans cette première partie, une analyse des caractéristiques des patients hospitalisés en néonatologie, des fréquences des pathologies et des médicaments utilisés a été réalisée dans un but de description de la population étudiée.

## 2.2 Méthode

### 2.2.1 Récolte des données

Diverses bases de données informatisées et structurées ont été utilisées pour le recueil des données. Les données patients (âge gestationnel (AG en jours), poids de naissance et poids d'admission (grammes), sexe, Durée d'hospitalisation (jours) (LOS : Length Of Stay), index CRIB et PIM) et des traitements de tous les nouveau-nés hospitalisés en néonatologie en 2017 et 2018 ont été extraites de StatMed (base de données institutionnelle des HUG permettant la facturation) et de Clinisoft® (Centricity™ Critical Care 8.0 (General Electric Healthcare, Barrington, Illinois, USA) logiciel de prescription pour le Service des soins intensifs de pédiatrie et de néonatologie). Ces données ont été réunies dans deux fichiers Microsoft Excel®, l'un contenant les données des patients (*base patient*, annexe 1) et l'autre les traitements (*base médicament*, annexe 2).

Les données démographiques des patients ont été exprimées à l'aide de la moyenne et de l'écart–type (SD), des valeurs min-max et de la valeur médiane avec l'interquartile range (IQR 25 à 75%).

Les diagnostics ont été classés à l'aide de la CIM-10 et les médicaments selon leur code ATC.
Dans la *base médicament*, les médicaments n'ayant pas de prescriptible codés dans Clinisoft® apparaissaient comme « médicament X ». La note du prescriptible a été extraite afin d'identifier le médicament utilisé et lui attribuer un code ATC afin de l'intégrer à l'analyse.

### 2.2.2 CIM-10

Dans la *base patient*, les diagnostics étaient codés par un code CIM-10. Afin de pouvoir traduire ces codes, un dictionnaire CIM-10 composés des diagnostics de la base de données a été construit.
Pour cela, un document Microsoft Excel® de l'Office Fédéral de la Statistique (OFS) contenant chaque code CIM-10 et sa dénomination officielle pour l'année 2018 a été utilisé (42).
Les codes CIM-10 présents dans la *base patient* ont été liés aux libellés correspondants selon l'outil de l'OFS par application de la fonction « recherchev » de Microsoft Excel®. Le dictionnaire ainsi créé a servi de base pour l'étude rétrospective et a permis de lier les items de l'outil NeoCheck à des diagnostics. Les diagnostics de la *base patient* ont également été classés par fréquence d'apparition et regroupés selon leurs catégories générales CIM-10 afin de décrire la population de l'étude.

### 2.2.3 ATC

Dans la *base médicament*, les traitements se trouvaient sous forme de nom de spécialité et de DCI. Les DCI pouvaient être présentées de différentes manières et avec une orthographe variable. Afin de

les uniformiser, un code ATC selon la classification des substances actives de l'OMS et son libellé officiel ont été attribués à chacune des DCI (43). Le libellé officiel était tiré de la base hospINDEX (HCl solutions AG, Bern). Une même molécule pouvant avoir plusieurs codes ATC différents selon l'indication, des choix ont dû être effectués pour attribuer un code ATC unique à chaque principe actif.
Les médicaments ont été classés par fréquence d'apparition et regroupés par classes ATC pour l'analyse descriptive.
Une comparaison des médicaments utilisés a été réalisée avec les données d'une étude conduite dans l'Unité de néonatologie en 2003 de façon à observer l'évolution des pratiques pharmacothérapeutiques (17).

## 2.3 Résultats

### 2.3.1 Description de la population étudiée

La *base patient* contenait initialement 922 nouveau-nés dont 1 patient sans données et 34 sans diagnostics qui ont été éliminés de la *base patient* ainsi que de la *base médicament*. L'étude a été réalisée sur les 887 patients restant. Le nombre de codes répertoriés s'élevait à 6226 diagnostics et 6633 médicaments ont été extraits.

Dans la *base patient,* l'AG manquait chez 33 patients, le poids d'admission chez 3 patients et le poids de naissance chez 124 patients.
Concernant les index PIM et CRIB, 4 patients n'avaient pas de donnée et chez 3 patients, le PIM n'était pas renseigné. Pour le CRIB, deux valeurs était aberrantes (-1000) et ont donc été effacées.

L'âge gestationnel (AG) moyen de la population étudiée était de 249 jours ± 27 (min 170, max 292), correspondant à une population entre 24 et 42 semaines d'AG (tableau 2). Les nouveau-nés prématurés représentaient 57% des cas, 14% ayant < 32 semaines d'AG (tableau 3 et figure 3). 57% étaient de sexe masculin et 43% de sexe féminin.

**Tableau 2 : Description de la population analysée (n=887)**

| | Moyenne ± SD | Minimum | Maximum | Médiane | IQR 25% | IQR 75% |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **AG (jours)** | 249 ± 27 | 170 | 292 | 249 | 232 | 273 |
| **AG (semaines)** | 36 ± 4 | 24 | 42 | 36 | 33 | 39 |
| **Poids à l'admission (gramme)** | 2497 ± 913 | 495 | 5150 | 2425 | 1800 | 3250 |
| **LOS (jours)** | 22 ± 27 | 1 | 264 | 10 | 6 | 27 |
| **PIM** | 4,0 ± 4,3 | 0,1 | 55,2 | 2,0 | 1,6 | 6,2 |
| **CRIB** | 4,5 ± 8,8 | 0,1 | 67,3 | 0,9 | 0,2 | 3,5 |

**Tableau 3 : Comparaison des AG en néonatologie aux HUG en 2017-2018 et les naissances vivantes sur la population générale suisse en 2017 (44)**

| Classe d'AG | *Base patient* n=887 | OFS 2017 |
|---|---|---|
| **Très grands prématurés : 22 à 27 semaines** | 4% | 0.4% |
| **Grands prématurés : 28 à 31 semaines** | 10% | 0.6% |
| **Prématurés : 32 à 36 semaines** | 43% | 6.0% |
| **A terme : 37 à 41 semaines** | 42% | 92.5% |
| **Après terme : plus de 41 semaines** | 1% | 0.5% |

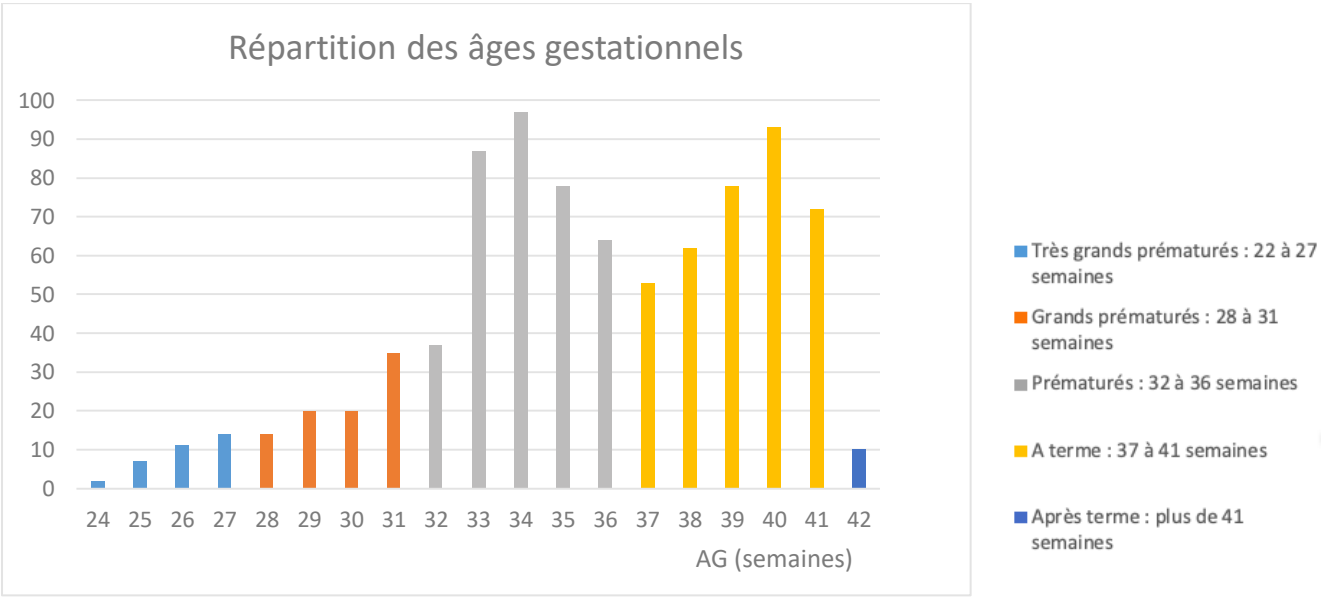



**Figure 3 : Répartition des âges gestationnels de la population étudiée (n=887)**

Concernant les poids d'admissions, 452 (51%) nouveau-nés avaient un « faible poids de naissance » (<2500 g, figure 4), 398 (45%) un poids de naissance considéré comme normal (entre 2500 et 4000 g) et 34 (4%) un poids de naissance supérieur à la normale (> 4000 g).

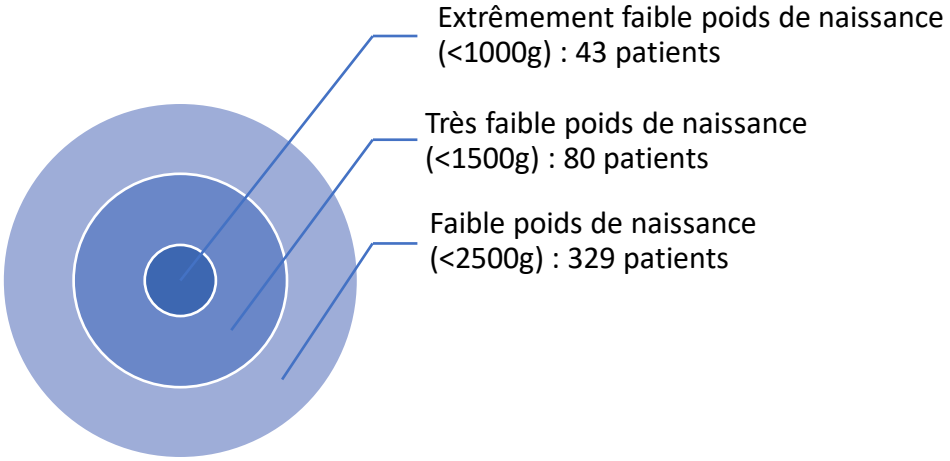



**Figure 4 : Répartition des faibles poids de naissance**

### 2.3.2 CIM-10

Les affections périnatales composaient 65.8% des 6226 codes CIM-10 extraits de la base StatMed, suivies par les facteurs influant sur l'état de santé (16.1%) et les malformations congénitales et anomalies chromosomiques (5.0%) (tableau 4).

**Tableau 4 : Classement des principaux chapitres CIM-10 (n=6226)**

| Chapitre | Bloc | Titre | Nombre d'occurrences |
|---|---|---|---|
| **XVI** | P00-P96 | Certaines affections dont l'origine se situe dans la période périnatale | 4098 (65,8%) |
| **XXI** | Z00-Z99 | Facteurs influant sur l'état de santé et motifs de recours aux services de santé | 1000 (16,1%) |
| **XVII** | Q00-Q99 | Malformations congénitales et anomalies chromosomiques | 314 (5,0%) |
| **XVIII** | R00-R99 | Symptômes, signes et résultats anormaux d'examens cliniques et de laboratoire, non classés ailleurs | 162 (2,6%) |
| **I** | A00-B99 | Certaines maladies infectieuses et parasitaires | 122 (2,0%) |
| **XX** | V01-Y98 | Causes externes de morbidité et de mortalité | 94 (1,5%) |
| **X** | J00-J99 | Maladies de l'appareil respiratoire | 81 (1,3%) |
| **IV** | E00-E90 | Maladies endocriniennes, nutritionnelles et métaboliques | 78 (1,3%) |
| **XIX** | S00-T98 | Lésions traumatiques, empoisonnements et certaines autres conséquences de causes externes | 55 (0,9%) |
| **XI** | K00-K93 | Maladies de l'appareil digestif | 46 (0,7%) |
| **III** | D50-D89 | Maladies du sang et des organes hématopoïétiques et certains troubles du système immunitaire | 39 (0,6%) |
| **IX** | I00-I99 | Maladies de l'appareil circulatoire | 35 (0,6%) |
| **XII** | L00-L99 | Maladies de la peau et du tissu cellulaire sous-cutané | 34 (0,5%) |
| **XIV** | N00-N99 | Maladies de l'appareil génito-urinaire | 21 (0,3%) |
| **VII** | H00-H59 | Maladies de l'œil et de ses annexes | 14 (0,2%) |
| **VI** | G00-G99 | Maladies du système nerveux | 11 (0,2%) |
| **XXII** | U00-U99 | Codes d'utilisation particulière | 8 (0,1%) |
| **II** | C00-D48 | Tumeurs | 5 (0,1%) |
| **XIII** | M00-M99 | Maladies du système ostéo-articulaire, des muscles et du tissu conjonctif | 5 (0,1%) |
| **VIII** | H60-H95 | Maladies de l'oreille et de l'apophyse mastoïde | 4 (0,1%) |

Les trois principaux diagnostics répertoriés dans la base étaient l'enfant unique né à l'hôpital, les autres enfants nés avant terme et la tachypnée transitoire du nouveau-né (tableau 5). L'intégralité des diagnostics se trouve en annexe 6.
Le nombre moyen de diagnostics par patients était de 7 ± 5 (min 1, max 37).

**Tableau 5 : Classement des 10 premiers diagnostics**

| Code CIM-10 | Libellé CIM-10 | Nombre d'occurrences (n=6226) | Taux par patients (n=887) |
|---|---|---|---|
| **Z38.0** | Enfant unique, né à l'hôpital | 596 (9,6%) | 67% |
| **P07.3** | Autres enfants nés avant terme | 453 (7,3%) | 51% |
| **P22.1** | Tachypnée transitoire du nouveau-né | 351 (5,6%) | 40% |
| **P07.12** | Poids de naissance de 1500 à moins de 2500 grammes | 312 (5,0%) | 35% |
| **P59.0** | Ictère néonatal associé à un accouchement avant terme | 225 (3,6%) | 25% |
| **Z38.3** | Jumeaux, nés à l'Hôpital | 178 (2,7%) | 20% |
| **P28.4** | Autres apnées du nouveau-né | 163 (2,6%) | 18% |
| **P70.4** | Autres hypoglycémies néonatales | 161 (2,6%) | 18% |
| **P22.0** | Syndrome de détresse respiratoire [Respiratory distress syndrome] du nourrisson | 153 (2,5%) | 17% |
| **P61.2** | Anémie de la prématurité | 141 (2,3%) | 16% |

### 2.3.3 ATC

Les médicaments les plus fréquemment prescrits appartenaient dans 29.3% des cas au code ATC du Sang et des organes hématopoiétiques, puis dans 22.9% des cas au Système digestif et métabolisme et dans 16.7% des cas au Système nerveux (figure 5, détail voir annexe 7).
La catégorie « autres » regroupait les premiers niveaux des ATC suivants : S- Organes sensoriels (2,7%), M-Système musculo-squelettique (1,2%), R-Système respiratoire (1,1%), P-Antiparasitaires, insecticides et répulsifs (0,4%), H-Hormones systémiques, à l'exclusion des hormones sexuelles et des insulines (0,3%), V-Divers (0,1%), G-Système génito-urinaire et hormones sexuelles (0,1%), L-Antinéoplasiques et agents immuno-modulants (0,1%).

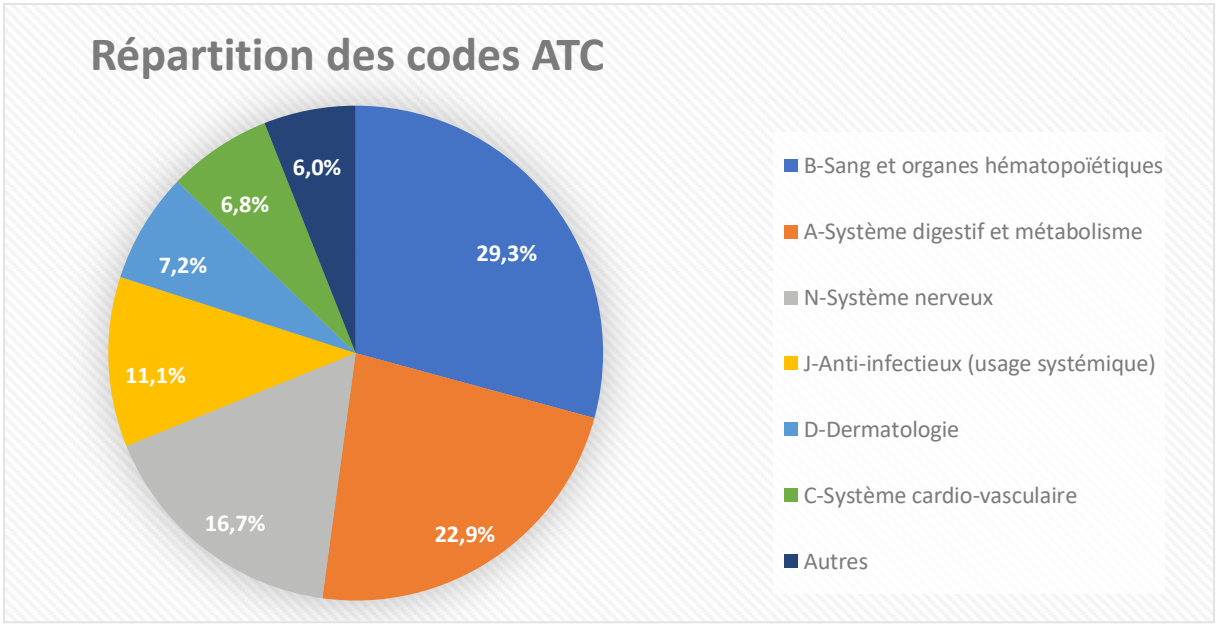



**Figure 5 : Répartition des codes ATC (n=6633)**

Le tableau 6 présente le classement des 10 premiers médicaments de la base de données par ordre de fréquence d'apparition. L'intégralité du tableau se trouve en annexe 8. Des données provenant d'une étude menée aux HUG en 2003 ont été rajoutées au tableau pour comparaison (17).

**Tableau 6 : Classement des 10 premiers médicaments prescrits (2017 2018 vs 2003) (ND : non déterminé)**

| Code ATC | DCI | Données 2017-2018 | | Données 2003 (17) |
|---|---|---|---|---|
| | | **Taux par patients n=887** | **Nombre d'occurrences n=6633** | **Nombre d'occurrences n=924** |
| **B05B** | Solutions I.V. | 79,9% | 709 (10,7%) | 25 (2,7%) |
| **B02BA01** | Phytoménadione (vitamine K) | 69,4% | 616 (9,3%) | 21 (2.3%) |
| **A11CC05** | Cholécalciférol (vitamine D) | 53,7% | 476 (7,2%) | 178 (19,3%) |
| **A11BA** | Multivitamines, seules | 42,3% | 375 (5,7%) | 173 (18,7%) |
| **N02BE01** | Paracétamol | 31,6% | 280 (4,2%) | 10 (1,1%) |
| **J01CA04** | Amoxicilline | 29,2% | 259 (3,9%) | 31 (3,4%) |
| **J01GB03** | Gentamicine | 29,1% | 258 (3,9%) | 24 (2,6%) |
| **N02B** | Autres analgésiques et antipyrétiques (Saccharose) | 21,4% | 190 (2,9%) | ND |
| **N06BC01** | Caféine (associations avec stimulants respiratoires voir R07AB) | 20,0% | 177 (2,7%) | 14 (1,5%) |
| **D03AX03** | Dexpanthénol | 17,9% | 159 (2,4%) | ND |

## 2.4 Discussion

### 2.4.1 Population étudiée

Près de 60% de la population hospitalisée en 2017-2018 dans l'Unité de néonatologie des HUG était des prématurés, 14% ayant <32 semaines d'AG. La distribution des âges correspond aux valeurs attendues généralement pour les HUG (1).
Un peu plus de la moitié des patients avait un poids d'admission <2500g, en adéquation avec la proportion de prématurés hospitalisés.

Il faut toutefois prendre en compte que les valeurs peuvent être légèrement biaisées puisque l'analyse est basée sur le poids d'admission dans l'Unité de Néonatologie et non le poids de naissance. En comparant la date de naissance et la date d'admission chez 64 patients, la différence est supérieure ou égale à 1 jour. Cette différence peut s'expliquer par le fait qu'un patient a pu séjourner à domicile avant d'être admis dans le service des soins intensifs de néonatologie. Il ne s'agit cependant que d'un nombre limité de patients et l'écart entre dates de naissance et d'admission est le plus souvent faible. L'influence sur les résultats globaux est probablement négligeable.

### 2.4.2 Classement des diagnostics

Le classement des diagnostics les plus fréquents semble concorder avec ceux retrouvés dans la littérature. Les problèmes respiratoires, l'ictère néonatal, l'hypoglycémie ou encore l'apnée du nouveau-né prématuré font partie des diagnostics les plus fréquents chez les nouveau-nés

prématurés tardifs (15). De plus, le taux par patients de 5,3% pour la DBP et 1,4% pour la NEC (annexe 6) mais aussi le taux de 5.0% de malformations congénitales et d'anomalies chromosomiques (tableau 4) sont concordant avec une étude suisse (13).

### 2.4.3 Classement des médicaments

Environ un tiers des médicaments font partie du groupe ATC « Sang et organes hématopoïétiques » où les solutions I.V avaient le poids le plus important et étaient prescrites à une très grande partie des patients. Celle-ci comprenant par exemple les flushs de NaCl 0.9% ou de NaCl 0.45% sur les cathéters ou encore les flushs KTVO (flushs réalisés sur les cathéters veineux ombilicaux) sans Héparine, ce qui correspond à la pratique quotidienne pour le maintien de la perméabilité des cathéters.

La phytoménadione (vitamine K) et le cholécalciférol (vitamine D) font également partie des médicaments les plus prescrits : respectivement 69,4% et 53,7%. Ceci s'explique par le fait que ces deux médicaments sont indiqués chez tous les nouveau-nés et constituent des thérapies de base (45).

La comparaison des pratiques entre 2003 et 2017-2018 (tableau 6) permet de mettre en évidence que les produits utilisés sont les mêmes mais avec des ordres différents. En effet, les vitamines K et D et les produits multivitaminiques font toujours partie de l'arsenal thérapeutique de base. De même, les deux antibiotiques les plus prescrits, à savoir l'amoxicilline et la gentamicine, indiquent que les pratiques en termes de prise en charge infectieuse ont peu évolué.
Toutefois, il faut relever que la façon dont les données ont été récoltées pour ces deux études était très différente. En effet, les données de l'année 2003 ont été obtenues de manière prospective par des journées de récolte alors que dans ce travail, elles ont été obtenues de manière rétrospective à partir de base de données répertoriant tous les traitements administrés sur des séjours complets. Ceci peut expliquer par exemple la raison pour laquelle la vitamine K semble moins prescrite en 2003. En effet, la vitamine K étant prescrite à J0, à 4h et à 4 semaines de vie, il est possible qu'elle ait échappé aux journées de récolte en 2003 alors que sur un séjour complet, tous les nouveau-nés devraient en recevoir.
De plus, le travail de 2003 s'étend de fin avril à début novembre alors que celui-ci comprend deux années entières. Certains traitements peuvent être plus représentés selon la saison.

### 2.4.4 Limites et forces des CIM-10

La classification CIM-10 a permis d'élaborer un classement des pathologies et des groupes de pathologies selon leur prévalence sur la période 2017 et 2018. En effet, ce système de codification permet de structurer les pathologies dans des chapitres mais également d'avoir une documentation identique pour tous les patients.
Cependant, elle possède des limites. Seul 65,8% des diagnostics documentés dans la base de données ont pu être catégorisés dans le groupe des pathologies néonatales (P00-P96). Pour les autres, les codeurs ont utilisés des codes développés pour les enfants ou les adultes, ce qui peut être moins précis. Plusieurs diagnostics selon la classification CIM-10 sont très généraux et ne permettent pas d'identifier précisément la pathologie du nouveau-né. Par exemple : le code P29.8 (autres affections cardio-vasculaires survenant pendant la période périnatale) ou encore Z20.8 (sujets en contact avec et exposés à d'autres maladies transmissibles).

Ces limites sont probablement dues au fait que la néonatologie représente une petite population. Toutefois, une évolution de cette classification serait souhaitable afin d'améliorer la documentation.

### 2.4.5 Limites et forces des ATC

La classification des médicaments de la base de données en ATC était relativement simple et fiable. Cependant, une même molécule peut avoir plusieurs codes ATC différents selon l'indication. Par exemple, l'acide acétylsalicylique aura un code ATC différent s'il est utilisé comme antiagrégant (B01AC06) ou comme antalgique et antipyrétique (N02BA01).
Le code ATC dépend d'indications largement établies. Par exemple, pour le paracétamol seul le code N02BE01 correspondant à l'indication d'antalgique et antipyrétique existe mais il n'y a pas de code pour la fermeture du canal artériel dans lequel il est parfois utilisé dans les études.
Ainsi, des choix ont dû être effectués dans ce travail pour donner un ATC unique pour chaque principe actif, correspondant à l'utilisation la plus probable en néonatologie. Par exemple, pour l'acide acétylsalicylique c'est le code B01AC06 correspondant à l'indication d'antiagrégant qui a été utilisé. Le fait d'attribuer un seul code ATC à chaque molécule a permis une meilleure fiabilité de recherche lors de l'analyse du potentiel de l'outil NeoCheck. Cependant, cela peut biaiser le classement des principaux ATC les plus courants. En effet, selon le code ATC choisi, le médicament peut être réparti dans des catégories différentes du 1$^{er}$ niveau du code ATC.

## 2.5 Conclusion

L'étude a été réalisée sur un collectif de 887 patients hospitalisés dans l'Unité de néonatologie des HUG pendant les années 2017 et 2018, 57% étaient des prématurés et 43% des nouveau-nés à terme ou post-terme (tableau 3). Les pathologies et les médicaments prescrits étaient concordants avec les données de la littérature et d'une étude antérieure réalisée aux HUG.

Cette première partie du travail a permis la codification de deux éléments, les diagnostics et les médicaments. Ainsi, il a été possible de s'affranchir des variations de libellés issues de la documentation dans les systèmes de prescription et de consolider les bases notamment par l'élaboration d'un dictionnaire CIM-10, afin de faciliter les recherches ultérieures.
L'analyse descriptive des patients, des pathologies et des médicaments a permis de confirmer que la population étudiée est représentative des pratiques actuelles et que les données peuvent être utilisées pour l'évaluation des pratiques en lien avec NeoCheck.

# 3. Étude rétrospective comparant les pratiques et les recommandations NeoCheck

## 3.1 Introduction

Dans cette deuxième partie du travail, une étude rétrospective a été réalisée afin de voir dans quelle mesure les recommandations thérapeutiques élaborées dans l'outil NeoCheck sont suivies dans la pratique.

## 3.2 Méthode

### 3.2.1 Bases de données utilisées

Afin de pouvoir réaliser l'étude rétrospective, une base de données Access® a été créée à partir de la *base patient* et de la *base médicament*, pour combiner les deux bases de données. La *base Access* a permis de créer des requêtes afin de filtrer les données et répondre aux items.

Les données perfusion n'ont pas été incluses dans la *base médicament*, elles ont été regroupées dans un document Excel® « *base perfusion* » (annexe 4). Celle-ci a permis d'identifier les patients ayant reçu une nutrition parentérale totale (APT).

Les données patients suivantes ont été utilisées pour l'analyse :

- Le code ID CS, code de référence utilisé par Clinisoft® uniquement, afin de respecter l'anonymat des patients.
- Le code EDS (épisode de soins) utilisé par toute l'institution pour identifier chaque hospitalisation pour chaque patient.
- L'âge gestationnel (AG) en jours
- LOS : la durée d'hospitalisation en jours
- Le poids d'admission en grammes.

Une base de données Filemaker® (annexe 5), alimentée par les médecins cadres de l'Unité de néonatologie pour suivre de nombreux indicateurs (MNDS, minimal neonatal dateset (46)), a été utilisée afin d'avoir des informations supplémentaires sur les dates de traitements et de diagnostics ainsi que dans certains cas pour sélectionner une maladie en particulier quand le code CIM-10 n'était pas assez spécifique. Cette base Filemaker comptait 931 patients pour les années 2017-2018.

**Tableau 7 : Résumé des différentes bases de données utilisées pour l'analyse**

| Provenance de la base | Dénomination dans le travail |
|---|---|
| **Clinisoft®** | *Base Patient* |
| **StatMed** | *Base Médicament* |
| **Base Clinisoft- StatMed patients et médicaments** | *Base Access* |
| **Clinisoft®** | *Base Perfusion* |
| **Base Filemaker® MNDS** | *Base Filemaker* |

### 3.2.2 Critères d'inclusion et d'exclusion

L'analyse a porté sur les 141 items de l'outil NeoCheck. Une analyse des items a été effectuée afin de savoir s'il était possible de les inclure dans l'étude.

En effet, les items commençant par l'une des formulations suivantes : « Reassess », « Consider », « Check », « Monitor », « Recommend », « Decrease » n'ont pas pu être analysés à partir des données disponibles dans les bases utilisées.
De même pour les items donnant des informations précises comme un dosage en particulier ou une durée de traitement spécifique, ou encore ceux nécessitant une information sur le besoin en FiO2 par exemple.

Les items parlant de « prévention » n'étaient pas analysables par absence de code CIM-10 spécifique. C'était le cas également d'items parlant du « canal artériel dépendant » ou encore d'items parlant de la « douleur ».

Dans d'autres cas, les codes CIM-10 n'étaient pas assez spécifiques pour pouvoir les attribuer à un item parlant d'une pathologie en particulier comme par exemple, le code Z20.8 Sujets en contact avec et exposés à d'autres maladies transmissibles.

En l'absence de code CIM-10 pour les pathologies rares, une recherche dans la base Filemaker a été effectuée pour compléter les données.

Dans certains cas, malgré le fait qu'il aurait été nécessaire d'avoir des informations supplémentaires pour pouvoir analyser parfaitement un item, l'item a été inclus et sa recommandation simplifiée pour qu'elle soit analysable. Par exemple pour l'item 43 "Start caffeine citrate in patients with apnea of prematurity (loading dose 20 mg/kg maintenance dose 5mg/kg/day). Dose may be increased to 10 mg/kg/day if apnea persists", la partie comprenant les dosages ne pouvait pas être analysée et a donc été retirée.

### 3.2.3 Analyse des items

La figure 6 illustre la méthode de l'analyse des items.

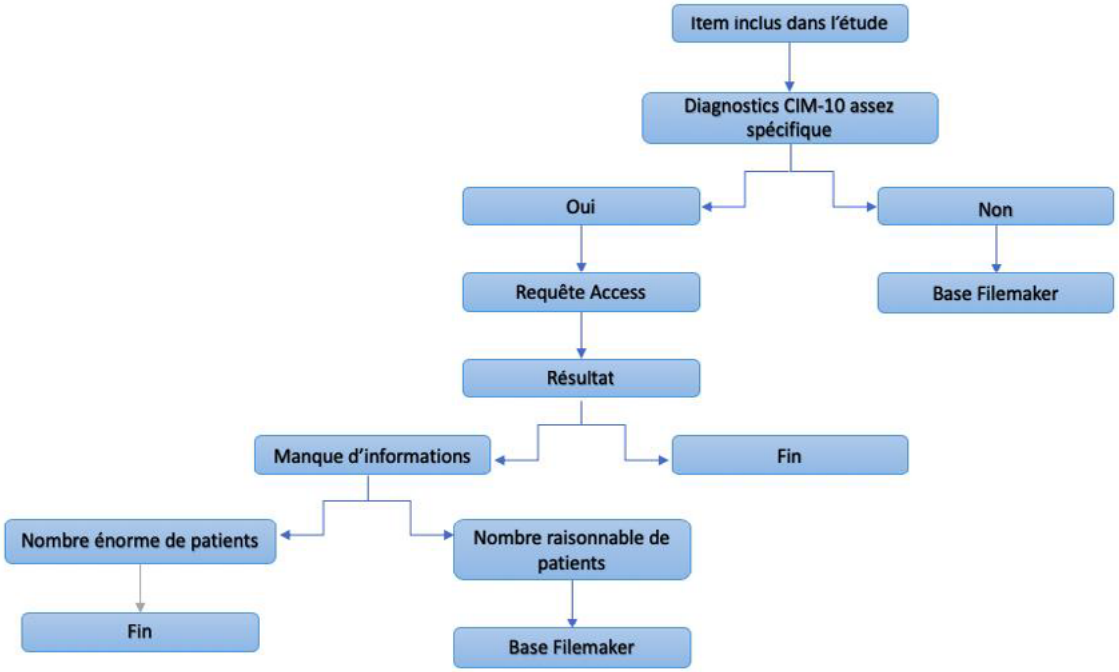



**Figure 6 : Méthode de l'analyse des items**

Un exemple d'analyse est présenté ci-dessous.

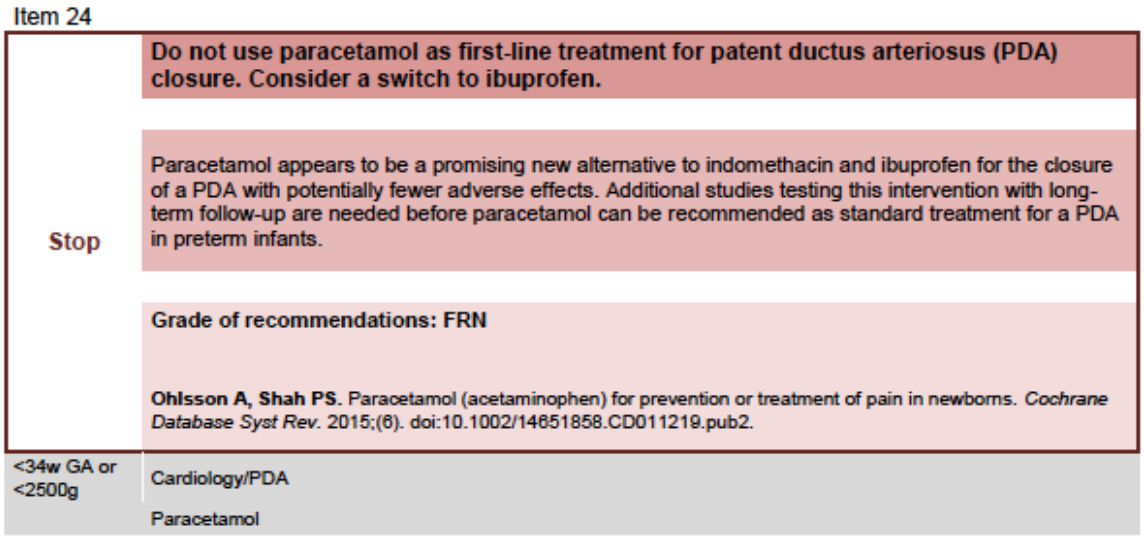



**Figure 7 : Structure de l'item 24 (1)**

1. Le code CIM-10 ainsi que le(s) code(s) ATC utilisé(s) dans l'item étaient identifiés :
   Code CIM-10 : Q25.0 Perméabilité du canal artériel
   Code ATC : N02BE01 Paracétamol

2. La population concernée par l'item était sélectionnée : Prématurés avec un AG< 34 semaines = 238 jours ou un poids < 2500g.

3. Une requête était effectuée dans la *base Access* sélectionnant tous les nouveau-nés avec un AG < 238 jours ou un poids < 2500g et qui avait un diagnostic de perméabilité du canal artériel.

4. La requête était affinée avec la *base Access* pour inclure uniquement les patients ayant reçu en plus du paracétamol durant leur séjour.

5. Une recherche était conduite dans la *base Filemaker* en utilisant les EDS de cette dernière sélection afin de voir si la date du diagnostic ainsi que la date de début et de fin de traitement de paracétamol coïncidaient et si les patients avaient déjà eu un traitement avec un AINS (ibuprofène ou indométacine) auparavant. Ceci permettait de savoir si les patients avaient reçu en première intention du paracétamol pour la fermeture du canal artériel.

Les résultats sont exprimés en nombre de patients respectant l'item par rapport au nombre de patients total analysé pour l'item et en %, et catégorisés en 4 groupes : respect de l'item à 100%, à > 75%, entre 25 et 75% et à < 25%.

### 3.2.4 Avis des médecins experts en néonatologie

Les résultats obtenus ont été présentés à 4 médecins néonatologues (tableau 8) au cours d'un entretien structuré afin de connaitre leur avis sur le respect ou non des items ainsi que les raisons potentielles de non-suivi. Selon les raisons mentionnées, elles ont été vérifiées dans les bases de données.

**Tableau 8 : Nom et fonction des médecins néonatologues experts (HUG)**

| Expert | Fonction |
|---|---|
| **Riccardo Pfister** | Médecin adjoint agrégé responsable de l'unité de néonatologie aux HUG |
| **Olivier Baud** | Médecin adjoint agrégé |
| **Marie Saint-Faust** | Médecin chef de clinique avec fonction de cadre |
| **Sébastien Fau** | Médecin chef de clinique avec fonction de cadre |

L'entretien se déroulait comme suit : un document était présenté aux médecins contenant des informations concises sur les résultats des items analysés ainsi que 3 questions standardisées :

- Est-ce que le nombre de nouveau-nés ayant la maladie vous parait juste ?
- Qu'est-ce que vous pensez du résultat ? Est-ce que cela vous étonne ?
- Qu'est ce qui explique le non suivi de l'item à votre avis ? Donnez trois raisons.

## 3.3 Résultats

### 3.3.1 Inclusions des items

Des 141 items, seuls 27 (19.1%) ont pu être analysés de manière rétrospective (figure 8).

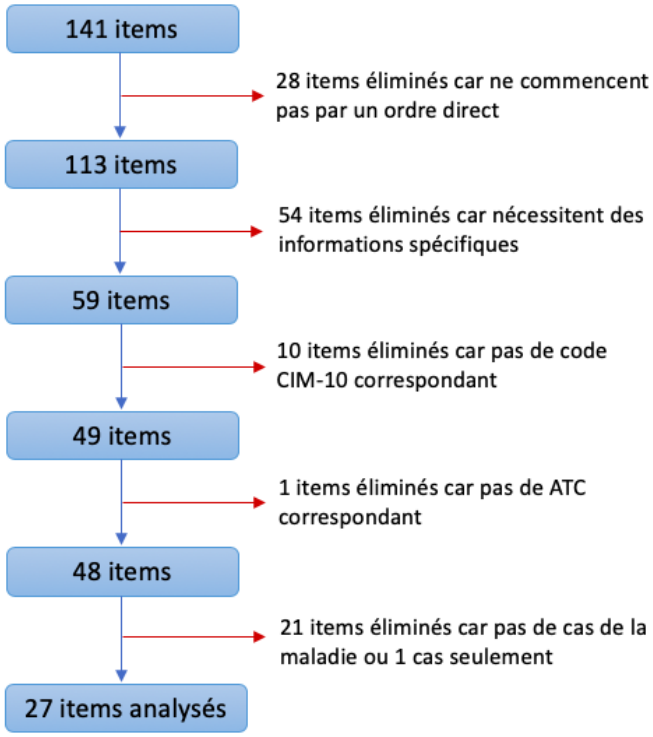



**Figure 8 : Processus de sélection des items analysés**

L'annexe 9 présente les différents items avec la possibilité ou non de faire l'analyse et lors d'analyse impossible, la raison.

### 3.3.2 Résultats de l'analyse rétrospective et avis des médecins néonatologues experts

Sur les 27 items analysés, trois quarts étaient très bien suivis dans la pratique avec 8 items sur 27 (29.6%) suivis à 100% et 11/27 (40.7%) à plus de 75% (figure 9 et tableaux 9,10). Pour le quart restant, 6 items sur 27 (22.2%) étaient suivis entre 25 et 75% et 2/27 (7.4%) à moins de 25% (figure 9 et tableau 11,12). Les résultats détaillés pour chaque item sont présentés dans les Annexes 10, 11, 12 et 13.

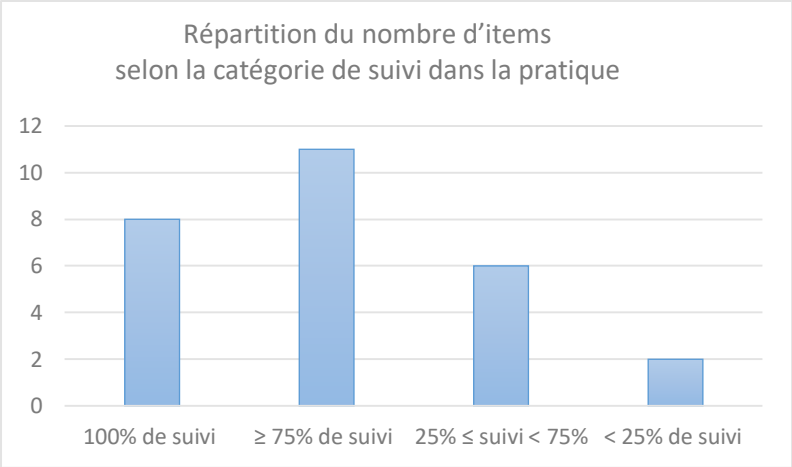



**Figure 9 : Répartition du nombre d'items selon la catégorie de suivi (n=27)**

**Tableau 9 : Résultats et avis des experts pour les 8 items qui étaient suivis à 100% dans la pratique**

| Item | Analyse effectuée | Respect de l'item (n) | Avis des experts |
|---|---|---|---|
| Items suivis à 100% dans la pratique | | | **Résultats étonnants ? (Nombre d'avis)** |
| **60- Do not use sildenafil as initial therapy for Persistent Pulmonary Hypertension of the Newborn (PPHN)** | Ne pas utiliser le sildénafil en première intention pour le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire persistante du nouveau-né (HTAP) | 100% (2) | Cohérent (4) |
| **68- Start fat-soluble vitamins (ADEK) in neonates with cholestasis** | Parmi les nouveau-nés avec une cholestase, combien ont eu des vitamines liposolubles ADEK ou une APT | 100% (5) | Cohérent (4) |
| **77- Start broad spectrum antibiotic promptly after blood cultures have been drawn in neonates with any stage of NEC (Necrotizing Enterocolitis).** | Parmi les nouveau-nés qui ont une NEC, combien sont sous antibiotiques. | 100% (10) | Cohérent (4) |
| **80- Do not use metoclopramide, domperidone or erythromycin to treat gastroesophageal reflux or gastroesophageal reflux disease.** | Ne pas utiliser de métoclopramide, dompéridone ou erythromycine chez les nouveau-nés avec un reflux gastro-œsophagien. | 100% (8) | Cohérent (2)<br>Arrive parfois (1)<br>Variabilité des pratiques (1) |
| **99- Do not use corticosteroids for the treatment of neonates with suspected or confirmed bacterial meningitis. Reassess the corticosteroid indication.** | Ne pas utiliser de corticostéroides chez les nouveau-nés avec une méningite ou une suspicion de méningite. | 100% (2) | Cohérent (4) |
| **114- Do not use palivizumab for the treatment of respiratory syncytial virus (RSV) infection. Stop the treatment, even if it was given before the infection.** | Ne pas utiliser le palivizumab pour le traitement de l'infection par le virus respiratoire syncytial (VRS). | 100% (4) | Cohérent (4) |
| **116- Do not use spiramycin in neonates. Stop treatment and screen for potential QT interval prolongation.** | Ne pas utiliser la spiramycine chez les nouveau-nés. | 100% (0 puisque la spiramycine n'est pas en stock au HUG) | |
| **138- Start empiric antibiotics after urine samples and cultures are collected in neonates with fever when urinary tract infection is suspected.** | Parmi les nouveau-nés avec une infection urinaire, combien ont eu des antibiotiques. | 100% (2) | Cohérent (4) |

**Tableau 10 : Résultats et avis des experts pour les 11 items qui étaient suivis à plus de 75%**

| Item | Analyse effectuée | Respect l'item | Avis des experts | |
|---|---|---|---|---|
| Items suivis à plus de 75% | | | **Résultats étonnants ? (Nombre d'avis)** | **Raisons du non suivi de l'item (Nombre d'avis)** |
| **50- Do not use dexamethasone in the prevention or the treatment of bronchopulmonary dysplasia (BPD).** | Ne pas utiliser la dexaméthasone chez les prématurés sans DBP. | 456/461 = 99% | Étonnant, taux devrait être plus élevé (4) | Plutôt utilisé pour éviter la réintubation ou pour extuber (3) |
| | Ne pas utiliser la dexaméthasone chez les prématurés avec une DBP | 4/4 = 100% | Cohérent (4) | |
| **157- Do not use trimethoprime - sulfamethoxazole in neonates.** | Ne pas utiliser le triméthoprime-sulfaméthoxazole chez le nouveau-né. | 883/887 = 99,5% | Cohérent (4) | Médicament utilisé pour des cas très particuliers (3) |
| **151- Do not use early insulin therapy in neonates at risk of hyperglycemia.** | Ne pas utiliser d'insuline chez les nouveau-nés qui n'ont pas hyperglycémie. | 870/883 = 99% | Étonnant, taux devrait être plus élevé (4) | Sous-diagnostic (4) |
| **52- Do not use thiazid diuretics for prevention of BPD in preterm neonates. Use them judiciously for treatment of BPD in preterm neonates.** | Ne pas utiliser les diurétiques thiazidiques chez les prématurés sans DBP. | 456/461 = 99% | Étonnant, taux devrait être plus élevé (3) | Autres indications (3)<br>BPD pas documentées (1) |
| | Parmi les prématurés avec une DBP, combien ont eu des diurétiques thiazidiques. | 21/47 = 45% | Cohérent (4) | Utilisé pour les cas modérés à sévères (1) |
| **24- Do not use paracetamol as first-line treatment for patent ductus arteriosus (PDA) closure. Consider a switch to ibuprofen.** | Parmi les nouveau-nés avec un AG<34 semaines ou un poids <2500g et avec une perméabilité du canal artériel, combien ont eu du paracétamol en première intention. | 34/37 = 92% | Cohérent (1) | Contre-indication aux AINS (4)<br>Canal peu symptomatique (1) |
| **101- Start empirical antibiotic treatment after blood cultures have been drawn in all newborn infants with suggestive signs of neonatal infection.** | Parmi les nouveau-nés avec une suspicion d'infection, combien ont eu un antibiotique. | 117/129 = 91% | Cohérent (4) | Sur-diagnostics (4)<br>Stratégie d'observation clinique (1) |
| **31- Check in all neonates that a complete Vitamin K prophylaxis has been given at birth.** | Parmi tous les nouveau-nés, combien ont eu de la vitamine K. | 606/887 = 68% | Étonnant, taux devrait être plus élevé (3)<br>Pas étonné (1) | Oubli (3)<br>Mauvaise documentation (2)<br>Dose ratée car sortie proche de 28 jours (1) |
| | Parmi tous les nouveau-nés avec un LOS > 28 jours, combien ont eu de la vitamine K. | 180/206 = 87% | | |
| **43- Start caffeine citrate in patients with apnea of prematurity (loading dose 20 mg/kg; maintenance dose 5mg/kg/day). Dose may be** | Parmi les prématurés avec une apnée, combien ont eu de la caféine | 126/157 = 80% | Cohérent (4) | Apnée légère (4)<br>Apnée obstructive (2)<br>Avis médical divergent (1) |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| **increased to 10 mg/kg/day if apnea persists.** | | | | |
| **81- Start phenobarbital as the first line agent in neonates with either EEG diagnosed or clinically apparent seizures when prolonged or frequent.** | Parmi les nouveau-nés avec des convulsions, combien ont eu du phénobarbital. | 8/10 = 80% | Cohérent (4) | Autres traitements ? Lévétiracétam (Keppra) (4) Convulsion trop courte (3) |
| **106- Administer an initial dose of hepatitis-B vaccine within 12 hours of birth infants born to HBsAg-positive mothers, including infants weighing <2000g. Administer Hepatitis-B immune globulins (HBIG) 200 IU concurrently but at a different anatomic site.** | Parmi les nouveau-nés en contact avec et exposés à l'hépatite virale, combien ont eu un vaccin à l'hépatite B et des immunoglobulines anti-hépatite B. | 4/5 = 80% Après vérification dans le dossier du patient -> 5/5 | Étonnant, taux devrait être plus élevé (4) | Défaut de prescription (3) Refus de vaccination par les parents (1) |
| **156- Do not use ceftriaxone in neonates who are being, or who have recently been given any IV fluids that contain calcium (such as TPN or Ringer Lactate).** | Ne pas utiliser la ceftriaxone chez les nouveau-nés recevant ou ayant récemment reçu des solutions intraveineuses contenant du calcium. | 3/4 = 75% | Pas étonné (4) | Oubli (2) Interaction pas connue (2) |

**Tableau 11 : Résultats et avis des experts pour les 6 items suivis dans 25 à 75% des cas**

| Item | Analyse effectuée | Respect l'item | Avis des experts | |
|---|---|---|---|---|
| Items plus ou moins suivis (entre 75 et 25%) | | | **Résultats étonnants ? (Nombre d'avis)** | **Raisons du non suivi de l'item (Nombre d'avis)** |
| **74- Start probiotics in preterm neonates at high risk of developing NEC.** | Parmi les prématurés avec un risque élevé d'avoir une NEC (AG<32 semaines et/ou poids<1500g), combien ont eu des probiotiques. | 116/156 = 74% | Étonnant, taux devrait être plus élevé (2)<br>Pas étonné (1) | Âge ou poids limites (2)<br>Rupture Infloran (2)<br>Oubli (2) |
| **144- Administer calcium, phosphate and vitamin D in preterm infants <32 weeks of gestational age or <1500g or infants at risk of metabolic bone disorders.** | Parmi les prématurés avec un AG<32 semaines ou un poids< 1500g ou avec le code CIM-10 : M81.89 : autres ostéoporoses, combien ont eu du calcium, phosphate et de la vitamine D. | 107/166 = 64% | Pas étonné (4) | Prendre en compte le lait enrichi ou lait pour prématuré (3)<br>Grands prématurés (2) |
| **17- Start vitamin D supplementation from the first days of life in all neonates.** | Parmi tous les nouveau-nés, combien ont eu de la vitamine D (ou du Multibionta, de l'AquaDEKS (ADEK) ou APT | 481/887 = 54% | Étonnant, taux devrait être plus élevé (4) | Séjour court (3)<br>Pas encore full alimenté (2)<br>Oubli (2) |
| **21- Consider pharmacological closure of confirmed patent ductus arteriosus (PDA) in preterm neonates after 2 weeks of life, with ibuprofen as first-line treatment.** | Parmi les prématurés (AG < 37 semaines ou avec un poids < 2500g) avec une perméabilité du canal artériel combien ont eu un AINS (Ibuprofène ou Indométacine). * | 24/46 = 52% | Cohérent (4) | Canal peu symptomatique (2)<br>Canal très symptomatique (1)<br>Faible niveau de preuve (1) |
| **40- Start unfractionned heparin or low molecular weight heparin in neonates with a first event venous thromboembolism for at least 5 days.** | Parmi les nouveau-nés avec une embolie et thrombose veineuse, combien ont eu l'héparine ou de l'enoxaparine pendant au moins 5 jours. | 1/2 = 50% | Cohérent (4) | Évidence faible pour traiter (4) |
| **58- Start inhaled nitric oxide (iNO) in neonates who have severe PPHN.** | Parmi les nouveau-nés avec une HTAP, combien ont eu du NO (monoxyde d'azote). | 7/16 = 44% | Cohérent (1) | Mauvais diagnostic (4) |

*Item sortant de la méthodologie de suivi de l'item (cf. section 3.4.2).

**Tableau 12 : Résultats et avis des experts pour les 2 items peu suivis dans la pratique (<25% des cas)**

| Item | Analyse effectuée | Respect l'item | Avis des experts | |
|---|---|---|---|---|
| Items pas du tout suivis dans la pratique (<25%) | | | **Résultats étonnants ? (Nombre d'avis)** | **Raisons du non suivi de l'item (Nombre d'avis)** |
| **3- Administer a dose of DTPa-IPV/Hib ± HBV and of pneumococcal vaccine at 60, 90 and 120 days of postnatal life to all hospitalized preterm neonates.** | Parmi les prématurés qui ont une durée de séjour 60 ≤ LOS <90 jours combien ont eu une dose pour chaque vaccin (Infanrix ou Infanrix Hexa et Prevenar 13). | 10/44 = 23 % | Étonnant, taux devrait être plus élevé (4) | Refus des parents (3)<br>Instabilité (3) |
| **97- Start empirical antibiotic treatment with high dose amoxicillin and gentamycin in neonates with diagnosed or strongly suspected meningitis.** | Parmi les nouveau-nés avec une méningite ou une suspicion de méningite, combien ont eu de l'amoxicilline et gentamicine. | 0/2 = 0% | Étonnant, taux devrait être plus élevé (1) | Autres antibiotiques ? (3) |

## 3.4 Discussions

### 3.4.1 Résultats globaux

Sur les 141 items élaborés dans l'outil NeoCheck, seuls 27 (19.1%) ont pu être analysés de manière rétrospective. Sur les 27 items, trois quarts étaient très bien suivis dans la pratique avec 8 items sur 27 (29.6%) suivis à 100% et 11/27 (40.7%) à plus de 75%. Pour le quart restant, 6 items sur 27 (22.2%%) étaient suivis entre 25 et 75% et 2/27 (7.4%) à moins de 25%.

De nombreux items ont été simplifiés ou ont dû être exclus car trop précis pour être testés de manière rétrospective. Les items ne commençant pas par une action claire et directe telle que « Start » ou « Stop » ont été exclus de l'étude car il n'était pas possible de savoir si un médecin avait considéré ou réévalué un traitement. L'analyse n'est donc qu'un reflet très sélectionné des pratiques actuelles dans l'Unité de néonatologie.

Cette étude n'avait pas pour but de déterminer le taux de PPI ou de PPO et les résultats ne peuvent donc être comparés aux résultats des autres études évaluant les outils de traitement comme STOPP/START, PIM-check ou POPI. Il apparait malgré tout que les pratiques varient fortement selon les items et que certains résultats considérés comme étonnants par les médecins néonatologues suggèrent un potentiel d'amélioration des pratiques.

### 3.4.2 Analyse de quelques items clés

Quelques résultats sont discutés dans cette première partie du fait qu'ils soient jugés importants. Le reste se trouve dans la discussion par catégorie d'item, où ressortent principalement les limites de certains items analysés.

Concernant l'item 31 (administration de vitamine K chez tous les nouveau-nés), un résultat de 68% a été obtenu en sélectionnant l'ensemble des nouveau-nés. Ce qui est étonnant puisqu'un résultat proche de 100% aurait été attendu pour cet item. Cependant, il existe différents schémas posologiques selon la voie d'administration de la vitamine K (IV ou per os (PO)) : pour la voie PO, une dose à 4h, 4 jours et 4 semaines après la naissance et pour la voie IV une dose à 4h et 4 semaines après la naissance. La dose de 4h est souvent donnée en salle d'accouchement et il n'était pas possible de vérifier si elle avait été donnée ou pas. Par contre, pour la dose à 4 semaines tous les nouveau-nés avec une durée de séjour >28 jours auraient dû recevoir cette dose. Même en sélectionnant les patients de cette population, un résultat de 100% n'a pas été atteint, seuls 87% des cas respectaient cet item.
On peut supposer que la documentation est mal faite bien qu'il ne soit pas possible d'exclure que la dose ait été oubliée chez certains patients. Ceci est d'ailleurs confirmé par les avis des experts, la dose de 28 jours pouvant facilement être oubliée bien qu'un problème de documentation ne peut pas être exclu.

L'item 43 recommande de donner de la caféine à tous les prématurés avec une apnée, le respect de cet item était de 80%. Selon l'avis des experts, tous les prématurés font de l'apnée mais cela dépend de la durée et du type d'apnée. En effet, des apnées surviennent chez la plupart des grands prématurés avec une fréquence d'autant plus élevée que l'âge gestationnel à la naissance est faible (16).

D'après l'analyse, 97% des nouveau-nés n'ayant pas eu de caféine sont des prématurés moyens, voire tardifs (annexe 11, figure 10). Cela peut donc expliquer la raison pour laquelle 20% des prématurés avec une apnée n'ont pas reçu de caféine, peut-être que les épisodes d'apnée n'étaient pas assez significatifs pour cette classe de population.
L'analyse des experts coïncide avec la littérature car de bons résultats ont été démontrés dans les publications en lien avec le CAP-Trial encourageant d'initier la caféine lors d'apnée chez les prématurés de 500 à 1250 grammes de poids de naissance (47). Les prématurés moyens à tardifs ne sont ainsi pas directement concernés.
Ces études ont suggéré comme outcome secondaire que la caféine aurait un effet protecteur sur plusieurs pathologies indépendantes de l'apnée, et qu'un traitement de tous les nouveau-nés de moins de 1250 grammes pourrait être bénéfique (47). L'analyse complémentaire a montré que 13% des prématurés sans apnée avaient reçu de la caféine. Plus de la moitié de ces patients (66%) avaient un AG ≤ 32 semaines (annexe 11, figure 11). Cette pratique ne semble pas encore acceptée de tous et n'est pas établie aux HUG.

L'item 74 conseille de commencer un traitement antibiotique chez les nouveau-nés avec un risque élevé de NEC. Différentes méta-analyses sur ce sujet ont été effectuées mais incluaient des infections avec des germes de souches différentes (48). Ce qui explique le résultat sur l'avis des experts, qui est assez mitigé sur la question.

L'item 21 recommande de considérer un traitement d'ibuprofène en cas de canal artériel persistant. En effet, cet item commençant par « Consider », il n'était pas possible de parler de suivi ou non de l'item puisque cette recommandation dépend de l'avis du médecin. Cependant, celui-ci avait quand-même été inclus dans l'analyse du fait de son lien avec l'item 24 recommandant de ne pas utiliser le paracétamol en première intention pour la fermeture du canal artériel.
Selon l'avis d'un expert, cet item ne concerne que les prématurés de moins de 28 semaines. En effet, sur les 24 nouveau-nés ayant reçu le traitement, 71% étaient des prématurés extrêmes (<28 semaines), les 29% restants étant des grands prématurés (annexe 12, figure 7). Pour les prématurés ne respectant pas l'item, 59% étaient des prématurés moyens, voire tardifs et les 18% restant des nouveau-nés à terme ne nécessitant probablement pas de traitement (annexe 12, figure 7).
D'autre part, si l'item était pris au sens strict, le pourcentage de respect serait plus faible. En effet, la recommandation parle de traitement à l'ibuprofène alors que le produit de choix aux HUG est l'indométacine (49). Sur les 24 patients ayant reçu un AINS, 7 seulement ont eu de l'ibuprofène en traitement.

### 3.4.3 Analyse des items et résultats des experts

- Items qui sont à 100% suivis dans la pratique

Environ un tiers des items sont suivis à 100% dans la pratique. Cependant, dans plusieurs cas, ce haut taux de suivi comportait des limites. La médiane du nombre de patients concernés par chaque item était de 4,5. Ce nombre est donc très faible et ne permet pas une interprétation claire des résultats. De plus, la documentation dans les bases de données s'est révélée être insuffisante et peu fiable.

Dans un cas, un problème de documentation ne peut pas être exclu, en effet pour l'item 60 (Ne pas utiliser le sildénafil en première intention pour HTAP), sur les 17 patients ayant eu la maladie, 2 ont eu du sildénafil. Sur ces deux patients, dans 1 cas le NO a été donné en première intention et dans l'autre cas, le sildénafil a été donné 1 mois avant la date du diagnostic et avant la prescription de NO

(annexe 10). Cependant, d'après l'avis des experts, il n'y a pas d'autres indications pour le sildénafil. Une erreur sur la transcription de la date du traitement aurait pu arriver.

Pour l'item 68 (ADEK pour la cholestase) sur les 5 patients avec la maladie, 2 ont reçu des vitamines liposolubles ADEK et 3 une APT qui contiennent également ces vitamines. D'après l'avis des experts, les nouveau-nés peuvent développer une cholestase à la suite d'une APT administrée de manière chronique. Les APT peuvent donc être la cause mais aussi le traitement, ce qui pourrait expliquer que le suivi soit complet.

L'item 77 recommande les antibiotiques quelques soit le stade de NEC. Cependant, pour l'analyse, uniquement les stades II-IV ont été pris en compte car il n'y a pas de moyen d'étudier le stade I qui correspond à une suspicion de NEC.

Dans un autre cas (item 80 parlant du reflux gastro-œsophagien), c'est la difficulté du diagnostic qui était une limite au résultat. Selon les experts, presque tous les nouveau-nés ont des régurgitations et la difficulté repose sur la différenciation avec le reflux gastro-œsophagien pathologique.

Pour l'item 116 (ne pas utiliser la spiramycine chez les nouveau-nés), un suivi des pratiques de 100% n'est pas étonnant puisque ce dernier n'est pas en stock au HUG.

- Items suivis à plus de 75%

A peu près 40% des items sont suivis à plus de 75%. Cependant, le non-suivi de certains items est parfois justifié : médicament utilisé pour des cas particuliers ou encore une contre-indication qui explique le choix du traitement. Néanmoins, la documentation reste toujours une limite au résultat.

Concernant l'item 157 (Ne pas utiliser le triméthoprime-sulfaméthoxazole chez le nouveau-né), il a été confirmé par les experts que le trimethoprime-sulfamethoxazole est utilisé pour des cas particuliers, par exemple après une transplantation hépatique. Grâce au code CHOP pour les interventions, il a été mis en évidence que 2 patients sur les 4 ont eu une greffe hépatique. Cela pourrait expliquer le non suivi de l'item.

Pour l'item 151 (Ne pas utiliser l'insuline sans hyperglycémie), 13 patients l'avaient quand même reçue sans avoir d'hyperglycémie. Tous les experts avaient trouvé ce résultat étonnant étant donné que c'est un traitement à risque qui n'est donné qu'en cas d'hyperglycémie. Les raisons mentionnées du non suivi de l'item sont le sous-diagnostic ou un défaut de documentation. En effet, cela a été confirmé en partie puisqu'en cherchant ces 13 patients dans la *base Filemaker,* 6 avaient une hyperglycémie qui n'avait pas été documentée.

Alors que l'item 24 recommande de ne pas utiliser le paracétamol en première intention pour la fermeture du canal artériel, 3 patients l'avaient quand même reçu. L'une des raisons évoquées par les experts est la contre-indication aux AINS, ce qui a été confirmé en recherchant dans la *base patient*. En effet, les codes CIM-10 correspondant à une hémorragie intraventriculaire (non traumatique) ont été trouvés chez les 3 patients.

L'item 106 recommande d'administrer un vaccin à l'hépatite B et des immunoglobulines anti-hépatite B chez les nouveau-nés à risque. Seul dans 1 cas l'item n'avait pas été respecté. Celui-ci avait reçu uniquement des immunoglobulines anti-hépatite B mais pas le vaccin. Cependant, suite à une vérification du dossier du patient par un expert, le vaccin a bien été administré. Ce qui met en cause la fiabilité des données documentées dans les bases.

- Item plus ou moins suivis (entre 75 et 25%)

Cette catégorie de suivi regroupe 22% des items.

Concernant l'item 17, administration de vitamine D chez tous les nouveau-nés, sur l'ensemble de tous ceux inclus dans l'étude seuls 481 ont eu de la vitamine D, ce qui représente 54% de respect de l'item. Ce faible pourcentage est étonnant puisque la vitamine D est un traitement de base chez tous les nouveau-nés. La raison la plus fréquemment évoquée par les experts est que l'oubli peut concerner les patients avec une courte durée de séjour. En effet, suite à l'analyse des patients ne respectant pas l'item, 33% ont eu une durée de séjour < 5 jours (annexe 12, figure 5). La recommandation aux HUG est de donner de la vitamine D lorsque les enfants sont complétement alimenté de manière entérale. Certains patients ont pu être transférés à ce moment-là ou avant et l'initiation de la vitamine D a pu être faite dans l'unité où l'enfant a été transféré.

L'item 58 recommande l'administration de NO pour l'HTAP sévère. Cependant, il n'y a pas de code CIM-10 pour sélectionner uniquement les patients avec une HTAP sévère, la sélection s'est donc faite sur l'ensemble des nouveau-nés avec une HTAP. Après entretien avec les médecins cadres, il a été mis en évidence l'importance de distinguer le fait que l'HTAP soit sévère.
L'HTAP sévère est un diagnostic grave et très rare qui nécessite un traitement pharmacologique spécifique alors que l'HTAP simple peut être traitée par un support cardio-vasculaire.

- Item peu suivis dans la pratique (<25%)

Seuls 2 items analysés ne sont que peu suivis dans la pratique.

L'item 3 préconise d'administrer chez les prématurés une dose des vaccins Infanrix ou Infanrix Hexa et Prevenar 13 à 60, 90 et 120 jours. Seule la première partie de l'item a pu être analysée. En effet, pour les prématurés à 90 jours d'hospitalisation, ils devraient recevoir 2 doses de chaque vaccin et ceux à 120 jours 3 doses de chaque vaccin. Cependant, il est impossible de déterminer le nombre de doses reçues par les bases de données utilisée, on peut uniquement savoir si le médicament a été donné ou pas. La sélection s'est donc faite sur les prématurés avec une durée de séjour entre 60 et 90 jours qui devraient tous avoir au minimum 1 dose pour chaque vaccin. Sur les 44 prématurés avec une durée de séjour entre 60 et 90 jours, seuls 10 ont eu la combinaison des 2 vaccins, ce qui représente un respect de l'item à 23%. Ce très faible pourcentage est étonnant puisque celui-ci ne suit pas le plan de vaccination suisse de l'OFSP (office fédéral de la santé publique) (50).

L'item 97 demande d'administrer de l'amoxicilline et de la gentamicine chez les nouveau-nés avec une méningite ou une suspicion de méningite. Cependant, sur les 2 patients correspondant à cette population, aucun n'avait reçu ces deux antibiotiques. Suite à une recherche plus approfondie dans la *base Filemaker* et grâce aux dates de diagnostic et de traitement, il a été montré que ces patients avaient reçu d'autres antibiotiques.

### 3.4.4 Limitations et forces de l'étude

Ce travail a été réalisé de manière rétrospective en utilisant différentes bases de données informatisées. La qualité de la documentation dans les bases de données a montré ses limites et représente une faiblesse de l'étude.

L'une des limites de cette étude est que certains items nécessitent d'avoir accès à des informations spécifiques telles qu'un dosage en particulier, des paramètres cliniques (comme le nombre de plaquettes), des symptômes cliniques (tel que la fièvre) ou encore si les nouveau-nés sont allaités ou pas. Il n'est donc pas possible d'y répondre en utilisant des bases de données mais cela nécessiterait une analyse approfondie du dossier de chaque patient. La documentation s'est donc révélée insuffisante pour étudier certains sujets précis. Plusieurs items n'ont pas pu être analysés. De plus, ceux retenus ont subi des modifications afin de pouvoir en analyser le plus grand nombre.
Cette étude pilote a permis de mettre en évidence le fait que des items à première vue simples peuvent être complexes à appliquer dans la pratique.
Une autre limitation réside dans le faible nombre de sujets concernés par certains items.

Par ailleurs, l'utilisation de deux bases de données différentes (*Base Access* vs *Filemaker*) a permis de mettre en évidence des divergences entre celles-ci.
En effet, certains patients étaient présents dans une base de données et pas dans l'autre. Concernant les patients manquants dans la *base Filemaker* (54 patients), certains étaient des enfants nés à la fin de l'année 2016 et qui n'ont pas été inclus dans l'extraction de la base StatMed. Pour d'autres, ce sont des nouveau-nés qui ont été traités dans l'Unité des soins intensifs de pédiatrie et qui n'avaient pas de dossier de néonatologie dans Filemaker.
De plus, certains diagnostics étaient présents dans une base et pas dans l'autre. Par exemple, chez 3 patients ils n'avaient pas le code P27.1 correspondant à la DBP dans la *base patient* mais le diagnostic était présent dans la *base Filemaker*. C'est le cas également de 6 patients avec le diagnostic d'hyperglycémie dans la *base Filemaker* et pas dans la *base patient*.
Certains traitements également étaient présents dans une base mais pas dans l'autre.

Cependant, le grand nombre de patients inclus dans cette étude pilote a permis d'évaluer des pathologies rares.

# 4. Conclusion et perspectives

L'objectif de cette étude pilote rétrospective était d'évaluer le potentiel de l'outil NeoCheck, afin de voir dans quelle mesure les recommandations thérapeutiques élaborées sont appliquées dans l'Unité de néonatologie des HUG et de mieux appréhender l'utilisation de cet outil et de son utilité dans la pratique.

Cette étude a permis d'avoir un aperçu sur le suivi de 20% des items de NeoCheck, même sur des pathologies parfois rares et ce, grâce à un collectif important de plus de 800 patients. Cependant, les résultats sur le suivi sont parfois difficilement interprétables, dû à d'importantes limitations telles que le nombre de patients inclus dans certains items et la qualité de la documentation dans les bases de données.

Afin d'évaluer l'impact de l'outil NeoCheck sur l'optimisation des prescriptions, il serait nécessaire d'effectuer une analyse prospective. Il est envisagé qu'un pharmacien clinicien fasse la revue de traitement à l'aide de l'outil et transmette les interventions qu'il juge utiles aux médecins de l'unité lors de la visite.
Le présent travail constitue une étape importante pour la suite de la validation de l'outil, puisqu'une étude prospective ne pourra pas être réalisée sur une longue durée ni sur un collectif aussi important de patients. De ce fait, les pathologies rares mais également certaines pathologies dépendantes de la période de l'étude n'apparaitront pas dans l'analyse prospective. Ainsi, l'ensemble des résultats des deux études, rétrospective et prospective, seront complémentaires.

## 5. Références

1. Rudolf von Rohr T. Elaboration d'un outil d'optimisation de traitement pharmacothérapeutique en néonatalogie et mesure de la variabilité des pratiques en Suisse. 2017.

2. Avery GB, MacDonald MG, Seshia MMK, Mullett MD, directeurs. Avery's neonatology: pathophysiology & management of the newborn. 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005.

3. Gomella T, Cunningham M, Eyal FG, Tuttle DJ. Neonatology 7th Edition. [En ligne]. New York: McGraw-Hill Publishing; 2013 [cité le 28 janvier 2019]. Disponible: http://ypeda.com/attachments/fil/Neonatology%20Management,%20Procedures,%20On%20Call%20Problems,%20Diseases,%20and%20Drugs%20(Gomella),%207th%20Edition%202013.pdf

4. Quinn J-A, Munoz FM, Gonik B, Frau L, Cutland C, Mallett-Moore T, et al. Preterm birth: Case definition & guidelines for data collection, analysis, and presentation of immunisation safety data. Vaccine. 2016;34(49):6047-56. DOI: 10.1016/j.vaccine.2016.03.045

5. Wardlaw TM, World Health Organization, UNICEF, directeurs. Low birthweight: country, regional and global estimates. Geneva: New York: WHO ; UNICEF; 2004.

6. Antonucci R, Porcella A. Current pharmacotherapy in the newborn. Research and Reports in Neonatology. 2012;85. DOI: 10.2147/RRN.S28746

7. Pandolfini C, Bonati M. A literature review on off-label drug use in children. European Journal of Pediatrics. 2005;164(9):552-8. DOI: 10.1007/s00431-005-1698-8

8. Jacqz-Aigrain E. Drug policy in Europe. Early Human Development. 2011;87:S27-30. DOI: 10.1016/j.earlhumdev.2011.01.007

9. Paolo ERD, Stoetter H, Cotting J, Frey P, Gehri M, Beck-Popovic M, et al. Unlicensed and off-label drug use in a Swiss paediatric university hospital. SWISS MED WKLY. :5.

10. Dalla Torre S. Plan d'investigation pédiatrique. Journées d'information concernant la révision de la loi sur les produits thérapeutiques (LPTh)–jour1. 2018.

11. Kearns GL, Abdel-Rahman SM, Alander SW, Blowey DL, Leeder JS, Kauffman RE. Developmental Pharmacology — Drug Disposition, Action, and Therapy in Infants and Children. Wood AJJ, directeur. New England Journal of Medicine. 2003;349(12):1157-67. DOI: 10.1056/NEJMra035092

12. Inserm - La science pour la santé [En ligne]. Prématurité [cité le 8 avril 2019]. Disponible: https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/prematurite

13. Chen F, Bajwa NM, Rimensberger PC, Posfay-Barbe KM, Pfister RE. Thirteen-year mortality and morbidity in preterm infants in Switzerland. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2016;101(5):F377-83. DOI: 10.1136/archdischild-2015-308579

14. Engle WA, Tomashek KM, Wallman C, and the Committee on Fetus and Newborn. « Late-Preterm » Infants: A Population at Risk. PEDIATRICS. 2007;120(6):1390-401. DOI: 10.1542/peds.2007-2952

15. Boyle JD, Boyle EM. Born just a few weeks early: does it matter? Archives of Disease in Childhood - Fetal and Neonatal Edition. 2013;98(1):F85-8. DOI: 10.1136/archdischild-2011-300535

16. Moriette G, Lescure S, El Ayoubi M, Lopez E. Apnées du prématuré : données récentes. Archives de Pédiatrie. 2010;17(2):186-90. DOI: 10.1016/j.arcped.2009.09.016

17. De Giorgi I. Sécurité d'administration et de préparation des médicaments en pédiatrie. 2005.

18. Sekar KC. Treating Patent Ductus Arteriosus in Neonates: Evaluating Current Therapies CME/CE. :13.

19. Ohlsson A, Walia R, Shah SS. Ibuprofen for the treatment of patent ductus arteriosus in preterm and/or low birth weight infants. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2013; DOI: 10.1002/14651858.CD003481.pub5

20. Yee WH, Soraisham AS, Shah VS, Aziz K, Yoon W, Lee SK, et al. Incidence and timing of presentation of necrotizing enterocolitis in preterm infants. PEDIATRICS. 2012;129(2):e298-304. DOI: 10.1542/peds.2011-2022

21. Berger T, Das-Kundu S, Pfister RE, Pfister R, Stocker M, Zimmermann U. Prise en charge des nouveau-nés ≥ 34 0/7 semaines avec risque élevé d'hypoglycémie ou hypoglycémie en salle d'accouchement et à la maternité. [En ligne]. [cité le 30 avril 2019]

22. Shann F, Pearson G, Slater A, Wilkinson K. Paediatric index of mortality (PIM): a mortality prediction model for children in intensive care. Intensive Care Medicine. 1997;23(2):201-7. DOI: 10.1007/s001340050317

23. Kaaresen PI, Døhlen G, Fundingsrud HP, Dahl LB. The use of CRIB (clinical risk index for babies) score in auditing the performance of one neonatal intensive care unit. Acta Paediatrica. 1998;87(2):195-200. DOI: 10.1111/j.1651-2227.1998.tb00975.x

24. Dorling JS. Neonatal disease severity scoring systems. Archives of Disease in Childhood - Fetal and Neonatal Edition. 2005;90(1):F11-6. DOI: 10.1136/adc.2003.048488

25. SFAR - Société Française d'Anesthésie et de Réanimation [En ligne]. Scoring systems for ICU and surgical patients : CRIB II (Clinical Risk Index for Babies) [cité le 17 avril 2019]. Disponible: https://sfar.org/scores2/crib22.php#haut

26. WHO [En ligne]. WHO | International Classification of Diseases, 11th Revision (ICD-11) [cité le 1 février 2019]. Disponible: http://www.who.int/classifications/icd/en/

27. WHO [En ligne]. OMS | Classification internationale des maladies (CIM)-11$^{e}$révision [cité le 1 février 2019]. Disponible: https://www.who.int/features/2012/international_classification_disease_faq/fr/

28. Organisation mondiale de la santé. Classification statistique internationale des maladies et des problèmes de santé connexes CIM-10. Genève: Organisation mondiale de la santé; 2009.

29. WHO [En ligne]. CIM-10 Version:2008 [cité le 1 mai 2019]. Disponible: https://icd.who.int/browse10/2008/fr#/XVI

30. Office fédéral de la statistique. [En ligne]. Classifications et codage médicaux [cité le 17 mars 2019]. Disponible: https://www.bfs.admin.ch/bfs/fr/home/statistiken/gesundheit/nomenklaturen/medkk.html

31. Holzer B. SwissDRG-L'essentiel en bref. Bulletin des médecins suisses | Journal médical suisse | Bollettino dei medici svizzeri. 2012;93(29/30):1080e.

32. Association Suisse des Diététicien-ne-s diplômé-e-s ES/HES ASDD. SwissDRG et Nutrition. [En ligne]. [cité le 5 février 2019].

33. Prot-Labarthe S, Weil T, Angoulvant F, Boulkedid R, Alberti C, Bourdon O. POPI (Pediatrics: Omission of Prescriptions and Inappropriate Prescriptions): Development of a Tool to Identify Inappropriate Prescribing. Choonara I, directeur. PLoS ONE. 2014;9(6):e101171. DOI: 10.1371/journal.pone.0101171

34. Conejos Miquel MD, Sánchez Cuervo M, Delgado Silveira E, Sevilla Machuca I, González-Blazquez S, Montero Errasquin B, et al. Potentially inappropriate drug prescription in older subjects across health care settings. European Geriatric Medicine. 2010;1(1):9-14. DOI: 10.1016/j.eurger.2009.12.002

35. Blanc A-L, Guignard B, Desnoyer A, Grosgurin O, Marti C, Samer C, et al. Prevention of potentially inappropriate medication in internal medicine patients: A prospective study using the electronic application PIM-Check. Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics. 2018;43(6):860-6. DOI: 10.1111/jcpt.12733

36. Dalleur O, Spinewine A, Henrard S, Losseau C, Speybroeck N, Boland B. Inappropriate Prescribing and Related Hospital Admissions in Frail Older Persons According to the STOPP and START Criteria. Drugs & Aging. 2012;29(10):829-37. DOI: 10.1007/s40266-012-0016-1

37. Desnoyer A. Elaboration d'un outil de détection des prescriptions inappropriées destiné aux adultes en médecine interne. 2014.

38. Chang C-M, Liu P-YY, Yang Y-HK, Yang Y-C, Wu C-F, Lu F-H. Use of the Beers Criteria to Predict Adverse Drug Reactions Among First-Visit Elderly Outpatients. Pharmacotherapy. 2005;25(6):831-8. DOI: 10.1592/phco.2005.25.6.831

39. Gallagher PF, O'Connor MN, O'Mahony D. Prevention of Potentially Inappropriate Prescribing for Elderly Patients: A Randomized Controlled Trial Using STOPP/START Criteria. Clinical Pharmacology & Therapeutics. 2011;89(6):845-54. DOI: 10.1038/clpt.2011.44

40. Blanc A-L, Spasojevic S, Leszek A, Théodoloz M, Bonnabry P, Fumeaux T, et al. A comparison of two tools to screen potentially inappropriate medication in internal medicine patients. Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics. 2018;43(2):232-9. DOI: 10.1111/jcpt.12638

41. Berthe-Aucejo A, Nguyen PKH, Angoulvant F, Bellettre X, Albaret P, Weil T, et al. Retrospective study of irrational prescribing in French paediatric hospital: prevalence of inappropriate prescription detected by Pediatrics: Omission of Prescription and Inappropriate prescription (POPI) in the emergency unit and in the ambulatory setting. BMJ Open. 2019;9(3):e019186. DOI: 10.1136/bmjopen-2017-019186

42. Office fédéral de la statistique. Office fédéral de la statistique [En ligne]. 31 octobre 2016. Classification internationale des maladies- CIM-10-GM 2016 - index systématique - Version française CSV | Publication [cité le 19 avril 2019]. Disponible: https://www.bfs.admin.ch/bfs/fr/home/statistiques/catalogues-banques-donnees/publications.assetdetail.1140604.html

43. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology [En ligne]. Structure and principles [cité le 14 février 2019]. Disponible: https://www.whocc.no/atc/structure_and_principles/

44. Office fédéral de la statistique. Office fédéral de la statistique [En ligne]. 3 septembre 2018. Naissances vivantes selon l'âge gestationnel - 2007-2017 | Tableau [cité le 17 avril 2019]. Disponible: https://www.bfs.admin.ch/bfs/fr/home/statistiques/catalogues-banques-donnees/tableaux.assetdetail.6027365.html

45. Salle B-L, Delvin E, Claris O. Vitamines liposolubles chez le nourrisson. Archives de Pédiatrie. 2005;12(7):1174-9. DOI: 10.1016/j.arcped.2005.01.029

46. Swiss Society of Neonatology [En ligne]. Data Collection [cité le 30 avril 2019]. Disponible: https://www.neonet.ch/en/neonatal-network/data-collection/

47. Schmidt B, Ohlsson A. Long-Term Effects of Caffeine Therapy for Apnea of Prematurity. n engl j med. 2007;10.

48. Deshpande G, Rao S, Patole S, Bulsara M. Updated Meta-analysis of Probiotics for Preventing Necrotizing Enterocolitis in Preterm Neonates. PEDIATRICS. 2010;125(5):921-30. DOI: 10.1542/peds.2009-1301

49. Pharmacie des HUG [En ligne]. Utilisation de l'indométacine et de l'ibuprofène IV en néonatologie [cité le 19 avril 2019]. Disponible: https://pharmacie.hug-ge.ch/infomedic/utilismedic/indometacine_ibuprofene_protocole.pdf

50. OFSP (Office fédéral de la santé publique). [En ligne]. Plan de vaccination suisse [cité le 30 avril 2019]. Disponible: https://www.bag.admin.ch/bag/fr/home/gesund-leben/gesundheitsfoerderung-und-praevention/impfungen-prophylaxe/schweizerischer-impfplan.html

# 6. Annexes

Annexe 1 : Informations renseignées par la *base patients* .....43
Annexe 2 : Informations renseignées par la *base médicament* .....44
Annexe 3 : Exemple de requête dans la *base Access* .....45
Annexe 4 : Informations renseignées par la *base perfusion* .....46
Annexe 5 : Informations renseignées par la *base Filemaker* .....47
Annexe 6 : Classement des diagnostics de la base de données par ordre de fréquence d'apparition 48
Annexe 7 : Classement des principaux codes ATC par ordre de fréquence d'apparition .....66
Annexe 8 : Classement des médicaments de la base de données par ordre de fréquence d'apparition .....67
Annexe 9 : Évaluation si analyse des items possibles ou pas .....72
Annexe 10 : Items suivis à 100% dans la pratique .....79
Annexe 11 : Items suivis à plus de 75% .....87
Annexe 12 : Items plus ou moins suivis (entre 25 et 75%) .....104
Annexe 13 : items peu suivis dans la pratique (< 25%) .....113

## Annexe 1 : Informations renseignées par la *base patients*

| Année | EDS | ID CS | Birthdate | Date Début Séjour | Delta | Date Fin Séjour | LOS | Admin SI | Sortie SI | Delta Admin EDS/SI | Age | Sexe | Poids Adm. (g.) | Poids Naiss. (g.) | AG | SCORE | TYPE |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 2017 | X | X | 25/01/2017 18:41 | 25.01.2017 15:33 | -0,13 | 02.02.2017 17:17 | 8,07 | 26.01.2017 19:35 | 02.02.2017 17:00 | 1,17 | 0 | F | 3405 | 3405 | 288 | 1,9 | PIM |
| 2017 | X | X | 06/09/2017 21:59 | 06.09.2017 21:57 | 0,00 | 09.09.2017 15:30 | 2,73 | 07.09.2017 00:08 | 07.09.2017 15:30 | 0,09 | 0 | M | 2535 | 2535 | 247 | 6,7 | PIM |
| 2017 | X | X | 03/02/2017 14:30 | 03.02.2017 14:28 | 0,00 | 05.02.2017 14:40 | 2,01 | 03.02.2017 19:43 | 04.02.2017 10:38 | 0,22 | 0 | F | 2940 | 2940 | 270 | 1,6 | PIM |
| 2017 | X | X | 15/01/2017 23:55 | 15.01.2017 23:54 | 0,00 | 01.03.2017 15:30 | 44,65 | 16.01.2017 00:54 | 28.01.2017 15:30 | 0,04 | 0 | M | 1900 | 1900 | 224 | 0,2 | CRIB |
| 2017 | X | X | 13/01/2017 16:30 | 13.01.2017 16:29 | 0,00 | 08.02.2017 17:02 | 26,02 | 13.01.2017 19:12 | 08.02.2017 12:26 | 0,11 | 0 | M | 1300 | 1300 | 216 | 1,4 | CRIB |
| 2017 | X | X | 10/03/2017 19:15 | 10.03.2017 19:14 | 0,00 | 12.03.2017 18:57 | 1,99 | 10.03.2017 21:13 | 11.03.2017 11:21 | 0,08 | 0 | M | 3100 | 3100 | 285 | 12,1 | PIM |
| 2017 | X | X | 18/10/2017 06:45 | 18.10.2017 06:44 | 0,00 | 22.10.2017 16:04 | 4,39 | 18.10.2017 09:54 | 20.10.2017 16:01 | 0,13 | 0 | F | 3180 | 3180 | 289 | 5,6 | PIM |
| 2018 | X | X | 07/11/2018 08.28 | 07.11.2018 08.27 | 0,00 | 13.11.2018 18.27 | 6,42 | 07.11.2018 10:30 | 08.11.2018 16:01 | 0,09 | 0 | M | 3010 | 3010 | 265 | 6,9 | PIM |
| 2017 | X | X | 28/01/2017 14:52 | 28.01.2017 14:51 | 0,00 | 05.02.2017 15:10 | 8,01 | 28.01.2017 16:24 | 02.02.2017 12:24 | 0,06 | 0 | M | 2040 | 2040 | 262 | 6,1 | PIM |
| 2017 | X | X | 07/11/2016 13:57 | 07.11.2016 13:57 | 0,00 | 13.02.2017 13:00 | 97,96 | 07.11.2016 17:17 | 13.02.2017 13:00 | 0,14 | 0 | M | 790 | 790 | 177 | 25,4 | CRIB |

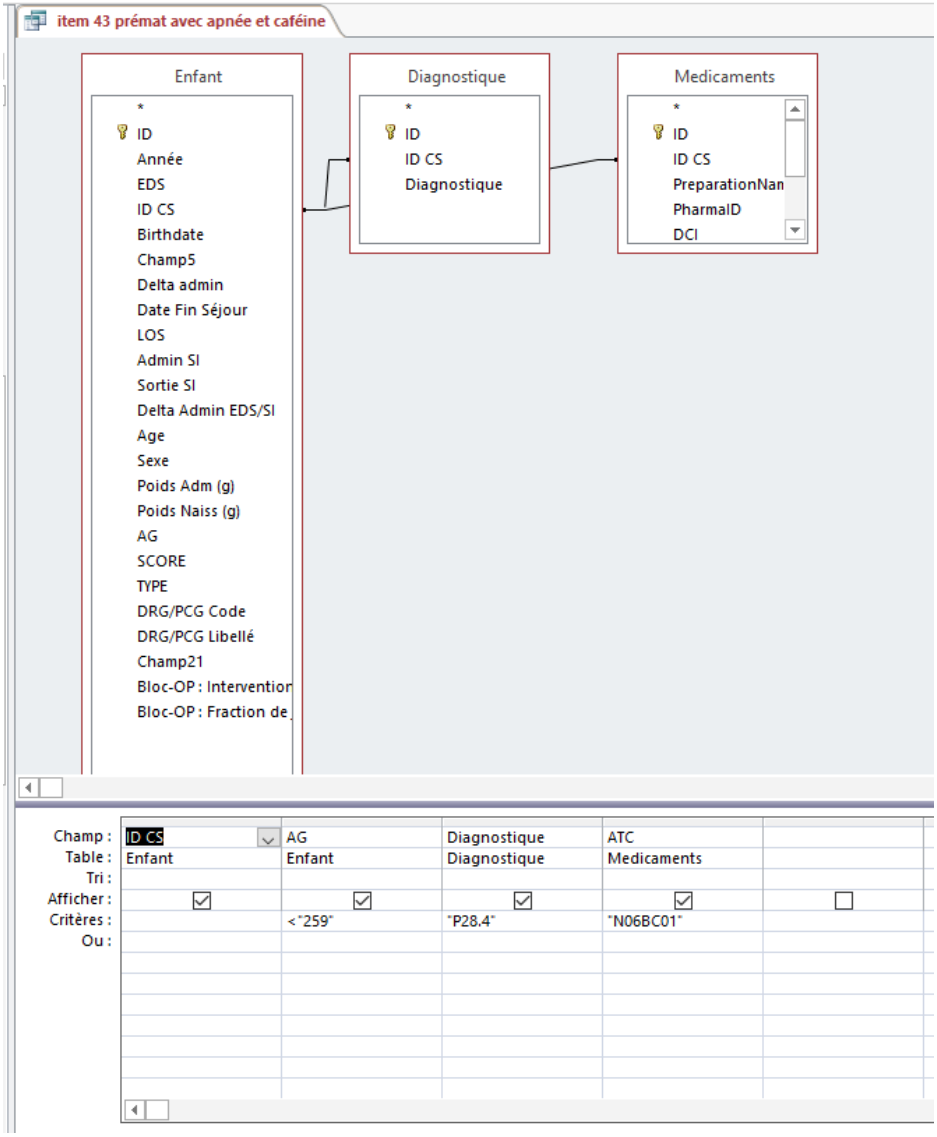
| DRG/PCG Code | DRG/PCG Libellé | LOS | Diag. Principal (DPI) | Diag. Secondaires (liste) | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| P67B | Nouveau-né, poids à l'admi | 8 | P36.8 | P36.8 | P22.8 | Z38.0 | | | | | | | | |
| P67D | Nouveau-né, poids à l'admi | 3 | P22.1 | P22.1 | Z38.0 | P12.1 | P05.9 | | | | | | | |
| P67B | Nouveau-né, poids à l'admi | 2 | P22.1 | P22.1 | Z38.0 | | | | | | | | | |
| P65C | Nouveau-né, poids à l'admi | 45 | P07.12 | Z38.3 | P07.3 | P92.2 | P59.0 | Z82 | Z83.3 | P37.5 | | | | |
| P03C | Nouveau-né, poids à l'admi | 26 | P22.0 | P70.4 | P07.3 | Z38.3 | P07.11 | P92.2 | P29.1 | P28.4 | | | | |
| P67B | Nouveau-né, poids à l'admi | 2 | P22.1 | P22.1 | Z38.0 | P12.1 | | | | | | | | |
| P67B | Nouveau-né, poids à l'admi | 4 | P22.1 | P08.2 | Z38.0 | Z83.2 | Z83.4 | Z20.8 | P08.2 | | | | | |
| P67A | Nouveau-né, poids à l'admi | 6 | P21.9 | Y84.9 | Z38.0 | E03.1 | P22.8 | I46.9 | P70.4 | | | | | |
| P66B | Nouveau-né, poids à l'admi | 8 | P22.1 | Z38.0 | P07.12 | P70.4 | P61.0 | P59.9 | | | | | | |
| P61A | Nouveau-né, poids à l'admi | 98 | Q25.0 | P07.2 | P07.02 | P22.0 | A41.9 | P61.2 | P92.2 | P71.1 | P59.9 | N17.99 | E87.1 | J96.99 |

## Annexe 2 : Informations renseignées par la *base médicament*

| PatientID | PreparationName | PharmaID | DCI | ATC | Libellé selon ATC | Classe ATC primaire |
|---|---|---|---|---|---|---|
| X | FOLIQUE ACIDE | 1007055 | ACIDE FOLIQUE | B03BB01 | Acide folique (folinate de calcium voir V03AF03) | B |
| X | Clamoxyl IV | 1006684 | Amoxicilline | J01CA04 | Amoxicilline | J |
| X | Emla | 1005060 | Lidocaine | N01BB20 | Associations d'anesthésiques locaux de type amide | N |
| X | Atropine 0.25mg/ml réa | 1005446 | Atropine | A03BA01 | Atropine | A |
| X | Saccharose 20 % | 1004371 | Saccharose | N02B | Autres analgésiques et antipyrétiques | N |
| X | CAVILON | 1007008 | CAVILON | D02AX | Autres émollients et protecteurs | D |
| X | Cafeine citrate (10mg/ml) | 1005146 | Cafeine citrate | N06BC01 | Caféine (associations avec stimulants respiratoires voir R07AB) | N |
| X | Mivacron 2mg/ml REA | 1006938 | Mivacurium | M03AC10 | Chlorure de mivacurium | M |
| X | NaCl 11.7 % PO 2mmol/ml | 1006947 | Chlorure de sodium | A12CA01 | Chlorure de sodium | A |
| X | CALCIUM CHLORURE 7.5%(0.5mmol/ml) | 1007110 | CALCIUM CHLORURE | B05XA07 | Chloure de calcium | B |

**Annexe 3 : Exemple de requête dans la *base Access***

La requête ci-dessous sélectionne les prématurés (AG < 259 jours) avec une apnée (Code CIM-10 : P28.4) et ayant de la caféine (Code ATC : N06BC01).



**Annexe 4 : Informations renseignées par la *base perfusion***

| PatientID | PreparationName | PharmaExtCode | |
|---|---|---|---|
| X | ad Eppi dilution | | 1003503 |
| X | ad G 5% Dilution | 7727;7728;93447;HUG | 1002958 |
| X | ad NaCl 0,45% Flush | 93524;HUG | 1007015 |
| X | ad NaCl 0.9% Dilution | 7725;7726;8068;109963;HUG | 1002957 |
| X | ad solvant fourni | | 1006696 |
| X | APT STD HUG J0 | 411176;411179;HSLF003C2V0; | 1006857 |
| X | APT STD HUG J1-4 | 411175;411178;HSLF003C2V0; | 1006858 |
| X | Glucose 10% flex | 96168;HUG;PRNU01;T28PN; | 1002342 |
| X | Glucose APT | | 1006611 |
| X | Lipofundin p/perf 20% | | 1004410 |

## Annexe 5 : Informations renseignées par la *base Filemaker*

| Code Traitement | Date de naissance | ageGestSemRev | ageGestJours | poidsNaissance | CRIB2Score | libelleTtt_0 | elleTtt | lleT | lleTt | medicInterDateDeb_0 | medicInterDateFin_0 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| X | 06.06.2018 | 40 | 0 | 3170 | 0 | Pénicilline G benzathine 50'0( | Dafal | g | Konakic | 06.06.2018 | 06.06.2018 |
| X | 13.05.2018 | 38 | 4 | 3750 | 0 | Adénosine | Perfus | | Vit Sota | 13.05.2018 | 13.05.2018 |
| X | 13.05.2018 | 37 | 5 | 3550 | 0 | Perfusion G10% | Vitam | | Vitamin | 13.05.2018 | 15.05.2018 |
| X | 16.01.2018 | 38 | 6 | 3360 | 0 | Vitamine K PO | | | | 16.01.2018 | 16.01.2018 |
| X | 20.01.2018 | 37 | 0 | 2770 | 0 | vitamine D | | | | | |
| X | 11.06.2018 | 40 | 5 | 3580 | 0 | Amoxicilline | Genta | | Konakic | 11.06.2018 | 16.06.2018 |
| X | 09.01.2018 | 36 | 6 | 2780 | 0 | Konakion 2mg per os | Konak | | Vitamin | 09.01.2018 | 09.01.2018 |
| X | 02.05.2018 | | 0 | | | | | | | | |
| X | 02.05.2018 | 41 | 1 | 3690 | 0 | Paracetamol | Vitamine K pe | | | 02.05.2018 | 02.05.2018 |
| X | 21.02.2018 | 30 | 5 | 1210 | 6 | Vitamine K iv | Inosit | | Prc Vita | 21.02.2018 | 21.02.2018 |

| libeleDiag_0 | leDia | eDia | nnDiagnosticDate_0 | nostic | osti | osti | libelleSupportInterv_0 | ppor | ppor | ppor | nnSupportDebutDate_0 | nnSupportFinDate_0 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Bosse serosanguine | Mère avec | | 06.06.2018 00:00 | 06.06.2018 00 | | | VVP | | | | 06.06.2018 | 07.06.2018 |
| Nouveau-né né à terme | Tachy | Inst | 13.05.2018 00:00 | 13.05. | 13. | 14.( | KTVO pré-hépatique | Table | radiante | | 13.05.2018 | 16.05.2018 |
| Détresse respiratoire - Maladie des membranes hyalines | Hypog | Brac | 13.05.2018 00:00 | 13.05. | 14.05.2 | | CPAP | Nutr | Table rac | | 13.05.2018 | 17.05.2018 |
| Tachypnée transitoire du nouveau-né | | | 16.01.2018 00:00 | | | | CPAP | Table de réa | | | 16.01.2018 | 17.01.2018 |
| Sténose hypertrophique congénitale du pylore | | | 08.02.2018 00:00 | | | | | | | | | |
| Détresse respiratoire - Wetlung | Early onse | | 11.06.2018 00:00 | 11.06.2018 00 | | | CPAP | Tabl | Voie vein | | 11.06.2018 | 11.06.2018 |
| Tachypnée transitoire du nouveau-né | Préma | Brac | 09.01.2018 00:00 | 09.01. | 16.01.2 | | CPAP | Sonc | Table rac | | 09.01.2018 | 11.01.2018 |
| | | | | | | | | | | | | |
| Pneumothorax D | Détre | Bos | 02.05.2018 00:00 | 02.05. | 02.05.2 | | CPAP | | | | 02.05.2018 | 02.05.2018 |
| Gémellarité J1 | Détre | Prér | 21.02.2018 00:00 | 21.02. | 21. | 23.( | Incubateur | KTV( | CPA | Nutr | 21.02.2018 | 11.03.2018 |

## Annexe 6 : Classement des diagnostics de la base de données par ordre de fréquence d'apparition

Tableau 1 : Classement des diagnostics

| Code CIM-10 | Libellé CIM-10 | Nombre d'occurrences (n=6226) | Taux par patients (n=887) |
|---|---|---|---|
| **Z38.0** | Enfant unique, né à l'hôpital | 596 (9,6%) | 67,2% |
| **P07.3** | Autres enfants nés avant terme | 453 (7,3%) | 51,1% |
| **P22.1** | Tachypnée transitoire du nouveau-né | 351 (5,6%) | 39,6% |
| **P07.12** | Poids de naissance de 1500 à moins de 2500 grammes | 312 (5,0%) | 35,2% |
| **P59.0** | Ictère néonatal associé à un accouchement avant terme | 225 (3,6%) | 25,4% |
| **Z38.3** | Jumeaux, nés à l'Hôpital | 178 (2,9%) | 20,1% |
| **P28.4** | Autres apnées du nouveau-né | 163 (2,6%) | 18,4% |
| **P70.4** | Autres hypoglycémies néonatales | 161 (2,6%) | 18,2% |
| **P22.0** | Syndrome de Détresse respiratoire [Respiratory distress syndrome] du nourrisson | 153 (2,5%) | 17,2% |
| **P61.2** | Anémie de la prématurité | 141 (2,3%) | 15,9% |
| **P29.8** | Autres affections Cardio-vasculaires survenant pendant la période périnatale | 105 (1,7%) | 11,8% |
| **P59.9** | Ictère néonatal, sans précision | 99 (1,6%) | 11,2% |
| **P22.8** | Autres Détresses respiratoires du nouveau-né | 92 (1,5%) | 10,4% |
| **P05.1** | Petite taille pour l'âge gestationnel | 82 (1,3%) | 9,2% |
| **P92.2** | Alimentation lente du nouveau-né | 79 (1,3%) | 8,9% |
| **P36.9** | Sepsis bactérien du Nouveau-né, sans précision | 70 (1,1%) | 7,9% |
| **P01.5** | Fœtus et nouveau-né affectés par une grossesse multiple | 69 (1,1%) | 7,8% |
| **P55.1** | Iso-immunisation ABO du fœtus et du nouveau-né | 62 (1,0%) | 7,0% |
| **P07.11** | Autres poids faibles à la naissance : Poids de naissance de 1250 à moins de 1500 Grammes | 56 (0,9%) | 6,3% |
| **Q25.0** | Perméabilité du canal artériel | 55 (0,9%) | 6,2% |
| **P29.1** | Arythmie cardiaque néonatale | 50 (0,8%) | 5,6% |
| **Q21.1** | Communication interauriculaire | 49 (0,8%) | 5,5% |
| **P27.1** | Dysplasie broncho-pulmonaire survenant pendant la période périnatale | 47 (0,8%) | 5,3% |
| **P07.2** | Immaturité Extrême | 40 (0,6%) | 4,5% |
| **P25.1** | Pneumothorax survenant pendant la période Périnatale | 40 (0,6%) | 4,5% |
| **P61.0** | Thrombopénie néonatale transitoire | 40 (0,6%) | 4,5% |
| **Y84.9** | Incidents dus à des mesures médicales, sans précision | 38 (0,6%) | 4,3% |
| **P37.5** | Candidose néonatale | 34 (0,5%) | 3,8% |
| **L22** | Dermite fessière du nourrisson | 33 (0,5%) | 3,7% |
| **P74.2** | Anomalies de l'Équilibre sodique du nouveau-né | 31 (0,5%) | 3,5% |
| **P05.0** | Faible poids pour l'Âge gestationnel | 30 (0,5%) | 3,4% |
| **P12.1** | Hématome en chignon dû à un traumatisme obstétrical | 30 (0,5%) | 3,4% |
| **Z20.8** | Sujets en contact avec et exposés à d'autres maladies transmissibles | 30 (0,5%) | 3,4% |
| **P52.0** | Hémorragie intraventriculaire (non traumatique), degré 1, du fœtus et du nouveau-né | 28 (0,4%) | 3,2% |

| | | | |
|---|---|---|---|
| **P71.1** | Autres Hypocalcémies du nouveau-né | 26 (0,4%) | 2,9% |
| **E87.2** | Acidose | 25 (0,4%) | 2,8% |
| **P02.7** | Fœtus et nouveau-né affectés par une chorio-amniotite | 25 (0,4%) | 2,8% |
| **P07.10** | Autres poids faibles à la naissance : Poids de naissance de 1000 à moins de 1250 Grammes | 25 (0,4%) | 2,8% |
| **P74.0** | Acidose métabolique tardive du nouveau-né | 25 (0,4%) | 2,8% |
| **P07.02** | Poids Extrêmement faible à la naissance : Poids de naissance de 750 à moins de 1000 grammes | 24 (0,4%) | 2,7% |
| **P28.8** | Autres affections respiratoires précisées chez le nouveau-né | 23 (0,4%) | 2,6% |
| **Z83.3** | Antécédents familiaux de diabète sucré | 23 (0,4%) | 2,6% |
| **P92.8** | Autres problèmes Alimentaires du nouveau-né | 22 (0,4%) | 2,5% |
| **Z27.8** | Nécessité d'une vaccination contre d'autres associations de maladies infectieuses | 22 (0,4%) | 2,5% |
| **B37.0** | Stomatite à Candida | 21 (0,3%) | 2,4% |
| **P07.01** | Poids Extrêmement faible à la naissance : Poids de naissance de 500 à moins de 750 grammes | 20 (0,3%) | 2,3% |
| **Y82.8** | Incidents dus à des appareils ou à des produits médicaux | 20 (0,3%) | 2,3% |
| **P36.3** | Sepsis du Nouveau-né à staphylocoques, autres et sans précision | 19 (0,3%) | 2,1% |
| **P92.1** | Régurgitation et Mérycisme du nouveau-né | 19 (0,3%) | 2,1% |
| **R00.1** | Bradycardie, sans précision | 19 (0,3%) | 2,1% |
| **Y57.9** | Complications dues à des médicaments ou à des drogues | 19 (0,3%) | 2,1% |
| **P61.4** | Autres anémies congénitales, non classées ailleurs | 18 (0,3%) | 2,0% |
| **J21.0** | Bronchiolite aiguë due au virus respiratoire syncytial [VRS] | 17 (0,3%) | 1,9% |
| **P29.3** | Persistance de la circulation fœtale | 17 (0,3%) | 1,9% |
| **P01.1** | Fœtus et nouveau-né Affectés par la rupture prématurée des membranes | 16 (0,3%) | 1,8% |
| **P21.0** | Asphyxie obstétricale grave | 16 (0,3%) | 1,8% |
| **P36.8** | Autres sepsis bactériens du Nouveau-né | 16 (0,3%) | 1,8% |
| **P39.8** | Autres infections spécifiques précisées de la période Périnatale | 16 (0,3%) | 1,8% |
| **Q02** | Micro-Encéphale | 16 (0,3%) | 1,8% |
| **P02.2** | Fœtus et nouveau-né Affectés par des anomalies morphologiques et fonctionnelles du placenta, autres et sans précision | 15 (0,2%) | 1,7% |
| **P05.9** | Croissance lente du fœtus, sans précision | 15 (0,2%) | 1,7% |
| **P28.0** | Atélectasie primitive du nouveau-né | 15 (0,2%) | 1,7% |
| **P70.0** | Syndrome de l'enfant dont la mère a un Diabète de la grossesse | 15 (0,2%) | 1,7% |
| **P78.8** | Autres affections périnatales précisées de l'appareil digestif | 15 (0,2%) | 1,7% |
| **R63.3** | Difficultés nutritionnelles et nutrition inadaptée | 15 (0,2%) | 1,7% |
| **P61.6** | Autres affections transitoires de la coagulation pendant la période néonatale | 14 (0,2%) | 1,6% |
| **Q21.0** | Communication interventriculaire | 14 (0,2%) | 1,6% |
| **Z23.8** | Nécessité d'une vaccination contre d'autres maladies bactériennes uniques | 14 (0,2%) | 1,6% |
| **B95.1** | Streptocoques, groupe B, cause de maladies classées dans d'autres chapitres | 13 (0,2%) | 1,5% |
| **P00.0** | Fœtus et nouveau-né affectés par des troubles hypertensifs de la mère | 13 (0,2%) | 1,5% |
| **P08.1** | Autres enfants gros pour l'Âge gestationnel | 13 (0,2%) | 1,5% |
| **P21.1** | Asphyxie obstétricale légère ou modérée | 13 (0,2%) | 1,5% |

| | | | |
|---|---|---|---|
| **P55.0** | Iso-immunisation Rhésus du fœtus et du nouveau-né | 13 (0,2%) | 1,5% |
| **Z29.8** | Autres mesures prophylactiques précisées | 13 (0,2%) | 1,5% |
| **B97.8** | Autres virus, cause de maladies classées dans d'autres chapitres | 12 (0,2%) | 1,4% |
| **P08.2** | Enfant né après terme, qui n'est pas gros pour l'Âge gestationnel | 12 (0,2%) | 1,4% |
| **P21.9** | Asphyxie obstétricale, sans précision | 12 (0,2%) | 1,4% |
| **P77** | Entérocolite nécrosante du fœtus et du nouveau-né | 12 (0,2%) | 1,4% |
| **P83.8** | Autres affections précisées des téguments spécifiques du fœtus et du nouveau-né | 12 (0,2%) | 1,4% |
| **R90.8** | Autres résultats anormaux d'imagerie diagnostique du système nerveux central | 12 (0,2%) | 1,4% |
| **B96.2** | Escherichia coli et autres entérobactéries, cause de maladies classées dans d'autres chapitres | 11 (0,2%) | 1,2% |
| **J06.9** | Infection des voies respiratoires supérieures, sans précision | 11 (0,2%) | 1,2% |
| **P25.2** | Pneumomédiastin survenant pendant la période périnatale | 11 (0,2%) | 1,2% |
| **Q62.0** | Hydronéphrose congénitale | 11 (0,2%) | 1,2% |
| **Y69** | Accidents et complications au cours d'actes médicaux et chirurgicaux | 11 (0,2%) | 1,2% |
| **N17.99** | Insuffisance rénale aiguë, sans précision | 10 (0,2%) | 1,1% |
| **P03.3** | Fœtus et nouveau-né affectés par un accouchement par extracteur pneumatique [ventouse] | 10 (0,2%) | 1,1% |
| **P90** | Convulsions du nouveau-né | 10 (0,2%) | 1,1% |
| **R57.1** | Choc hypovolémique | 10 (0,2%) | 1,1% |
| **R65.0** | Syndrome de réponse inflammatoire systémique [SRIS] d'origine infectieuse sans complications organiques | 10 (0,2%) | 1,1% |
| **Z38.1** | Enfant unique, né hors d'un hôpital | 10 (0,2%) | 1,1% |
| **Z38.6** | Autres naissances multiples, enfants nés à l'hôpital | 10 (0,2%) | 1,1% |
| **Z63** | Autres difficultés liées à l'entourage immédiat, y compris la situation familiale | 10 (0,2%) | 1,1% |
| **D62** | Anémie posthémorragique aiguë | 9 (0,1%) | 1,0% |
| **P00.2** | Fœtus et nouveau-né affectés par des maladies infectieuses et parasitaires de la mère | 9 (0,1%) | 1,0% |
| **P00.8** | Fœtus et nouveau-né affectés par d'autres affections maternelles | 9 (0,1%) | 1,0% |
| **P03.4** | Fœtus et nouveau-né affectés par un accouchement par césarienne | 9 (0,1%) | 1,0% |
| **P36.4** | Sepsis du nouveau-né à Escherichia coli | 9 (0,1%) | 1,0% |
| **P39.1** | Conjonctivite et dacryocystite néonatales | 9 (0,1%) | 1,0% |
| **P61.1** | Polycythémie du nouveau-né | 9 (0,1%) | 1,0% |
| **P70.3** | Hypoglycémie néonatale iatrogène | 9 (0,1%) | 1,0% |
| **P70.8** | Autres anomalies transitoires du métabolisme des glucides chez le fœtus et le nouveau-né | 9 (0,1%) | 1,0% |
| **P74.3** | Anomalies de l'équilibre potassique du nouveau-né | 9 (0,1%) | 1,0% |
| **P74.8** | Autres anomalies métaboliques transitoires du nouveau-né | 9 (0,1%) | 1,0% |
| **P94.2** | Hypotonie congénitale | 9 (0,1%) | 1,0% |
| **B37.2** | Candidose de la peau et des ongles | 8 (0,1%) | 0,9% |
| **E87.1** | Hypo-osmolarité et hyponatrémie | 8 (0,1%) | 0,9% |
| **P12.2** | Hémorragie épicrânienne sous-aponévrotique due à un traumatisme obstétrical | 8 (0,1%) | 0,9% |
| **P28.5** | Insuffisance respiratoire du nouveau-né | 8 (0,1%) | 0,9% |
| **P70.1** | Syndrome de l'enfant de mère diabétique | 8 (0,1%) | 0,9% |

| | | | |
|---|---|---|---|
| **P74.1** | Déshydratation du nouveau-né | 8 (0,1%) | 0,9% |
| **P92.3** | Sous-alimentation du nouveau-né | 8 (0,1%) | 0,9% |
| **P92.9** | Problème alimentaire du nouveau-né, sans précision | 8 (0,1%) | 0,9% |
| **Z24.6** | Nécessité d'une vaccination contre l'hépatite virale | 8 (0,1%) | 0,9% |
| **Z60** | Difficultés liées à l'environnement social | 8 (0,1%) | 0,9% |
| **Z83.2** | Antécédents familiaux de maladies du sang et des organes hématopoïétiques et de certains troubles du système immunitaire | 8 (0,1%) | 0,9% |
| **B36.9** | Mycose superficielle, sans précision | 7 (0,1%) | 0,8% |
| **P52.1** | Hémorragie intraventriculaire (non traumatique), degré 2, du fœtus et du nouveau-né | 7 (0,1%) | 0,8% |
| **P60** | Coagulation intravasculaire disséminée chez le fœtus et le nouveau-né | 7 (0,1%) | 0,8% |
| **P61.3** | Anémie congénitale par perte de sang fœtal | 7 (0,1%) | 0,8% |
| **P71.8** | Autres anomalies transitoires du métabolisme du calcium et du magnésium du nouveau-né | 7 (0,1%) | 0,8% |
| **P91.0** | Ischémie cérébrale néonatale | 7 (0,1%) | 0,8% |
| **P91.1** | Kystes périventriculaires acquis du nouveau-né | 7 (0,1%) | 0,8% |
| **P91.6** | Encéphalopathie anoxo-ischémique [hypoxique ischémique] du nouveau-né | 7 (0,1%) | 0,8% |
| **Q21.3** | Tétralogie de Fallot | 7 (0,1%) | 0,8% |
| **Q25.1** | Coarctation de l'aorte | 7 (0,1%) | 0,8% |
| **R57.2** | Choc septique | 7 (0,1%) | 0,8% |
| **H35.1** | Rétinopathie de la prématurité | 6 (0,1%) | 0,7% |
| **J96.09** | Insuffisance respiratoire aiguë, non classée ailleurs : type non précisé | 6 (0,1%) | 0,7% |
| **J98.1** | Collapsus pulmonaire | 6 (0,1%) | 0,7% |
| **K21.9** | Reflux Gastro-œsophagien sans œsophagite | 6 (0,1%) | 0,7% |
| **P03.2** | Fœtus et nouveau-né affectés par un accouchement par forceps | 6 (0,1%) | 0,7% |
| **P15.8** | Autres traumatismes obstétricaux précisés | 6 (0,1%) | 0,7% |
| **P22.9** | Détresse respiratoire du nouveau-né, sans précision | 6 (0,1%) | 0,7% |
| **P28.1** | Atélectasies du nouveau-né, autres et sans précision | 6 (0,1%) | 0,7% |
| **P28.3** | Apnée primitive du sommeil chez le nouveau-né | 6 (0,1%) | 0,7% |
| **P29.2** | Hypertension néonatale | 6 (0,1%) | 0,7% |
| **P36.1** | Sepsis du nouveau-né à streptocoques, autres et sans précision | 6 (0,1%) | 0,7% |
| **P39.9** | Infection spécifique de la période périnatale, sans précision | 6 (0,1%) | 0,7% |
| **P70.9** | Anomalie transitoire du métabolisme des glucides chez le fœtus et le nouveau-né, sans précision | 6 (0,1%) | 0,7% |
| **P91.88** | Autres troubles cérébraux précisés chez le nouveau-né | 6 (0,1%) | 0,7% |
| **P92.5** | Alimentation au sein difficile chez le nouveau-né | 6 (0,1%) | 0,7% |
| **Z51.88** | Autres traitements médicaux précisés | 6 (0,1%) | 0,7% |
| **Z83.1** | Antécédents familiaux de maladies infectieuses et parasitaires | 6 (0,1%) | 0,7% |
| **A41.9** | Septicémie, sans précision | 5 (0,1%) | 0,6% |
| **B37.88** | Autres localisations de candidose | 5 (0,1%) | 0,6% |
| **E55.9** | Carence en vitamine D, sans précision | 5 (0,1%) | 0,6% |
| **E86** | Hypovolémie | 5 (0,1%) | 0,6% |
| **E87.0** | Hyperosmolarité et hypernatrémie | 5 (0,1%) | 0,6% |

| | | | |
|---|---|---|---|
| **J96.01** | Insuffisance respiratoire aiguë, non classée ailleurs : Type II [hypercapnique] | 5 (0,1%) | 0,6% |
| **K40.90** | Hernie inguinale, unilatérale ou sans précision, sans occlusion ni gangrène : Non précisée comme hernie récidivante | 5 (0,1%) | 0,6% |
| **K72.0** | Insuffisance hépatique aiguë et subaiguë | 5 (0,1%) | 0,6% |
| **P03.0** | Fœtus et nouveau-né affectés par un accouchement et une extraction par le siège | 5 (0,1%) | 0,6% |
| **P04.2** | Fœtus et nouveau-né affectés par le tabagisme de la mère | 5 (0,1%) | 0,6% |
| **P08.0** | Enfant exceptionnellement gros | 5 (0,1%) | 0,6% |
| **P28.2** | Crises de cyanose du nouveau-né | 5 (0,1%) | 0,6% |
| **P53** | Maladie hémorragique du fœtus et du nouveau-né | 5 (0,1%) | 0,6% |
| **P61.8** | Autres affections hématologiques précisées de la période périnatale | 5 (0,1%) | 0,6% |
| **P76.0** | Syndrome du bouchon méconial | 5 (0,1%) | 0,6% |
| **Q04.6** | Kystes cérébraux congénitaux | 5 (0,1%) | 0,6% |
| **R00.0** | Tachycardie, sans précision | 5 (0,1%) | 0,6% |
| **R01.1** | Souffle cardiaque, sans précision | 5 (0,1%) | 0,6% |
| **R90.0** | Lésion intracrânienne | 5 (0,1%) | 0,6% |
| **U69.12** | Troubles provisoires de la coagulation sanguine | 5 (0,1%) | 0,6% |
| **Z20.5** | Sujets en contact avec et exposés à l'hépatite virale | 5 (0,1%) | 0,6% |
| **Z29.21** | Chimiothérapie prophylactique systémique | 5 (0,1%) | 0,6% |
| **Z64.8** | Autres difficultés liées à certaines circonstances psychosociales | 5 (0,1%) | 0,6% |
| **B95.7** | Staphylocoques, cause de maladies classées dans d'autres chapitres | 4 (0,1%) | 0,5% |
| **B97.4** | Virus respiratoire syncytial, cause de maladies classées dans d'autres chapitres | 4 (0,1%) | 0,5% |
| **D18.01** | Hémangiome Peau et hypoderme | 4 (0,1%) | 0,5% |
| **D69.58** | Autres thrombopénies secondaires, non qualifiées de réfractaires aux transfusions | 4 (0,1%) | 0,5% |
| **G02.0** | Méningite au cours d'infections virales classées ailleurs | 4 (0,1%) | 0,5% |
| **I95.9** | Hypotension, sans précision | 4 (0,1%) | 0,5% |
| **J38.4** | Œdème du larynx | 4 (0,1%) | 0,5% |
| **P02.1** | Fœtus et nouveau-né affectés par d'autres formes de décollement et d'hémorragie placentaires | 4 (0,1%) | 0,5% |
| **P02.3** | Fœtus et nouveau-né affectés par des syndromes de transfusion placentaire | 4 (0,1%) | 0,5% |
| **P13.4** | Fracture de la clavicule due à un traumatisme obstétrical | 4 (0,1%) | 0,5% |
| **P24.0** | Aspiration néonatale de méconium | 4 (0,1%) | 0,5% |
| **P24.1** | Aspiration néonatale de liquide amniotique et de mucus | 4 (0,1%) | 0,5% |
| **P36.0** | Sepsis du nouveau-né à streptocoques, groupe B | 4 (0,1%) | 0,5% |
| **P52.2** | Hémorragie intraventriculaire (non traumatique), degré 3, du fœtus et du nouveau-né | 4 (0,1%) | 0,5% |
| **P52.3** | Hémorragie intraventriculaire (non traumatique) du fœtus et du nouveau-né, sans précision | 4 (0,1%) | 0,5% |
| **P52.8** | Autres hémorragies intracrâniennes (non traumatiques) du fœtus et du nouveau-né | 4 (0,1%) | 0,5% |
| **P61.5** | Neutropénie néonatale transitoire | 4 (0,1%) | 0,5% |
| **P76.1** | Iléus transitoire du nouveau-né | 4 (0,1%) | 0,5% |
| **P76.8** | Autres occlusions intestinales précisées du nouveau-né | 4 (0,1%) | 0,5% |
| **P78.0** | Perforation intestinale périnatale | 4 (0,1%) | 0,5% |

| | | | |
|---|---|---|---|
| **P83.1** | Erythème toxique du nouveau-né | 4 (0,1%) | 0,5% |
| **P91.2** | Leucomalacie cérébrale néonatale | 4 (0,1%) | 0,5% |
| **P94.8** | Autres anomalies du tonus musculaire du nouveau-né | 4 (0,1%) | 0,5% |
| **P96.0** | Insuffisance rénale congénitale | 4 (0,1%) | 0,5% |
| **Q31.5** | Laryngomalacie congénitale | 4 (0,1%) | 0,5% |
| **Q41.0** | Absence, atrésie et sténose congénitales du duodénum | 4 (0,1%) | 0,5% |
| **R06.80** | Événement aigu constituant un risque vital chez le nourrisson | 4 (0,1%) | 0,5% |
| **R65.1** | Syndrome de réponse inflammatoire systémique [SRIS] d'origine infectieuse avec complications organiques | 4 (0,1%) | 0,5% |
| **R73.9** | Hyperglycémie, sans précision | 4 (0,1%) | 0,5% |
| **T80.1** | Complications vasculaires consécutives à une injection thérapeutique, une perfusion et une transfusion | 4 (0,1%) | 0,5% |
| **T81.0** | Hémorragie et hématome compliquant un acte à visée diagnostique et thérapeutique, non classés ailleurs | 4 (0,1%) | 0,5% |
| **T81.3** | Désunion d'une plaie opératoire, non classée ailleurs | 4 (0,1%) | 0,5% |
| **T82.5** | Complication mécanique d'autres prothèses et implants cardiaques et vasculaires | 4 (0,1%) | 0,5% |
| **X59.9** | Autre accident et accident non précisé | 4 (0,1%) | 0,5% |
| **Z22.3** | Sujet porteur d'autres maladies bactériennes précisées | 4 (0,1%) | 0,5% |
| **Z29.1** | Immunothérapie prophylactique | 4 (0,1%) | 0,5% |
| **A87.0** | Méningite à entérovirus | 3 (0,05%) | 0,3% |
| **B99** | Maladies infectieuses, autres et non précisées | 3 (0,05%) | 0,3% |
| **D50.8** | Autres Anémies par carence en fer | 3 (0,05%) | 0,3% |
| **D64.8** | Autres anémies précisées | 3 (0,05%) | 0,3% |
| **D68.4** | Carence acquise en facteur de coagulation | 3 (0,05%) | 0,3% |
| **E83.58** | Anomalies du métabolisme du calcium | 3 (0,05%) | 0,3% |
| **E87.6** | Hypokaliémie | 3 (0,05%) | 0,3% |
| **E87.7** | Surcharge liquidienne | 3 (0,05%) | 0,3% |
| **J21.9** | Bronchiolite aiguë, sans précision | 3 (0,05%) | 0,3% |
| **K42.9** | Hernie ombilicale, sans occlusion ni gangrène | 3 (0,05%) | 0,3% |
| **N99.0** | Insuffisance rénale après un acte à visée diagnostique et thérapeutique | 3 (0,05%) | 0,3% |
| **P01.2** | Fœtus et nouveau-né affectés par un oligoamnios | 3 (0,05%) | 0,3% |
| **P12.0** | Céphalhématome dû à un traumatisme obstétrical | 3 (0,05%) | 0,3% |
| **P12.8** | Autres lésions du cuir chevelu dues à un traumatisme obstétrical | 3 (0,05%) | 0,3% |
| **P20.0** | Hypoxie intra-utérine constatée pour la première fois avant le début du travail | 3 (0,05%) | 0,3% |
| **P35.8** | Autres maladies virales congénitales | 3 (0,05%) | 0,3% |
| **P39.4** | Infection néonatale de la peau | 3 (0,05%) | 0,3% |
| **P52.4** | Hémorragie intracérébrale (non traumatique) du fœtus et du nouveau-né | 3 (0,05%) | 0,3% |
| **P54.5** | Hémorragie cutanée néonatale | 3 (0,05%) | 0,3% |
| **P74.4** | Autres anomalies électrolytiques transitoires du nouveau-né | 3 (0,05%) | 0,3% |
| **P80.9** | Hypothermie du nouveau-né, sans précision | 3 (0,05%) | 0,3% |
| **P81.9** | Trouble de la régulation thermique du nouveau-né, sans précision | 3 (0,05%) | 0,3% |
| **P92.0** | Vomissements du nouveau-né | 3 (0,05%) | 0,3% |

| | | | |
|---|---|---|---|
| **P96.8** | Autres affections précisées dont l'origine se situe dans la période périnatale | 3 (0,05%) | 0,3% |
| **Q20.1** | Ventricule droit à double issue [Double outlet right ventricle] | 3 (0,05%) | 0,3% |
| **Q21.2** | Communication auriculo-ventriculaire | 3 (0,05%) | 0,3% |
| **Q23.1** | Insuffisance congénitale de la valvule aortique | 3 (0,05%) | 0,3% |
| **Q25.4** | Autres malformations congénitales de l'aorte | 3 (0,05%) | 0,3% |
| **Q25.5** | Atrésie de l'artère pulmonaire | 3 (0,05%) | 0,3% |
| **Q27.0** | Absence congénitale et hypoplasie de l'artère ombilicale | 3 (0,05%) | 0,3% |
| **Q32.0** | Trachéomalacie congénitale | 3 (0,05%) | 0,3% |
| **Q43.3** | Malformations congénitales de fixation de l'intestin | 3 (0,05%) | 0,3% |
| **Q54.0** | Hypospadias balanique | 3 (0,05%) | 0,3% |
| **Q63.8** | Autres malformations congénitales précisées du rein | 3 (0,05%) | 0,3% |
| **Q66.8** | Autres anomalies morphologiques congénitales du pied | 3 (0,05%) | 0,3% |
| **Q69.0** | Doigt(s) surnuméraire(s) | 3 (0,05%) | 0,3% |
| **R02** | Gangrène, non classée ailleurs | 3 (0,05%) | 0,3% |
| **R14** | Flatulence et troubles apparentés | 3 (0,05%) | 0,3% |
| **R33** | Rétention d'urine | 3 (0,05%) | 0,3% |
| **R34** | Anurie et oligurie | 3 (0,05%) | 0,3% |
| **R50.80** | Fièvre d'étiologie inconnue | 3 (0,05%) | 0,3% |
| **R60.1** | Œdème généralisé | 3 (0,05%) | 0,3% |
| **R70.0** | Accélération de la vitesse de sédimentation | 3 (0,05%) | 0,3% |
| **Z25.1** | Nécessité d'une vaccination contre la grippe | 3 (0,05%) | 0,3% |
| **Z27.3** | Nécessité d'une vaccination contre diphtérie-tétanos-coqueluche et poliomyélite [DTCoq + polio] | 3 (0,05%) | 0,3% |
| **Z81** | Antécédents familiaux de troubles mentaux et du comportement | 3 (0,05%) | 0,3% |
| **Z82** | Antécédents familiaux de certaines incapacités et maladies chroniques conduisant à l'invalidité | 3 (0,05%) | 0,3% |
| **A09.9** | Autres gastro-entérites et colites SAI d'origine non précisée | 2 (0,03%) | 0,2% |
| **B35.8** | Autres dermatophytoses | 2 (0,03%) | 0,2% |
| **B36.8** | Autres mycoses superficielles précisées | 2 (0,03%) | 0,2% |
| **B37.9** | Candidose, sans précision | 2 (0,03%) | 0,2% |
| **B96.0** | Mycoplasma et Ureaplasma, cause de maladies classées dans d'autres chapitres | 2 (0,03%) | 0,2% |
| **D50.0** | Anémie par carence en fer secondaire à une perte de sang (chronique) | 2 (0,03%) | 0,2% |
| **D56.0** | Alpha-thalassémie | 2 (0,03%) | 0,2% |
| **D63.0** | Anémie au cours de maladies tumorales | 2 (0,03%) | 0,2% |
| **D65.1** | Coagulation intravasculaire disséminée | 2 (0,03%) | 0,2% |
| **D75.9** | Maladie du sang et des organes hématopoïétiques, sans précision | 2 (0,03%) | 0,2% |
| **E03.1** | Hypothyroïdie congénitale, sans goitre | 2 (0,03%) | 0,2% |
| **E03.9** | Hypothyroïdie, sans précision | 2 (0,03%) | 0,2% |
| **E83.38** | Autres anomalies du métabolisme du phosphore et de la phosphatase | 2 (0,03%) | 0,2% |
| **E83.4** | Anomalies du métabolisme du magnésium | 2 (0,03%) | 0,2% |
| **E88.0** | Anomalies du métabolisme des protéines plasmatiques, non classés ailleurs | 2 (0,03%) | 0,2% |

| | | | |
|---|---|---|---|
| **I27.28** | Autres hypertensions pulmonaires secondaires précisée | 2 (0,03%) | 0,2% |
| **I47.1** | Tachycardie supraventriculaire | 2 (0,03%) | 0,2% |
| **I49.8** | Autres arythmies cardiaques précisées | 2 (0,03%) | 0,2% |
| **I74.5** | Embolie et thrombose de l'artère iliaque | 2 (0,03%) | 0,2% |
| **I78.8** | Autres maladies des Capillaires | 2 (0,03%) | 0,2% |
| **I81** | Thrombose de la veine porte | 2 (0,03%) | 0,2% |
| **I82.88** | Embolie et thrombose d'autres veines précisées | 2 (0,03%) | 0,2% |
| **I95.8** | Autres hypotensions | 2 (0,03%) | 0,2% |
| **J06.8** | Autres infections aiguës des voies respiratoires supérieures, à localisations multiples | 2 (0,03%) | 0,2% |
| **J18.1** | Pneumonie Lobaire, sans précision | 2 (0,03%) | 0,2% |
| **J21.8** | Bronchiolite aiguë due à d'autres micro-organismes précisés | 2 (0,03%) | 0,2% |
| **J96.99** | Insuffisance respiratoire, sans précision type non précisé | 2 (0,03%) | 0,2% |
| **K21.0** | Reflux Gastro-œsophagien avec œsophagite | 2 (0,03%) | 0,2% |
| **K60.0** | Fissure anale aiguë | 2 (0,03%) | 0,2% |
| **K76.2** | Nécrose hémorragique centrale du foie | 2 (0,03%) | 0,2% |
| **K91.4** | Mauvais résultats fonctionnels d'une colostomie et d'une entérostomie | 2 (0,03%) | 0,2% |
| **M96.80** | Sternum laissé électivement ouvert après intervention chirurgicale thoracique | 2 (0,03%) | 0,2% |
| **P01.7** | Fœtus et nouveau-né affectés par une présentation anormale avant le travail | 2 (0,03%) | 0,2% |
| **P03.8** | Fœtus et nouveau-né affectés par d'autres complications précisées du travail et de l'accouchement | 2 (0,03%) | 0,2% |
| **P07.00** | Extrêmement faible à la naissance : Poids de naissance inférieur à 500 grammes | 2 (0,03%) | 0,2% |
| **P10.1** | Hémorragie cérébrale due à un traumatisme obstétrical | 2 (0,03%) | 0,2% |
| **P14.3** | Autres lésions du plexus brachial dues à un traumatisme obstétrical | 2 (0,03%) | 0,2% |
| **P15.4** | Lésion faciale due à un traumatisme obstétrical | 2 (0,03%) | 0,2% |
| **P20.1** | Hypoxie intra-utérine constatée pour la première fois pendant le travail et l'accouchement | 2 (0,03%) | 0,2% |
| **P23.2** | Pneumonie congénitale à staphylocoques | 2 (0,03%) | 0,2% |
| **P23.9** | Pneumonie congénitale, sans précision | 2 (0,03%) | 0,2% |
| **P24.2** | Aspiration néonatale de sang | 2 (0,03%) | 0,2% |
| **P29.0** | Insuffisance cardiaque néonatale | 2 (0,03%) | 0,2% |
| **P35.1** | Infection congénitale à cytomégalovirus | 2 (0,03%) | 0,2% |
| **P37.8** | Autres maladies infectieuses et parasitaires congénitales précisées | 2 (0,03%) | 0,2% |
| **P38** | Omphalite du nouveau-né, avec ou sans hémorragie légère | 2 (0,03%) | 0,2% |
| **P39.3** | Infection néonatale des voies urinaires | 2 (0,03%) | 0,2% |
| **P51.8** | Autres hémorragies ombilicales du nouveau-né | 2 (0,03%) | 0,2% |
| **P54.2** | Hémorragie rectale néonatale | 2 (0,03%) | 0,2% |
| **P54.8** | Autres hémorragies néonatales précisées | 2 (0,03%) | 0,2% |
| **P57.0** | Ictère nucléaire dû à une iso-immunisation | 2 (0,03%) | 0,2% |
| **P58.1** | Ictère néonatal dû à un saignement | 2 (0,03%) | 0,2% |
| **P59.8** | Ictère néonatal dû à d'autres causes précisées | 2 (0,03%) | 0,2% |
| **P71.0** | Hypocalcémie du nouveau-né, due au lait de vache | 2 (0,03%) | 0,2% |

| | | | |
|---|---|---|---|
| **P72.2** | Autres anomalies néonatales de la fonction thyroïdienne, non classées ailleurs | 2 (0,03%) | 0,2% |
| **P81.8** | Autres troubles précisés de la régulation thermique du nouveau-né | 2 (0,03%) | 0,2% |
| **P83.5** | Hydrocèle vaginale communicante congénitale | 2 (0,03%) | 0,2% |
| **P91.3** | Irritabilité cérébrale du nouveau-né | 2 (0,03%) | 0,2% |
| **P91.4** | Baisse de l'activité cérébrale du nouveau-né | 2 (0,03%) | 0,2% |
| **P91.7** | Hydrocéphalie acquise du nouveau-né | 2 (0,03%) | 0,2% |
| **P94.1** | Hypertonie congénitale | 2 (0,03%) | 0,2% |
| **P96.1** | Symptômes néonatals de privation dus à la toxicomanie de la mère | 2 (0,03%) | 0,2% |
| **Q04.3** | Autres anomalies localisées du développement de l'encéphale | 2 (0,03%) | 0,2% |
| **Q17.0** | Pavillon surnuméraire | 2 (0,03%) | 0,2% |
| **Q20.3** | Communication ventriculo-auriculaire discordante | 2 (0,03%) | 0,2% |
| **Q21.88** | Autres malformations congénitales des septums cardiaques | 2 (0,03%) | 0,2% |
| **Q23.4** | Hypoplasie du cœur gauche | 2 (0,03%) | 0,2% |
| **Q30.0** | Atrésie des choanes | 2 (0,03%) | 0,2% |
| **Q33.2** | Séquestration pulmonaire (congénitale) | 2 (0,03%) | 0,2% |
| **Q39.0** | Atrésie de l'œsophage, sans fistule | 2 (0,03%) | 0,2% |
| **Q39.1** | Atrésie de l'œsophage avec fistule trachéo-oesophagienne | 2 (0,03%) | 0,2% |
| **Q41.8** | Absence, atrésie et sténose congénitales d'autres localisations précisées de l'intestin grêle | 2 (0,03%) | 0,2% |
| **Q42.2** | Absence, atrésie et sténose congénitales de l'anus, avec fistule | 2 (0,03%) | 0,2% |
| **Q43.1** | Maladie de Hirschsprung | 2 (0,03%) | 0,2% |
| **Q52.2** | Fistule recto-vaginale congénitale | 2 (0,03%) | 0,2% |
| **Q53.1** | Cryptorchidie unilatérale | 2 (0,03%) | 0,2% |
| **Q55.2** | Autres malformations congénitales du (des) testicule(s) et du scrotum | 2 (0,03%) | 0,2% |
| **Q61.4** | Dysplasie rénale | 2 (0,03%) | 0,2% |
| **Q75.8** | Autres malformations congénitales précisées des os du crâne et de la face | 2 (0,03%) | 0,2% |
| **Q79.3** | Gastroschisis | 2 (0,03%) | 0,2% |
| **Q90.9** | Syndrome de Down, sans précision | 2 (0,03%) | 0,2% |
| **R01.0** | Souffles cardiaques bénins et anodins | 2 (0,03%) | 0,2% |
| **R06.0** | Dyspnée | 2 (0,03%) | 0,2% |
| **R06.88** | Autres anomalies respiratoires non précisées | 2 (0,03%) | 0,2% |
| **R19.80** | Le syndrome du compartiment abdominal | 2 (0,03%) | 0,2% |
| **R57.8** | Autres chocs | 2 (0,03%) | 0,2% |
| **R71** | Anomalies des globules rouges | 2 (0,03%) | 0,2% |
| **R91** | Résultats anormaux d'imagerie diagnostique du poumon | 2 (0,03%) | 0,2% |
| **S36.13** | Déchirure minime du foie | 2 (0,03%) | 0,2% |
| **T80.6** | Autres réactions sériques | 2 (0,03%) | 0,2% |
| **T81.4** | Infection après un acte à visée diagnostique et thérapeutique, non classée ailleurs | 2 (0,03%) | 0,2% |
| **T81.8** | Autres complications d'un acte à visée diagnostique et thérapeutique, non classées ailleurs | 2 (0,03%) | 0,2% |
| **T82.7** | Infection et réaction inflammatoire dues à d'autres prothèses, implants et greffes cardiaques et vasculaires | 2 (0,03%) | 0,2% |

| | | | |
|---|---|---|---|
| **T82.8** | Autres complications précisées de prothèses, implants et greffes cardiaques et vasculaires | 2 (0,03%) | 0,2% |
| **Z04.8** | Examen et mise en observation pour d'autres raisons précisées | 2 (0,03%) | 0,2% |
| **Z76.2** | Surveillance médicale et soins médicaux d'autres nourrissons et enfants en bonne santé | 2 (0,03%) | 0,2% |
| **Z83.4** | Antécédents familiaux d'autres maladies endocriniennes, nutritionnelles et métaboliques | 2 (0,03%) | 0,2% |
| **A08.1** | Gastro-entéropathie aiguë à l'agent de Norwalk | 1 (0,02%) | 0,1% |
| **A41.1** | Septicémie à d'autres staphylocoques précisés NCA | 1 (0,02%) | 0,1% |
| **A49.0** | Infection à staphylocoques, siège non précisé | 1 (0,02%) | 0,1% |
| **A49.8** | Autres infections bactériennes, siège non précisé | 1 (0,02%) | 0,1% |
| **A87.8** | Autres Méningites virales | 1 (0,02%) | 0,1% |
| **B25.80** | Infection à cytomégalovirus de l'appareil digestif | 1 (0,02%) | 0,1% |
| **B25.88** | Autres infections à Cytomégalovirus | 1 (0,02%) | 0,1% |
| **B33.8** | Autres Maladies à virus précisées | 1 (0,02%) | 0,1% |
| **B37.4** | Candidose d'autres localisations uro-génitales | 1 (0,02%) | 0,1% |
| **B95.2** | Streptocoques de groupe D et entérocoques, cause de maladies classées dans d'autres chapitres | 1 (0,02%) | 0,1% |
| **B95.3** | Streptococcus pneumoniae, cause de maladies classées dans d'autres chapitres | 1 (0,02%) | 0,1% |
| **B95.6** | Staphylococcus aureus, cause de maladies classées dans d'autres chapitres | 1 (0,02%) | 0,1% |
| **B96.3** | Haemophilus influenzae et Moraxella, cause de maladies classées dans d'autres chapitres | 1 (0,02%) | 0,1% |
| **B96.5** | Pseudomonas et autres bacilles non fermentants cause de maladies classées dans d'autres chapitres | 1 (0,02%) | 0,1% |
| **B97.1** | Entérovirus, cause de maladies classées dans d'autres chapitres | 1 (0,02%) | 0,1% |
| **B97.2** | Coronavirus, cause de maladies classées dans d'autres chapitres | 1 (0,02%) | 0,1% |
| **D18.05** | Hémangiome Oreille, nez, bouche et gorge | 1 (0,02%) | 0,1% |
| **D50.9** | Anémie par carence en fer, sans précision | 1 (0,02%) | 0,1% |
| **D57.1** | Anémie à hématies falciformes sans crises | 1 (0,02%) | 0,1% |
| **D64.9** | Anémie, sans précision | 1 (0,02%) | 0,1% |
| **D68.23** | Carence héréditaire en facteur VII | 1 (0,02%) | 0,1% |
| **D68.9** | Anomalie de la coagulation, sans précision | 1 (0,02%) | 0,1% |
| **D70.6** | Autre neutropénie | 1 (0,02%) | 0,1% |
| **D80.7** | Hypogammaglobulinémie transitoire du nourrisson | 1 (0,02%) | 0,1% |
| **E16.2** | Hypoglycémie, sans précision | 1 (0,02%) | 0,1% |
| **E22.2** | Syndrome de sécrétion anormale de l'hormone antidiurétique (SIADH) | 1 (0,02%) | 0,1% |
| **E27.1** | Insuffisance corticosurrénale primaire | 1 (0,02%) | 0,1% |
| **E27.4** | Insuffisances corticosurrénales, autres et sans précision | 1 (0,02%) | 0,1% |
| **E63.8** | Autres carences nutritionnelles précisées | 1 (0,02%) | 0,1% |
| **E70.3** | Albinisme | 1 (0,02%) | 0,1% |
| **E71.3** | Anomalie du métabolisme des acides gras | 1 (0,02%) | 0,1% |
| **E75.4** | Lipofuscinose à céroïdes neuronaux | 1 (0,02%) | 0,1% |
| **E83.39** | Anomalies du métabolisme du phosphore et de la phosphatase, sans précision | 1 (0,02%) | 0,1% |
| **E87.3** | Alcalose | 1 (0,02%) | 0,1% |

| | | | |
|---|---|---|---|
| **E87.5** | Hyperkaliémie | 1 (0,02%) | 0,1% |
| **G00.9** | Méningite bactérienne, sans précision | 1 (0,02%) | 0,1% |
| **G31.81** | Cytopathie mitochondriale | 1 (0,02%) | 0,1% |
| **G41.8** | Autres états de mal épileptique | 1 (0,02%) | 0,1% |
| **G47.30** | Syndrome d'apnée du sommeil central | 1 (0,02%) | 0,1% |
| **G47.31** | Syndrome d'apnée du sommeil obstructif | 1 (0,02%) | 0,1% |
| **G58.9** | Mononévrite, sans précision | 1 (0,02%) | 0,1% |
| **G71.0** | Dystrophie musculaire | 1 (0,02%) | 0,1% |
| **H02.5** | Autres troubles affectant la fonction palpébrale | 1 (0,02%) | 0,1% |
| **H03.8** | Atteinte de la paupière au cours d'autres maladies classées ailleurs | 1 (0,02%) | 0,1% |
| **H10.0** | Conjonctivite mucopurulente | 1 (0,02%) | 0,1% |
| **H16.0** | Ulcère de la cornée | 1 (0,02%) | 0,1% |
| **H16.2** | Kératoconjonctivite | 1 (0,02%) | 0,1% |
| **H53.0** | Amblyopie ex anopsia | 1 (0,02%) | 0,1% |
| **H57.8** | Autres affections précisées de l'œil et de ses Annexes | 1 (0,02%) | 0,1% |
| **H57.9** | Affection de l'œil et de ses Annexes, sans précision | 1 (0,02%) | 0,1% |
| **H65.1** | Autres otites moyennes aiguës, non suppurées | 1 (0,02%) | 0,1% |
| **H65.9** | Otite moyenne non suppurée, sans précision | 1 (0,02%) | 0,1% |
| **H66.0** | Otite moyenne aiguë suppurée | 1 (0,02%) | 0,1% |
| **H90.0** | Surdité bilatérale de transmission | 1 (0,02%) | 0,1% |
| **I08.1** | Atteintes des valves mitrale et tricuspide, combinées | 1 (0,02%) | 0,1% |
| **I27.0** | Hypertension pulmonaire primitive | 1 (0,02%) | 0,1% |
| **I30.9** | Péricardite aiguë, sans précision | 1 (0,02%) | 0,1% |
| **I31.3** | Épanchement péricardique (non inflammatoire) | 1 (0,02%) | 0,1% |
| **I46.0** | Arrêt cardiaque réanimé avec succès | 1 (0,02%) | 0,1% |
| **I46.9** | Arrêt cardiaque, réanimation sans succès | 1 (0,02%) | 0,1% |
| **I50.14** | Insuffisance cardiaque gauche : Avec symptôme au repos | 1 (0,02%) | 0,1% |
| **I51.3** | Thrombose intracardiaque, non classée ailleurs | 1 (0,02%) | 0,1% |
| **I51.7** | Cardiomégalie | 1 (0,02%) | 0,1% |
| **I61.8** | Autres Hémorragies intracérébrales | 1 (0,02%) | 0,1% |
| **I69.1** | Séquelles d'Hémorragie intracérébrale | 1 (0,02%) | 0,1% |
| **I69.2** | Séquelles d'autres Hémorragies intracrâniennes non traumatiques | 1 (0,02%) | 0,1% |
| **I74.3** | Embolie et thrombose des artères des membres inférieurs | 1 (0,02%) | 0,1% |
| **I80.1** | Thrombose, phlébite et thrombophlébite de la veine fémorale | 1 (0,02%) | 0,1% |
| **I89.8** | Autres atteintes non infectieuses précisées des vaisseaux et des ganglions lymphatiques | 1 (0,02%) | 0,1% |
| **J12.1** | Pneumonie due au virus respiratoire syncytial [VRS] | 1 (0,02%) | 0,1% |
| **J12.8** | Autres Pneumonie virales | 1 (0,02%) | 0,1% |
| **J15.0** | Pneumonie due à Klebsiella pneumoniae | 1 (0,02%) | 0,1% |
| **J15.2** | Pneumonie due à des staphylocoques | 1 (0,02%) | 0,1% |
| **J15.9** | Pneumonie bactérienne, sans précision | 1 (0,02%) | 0,1% |
| **J18.0** | Bronchopneumonie, sans précision | 1 (0,02%) | 0,1% |
| **J18.9** | Pneumonie, sans précision | 1 (0,02%) | 0,1% |
| **J34.8** | Autres maladies précisées du nez et des sinus du nez | 1 (0,02%) | 0,1% |

| | | | |
|---|---|---|---|
| **J38.00** | Paralysie des cordes vocales et du larynx, Non précisée | 1 (0,02%) | 0,1% |
| **J38.7** | Autres maladies du larynx | 1 (0,02%) | 0,1% |
| **J69.0** | Pneumonie due à des aliments et des vomissements | 1 (0,02%) | 0,1% |
| **J80.09** | Syndrome de détresse respiratoire [SDRA] sans précision du degré de sévérité | 1 (0,02%) | 0,1% |
| **J90** | Épanchement pleural, non classé ailleurs | 1 (0,02%) | 0,1% |
| **J91** | Épanchement pleural au cours de maladies classées ailleurs | 1 (0,02%) | 0,1% |
| **J93.1** | Autres pneumothorax spontanés | 1 (0,02%) | 0,1% |
| **J94.0** | Épanchement chyleux | 1 (0,02%) | 0,1% |
| **J94.2** | Hémothorax | 1 (0,02%) | 0,1% |
| **J94.8** | Autres affections pleurales précisées | 1 (0,02%) | 0,1% |
| **J96.00** | Insuffisance respiratoire aiguë, non classée ailleurs, type I [hypoxique] | 1 (0,02%) | 0,1% |
| **J96.11** | Insuffisance respiratoire chronique, non classée ailleurs type II [hypercapnique] | 1 (0,02%) | 0,1% |
| **J96.91** | Insuffisance respiratoire, sans précision type II | 1 (0,02%) | 0,1% |
| **K00.6** | Troubles de l'éruption dentaire | 1 (0,02%) | 0,1% |
| **K22.2** | Obstruction de l'œsophage | 1 (0,02%) | 0,1% |
| **K22.3** | Perforation de l'œsophage | 1 (0,02%) | 0,1% |
| **K29.6** | Autres gastrites | 1 (0,02%) | 0,1% |
| **K40.30** | Hernie inguinale, unilatérale ou sans précision, avec occlusion, sans gangrène : Non précisée comme hernie récidivante | 1 (0,02%) | 0,1% |
| **K55.0** | Troubles vasculaires aigus de l'intestin | 1 (0,02%) | 0,1% |
| **K56.4** | Autres obstructions de l'intestin | 1 (0,02%) | 0,1% |
| **K60.2** | Fissure anale, sans précision | 1 (0,02%) | 0,1% |
| **K62.0** | Polype anal | 1 (0,02%) | 0,1% |
| **K63.9** | Maladie de l'intestin, sans précision | 1 (0,02%) | 0,1% |
| **K66.1** | Hémopéritoine | 1 (0,02%) | 0,1% |
| **K72.79** | Encéphalopathie hépatique, degré non précisé | 1 (0,02%) | 0,1% |
| **K76.5** | Maladie veino-occlusive du foie [syndrome de Stuart-Bras] | 1 (0,02%) | 0,1% |
| **K77.11** | Atteinte du foie dans la maladie aiguë de rejet greffe-contre hôte Stade 1 de maladie aiguë de rejet de greffe du foie contre-hôte | 1 (0,02%) | 0,1% |
| **K83.8** | Autres maladies précisées des voies biliaires | 1 (0,02%) | 0,1% |
| **K91.2** | Malabsorption post-chirurgicale, non classée ailleurs | 1 (0,02%) | 0,1% |
| **K91.81** | Insuffisances d'anastomoses et sutures après opérations de la vésicule et des voies biliaires | 1 (0,02%) | 0,1% |
| **K91.88** | Autres atteintes de l'appareil digestif après un acte à visée thérapeutique, non classées ailleurs | 1 (0,02%) | 0,1% |
| **K93.8** | Atteintes d'autres organes digestifs précisés au cours de maladies classées ailleurs | 1 (0,02%) | 0,1% |
| **L85.3** | Xérosis cutané | 1 (0,02%) | 0,1% |
| **M79.88** | Autres affections précisées des tissus mous | 1 (0,02%) | 0,1% |
| **M81.89** | Autres ostéoporoses | 1 (0,02%) | 0,1% |
| **M81.99** | Ostéopénie | 1 (0,02%) | 0,1% |
| **N17.03** | Insuffisance rénale aiguë avec nécrose tubulaire, stade 3 | 1 (0,02%) | 0,1% |
| **N17.09** | Insuffisance rénale aiguë avec nécrose tubulaire | 1 (0,02%) | 0,1% |
| **N17.93** | Insuffisance rénale aiguë, sans précision | 1 (0,02%) | 0,1% |

| | | | |
|---|---|---|---|
| **N18.5** | Maladie rénale chronique, stade 5 | 1 (0,02%) | 0,1% |
| **N28.0** | Ischémie et infarctus du rein | 1 (0,02%) | 0,1% |
| **N28.8** | Autres affections précisées du rein et de l'uretère | 1 (0,02%) | 0,1% |
| **N39.0** | Infection des voies urinaires, siège non précisé | 1 (0,02%) | 0,1% |
| **N64.1** | Cytostéatonécrose du sein | 1 (0,02%) | 0,1% |
| **P00.4** | Fœtus et nouveau-né affectés par des troubles nutritionnels de la mère | 1 (0,02%) | 0,1% |
| **P00.5** | Fœtus et nouveau-né affectés par un traumatisme de la mère | 1 (0,02%) | 0,1% |
| **P01.3** | Fœtus et nouveau-né affectés par un hydramnios | 1 (0,02%) | 0,1% |
| **P02.0** | Fœtus et nouveau-né affectés par placenta praevia | 1 (0,02%) | 0,1% |
| **P02.5** | Fœtus et nouveau-né affectés par d'autres formes de compression du cordon ombilical | 1 (0,02%) | 0,1% |
| **P02.6** | Fœtus et nouveau-né affectés par des affections du cordon ombilical, autres et sans précision | 1 (0,02%) | 0,1% |
| **P04.0** | Fœtus et nouveau-né affectés par une anesthésie et par une analgésie de la mère, au cours de la grossesse, du travail et de l'accouchement | 1 (0,02%) | 0,1% |
| **P04.1** | Fœtus et nouveau-né affectés par d'autres médicaments absorbés par la mère | 1 (0,02%) | 0,1% |
| **P04.3** | Fœtus et nouveau-né affectés par l'alcoolisme de la mère | 1 (0,02%) | 0,1% |
| **P10.3** | Hémorragie sous-arachnoïdienne due à un traumatisme obstétrical | 1 (0,02%) | 0,1% |
| **P10.8** | Autres déchirures et hémorragies intracrâniennes dues à un traumatisme obstétrical | 1 (0,02%) | 0,1% |
| **P11.3** | Lésion du nerf facial due à un traumatisme obstétrical [nerf crânien VII] | 1 (0,02%) | 0,1% |
| **P13.3** | Lésion d'autres os longs due à un traumatisme obstétrical | 1 (0,02%) | 0,1% |
| **P15.0** | Traumatisme obstétrical du foie | 1 (0,02%) | 0,1% |
| **P15.3** | Lésion de l'œil due à un traumatisme obstétrical | 1 (0,02%) | 0,1% |
| **P20.9** | Hypoxie intra-utérine, sans précision | 1 (0,02%) | 0,1% |
| **P23.0** | Pneumonie congénitale due à un agent viral | 1 (0,02%) | 0,1% |
| **P23.4** | Pneumonie congénitale à Escherichia coli | 1 (0,02%) | 0,1% |
| **P24.9** | Syndrome néonatal d'aspiration, sans précision | 1 (0,02%) | 0,1% |
| **P26.1** | Hémorragie pulmonaire massive survenant pendant la période périnatale | 1 (0,02%) | 0,1% |
| **P26.8** | Autres hémorragies pulmonaires survenant pendant la période périnatale | 1 (0,02%) | 0,1% |
| **P26.9** | Hémorragie pulmonaire non précisée survenant pendant la période périnatale | 1 (0,02%) | 0,1% |
| **P27.8** | Autres maladies respiratoires chroniques survenant pendant la période périnatale | 1 (0,02%) | 0,1% |
| **P36.2** | Sepsis du nouveau-né à staphylocoques dorés | 1 (0,02%) | 0,1% |
| **P50.1** | Perte de sang fœtal due à une rupture du cordon | 1 (0,02%) | 0,1% |
| **P50.3** | Hémorragie vers un jumeau | 1 (0,02%) | 0,1% |
| **P51.0** | Hémorragie ombilicale massive du nouveau-né | 1 (0,02%) | 0,1% |
| **P52.6** | Hémorragie cérébelleuse et de la fosse postérieure (non traumatique) du fœtus et du nouveau-né | 1 (0,02%) | 0,1% |
| **P55.8** | Autres maladies hémolytiques du fœtus et du nouveau-né | 1 (0,02%) | 0,1% |
| **P57.8** | Diverticulose de l'intestin, siège non précisé, avec perforation et abcès | 1 (0,02%) | 0,1% |

| | | | |
|---|---|---|---|
| **P58.3** | Ictère néonatal dû à une polycythémie | 1 (0,02%) | 0,1% |
| **P58.8** | Ictère néonatal dû à d'autres hémolyses excessives précisées | 1 (0,02%) | 0,1% |
| **P59.3** | Ictère néonatal dû à des inhibiteurs de la lactation | 1 (0,02%) | 0,1% |
| **P70.2** | Diabète sucré néonatal | 1 (0,02%) | 0,1% |
| **P71.9** | Anomalie transitoire du métabolisme du calcium et du magnésium du nouveau-né, sans précision | 1 (0,02%) | 0,1% |
| **P72.8** | Autres anomalies endocriniennes transitoires précisées du nouveau-né | 1 (0,02%) | 0,1% |
| **P74.5** | Tyrosinémie transitoire du nouveau-né | 1 (0,02%) | 0,1% |
| **P78.1** | Autres péritonites néonatales | 1 (0,02%) | 0,1% |
| **P80.8** | Autres formes d'hypothermie du nouveau-né | 1 (0,02%) | 0,1% |
| **P81.0** | Hyperthermie du nouveau-né due à l'environnement | 1 (0,02%) | 0,1% |
| **P83.3** | Œdèmes, autres et sans précision, spécifiques du fœtus et du nouveau-né | 1 (0,02%) | 0,1% |
| **P91.5** | Coma du nouveau-né | 1 (0,02%) | 0,1% |
| **P91.9** | Affection cérébrale du nouveau-né, sans précision | 1 (0,02%) | 0,1% |
| **P94.9** | Anomalie du tonus musculaire du nouveau-né, sans précision | 1 (0,02%) | 0,1% |
| **Q03.0** | Malformations de l'aqueduc de Sylvius | 1 (0,02%) | 0,1% |
| **Q03.9** | Hydrocéphalie congénitale, sans précision | 1 (0,02%) | 0,1% |
| **Q04.0** | Malformations congénitales du corps calleux | 1 (0,02%) | 0,1% |
| **Q04.8** | Autres malformations congénitales précisées de l'encéphale | 1 (0,02%) | 0,1% |
| **Q07.8** | Autres malformations congénitales précisées du système nerveux | 1 (0,02%) | 0,1% |
| **Q10.5** | Sténose ou rétrécissement congénital du canal lacrymal | 1 (0,02%) | 0,1% |
| **Q10.6** | Autres malformations congénitales de l'appareil lacrymal | 1 (0,02%) | 0,1% |
| **Q14.1** | Malformation congénitale de la rétine | 1 (0,02%) | 0,1% |
| **Q16.9** | Malformation congénitale de l'oreille avec atteinte de l'audition, sans précision | 1 (0,02%) | 0,1% |
| **Q20.5** | Communication auriculo-ventriculaire discordante | 1 (0,02%) | 0,1% |
| **Q20.6** | Isomérisme des auricules cardiaques | 1 (0,02%) | 0,1% |
| **Q21.4** | Communication aorto-pulmonaire | 1 (0,02%) | 0,1% |
| **Q22.0** | Atrésie de la valve pulmonaire | 1 (0,02%) | 0,1% |
| **Q22.4** | Sténose congénitale de la valvule tricuspide | 1 (0,02%) | 0,1% |
| **Q22.5** | Maladie d'Ebstein | 1 (0,02%) | 0,1% |
| **Q22.8** | Autres malformations congénitales de la valvule tricuspide | 1 (0,02%) | 0,1% |
| **Q23.0** | Sténose congénitale de la valvule aortique | 1 (0,02%) | 0,1% |
| **Q23.3** | Insuffisance mitrale congénitale | 1 (0,02%) | 0,1% |
| **Q24.1** | Lévocardie | 1 (0,02%) | 0,1% |
| **Q25.6** | Sténose de l'artère pulmonaire | 1 (0,02%) | 0,1% |
| **Q25.7** | Autres malformations congénitales de l'artère pulmonaire | 1 (0,02%) | 0,1% |
| **Q26.8** | Autres malformations congénitales des grandes veines | 1 (0,02%) | 0,1% |
| **Q30.8** | Autres malformations congénitales du nez | 1 (0,02%) | 0,1% |
| **Q33.0** | Poumon kystique congénital | 1 (0,02%) | 0,1% |
| **Q33.6** | Hypoplasie et dysplasie du poumon | 1 (0,02%) | 0,1% |
| **Q34.9** | Malformation congénitale de l'appareil respiratoire, sans précision | 1 (0,02%) | 0,1% |
| **Q35.1** | Fente de la voûte du palais | 1 (0,02%) | 0,1% |

| | | | |
|---|---|---|---|
| **Q35.9** | Fente du palais, sans précision | 1 (0,02%) | 0,1% |
| **Q38.1** | Ankyloglossie | 1 (0,02%) | 0,1% |
| **Q38.6** | Autres malformations congénitales de la bouche | 1 (0,02%) | 0,1% |
| **Q40.0** | Sténose hypertrophique congénitale du pylore | 1 (0,02%) | 0,1% |
| **Q40.1** | Hernie hiatale congénitale | 1 (0,02%) | 0,1% |
| **Q40.2** | Autres malformations congénitales précisées de l'estomac | 1 (0,02%) | 0,1% |
| **Q43.6** | Fistule congénitale du rectum et de l'anus | 1 (0,02%) | 0,1% |
| **Q43.8** | Autres malformations congénitales précisées de l'intestin | 1 (0,02%) | 0,1% |
| **Q44.3** | Sténose et rétrécissement congénitaux des voies biliaires | 1 (0,02%) | 0,1% |
| **Q44.7** | Autres malformations congénitales du foie | 1 (0,02%) | 0,1% |
| **Q45.8** | Autres malformations congénitales précisées de l'appareil digestif | 1 (0,02%) | 0,1% |
| **Q52.3** | Imperforation de l'hymen | 1 (0,02%) | 0,1% |
| **Q53.0** | Testicule en situation anormale | 1 (0,02%) | 0,1% |
| **Q53.2** | Cryptorchidie bilatérale | 1 (0,02%) | 0,1% |
| **Q54.1** | Hypospadias pénien | 1 (0,02%) | 0,1% |
| **Q54.2** | Hypospadias pénoscrotal | 1 (0,02%) | 0,1% |
| **Q54.9** | Hypospadias, sans précision | 1 (0,02%) | 0,1% |
| **Q61.1** | Rein polykystique, autosomique récessif | 1 (0,02%) | 0,1% |
| **Q62.2** | Méga-uretère congénital | 1 (0,02%) | 0,1% |
| **Q64.7** | Autres malformations congénitales de la vessie et de l'urètre | 1 (0,02%) | 0,1% |
| **Q65.8** | Autres malformations congénitales de la hanche | 1 (0,02%) | 0,1% |
| **Q66.1** | Pied bot talus varus | 1 (0,02%) | 0,1% |
| **Q66.3** | Autres anomalies morphologiques congénitales du pied en varus | 1 (0,02%) | 0,1% |
| **Q66.6** | Autres anomalies morphologiques congénitales du pied en valgus | 1 (0,02%) | 0,1% |
| **Q68.2** | Anomalie morphologique congénitale du genou | 1 (0,02%) | 0,1% |
| **Q70.4** | Polysyndactylie | 1 (0,02%) | 0,1% |
| **Q74.2** | Autres malformations congénitales d'un (des) membre(s) inférieur(s), y compris la ceinture pelvienne | 1 (0,02%) | 0,1% |
| **Q75.0** | Craniosynostose | 1 (0,02%) | 0,1% |
| **Q75.3** | Macrocéphalie | 1 (0,02%) | 0,1% |
| **Q75.4** | Dysostose mandibulo-faciale | 1 (0,02%) | 0,1% |
| **Q75.9** | Malformation congénitale des os du crâne et de la face, sans précision | 1 (0,02%) | 0,1% |
| **Q76.6** | Autres malformations congénitales des côtes | 1 (0,02%) | 0,1% |
| **Q79.0** | Hernie diaphragmatique congénitale | 1 (0,02%) | 0,1% |
| **Q79.2** | Exomphale | 1 (0,02%) | 0,1% |
| **Q85.1** | Sclérose tubéreuse | 1 (0,02%) | 0,1% |
| **Q87.0** | Syndromes congénitaux malformatifs atteignant principalement l'aspect de la face | 1 (0,02%) | 0,1% |
| **Q89.08** | Autres malformations congénitales de la rate | 1 (0,02%) | 0,1% |
| **Q89.3** | Situs inversus | 1 (0,02%) | 0,1% |
| **Q92.1** | Trisomie d'un chromosome entier, mosaïque chromosomique (non-disjonction mitotique) | 1 (0,02%) | 0,1% |
| **Q92.5** | Duplications avec autres réarrangements complexes | 1 (0,02%) | 0,1% |
| **Q99.8** | Autres anomalies précisées des chromosomes | 1 (0,02%) | 0,1% |

| | | | |
|---|---|---|---|
| **R00.8** | Anomalies du rythme cardiaque, autres et non précisées | 1 (0,02%) | 0,1% |
| **R03.0** | Constatation d'une élévation de la tension ou de la pression artérielle, sans diagnostic d'hypertension | 1 (0,02%) | 0,1% |
| **R06.1** | Stridor | 1 (0,02%) | 0,1% |
| **R10.0** | Syndrome abdominal aigu | 1 (0,02%) | 0,1% |
| **R11** | Nausées et vomissements | 1 (0,02%) | 0,1% |
| **R16.1** | Splénomégalie, non classée ailleurs | 1 (0,02%) | 0,1% |
| **R18** | Ascite | 1 (0,02%) | 0,1% |
| **R23.3** | Ecchymoses spontanées | 1 (0,02%) | 0,1% |
| **R23.4** | Modifications du tissu cutané | 1 (0,02%) | 0,1% |
| **R25.1** | Tremblement, sans précision | 1 (0,02%) | 0,1% |
| **R25.3** | Fasciculation | 1 (0,02%) | 0,1% |
| **R25.8** | Mouvements involontaires anormaux, autres et non précisés | 1 (0,02%) | 0,1% |
| **R45.1** | Agitation | 1 (0,02%) | 0,1% |
| **R45.4** | Irritabilité et colère | 1 (0,02%) | 0,1% |
| **R50.2** | Fièvre due à des médicaments [Drug fever] | 1 (0,02%) | 0,1% |
| **R55** | Syncope et collapsus | 1 (0,02%) | 0,1% |
| **R57.0** | Choc cardiogénique | 1 (0,02%) | 0,1% |
| **R63.8** | Autres symptômes et signes relatifs à l'absorption d'aliments et de liquides | 1 (0,02%) | 0,1% |
| **R65.2** | Syndrome de réponse inflammatoire systémique [SRIS] d'origine non infectieuse sans complications | 1 (0,02%) | 0,1% |
| **R74.0** | Augmentation des taux de transaminase et d'acide lactique déshydrogénase | 1 (0,02%) | 0,1% |
| **R74.8** | Anomalies d'autres taux d'enzymes sériques | 1 (0,02%) | 0,1% |
| **R79.8** | Autres résultats anormaux précisés des examens chimiques du sang | 1 (0,02%) | 0,1% |
| **R80** | Protéinurie isolée | 1 (0,02%) | 0,1% |
| **R82.7** | Résultats anormaux de l'examen microbiologique des urines | 1 (0,02%) | 0,1% |
| **R93.5** | Résultats anormaux d'imagerie diagnostique d'autres parties de l'abdomen, y compris l'espace rétropéritonéal | 1 (0,02%) | 0,1% |
| **R93.8** | Résultats anormaux d'imagerie diagnostique d'autres parties du corps précisées | 1 (0,02%) | 0,1% |
| **R94.0** | Résultats anormaux d'explorations fonctionnelles du système nerveux central | 1 (0,02%) | 0,1% |
| **S00.01** | Lésion traumatique superficielle du cuir chevelu : Abrasion | 1 (0,02%) | 0,1% |
| **S01.21** | Nez Plaie ouverte du nez : Peau externe du | 1 (0,02%) | 0,1% |
| **S02.2** | Fracture des os du nez | 1 (0,02%) | 0,1% |
| **S06.8** | Autres lésions traumatiques intracrâniennes | 1 (0,02%) | 0,1% |
| **S22.32** | Fracture d'une autre côte | 1 (0,02%) | 0,1% |
| **S27.6** | Lésion traumatique de la plèvre | 1 (0,02%) | 0,1% |
| **S36.08** | Autre lésion de la rate | 1 (0,02%) | 0,1% |
| **S36.3** | Lésion traumatique de l'estomac | 1 (0,02%) | 0,1% |
| **S36.81** | Lésion traumatique : péritoine | 1 (0,02%) | 0,1% |
| **S42.00** | Fracture de la clavicule, Partie non précisée | 1 (0,02%) | 0,1% |
| **S42.02** | Fracture de la clavicule : Tiers moyen | 1 (0,02%) | 0,1% |
| **T17.8** | Corps étranger de localisations autres et multiples dans les voies respiratoires | 1 (0,02%) | 0,1% |

| | | | |
|---|---|---|---|
| **T36.0** | Intoxication : Pénicillines | 1 (0,02%) | 0,1% |
| **T39.8** | Intoxication : Autres Analgésiques non opioïdes et antipyrétiques, non classés ailleurs | 1 (0,02%) | 0,1% |
| **T40.2** | Intoxication : Autres opioïdes | 1 (0,02%) | 0,1% |
| **T78.1** | Autres réactions d'intolérance alimentaire, non classées ailleurs | 1 (0,02%) | 0,1% |
| **T80.2** | Infections consécutives à une injection thérapeutique, une perfusion et une transfusion | 1 (0,02%) | 0,1% |
| **T80.9** | Complication consécutive à une injection thérapeutique, une perfusion et une transfusion, sans précision | 1 (0,02%) | 0,1% |
| **T81.2** | Perforation et déchirure accidentelles au cours d'un acte à visée diagnostique et thérapeutique, non classées ailleurs | 1 (0,02%) | 0,1% |
| **T81.7** | Complications vasculaires consécutives à un acte à visée diagnostique et thérapeutique, non classées ailleurs | 1 (0,02%) | 0,1% |
| **T82.4** | Complication mécanique d'un cathéter vasculaire de dialyse rénal | 1 (0,02%) | 0,1% |
| **T85.5** | Complication mécanique de prothèses, implants et greffes gastro-intestinaux | 1 (0,02%) | 0,1% |
| **T85.6** | Complication mécanique d'autres prothèses, implants et greffes internes précisés | 1 (0,02%) | 0,1% |
| **T85.88** | Autres complications dues à des prothèses, implants et greffes internes non classées ailleurs | 1 (0,02%) | 0,1% |
| **T86.01** | Maladie aiguë du greffon contre l'hôte, stade I et II | 1 (0,02%) | 0,1% |
| **T86.40** | Détérioration fonctionnelle aiguë d'une greffe de foie | 1 (0,02%) | 0,1% |
| **T88.4** | Échec ou difficulté d'intubation | 1 (0,02%) | 0,1% |
| **U69.00** | Pneumonie acquise à l'hôpital (nosocomiale), classée dans un autre chapitre, chez les patients âgés de 18 ans et plus | 1 (0,02%) | 0,1% |
| **U80.4** | Escherichia, Klebsiella et Proteus résistants aux quinolones, aux carbapénèmes, à l'amikacine ou présentant une résistance démontrée à toutes les bêta-lactamines [résistance ESBL] | 1 (0,02%) | 0,1% |
| **U81** | Bactéries multirésistantes aux antibiotiques | 1 (0,02%) | 0,1% |
| **X49.9** | Empoisonnement accidentel | 1 (0,02%) | 0,1% |
| **Y09.9** | Voies de fait/agression | 1 (0,02%) | 0,1% |
| **Z03.3** | Mise en observation pour suspicion d'affection du système nerveux | 1 (0,02%) | 0,1% |
| **Z03.6** | Mise en observation pour suspicion d'effet toxique de substances ingérées | 1 (0,02%) | 0,1% |
| **Z20.9** | Sujets en contact avec et exposés à une maladie transmissible non précisée | 1 (0,02%) | 0,1% |
| **Z25.8** | Nécessité d'une vaccination contre d'autres maladies virales uniques précisées | 1 (0,02%) | 0,1% |
| **Z26.8** | Nécessité d'une vaccination contre d'autres maladies infectieuses uniques précisées | 1 (0,02%) | 0,1% |
| **Z27.9** | Nécessité d'une vaccination associée contre plusieurs maladies infectieuses, sans précision | 1 (0,02%) | 0,1% |
| **Z29.0** | Isolement prophylactique | 1 (0,02%) | 0,1% |
| **Z29.20** | Chimiothérapie prophylactique locale | 1 (0,02%) | 0,1% |
| **Z29.9** | Mesure prophylactique, sans précision | 1 (0,02%) | 0,1% |
| **Z39.0** | Soins et examens immédiatement après l'accouchement | 1 (0,02%) | 0,1% |
| **Z46.1** | Mise en place et ajustement d'un appareil auditif (audiophone) | 1 (0,02%) | 0,1% |
| **Z51.3** | Transfusion sanguine, sans mention de diagnostic | 1 (0,02%) | 0,1% |
| **Z65** | Difficultés liées à d'autres situations psycho-sociales | 1 (0,02%) | 0,1% |
| **Z84.0** | Antécédents familiaux de maladies de la peau et du tissu cellulaire | 1 (0,02%) | 0,1% |

| | | | |
|---|---|---|---|
| | sous-cutané | | |
| **Z86.3** | Antécédents personnels de maladies endocriniennes, nutritionnelles et métaboliques | 1 (0,02%) | 0,1% |
| **Z87.6** | Antécédents personnels de certaines affections dont l'origine se situe dans la période périnatale | 1 (0,02%) | 0,1% |
| **Z90.5** | Absence acquise de rein | 1 (0,02%) | 0,1% |

## Annexe 7 : Classement des principaux codes ATC par ordre de fréquence d'apparition

Tableau 1 : Classement des principaux codes ATC

| 1er niveau du code ATC | Groupe anatomique | Nombre d'occurrences n=6633 |
|---|---|---|
| **B** | Sang et organes hématopoïétiques | 1941 (29,3%) |
| **A** | Système digestif et métabolisme | 1520 (22,9%) |
| **N** | Système nerveux | 1110 (16,7%) |
| **J** | Anti-infectieux (usage systémique) | 737 (11,1%) |
| **D** | Dermatologie | 478 (7,2%) |
| **C** | Système cardio-vasculaire | 452 (6,8%) |
| **S** | Organes sensoriels | 178 (2,7%) |
| **M** | Système musculo-squelettique | 78 (1,2%) |
| **R** | Système respiratoire | 73 (1,1%) |
| **P** | Antiparasitaires, insecticides et répulsifs | 29 (0,4%) |
| **H** | Hormones systémiques, à l'exclusion des hormones sexuelles et des insulines | 21 (0,3%) |
| **V** | Divers | 8 (0,1%) |
| **G** | Système génito-urinaire et hormones sexuelles | 4 (0,1%) |
| **L** | Antinéoplasiques et agents immunomodulants | 4 (0,1%) |

## Annexe 8 : Classement des médicaments de la base de données par ordre de fréquence d'apparition

Tableau 1 : Classement des médicaments

| Code ATC | DCI | Nombre d'occurrences n=6633 | Taux par patients n=887 |
|---|---|---|---|
| **B05B** | Solutions i.v. | 709 (10,7%) | 79,9% |
| **B02BA01** | Phytoménadione (Vitamine K) | 616 (9,3%) | 69,4% |
| **A11CC05** | Cholécalciférol (Vitamine D3) | 476 (7,2%) | 53,7% |
| **A11BA** | Multivitamines, seules | 375 (5,7%) | 42,3% |
| **N02BE01** | Paracétamol | 280 (4,2%) | 31,6% |
| **J01CA04** | Amoxicilline | 259 (3,9%) | 29,2% |
| **J01GB03** | Gentamicine | 258 (3,9%) | 29,1% |
| **N02B** | Autres analgésiques et antipyrétiques (Saccharose) | 190 (2,9%) | 21,4% |
| **N06BC01** | Caféine (associations avec stimulants respiratoires voir R07AB) | 177 (2,7%) | 20,0% |
| **D03AX03** | Dexpanthénol | 159 (2,4%) | 17,9% |
| **N02AA01** | Morphine | 145 (2,2%) | 16,3% |
| **A11HA07** | Inositol | 139 (2,1%) | 15,7% |
| **B03AB05** | Complexe d`hydroxyde de fer-III-polymaltose | 133 (2,0%) | 15,0% |
| **C01CA06** | Phenyléphrine | 131 (2,0%) | 14,8% |
| **S01FA06** | Tropicamide | 131 (2,0%) | 14,8% |
| **AQ7FA51** | Probiotique | 128 (1,9%) | 14,4% |
| **A06AG04** | Glycérol | 122 (1,8%) | 13,8% |
| **D01AA01** | Nystatine | 120 (1,8%) | 13,5% |
| **B03XA01** | Érythropoïétine | 115 (1,7%) | 13,0% |
| **B01AB01** | Héparine | 112 (1,7%) | 12,6% |
| **B03BB01** | Acide folique (folinate de calcium voir V03AF03) | 109 (1,6%) | 12,3% |
| **N02AB03** | Fentanyl (formes parentérales voir N01AH01) | 102 (1,5%) | 11,5% |
| **D02AB** | Préparations à base de zinc | 87 (1,3%) | 9,8% |
| **C03CA01** | Furosémide | 83 (1,3%) | 9,4% |
| **A07AA09** | Vancomycine | 68 (1,0%) | 7,7% |
| **N01BB20** | Associations d'anesthésiques locaux de type amide | 66 (1,0%) | 7,4% |
| **D02AX** | Autres émollients et protecteurs | 64 (1,0%) | 7,2% |
| **M03AC10** | Chlorure de mivacurium | 54 (0,8%) | 6,1% |
| **A03BA01** | Atropine | 46 (0,7%) | 5,2% |
| **C03DA01** | Spironolactone | 39 (0,6%) | 4,4% |
| **R07AA** | Surfactants pulmonaires | 39 (0,6%) | 4,4% |
| **N01AX03** | Kétamine | 35 (0,5%) | 3,9% |
| **A12AA03** | Gluconate de calcium | 31 (0,5%) | 3,5% |
| **A12CA01** | Chlorure de sodium | 31 (0,5%) | 3,5% |
| **C01CA04** | Dopamine | 31 (0,5%) | 3,5% |
| **D07AA02** | Hydrocortisone | 29 (0,4%) | 3,3% |
| **P01AB01** | Métronidazole | 29 (0,4%) | 3,3% |

| | | | |
|---|---|---|---|
| **A02BC05** | Ésomeprazole | 28 (0,4%) | 3,2% |
| **C01CA24** | Adrénaline | 26 (0,4%) | 2,9% |
| **J07AL02** | Pneumocoques, antigène polysaccharidique purifié, conjugué | 26 (0,4%) | 2,9% |
| **C03AA03** | Hydrochlorothiazide | 25 (0,4%) | 2,8% |
| **J07CA09** | Diphtérie-Haemophilus influenzae B-coqueluche-poliomyélite-tétanos-hépatite B | 25 (0,4%) | 2,8% |
| **N05CD08** | Midazolam | 23 (0,3%) | 2,6% |
| **B05XA02** | Bicarbonate de sodium | 22 (0,3%) | 2,5% |
| **B05XA01** | Chlorure de potassium | 21 (0,3%) | 2,4% |
| **B05XA07** | Chlorure de calcium | 21 (0,3%) | 2,4% |
| **C01CA03** | Noradrénaline, norépinéphrine | 20 (0,3%) | 2,3% |
| **C01EB03** | Indométacine | 20 (0,3%) | 2,3% |
| **M03AC04** | Atracurium | 19 (0,3%) | 2,1% |
| **J01DH02** | Méropéneme | 18 (0,3%) | 2,0% |
| **J02AC01** | Fluconazole | 18 (0,3%) | 2,0% |
| **A02BC01** | Oméprazole | 17 (0,3%) | 1,9% |
| **C01EA01** | Alprostadil | 17 (0,3%) | 1,9% |
| **S01AE01** | Ofloxacine | 17 (0,3%) | 1,9% |
| **A10AB05** | Insuline aspart | 16 (0,2%) | 1,8% |
| **B05XA09** | Hydrogénophosphate de sodium | 16 (0,2%) | 1,8% |
| **N01AX10** | Propofol | 16 (0,2%) | 1,8% |
| **J01DB04** | Céfazoline | 15 (0,2%) | 1,7% |
| **N03AA02** | Phénobarbital | 15 (0,2%) | 1,7% |
| **R01AA05** | Oxymétazoline | 15 (0,2%) | 1,7% |
| **N05CM18** | Dexmédétomidine | 14 (0,2%) | 1,6% |
| **B01AD04** | Urokinase | 13 (0,2%) | 1,5% |
| **C01CE02** | Milrinone | 13 (0,2%) | 1,5% |
| **B02BB01** | Fibrinogène humain - facteur I de la coagulation sanguine | 12 (0,2%) | 1,4% |
| **J01CR05** | Pipéracilline avec inhibiteur des bêtalactamases | 11 (0,2%) | 1,2% |
| **B02AA02** | Acide tranexamique | 10 (0,2%) | 1,1% |
| **H02AB02** | Dexaméthasone | 10 (0,2%) | 1,1% |
| **J01DC02** | Céfuroxime | 10 (0,2%) | 1,1% |
| **C01EB16** | Ibuprofène | 9 (0,1%) | 1,0% |
| **J01CR02** | Amoxicilline avec inhibiteur des bêtalactamases | 9 (0,1%) | 1,0% |
| **N02AF02** | Nalbuphine | 9 (0,1%) | 1,0% |
| **N05CC01** | Hydrate de chloral | 9 (0,1%) | 1,0% |
| **J01XA02** | Teicoplanine | 8 (0,1%) | 0,9% |
| **J07BC01** | Hépatite B, antigène purifié | 8 (0,1%) | 0,9% |
| **J07CA06** | Diphtérie-Haemophilus influenzae B-coqueluche-poliomyélite-tétanos | 8 (0,1%) | 0,9% |
| **N02AA03** | Hydromorphone | 8 (0,1%) | 0,9% |
| **A12CC02** | Sulfate de magnésium | 7 (0,1%) | 0,8% |
| **J01DD01** | Céfotaxim | 7 (0,1%) | 0,8% |
| **J05AB01** | Aciclovir | 7 (0,1%) | 0,8% |

| | | | |
|---|---|---|---|
| **R07AB01** | Doxapram | 7 (0,1%) | 0,8% |
| **S01EC01** | Acétazolamide | 7 (0,1%) | 0,8% |
| **B01AC06** | Acide acétylsalicylique, y compris acétylsalicylate de lysine | 7 (0,1%) | 0,8% |
| **B01AD02** | Altéplase | 6 (0,1%) | 0,7% |
| **B02BD01** | Facteurs de coagulation IX, II, VII et X en association | 6 (0,1%) | 0,7% |
| **N03AX14** | Lévétiracétam | 6 (0,1%) | 0,7% |
| **N05BB01** | Hydroxyzine | 6 (0,1%) | 0,7% |
| **S01HA02** | Oxybuprocaïne | 6 (0,1%) | 0,7% |
| **A05AA02** | Acide ursodésoxycholique | 5 (0,1%) | 0,6% |
| **B01AB02** | Antithrombine III | 5 (0,1%) | 0,6% |
| **B01AB05** | Énoxaparine | 5 (0,1%) | 0,6% |
| **C03CC01** | Acide étacrynique | 5 (0,1%) | 0,6% |
| **C09AA02** | Énalapril | 5 (0,1%) | 0,6% |
| **J05AB06** | Ganciclovir | 5 (0,1%) | 0,6% |
| **J06BB04** | Immunoglobuline anti-hépatite B | 5 (0,1%) | 0,6% |
| **S01BA01** | Dexaméthasone | 5 (0,1%) | 0,6% |
| **A01AB09** | Miconazole | 4 (0,1%) | 0,5% |
| **A06AG** | Lavements | 4 (0,1%) | 0,5% |
| **A12AA08** | Glycérophosphate de calcium | 4 (0,1%) | 0,5% |
| **C01EB10** | Adénosine | 4 (0,1%) | 0,5% |
| **C08CA05** | Nifédipine | 4 (0,1%) | 0,5% |
| **G04BE03** | Sildénafil | 4 (0,1%) | 0,5% |
| **H02AB04** | Méthylprednisolone | 4 (0,1%) | 0,5% |
| **J01DD04** | Ceftriaxone | 4 (0,1%) | 0,5% |
| **J01DE01** | Céfépime | 4 (0,1%) | 0,5% |
| **J01EE01** | Sulfaméthoxazole avec triméthoprime | 4 (0,1%) | 0,5% |
| **J06BB16** | Palivizumab | 4 (0,1%) | 0,5% |
| **R05CB13** | Désoxyribonucléase | 4 (0,1%) | 0,5% |
| **S01AA30** | Associations de divers antibiotiques | 4 (0,1%) | 0,5% |
| **V03AB15** | Naloxone | 4 (0,1%) | 0,5% |
| **A04AA01** | Ondansétron | 3 (0,05%) | 0,3% |
| **A11AA** | Multivitamines avec sels minéraux | 3 (0,05%) | 0,3% |
| **A11CA01** | Rétinol | 3 (0,05%) | 0,3% |
| **C01CA07** | Dobutamine | 3 (0,05%) | 0,3% |
| **D** | Dermatologie | 3 (0,05%) | 0,3% |
| **D01AC03** | Éconazole | 3 (0,05%) | 0,3% |
| **H05BA** | Calcitonine | 3 (0,05%) | 0,3% |
| **J01DD02** | Ceftazidime | 3 (0,05%) | 0,3% |
| **J02AA01** | Amphotéricine B | 3 (0,05%) | 0,3% |
| **M03AC09** | Bromure de rocuronium | 3 (0,05%) | 0,3% |
| **N01AH06** | Rémifentanil | 3 (0,05%) | 0,3% |
| **A07AA07** | Amphotéricine B | 2 (0,03%) | 0,2% |
| **C01AA05** | Digoxine | 2 (0,03%) | 0,2% |
| **C01BD01** | Amiodarone | 2 (0,03%) | 0,2% |

| | | | |
|---|---|---|---|
| **C02DD01** | Nitroprusside | 2 (0,03%) | 0,2% |
| **C07AA05** | Propranolol | 2 (0,03%) | 0,2% |
| **C07AG01** | Labétalol | 2 (0,03%) | 0,2% |
| **C08CA01** | Amlodipine | 2 (0,03%) | 0,2% |
| **D01AC20** | Imidazoles/triazoles en association avec corticostéroïdes | 2 (0,03%) | 0,2% |
| **D07XA02** | Prednisolone | 2 (0,03%) | 0,2% |
| **D08AG02** | Povidone iodée | 2 (0,03%) | 0,2% |
| **D08AL01** | Argent nitrate | 2 (0,03%) | 0,2% |
| **H01BA01** | Vasopressine (argipressine) | 2 (0,03%) | 0,2% |
| **J01CE02** | Phénoxyméthylpénicilline | 2 (0,03%) | 0,2% |
| **J01XC01** | Acide fusidique | 2 (0,03%) | 0,2% |
| **J02AX04** | Caspofungine | 2 (0,03%) | 0,2% |
| **L04AC02** | Basiliximab | 2 (0,03%) | 0,2% |
| **L04AD02** | Tacrolimus | 2 (0,03%) | 0,2% |
| **R03AC02** | Salbutamol | 2 (0,03%) | 0,2% |
| **R05CB01** | Acétylcystéine | 2 (0,03%) | 0,2% |
| **R06AA04** | Clémastine | 2 (0,03%) | 0,2% |
| **S01FB01** | Phényléphrine | 2 (0,03%) | 0,2% |
| **S01KA01** | Acide hyaluronique | 2 (0,03%) | 0,2% |
| **S01XA20** | Larmes artificielles et diverses autres préparations | 2 (0,03%) | 0,2% |
| **V03AB14** | Protamine | 2 (0,03%) | 0,2% |
| **A03BB01** | Butylscopolamine | 1 (0,02%) | 0,1% |
| **A11CC04** | Calcitriol | 1 (0,02%) | 0,1% |
| **A11DA01** | Thiamine - vitamine B1 | 1 (0,02%) | 0,1% |
| **A11HA05** | Biotine | 1 (0,02%) | 0,1% |
| **A12CC** | Magnésium | 1 (0,02%) | 0,1% |
| **A12CE** | Selenium | 1 (0,02%) | 0,1% |
| **A16AA01** | Lévocarnitine (complément alimentaire voir V06DZ) | 1 (0,02%) | 0,1% |
| **B01AC04** | Clopidogrel | 1 (0,02%) | 0,1% |
| **B01AC09** | Epoprosténol | 1 (0,02%) | 0,1% |
| **B02BD08** | Facteur de coagulation VIIa | 1 (0,02%) | 0,1% |
| **C02AC01** | Clonidine | 1 (0,02%) | 0,1% |
| **C03BA08** | Métolazone | 1 (0,02%) | 0,1% |
| **C03DA02** | Canrénoate de potassium | 1 (0,02%) | 0,1% |
| **C07AA07** | Sotalol | 1 (0,02%) | 0,1% |
| **C07AB09** | Esmolol | 1 (0,02%) | 0,1% |
| **D01AC01** | Clotrimazole | 1 (0,02%) | 0,1% |
| **D01AC02** | Miconazole | 1 (0,02%) | 0,1% |
| **D02A** | Emollients et protecteurs | 1 (0,02%) | 0,1% |
| **D03AX05** | Acide hyaluronique | 1 (0,02%) | 0,1% |
| **D04AB01** | Lidocaïne | 1 (0,02%) | 0,1% |
| **H03AA01** | Lévothyroxine sodique | 1 (0,02%) | 0,1% |
| **H04AA01** | Glucagon | 1 (0,02%) | 0,1% |
| **J01CE10** | Phénoxyméthylpénicilline benzathine | 1 (0,02%) | 0,1% |

| | | | |
|---|---|---|---|
| **J01DD13** | Cefpodoxime | 1 (0,02%) | 0,1% |
| **J01FA10** | Azithromycine | 1 (0,02%) | 0,1% |
| **J01GB06** | Amikacine | 1 (0,02%) | 0,1% |
| **J01XC01** | Acide fusidique | 1 (0,02%) | 0,1% |
| **J02AX05** | Micafungine | 1 (0,02%) | 0,1% |
| **J05AB14** | Valganciclovir | 1 (0,02%) | 0,1% |
| **J05AF01** | Zidovudine | 1 (0,02%) | 0,1% |
| **J05AF05** | Lamivudine | 1 (0,02%) | 0,1% |
| **J05AG01** | Névirapine | 1 (0,02%) | 0,1% |
| **J05AR10** | Lopinavir et ritonavir | 1 (0,02%) | 0,1% |
| **J06BA02** | Immunoglobulines humaines non spécifiques, application intravasculaire | 1 (0,02%) | 0,1% |
| **M03AB01** | Suxaméthonium | 1 (0,02%) | 0,1% |
| **M05BA08** | Acide zolédronique | 1 (0,02%) | 0,1% |
| **N01AF03** | Thiopental | 1 (0,02%) | 0,1% |
| **N03AB02** | Phénytoïne (y compris antiarythmiques classe Ib) | 1 (0,02%) | 0,1% |
| **N03AE01** | Clonazépam | 1 (0,02%) | 0,1% |
| **N05BA01** | Diazépam | 1 (0,02%) | 0,1% |
| **N05BA06** | Lorazépam | 1 (0,02%) | 0,1% |
| **N07BC02** | Méthadone | 1 (0,02%) | 0,1% |
| **R01AX06** | Mupirocine | 1 (0,02%) | 0,1% |
| **R07AX01** | Monoxyde d'azote | 1 (0,02%) | 0,1% |
| **S01AA12** | Sotalol | 1 (0,02%) | 0,1% |
| **S01AE03** | Ciprofloxacine | 1 (0,02%) | 0,1% |
| **V06DC01** | Glucose | 1 (0,02%) | 0,1% |
| **V07A** | Autres produits non médicamenteux | 1 (0,02%) | 0,1% |

## Annexe 9 : Évaluation si analyse des items possibles ou pas

Tableau 1 : Analyse des items : analyse rétrospective possible ou pas (n=141)

| Item | Analyse possible | *Si non, la (les) raison(s)* |
|---|---|---|
| **1- Do not use routinely topical ointments in preterm neonates.** | Non | Nécessité d'informations spécifiques |
| **2- Stop the use of antiseptics on the uncomplicated umbilical cord in hospitalized neonates.** | Non | Nécessité d'informations spécifiques |
| **3- Give a dose of DTPa-IPV/Hib ± HBV and of pneumococcal vaccine at 60, 90 and 120 days of postnatal life to all hospitalized preterm neonates.** | Oui | |
| **4- Recommend BCG vaccine at discharge to neonates at high risk of tuberculosis exposure in the first year of life.** | Non | Commence par « Recommend » + Nécessité d'informations spécifiques |
| **5- Check / administer Pertussis vaccination to close contacts of neonates.** | Non | Commence par « check » + Nécessité d'informations spécifiques |
| **6- Check status and recommend or administer vaccination to close contacts of neonates** | Non | Commence par « check » + Nécessité d'informations spécifiques |
| **7- Start parenteral nutrition shortly after birth in all preterm neonates when it is clear that enteral feeds will not be tolerated soon.** | Non | Nécessité d'informations spécifiques |
| **8- Start reducing the percentage of parenteral nutrition as quickly as possible by the introduction of enteral nutrition until enteral nutrition finally replaces completely PN in order to minimise any side-effects from exposure to PN.** | Non | Nécessité d'informations spécifiques |
| **9- Start continuous parenteral glucose administration in preterm infants needing parenteral nutrition.** | Non | Nécessité d'informations spécifiques |
| **10- Start amino acid supply in the first day of life in preterm infant needing parenteral nutrition.** | Non | Nécessité d'informations spécifiques |
| **11- Start continuous lipid emulsion infusion within the first 24-48 hours of life in preterm infant needing parenteral nutrition.** | Non | Nécessité d'informations spécifiques |
| **12- Do not administer parenteral lipid emulsion at a dose higher than 3-4 g/kg/day in neonates.** | Non | Nécessité d'informations spécifiques |
| **13- Check that a sufficient quantity of linoleic acid is administered in all neonates on parenteral nutrition.** | Non | Commence par « check » + Nécessité d'informations spécifiques |
| **15- Start electrolytes supplementation with parenteral nutrition after onset of diuresis** | Non | Nécessité d'informations spécifiques |
| **16- Start vitamins and trace elements supplementation in neonates receiving parenteral nutrition.** | Non | Nécessité d'informations spécifiques |
| **17- Start vitamin D supplementation from the first days of life in all neonates.** | Oui | |
| **18- Start prostaglandin E1 (alprostadil) as an initial continuous intravenous infusion at 0.01 mcg/kg/min, until a definitive diagnosis is made in an infant suspected of having ductus-dependant heart disease.** | Non | Pas de code CIM-10 + Nécessité d'informations spécifiques |
| **19- Reassess the indication of prostaglandin E1 (PGE1) treatment.** | Non | Commence par « Reassess » |
| **20- Stop ibuprofen, indomethacin and paracetamol in patients with duct dependent congenital heart disease.** | Non | Pas de code CIM-10 |
| **21- Consider pharmacological closure of confirmed patent ductus arteriosus (PDA) in preterm neonates after 2 weeks of life, with ibuprofen as first-line** | Oui | |

| | | |
|---|---|---|
| **treatment.** | | |
| **22- Reassess the indication of ibuprofen, indomethacin and paracetamol in preterm neonates <2 weeks of life with confirmed or unconfirmed patent ductus arteriosus (PDA).** | Non | Commence par « Reassess » + Nécessité d'informations spécifiques |
| **23- Reassess the indication of ibuprofen, indomethacin and paracetamol in term neonates with patent ductus arteriosus (PDA).** | Non | Commence par « Reassess » |
| **24- Do not use paracetamol as first-line treatment for patent ductus arteriosus (PDA) closure. Consider a switch to ibuprofen.** | Oui | |
| **26-Do not use volume expansion as first line treatment in VLBW infants (BW <1500g) with hypotension.** | Non | Nécessité d'informations spécifiques |
| **27- Consider a conservative approach (permissive hypotension) for the management of VLBW infants (BW<1500g) if the clinical examination is satisfactory in the face of apparent hypotension.** | Non | Commence par « Consider » + Nécessité d'informations spécifiques |
| **28- Do not use routinely erythropoietin to limit exposure to blood transfusions in preterm neonates. The indication of treatment should be reassessed.** | Non | Nécessité d'informations spécifiques |
| **29- Start iron supplement of 2-3 mg/kg/day in all preterm infants fed human milk once full oral feeds have been achieved.** | Non | Nécessité d'informations spécifiques |
| **30- Start oral Vitamin K in neonates breastfed by a mother treated with phenprocoumone** | Non | Nécessité d'informations spécifiques |
| **31- Check in all neonates that a complete Vitamin K prophylaxis has been given at birth.** | Oui | |
| **32- Consider platelets transfusion even in the absence of bleeding in all neonates with a platelet count of <30x109/L.** | Non | Commence par « consider » + Nécessité d'informations spécifiques |
| **33- Consider platelets transfusion in neonates with a platelet count of 30-49x109/L and minor bleeding or those at risk for major bleeding.** | Non | Commence par « consider » + Nécessité d'informations spécifiques |
| **34- Consider platelets transfusion in neonates with a platelet of count 50-99x109/L only if bleeding is present.** | Non | Commence par « consider » + Nécessité d'informations spécifiques |
| **35- Do not transfuse neonates with mild thrombocytopenia (platelet count 100-150x109/L) even if bleeding.** | Non | Nécessité d'informations spécifiques |
| **36- Start intravenous immunoglobulin (IVIG) only in case of severe thrombocytopenia (platelet count of <50x109/L) or if bleeding persists despite compatible platelets transfusion or in combination with unmatched platelets transfusion in neonates with neonatal allo-immune thrombocytopenia (NAIT).** | Non | Nécessité d'informations spécifiques |
| **37- Start intravenous immunoglobulin (IVIG) as first line treatment in neonates with neonatal auto-immune thrombocytopenia and born to mothers who have idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP), when platelet count is of <30x109/L or clinical bleeding is present.** | Non | Nécessité d'informations spécifiques |
| **40- Start unfractionned heparin or low molecular weight heparin in neonates with a first event venous thromboembolism for at least 5 days.** | Oui | |
| **41- Start alteplase or urokinase only in case of major vessel occlusion causing critical compromise of organs or limbs in infants with venous thromboembolism.** | Non | Nécessité d'informations spécifiques |
| **42- Do not use routine supplemental oxygen use in infants with spontaneous pneumothorax.** | Non | Nécessité d'informations spécifiques |
| **43-Start caffeine citrate in patients with apnea of prematurity (loading dose 20 mg/kg; maintenance dose 5mg/kg/day). Dose may be increased to 10 mg/kg/day if apnea persists.** | Oui | |
| **45- Reassess the need for caffeine citrate treatment.** | Non | Commence par « Reassess » |

| | | |
|---|---|---|
| **47- Reassess the indication of anti-gastroesophageal reflux therapy in neonates with apnea.** | Non | Commence par « Reassess » |
| **50- Do not use dexamethasone in the prevention or the treatment of bronchopulmonary dysplasia.** | Oui | |
| **51- Do not use loop diuretics for prevention of BPD in preterm neonates.** | Non | Pas de code CIM-10 pour la prévention |
| **52- Do not use thiazid diuretics for prevention of BPD in preterm neonates. Use them judiciously for treatment of BPD in preterm neonates.** | Oui | |
| **53- Start surfactant therapy in infants born <26 weeks of gestational age who need FiO2 >0.30.** | Non | Nécessité d'informations spécifiques |
| **54- Start surfactant therapy in infants born ≥26 weeks of gestational age who need FiO2 >0.40.** | Non | Nécessité d'informations spécifiques |
| **55- Consider inhaled nitric oxide (iNO) in neonates with hypoxic respiratory failure due to meconium aspiration syndrome (MAS).** | Non | Commence par « consider » |
| **56- Reassess the indication for antibiotics in patients with MAS alone.** | Non | Commence par « Reassess » |
| **57- Administer a bolus instillation of surfactant in intubated infants with MAS requiring more than 50% oxygen.** | Non | Nécessité d'informations spécifiques |
| **58- Start inhaled nitric oxide (iNO) in neonates who have severe PPHN.** | Oui | |
| **60- Do not use sildenafil as initial therapy for PPHN.** | Oui | |
| **62- Do not use nephrotoxic drugs in neonates if possible, especially in preterm infants** | Non | Nécessité d'informations spécifiques |
| **63- Stop all nephrotoxic drugs when possible in neonates with acute kidney injury (AKI) (stage 1-3).** | Non | Nécessité d'informations spécifiques |
| **64- Consider dosage adjustment for drugs highly excreted by renal elimination in neonates with AKI (stage 1-3). When needed, refer to a specialist.** | Non | Commence par « Consider » + Nécessité d'informations spécifiques |
| **66- Decrease or stop intravenous soybean-based lipid emulsion in neonates with marked progressive cholestasis associated with parenteral nutrition.** | Non | Nécessité d'informations spécifiques |
| **67- Administer adequate protein intake of 2 to 3 g/kg/day to neonates with direct hyperbilirubinemia** | Non | Nécessité d'informations spécifiques |
| **68- Start fat-soluble vitamins (ADEK) in neonates with cholestasis.** | Oui | |
| **70- Consider ursodeoxycholic acid (UDCA) in neonate with direct hyperbilirubinemia.** | Non | Commence par « consider » |
| **73- Administer intravenous immunoglobulin (IVIG) to neonates with a positive direct Coombs test and severe hyperbilirubinemia, or to those progressing to severe hyperbilirubinemia despite initial treatment.** | Non | Nécessité d'informations spécifiques |
| **74- Start probiotics in preterm neonates at high risk of developing necrotizing enterocolitis (NEC).** | Oui | |
| **75- Stop all enteral medications in neonates suspected to have NEC.** | Non | Nécessité d'informations spécifiques |
| **76- Do not use enteral antibiotics for the prevention of NEC.** | Non | Nécessité d'informations spécifiques |
| **77- Start broad spectrum antibiotic promptly after blood cultures have been drawn in neonates with any stage of NEC.** | Oui | |
| **78- Check that a Vitamin K prophylaxis was administered postdelivery in neonates with upper gastro-intestinal bleeding, to guide diagnostic.** | Non | Commence par « Check » + Nécessité d'informations spécifiques |
| **79- Consider proton pump inhibitors or H2-blockers only in neonates with severe cases of acid gastroesophageal reflux disease (GERD), when non-pharmacological measures (including milk thickeners) have failed.** | Non | Commence par « consider » + Nécessité d'informations spécifiques |
| **80- Do not use metoclopramide, domperidone or erythromycin to treat gastroesophageal reflux or gastroesophageal reflux disease.** | Oui | |
| **81- Start phenobarbital as the first line agent in neonates with either EEG** | Oui | |

| | | |
|---|---|---|
| **diagnosed or clinically apparent seizures when prolonged or frequent.** | | |
| **82- Consider phenytoin or a benzodiazepine or lidocaine in neonates with persistent seizures, despite adequate phenobarbital treatment.** | Non | Commence par « consider » + Nécessité d'informations spécifiques |
| **83- Stop antiepileptic drugs if seizure-free for >72 hours in neonates with normal neurological examination and/or normal electroencephalography.** | Non | Nécessité d'informations spécifiques |
| **84- Consider pyridoxine only in neonates with recurrent seizures with no obvious cause.** | Non | Commence par « consider » + Nécessité d'informations spécifiques |
| **85- Start pain management in neonates with non-pharmacological techniques (incl. Sucrose) if appropriate.** | Non | Pas de code CIM-10 |
| **86- Start paracetamol in neonates who are still in pain despite adequate non-pharmacological interventions.** | Non | Pas de code CIM-10 |
| **87- Do not use nonsteroidal antiinflamatory agents (NSAID) as analgesics.** | Non | Pas de code CIM-10 |
| **88- Start morphine as first line treatment for pain relief in neonates who are still in pain despite adequate non-pharmacological techniques and paracetamol treatment.** | Non | Pas de code CIM-10 |
| **89- Start opioids as first line treatment for postoperative analgesia, and use them as long as pain assessment scales deem necessary.** | Non | Pas de code CIM-10 |
| **90- Reassess the indication of morphine or fentanyl in chronically ventilated preterm neonates without pain.** | Non | Pas de code CIM-10 |
| **91- Do not use ketamine treatment for routine management of pain.** | Non | Pas de code CIM-10 |
| **92- Consider non-pharmacological interventions for the initial management of all infants suspected of having or at risk of developing neonatal abstinence syndrome (NAS). This may mitigate the need for medication.** | Non | Commence par « consider » + Nécessité d'informations spécifiques |
| **93- Start morphine as the first line pharmacological treatment for NAS when opioids are used by the mother and supportive measures failed.** | Non | Nécessité d'informations spécifiques |
| **94- Start weaning of morphine as soon as Modified Finnegan scores are <8 for 24 to 48 hours in neonates with NAS.** | Non | Nécessité d'informations spécifiques |
| **96- Do not use morphine in neonates with NAS when the drugs used by the mother are non-opioids** | Non | Nécessité d'informations spécifiques |
| **97- Start empirical antibiotic treatment with high dose amoxicilline and gentamicin in neonates with diagnosed or strongly suspected meningitis.** | Oui | |
| **98- Check results of cerebro-spinal fluid (CSF) culture as soon as they are available in order to reassess the need for treatment or the choice of antibiotics in neonates with suspected meningitis treated with empirical antibiotics.** | Non | Commence par « Check » + Nécessité d'informations spécifiques |
| **99- Do not use corticosteroids for the treatment of neonates with suspected or confirmed bacterial meningitis. Reassess the corticosteroid indication.** | Oui | |
| **100- Do not use empirical antibiotic therapy for asymptomatic neonates with a single risk factor of infection (incl. mother with suspected chorioamnionitis or unexplained premature delivery).** | Non | Nécessité d'informations spécifiques |
| **101- Start empirical antibiotic treatment after blood cultures have been drawn in all newborn infants with suggestive signs of neonatal infection.** | Oui | |
| **102- Reassess the need for antibiotics after 48 hours in neonates treated empirically with antibiotics for suspected sepsis.** | Non | Commence par « Reassess » |
| **103- Do not use cephalosporins as first-line treatment in infant with suspected neonatal infection, because of the high risk of developing resistance. Use is restricted to special cases** | Non | Nécessité d'informations spécifiques |
| **104- Do not use intravenous immunoglobulin in the treatment of suspected or proven neonatal sepsis.** | Non | Nécessité d'informations spécifiques |
| **105- Do not use Vancomycin as prophylaxis against sepsis in preterm neonates.** | Non | Nécessité d'informations spécifiques |
| **106- Administer an initial dose of hepatitis-B vaccine within 12 hours of** | Oui | |

| | | |
|---|---|---|
| **birth infants born to HBsAg-positive mothers, including infants weighing <2000g. Administer Hepatitis-B immune globulins (HBIG) 200 IU concurrently but at a different anatomic site.** | | |
| **107- Do not use early hepatitis-B vaccine in infants born to mothers whose HBsAg and HBeAg status is negative but with positive anti-HBs status (prior infection or at risk of infection).** | Non | Nécessité d'informations spécifiques |
| **109- Start human immunodeficiency virus (HIV) prophylaxis with zidovudine as close to birth as possible for at least 4 weeks or consider tritherapy in neonates born to HIV-infected mothers who did not follow proper antenatal treatment or whose viremia are detectable.** | Non | Nécessité d'informations spécifiques |
| **110- Start tritherapy immediately in the neonate aged <72 hr if the mother is diagnosed postpartum with HIV infection.** | Non | Nécessité d'informations spécifiques |
| **111- Start respiratory syncytial virus prophylaxis with palivizumab in neonates with severe bronchopulmonary dysplasia (BPD).** | Non | Nécessité d'informations spécifiques |
| **112- Start respiratory syncytial virus prophylaxis with palivizumab in neonates with haemodynamically significant congenital heart disease AND other associated risk factors.** | Non | Nécessité d'informations spécifiques |
| **113- Dot not use respiratory syncytial virus prophylaxis with palivizumab routinely in preterm neonates.** | Non | Nécessité d'informations spécifiques |
| **114- Do not use palivizumab for the treatment of respiratory syncytial virus (RSV) infection. Stop the treatment, even if it was given before the infection.** | Oui | |
| **115- Administer a combination of pyrimethamine-sulfadiazine-folinic acid during their first year of life to neonates in whom a diagnosis of congenital toxoplasmosis is confirmed or probable.** | Non | Nécessité d'informations spécifiques, pas de code ATC |
| **116- Do not use spiramycin in neonates. Stop treatment and screen for potential QT interval prolongation.** | Oui | |
| **117- Start antiviral treatment as soon as virologic testing is confirmed and within the first 30 days of life in symptomatic cytomegalovirus (CMV) infected newborns with central nervous system involvement or if life-threatening.** | Non | Nécessité d'informations spécifiques |
| **118- Stop antiviral treatment in neonates with asymptomatic cytomegalovirus infection** | Non | Nécessité d'informations spécifiques |
| **119- Start aciclovir IV in neonates with Herpes Simplex Virus (HSV) disease, regardless of maternal history or pending laboratory confirmation or exclusion of HSV.** | Non | Pas de cas |
| **120- Start a topical antiviral treatment in combination with aciclovir IV in neonates with Herpes Simplex Virus (HSV) disease with ocular involvement.** | Non | Pas de cas |
| **121- Start Varicella-Zoster Immune Globulin (VZIG) 125IU IM as soon as exposure is known and within a 72 hour period, independent of maternal history of varicella, in neonates born at <28 weeks of gestational age or who weighed <1000g at birth who have been significantly exposed to Varicella-Zoster Virus (VZV).** | Non | Pas de cas |
| **122- Start Varicella-Zoster Immune Globulin (VZIG) 125IU IM in neonates ≥28w GA or ≥1000g BW who have been significantly exposed postnatally to Varicella-Zoster Virus (VZV), only if born to mother who has no or unkown history of varicella.** | Non | Pas de cas |
| **123- Start Varicella-Zoster Immune Globulin (VZIG) 125IU IM as soon as possible, after birth or with onset of maternal illness, in term or late preterm neonates whose mother had varicella disease 5 days prior to or 2 days after delivery.** | Non | Pas de cas |
| **124- Start aciclovir IV in neonates who develop systemic symptoms or severe cutaneous Varicella-Zoster disease, or who are at high risk of infection.** | Non | Pas de cas |
| **125- Stop Varicella-Zoster immunoglobulin (VZIG) if neonatal chickenpox** | Non | Pas de cas |

| | | |
|---|---|---|
| **has developed.** | | |
| **126- Do not use prophylactic antibiotic treatment in neonates at high risk of chlamydial infection (born to mothers who have untreated chlamydia)** | Non | Pas de cas |
| **127- Start erythromycin orally for 14 days in neonates with chlamydial conjunctivitis or with suspected or confirmed chlamydial pneumonia.** | Non | Pas de cas |
| **128- Start azithromycin as second line treatment when erythromycin is not availaible in neonates with chlamydial conjunctivitis or with suspected or confirmed chlamydial pneumonia.** | Non | Pas de cas |
| **129- Stop topical antibiotics for the treatment of chlamydial conjunctivitis in neonates.** | Non | Pas de cas |
| **130- Administer 1 dose of ceftriaxone IV or IM in all neonates born to mothers who have untreated gonorrhea.** | Non | Pas de cas |
| **131- Administer 1 dose of ceftriaxone IV or IM in neonates with suspected or confirmed gonococcal ophtalmia neonatorum or other localized gonococcal infection.** | Non | Pas de cas |
| **132- Stop topical antibiotics in neonates with suspected or confirmed gonococcal ophtalmia neonatorum.** | Non | Pas de cas |
| **133- Start ceftriaxone IV or IM in neonates with disseminated gonococcal infection.** | Non | Pas de cas |
| **134- Start *vancomycin IV* until bacteremia is excluded for localized Methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA) disease in preterm or very low-birthweight neonates or in more-extensive forms of the disease involving multiple sites in full-term neonates.** | Non | 1 cas seulement |
| **135- Administer benzylpenicillin G IV, OR procaine penicillin to neonates with confirmed or presumed congenital syphilis, or born to syphilis infected mothers who have not been treated with penicillin at least four weeks prior delivery,** | Non | 1 cas seulement + Nécessité d'informations spécifiques |
| **136- Administer 1 dose of benzathine penicillin G IM in neonates with normal examination, born to syphilis infected mothers who have been adequately treated during pregnancy more than 4 weeks prior to delivery.** | Non | 1 cas seulement + Nécessité d'informations spécifiques |
| **137-Reassess the use of macrolides or other antibiotics for the treatment of Ureaplasma urealyticum in neonates.** | Non | Commence par "Reassess" |
| **138- Start empiric antibiotics after urine samples and cultures are collected in neonates with fever when urinary tract infection is suspected.** | Oui | |
| **140- Consider antibiotic prophylaxis after a urinary tract infection (UTI) only in neonates with grade IV-V vesico-ureteric reflux.** | Non | Nécessité d'information spécifique |
| **141- Start azithromycin oral daily for 5 days in neonates with suspected or confirmed pertussis infection, or in those in close contact with confirmed and contagious cases of pertussis.** | Non | Pas de cas |
| **142- Start isoniazid prophylaxis orally in neonates born to mothers with tuberculosis (TB), or those in close contact with people with smear-positive pulmonary or laryngeal TB who have not had at least 2 weeks of anti-tuberculosis treatment.** | Non | Pas de cas |
| **143- Start anti-tuberculosis treatment in neonates with congenital tuberculosis or postnatal tuberculosis primary pulmonary disease.** | Non | Pas de cas |
| **144- Administer calcium, phosphate and vitamin D in preterm infants <32 weeks of gestational age or <1500g or infants at risk of metabolic bone disorders.** | Oui | |
| **145- Administer the maximal recommended doses of calcium, phosphate and vitamin D to prevent fractures in neonates with biochemical features of metabolic bone disease.** | Non | Nécessité d'informations spécifiques |
| **146- Stop steroids and furosemide as soon as possible in neonates at risk of metabolic bone disorder.** | Non | Nécessité d'informations spécifiques |
| **147- Start levothyroxine (L-T4) immediately in neonates with thyroid** | Non | Nécessité d'informations |

| | | |
|---|---|---|
| **function test (TFT) that results in either a free T4 (FT4) concentration below norms for age or a venous TSH concentration > 20 mIU/L.** | | spécifiques |
| **148-Decrease glucose intake if necessary and decrease or stop drugs that worsen hyperglycemia, in neonates with hyperglycemia.** | Non | Nécessité d'informations spécifiques |
| **149- Start insulin only in patients with persistent hyperglycemia when other methods of glucose control have failed.** | Non | Nécessité d'informations spécifiques |
| **150- Do not provide high glucose infusion rates to prevent hypoglycemia in neonates receiving parenteral nutrition.** | Non | Nécessité d'informations spécifiques |
| **151- Do not use early insulin therapy in neonates at risk of hyperglycemia.** | Oui | |
| **152- Start IV glucose infusion in asymptomatic neonates with serum glucose level of <2.6 mmol/L if increased enteral caloric intake is not effective.** | Non | Nécessité d'informations spécifiques |
| **153- Start IV glucose infusion immediately in symptomatic neonates with glucose levels <2.6 mmol/L** | Non | Nécessité d'informations spécifiques |
| **154- Check the possible milk transfer of drugs taken by mothers to breastfed neonates, and monitor for potential adverse drug effects.** | Non | Commence par « Check » + Nécessité d'informations spécifiques |
| **155- Check changes in drug effect when initiating strong inhibitors or inducers of the cytochrome P450 and/or P-glycoprotein.** | Non | Commence par « Check » |
| **156- Do not use ceftriaxone in neonates who are being, or who have recently been given any IV fluids that contain calcium (such as TPN or Ringer Lactate)** | Oui | |
| **157- Do not use trimethoprime - sulfamethoxazole in neonates.** | Oui | |
| **158- Check excipients contained in prescribed drug formulations administered orally or parenterally since they can be harmful and responsible for adverse events in neonates, due to immature metabolism.** | Non | Commence par « Check » |

## Annexe 10 : Items suivis à 100% dans la pratique

Item 60

| | |
|---|---|
| Stop | **Do not use sildenafil as initial therapy for PPHN.**<br><br>Sildenafil is not recommended as initial therapy for PPHN when inhaled nitric oxyde is available. Sildenafil can be used as adjunctive therapy for infants with PPHN who are refractory to iNO or to attenuate rebound pulmonary hypertension after iNO withdrawal or to shorten the time to extubation (A).<br><br>**Grade of recommendations: FRN**<br><br>**Shah PS, Ohlsson A.** Sildenafil for pulmonary hypertension in neonates. *Cochrane database Syst Rev.* 2011;(8). doi:10.1002/14651858.CD005494.pub3.<br><br>**American Heart Association, American Thoracic Society, Abman SH, et al.** Pediatric pulmonary hypertension. *Circulation.* 2015;132:2037-2099. doi:10.1161/CIR.0000000000000329. |
| All | Pneumology/PPHN |

Figure 1 : Structure de l'item 60

Analyse effectuée : Ne pas utiliser le sildénafil en première intention pour le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire persistante du nouveau-né (HTAP).

Code CIM-10 : P29.3 Persistance de la circulation fœtale
Code ATC : G04BE03 Sildénafil

Une première requête dans la *base Access* était effectuée afin de connaitre le nombre de nouveau-nés ayant eu la maladie puis une deuxième requête afin de savoir parmi cette population ceux qui étaient sous sildénafil.

Nombre de nouveau-nés avec la maladie (P29.3) : 17
Nombre de nouveau-nés avec la maladie et utilisant le sildénafil : 2

Enfin, en utilisant les EDS de cette dernière sélection, une recherche était conduite dans la *base Filemaker* afin de voir si la date du diagnostic ainsi que la date de début et de fin du traitement au sildénafil coïncidaient et si les patients avaient déjà eu un traitement avec le NO. Ce dernier étant le médicament utilisé en premier intention :

- Dans 1 cas le NO a été donné avant le sildénafil
- Dans le deuxième cas le sildénafil a été donnée 1 mois avant la date du diagnostic → donc ne peut pas être indiqué pour traiter la maladie dans ce cas. Et le NO a été donné après 15 jours de la date du diagnostic.

**Le sildénafil n'a jamais été donné en première intention pour le traitement de l'HTAP persistante du nouveau-né → Respect de l'item : 2/2 (100%)**

**Avis des experts :**

- Qu'est-ce que vous pensez du résultat ? Est-ce que cela vous étonne ?

Résultat cohérent (4 avis)

- Est-ce qu'il y'a une autre indication pour le sildénafil ?

Non (3 avis)

Item 68

| | |
|---|---|
| | **Start fat-soluble vitamins (ADEK) in neonates with cholestasis.** |
| | Prescribe fat-soluble vitamins during cholestasis and for 3 months following resolution of jaundice; doses will require daily monitoring. Follow your institution guidelines for dosage.<br>- Vitamin A: monitor serum vitamin A<br>- Vitamin D: Monitor bone biochemistry<br>- Vitamin E: monitor serum vitamin E<br>- Vitamin K: monitor PT and APTT |
| **Start** | **Grade of recommendations: D**<br><br>**The Bedside Clinical Guidelines Partnership, Staffordshire Shropshire & Black Country Newborn and Maternity Network, Southern West Midlands Maternity and Newborn Network.** Neonatal Guidelines 2015-17. *NHS network*. https://www.networks.nhs.uk/nhs-networks/staffordshire-shropshire-and-black-country-newborn/neonatal-guidelines. Published 2015. Accessed January 1, 2016.<br><br>**Dani C, Pratesi S, Raimondi F, Romagnoli C.** Italian guidelines for the management and treatment of neonatal cholestasis. *Ital J Pediatr.* 2015;41(69):1-12. doi:10.1186/s13052-015-0178-7. |
| All | Gastroenterology/Direct hyperbilirubinemia |

Figure 2 : Structure de l'item 68

Analyse effectuée : Parmi les nouveau-nés avec une cholestase combien ont eu des vitamines liposolubles ADEK (ou une APT à la carte qui contient aussi des ADEK).

Pour cet item, la recherche était directement effectuée dans la *base Filemaker* car il n'y avait pas de code CIM-10 correspondant à la cholestase dans le dictionnaire.

Nombre de nouveau-nés avec une cholestase : 5

Enfin, en utilisant les EDS de cette dernière sélection, une recherche a été conduite effectuée dans la *base médicament* pour savoir si ces patients avaient reçu des ADEK et dans la base perfusion pour les APT.

Parmi ces 5 patients, 2 ont eu des ADEK et 3 ont eu des APT à la carte (qui contiennent également des ADEK)

**Tous les patients avec une cholestase ont reçu des vitamines liposolubles ADEK → Respect de l'item : 5/5 (100%)**

**Avis des experts :**

- Est-ce que le nombre de nouveau-nés ayant la maladie vous parait juste ?

Possible (1 avis)
Oui : concerne les extrêmes prématurés avec une APT prolongée (1 avis)

- Qu'est-ce que vous pensez du résultat ? Est-ce que cela vous étonne ?

Résultat cohérent (4 avis)

Item 77

| | |
|---|---|
| | **Start broad spectrum antibiotic promptly after blood cultures have been drawn in neonates with any stage of NEC.** |
| | After blood cultures have been drawn, prompt initiation of treatment with IV gentamicin and amoxicillin. If evolving to Bell's stage II-IV NEC, antibiotic treatment should be continued for 7 to 14 days. Follow your institution guideline for dosage. |
| **Start** | **Grade of recommendations: B / D**<br><br>**Sharma R, Hudak M.** A clinical perspective of necrotizing enterocolitis: past, present, and future. *Clin Perinatol.* 2013;40(1):27-51. doi:10.1016/j.clp.2012.12.012.<br>**Schanler R, Abrams SA, Kim MS.** Management of necrotizing enterocolitis in newborns. *UpToDate.com.* http://www.uptodate.com/contents/management-of-necrotizing-enterocolitis-in-newborns. Published 2015. Accessed April 25, 2016.<br>**Lin PW, Stoll BJ.** Necrotising enterocolitis. *Lancet.* 2006;368:1271-1283. doi:10.1016/S0140-6736(06)69525-1. |
| All | Gastroenterology/Necrotizing enterocolitis (NEC) |

Figure 3 : Structure de l'item 77

Analyse effectuée : Parmi les nouveau-nés qui ont eu une NEC combien sont sous antibiotiques.

Code CIM-10 : P77 Entérocolite nécrosante du fœtus et du nouveau-né

Tout d'abord, grâce à la *base Access*, une requête était effectuée sélectionnant les nouveau-nés avec une NEC puis grâce à la *base Filemaker* une recherche était conduite pour connaitre la date du diagnostic afin de savoir si un antibiotique a été prescrit à la même date.

Nombre de nouveau-nés avec une NEC : 10 patients

- Dans 3 cas, les patients n'existaient pas dans la *base Filemaker* (mais grâce à la *base Access* il a été mis en évidence que ces patients ont eu des antibiotiques (amoxicilline ou gentamicine), cependant les dates de diagnostics et de traitements restent inconnues)

- Dans 7 cas, un antibiotique a été prescrit à la même date du diagnostic (1 cas avec méropénème, 5 cas avec gentamicine et 1 cas avec vancomycine)

**Tous les nouveau-nés avec une NEC ont donc eu des antibiotiques → Respect de l'item : 10/10 (100%)**

**Avis des experts :**

- Est-ce que le nombre de nouveau-nés ayant la maladie vous parait juste ?

Probablement 50% de fausse NEC car que 5 cholestases ou plutôt APT prolongée sans cholestase (1 avis).

- Qu'est-ce que vous pensez du résultat ? Est-ce que cela vous étonne ?

Résultat cohérent (4 avis)

Item 80

| | |
|---|---|
| Stop | **Do not use metoclopramide, domperidone or erythromycin to treat gastroesophageal reflux or gastroesophageal reflux disease.**<br><br>Pro-kinetics such as metoclopramide and domperidone are not recommended for the treatment of GER due to lack of evidence and concerns regarding adverse effects. Erythromycin has limited benefit, may facilitate bacterial resistance and should not be routinely prescribed.<br><br>**Grade of recommendations:**<br><br>**Chakraborty M, Damodaran K, Barr S.** Guidelines for the management of gastro-oesophageal reflux disease ( GORD ) in neonates. *UHW Cardiff NICU*. http://www.cardiffnicu.com/Portal/Nutrition/GORD.pdf. Published 2013. Accessed June 24, 2016.<br><br>**National Institute For Health and Care Excellence.** Managing gastro-oesophageal reflux and reflux disease in infants. *NICE Pathways*. https://pathways.nice.org.uk/pathways/dyspepsia-and-gastro-oesophageal-reflux-disease. Published 2016. Accessed June 24, 2016.<br><br>**The Bedside Clinical Guidelines Partnership, Staffordshire Shropshire & Black Country Newborn and Maternity Network, Southern West Midlands Maternity and Newborn Network.** Neonatal Guidelines 2015-17. *NHS network*. https://www.networks.nhs.uk/nhs-networks/staffordshire-shropshire-and-black-country-newborn/neonatal-guidelines. Published 2015. Accessed January 1, 2016. |
| All | Gastroenterology/Gastroesophargeal reflux<br>Metoclopramide, domperidone, erythromycin |

Figure 4 : Structure de l'item 80

Analyse effectuée : Ne pas utiliser de métoclopramide, dompéridone ou erythromycine chez les nouveau-nés avec un reflux gastro-œsophagien.

Code CIM-10 : K21 Reflux gastro-œsophagien

Une requête a été effectuée dans la *base Access* sélectionnant les nouveau-nés avec la maladie : 8 patients.
Ensuite, grâce à la *base Filemaker*, les patients avec la maladie et ayant eu l'un de ces médicaments ont été mis en évidence : 1 patient avec erythromycine et métoclopramide, mais prescription éloignée de la date du diagnostic.

**Chez aucun nouveau-né le métoclopramide, la dompéridone ou l'erythromycine ont été prescrits pour le traitement du reflux gastro-œsophagien → Respect de l'item : 8/8 (100%).**

**Avis des experts :**

- Est-ce que le nombre de nouveau-nés ayant la maladie vous parait juste ?

Diagnostic difficile (2 avis)
Sur diagnostic (1 avis)

- Qu'est-ce que vous pensez du résultat ? Est-ce que cela vous étonne ?

Résultat cohérent (2 avis)
Arrive quand-même parfois (1 avis)
Variabilité des pratiques (1 avis)

Item 99

| | |
|---|---|
| | **Do not use corticosteroids for the treatment of neonates with suspected or confirmed bacterial meningitis. Reassess the corticosteroid indication.** |
| **Stop** | At present, there is insufficient data to make a recommendation on the use of adjunctive corticosteroids in neonates with bacterial meningitis. Very low-quality data from two randomised controlled trials suggest that some reduction in death and hearing loss may result from use of adjunctive steroids alongside standard antibiotic therapy for treatment of patients with neonatal meningitis. Benefits are not yet seen with regards to a reduction in neurological consequences. |
| | **Grade of recommendations: FRN** |
| | **Ogunlesi TA, Odigwe CC, Oladapo OT.** Adjuvant corticosteroids for reducing death in neonatal bacterial meningitis. *Cochrane database Syst Rev.* 2015;11(11):CD010435. doi:10.1002/14651858.CD010435.pub2. |
| | **National Collaborating Centre for Women's and Children's Health.** Bacterial meningitis and meningococcal septicaemia. *NICE Clin Guidel* 102. 2010;(September):271. doi:10.1136/bmj.c3209. |
| | **Tunkel AR, Hartman BJ, Kaplan SL, et al.** Practice guidelines for the management of bacterial meningitis. *ClinInfectDis.* 2004;39(9):1267-1284. doi:10.1086/425368. |
| All | Infectiology/Meningitis<br>Corticosteroids |

Figure 5 : Structure de l'item 99

Analyse effectuée : Ne pas utiliser de corticostéroïdes chez les nouveau-nés avec une méningite ou une suspicion de méningite.

Pour cet item, la recherche a été directement effectuée dans la *base Filemaker*.

Nombre de patients avec une méningite ou une suspicion de méningite : 2

- 1 cas de suspicion de méningite : la dexaméthasone a été arrêtée 1 jour avant la date du diagnostic.
- 1 cas de méningite à E. coli : Pas de dexaméthasone prescrite pour ce patient

**La dexaméthasone n'a été prescrite chez aucun nouveau-né avec une méningite ou une suspicion de méningite → Respect de l'item : 2/2 (100%)**

**Avis des experts :**

- Est-ce que le nombre de nouveau-nés ayant la maladie vous parait juste ?

Pas étonnant (3 avis)

- Qu'est-ce que vous pensez du résultat ? Est-ce que cela vous étonne ?

Résultat cohérent (4 avis)

Item 114

| | |
|---|---|
| Stop | **Do not use palivizumab for the treatment of respiratory syncytial virus (RSV) infection. Stop the treatment, even if it was given before the infection.** |
| | **Grade of recommendations: D** |
| | **Aebi C, Barazzone C, Hammer J, Kind C, Nadal D, Pfister RE.** Consensus concernant la prévention des infections par le virus respiratoire syncitial (VRS) avec l 'anticorps humanisé nonoclonal palivizumab (Synagis). *Paediatrica.* 2004;15(6):17-19. |
| | **American Academy of Pediatrics.** Updated guidance for palivizumab prophylaxis among infants and young children at increased risk of hospitalization for respiratory syncytial virus infection. *Pediatrics.* 2014;134(2):415-420. doi:10.1542/peds.2014-1665. |
| | **Robinson JL, Le Saux N, Canadian Paediatric Society.** Preventing hospitalizations for respiratory syncytial virus infection. *Paediatr Child Health.* 2015;20(6):321-333. |
| All | Infectiology/RSV |
| | Palivizumab |

Figure 6 : Structure de l'item 114

Analyse effectuée : Ne pas utiliser le palivizumab pour le traitement de l'infection par le virus respiratoire syncytial (VRS).

Code CIM-10 : B97.4 Virus respiratoire syncytial, cause de maladies classées dans d'autres chapitres
Code ATC : J06BB16 Palivizumab

Grâce à la *base Access*, une première requête a été effectuée sélectionnant les nouveau-nés ayant eu la maladie : 4 patients
Une deuxième requête a été effectuée afin de savoir parmi ces nouveau-nés combien avaient utilisés le palivizumab : 0 patient

**Aucun patient avec un VRS n'a reçu de palivizumab. Respect de l'item : 4/4 (100%)**

**Avis des experts :**

- Est-ce que le nombre de nouveau-nés ayant la maladie vous parait juste ?

Pas étonnant (2 avis)
Cette maladie concerne plutôt les USI (unité de soins intensifs) (1 avis)

- Qu'est-ce que vous pensez du résultat ? Est-ce que cela vous étonne ?

Résultat cohérent (4 avis)

Item 138

| | |
|---|---|
| Start | **Start empiric antibiotics after urine samples and cultures are collected in neonates with fever when urinary tract infection is suspected.**<br><br>Follow your institution guidelines for dosage and choice of antibiotic agents.<br><br>**Grade of recommendations: D**<br><br>**Bradley JS, Nelson JD.** Nelson's Pediatric Antimicrobial Therapy. 19th Editi. *(American Academy of Pediatrics, ed.)*. San Diego: American Academy of Pediatrics; 2012.<br><br>**O'Donovan DJ.** Urinary tract infections in neonates. *UpToDate.com*. http://www.uptodate.com/contents/urinary-tract-infections-in-neonates#H776291741. Published 2015. Accessed June 30, 2016.<br><br>**European Association of Urology, Stein R, Dogan HS, et al.** Urinary tract infections in children: EAU/ESPU guidelines. *Eur Urol*. 2015;67:546-558. doi:10.1016/j.eururo.2014.11.007. |
| All | Infectiology/UTI |

Figure 7 : Structure de l'item 138

Analyse effectuée : Parmi les nouveau-nés avec une infection urinaire combien ont eu des antibiotiques.

Code CIM-10 : P39.3 Infection néonatale des voies urinaires

Tout d'abord, grâce à la *base Access* une requête a été effectuée afin de connaitre les nouveau-nés ayant eu une infection urinaire : 2 patients
Puis, une recherche au cas par cas a été effectuée à partir de la *base Filemaker* afin de connaitre l'antibiotique utilisé, la date de diagnostic et la date de début et de fin de traitement :

- Dans 1 cas céfuroxime
- Dans l'autre cas gentamycine et vancomycine

**Aucun nouveau-né avec une infection urinaire n'a reçu d'antibiotiques. Respect de l'item : 2/2 (100%)**

**Avis des experts :**

- Est-ce que le nombre de nouveau-nés ayant la maladie vous parait juste ?

Pas étonnant (3 avis)
Pas beaucoup, peut-être dû à un défaut de codage sous « late onset sepsis » (1 avis)

- Qu'est-ce que vous pensez du résultat ? Est-ce que cela vous étonne ?

Résultat cohérent (4 avis)

## Annexe 11 : Items suivis à plus de 75%

Item 50

| | |
|---|---|
| | **Do not use dexamethasone in the prevention or the treatment of bronchopulmonary dysplasia.** |
| **Stop** | Administering high-dose dexamethasone to prevent or treat chronic lung disease (CLD) is not recommended. The routine use of low-dose dexamethasone for all infants who require assisted ventilation after seven days of age to prevent or treat CLD is not recommended. |
| | **Grade of recommendations: A**<br><br>**Jefferies AL.** Postnatal corticosteroids to treat or prevent chronic lung disease in preterm infants. *Paediatr Child Heal.* 2012;17(10):573-574. |
| <37w GA | Pneumology/BPD AND Pneumology/Prevention of BPD OR Prevention/Prevention of BPD<br>Dexamethasone |

Figure 1 : Structure de l'item 50

Code CIM-10 : P27.1 Dysplasie Broncho-pulmonaire (DBP) survenant pendant la période périnatale
Code ATC : H02AB02 ou S01BA01 Dexaméthasone

D'après l'item, ne sélectionner que les enfants prématurés <37 semaines = 259 jours AG

- Prévention de la DBP :

Analyse effectuée : Ne pas utiliser la dexaméthasone chez les prématurés sans DBP.

Grâce à la *base Access*, une requête a été effectuée sélectionnant les prématurés sans DBP : 461 patients
Une deuxième requête a été effectuée afin de savoir parmi ces nouveau-nés combien avaient de la dexaméthasone : 5 patients

Non-respect de l'item : Nombre de prématurés sans DBP et utilisant la Dexaméthasone : 5/461 (0.9%).

**Seuls 5 patients avaient de la dexaméthasone sans avoir de BPD → Respect de l'item : 99.1%**

Sur les 5 patients, 2 avaient une DBP documentée dans la base Filemaker.

- Traitement de la DBP :

Analyse effectuée : Ne pas utiliser la dexaméthasone chez les prématurés avec une DBP

Grâce à la *base Access*, une première requête a été effectuée sélectionnant les prématurés ayant eu une DBP : 47 patients
Une deuxième requête a été effectuée afin de savoir parmi ces nouveau-nés combien avaient de la dexaméthasone : 4 patients
Ensuite, grâce à la base Filemaker, la date du diagnostic et la date de début et de fin de traitement ont été relevés afin de connaitre la correspondance entre celles-ci.

- Dans 2 cas, la dexaméthasone a été utilisée pour un problème d'endocrinologie
- Dans 1 cas, pas de dexaméthasone prescrite dans la *Base Filemaker*
- Dans 1 cas, la dexaméthasone a été donnée environ 1 mois après la date du diagnostic

**La dexaméthasone n'a été prescrite chez aucun patient pour le traitement de la DBP. Respect de l'item : 4/4 (100%)**

**Avis des experts :**

- Prévention de la DBP :

- Qu'est-ce que vous pensez du résultat ? Est-ce que cela vous étonne ?

Étonnant (4 avis), la dexaméthasone est utilisée en « rescue » quand l'enfant se péjore du point de vue respiratoire. Utilisé pour éviter une réintubation ou pour extuber (3 avis).

- Traitement de la DBP :

- Est-ce que le nombre de nouveau-nés ayant la maladie vous parait juste ?

Sous diagnostics : les cas légers ne sont pas pris en compte (1 avis)
Assez élevé mais cohérent avec les chiffres des grands prématurés (1 avis)

- Qu'est-ce que vous pensez du résultat ? Est-ce que cela vous étonne ?

Résultat cohérent (4 avis)

Item 157

| | |
|---|---|
| | **Do not use trimethoprime - sulfamethoxazole in neonates.** |
| | Trimethoprime-sulfamethoxazole is contra-indicated in neonates. Sulphonamides can induce kernicterus in the neonate by displacing bilirubin from plasmatic proteins. |
| **Stop** | **Grade of recommendations: D** |
| | **Committee on Infectious Diseases, American Academy of Pediatrics.** Redbook: Report of the Committee on Infectious Diseases. 29th Editi. *(American Academy of Pediatrics, ed.)*. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2012. |
| | **Choonara I, Sammons H.** Paediatric clinical pharmacology in the UK. *Arch Dis Child*. 2014;99(12):1143-1146. doi:10.1136/archdischild-2014-306853. |
| All | Pharmacology/Various |
| | Trimethoprime - sulfamethoxazole, Co-trimoxazole |

Figure 2 : Structure de l'item 157

Analyse effectuée : Ne pas utiliser le triméthoprime-sulfaméthoxazole chez le nouveau-né.

Code ATC : J01EE01 Sulfaméthoxazole avec triméthoprime

L'item sélectionne l'ensemble des nouveau-nés : 887 patients

Grace à la *base Access*, une requête a été effectuée sélectionnant tous les nouveau-nés qui avaient eu du sulfaméthoxazole avec triméthoprime : 4 patients → Non-respect de l'item 4/887 = 0,5%

**Seuls 4 patients avaient du sulfaméthoxazole avec triméthoprime → Respect de l'item : 883/887 (99.5%)**

Grâce au code CHOP (Z50.53 Transplantation hépatique, greffe de foie partagé [split liver]) pour les interventions, il a été mis en évidence que 2 patients sur les 4 ont eu une greffe hépatique (Z50). Ce qui explique peut-être l'utilisation du Trimethoprime/Sulfamethoxazole dans ce contexte.

**Avis des experts :**

- Qu'est-ce que vous pensez du résultat ? Est-ce que cela vous étonne ?

Cohérent (4 avis)

- Qu'est-ce qui explique le non suivi de l'item à votre avis ?

Médicament donnée dans des situations particulières (3 avis)
Déficit immunitaire : pneumocystose (2 avis)
Prévention des insuffisances rénales → ancien protocole (1 avis)
Cas d'hépatologie (1 avis)

Item 151

| | |
|---|---|
| Stop | **Do not use early insulin therapy in neonates at risk of hyperglycemia.**<br><br>The use of early insulin therapy to prevent hyperglycemia is not recommended. There has been substantial research regarding the use of early, continuous insulin infusion to prevent hyperglycemia in the neonate. While a number of small studies suggest a benefit, other larger studies have raised significant concerns regarding this practice. Specifically, a large RCT was terminated early due to increased incidence of hypoglycemia and mortality in the early continuous insulin infusion group. A recent Cochrane review also determined that there is insufficient evidence to recommend early, continuous insulin infusion.<br><br>**Grade of recommendations: A**<br><br>**Fallon EM, Nehra D, Potemkin AK, et al.** A.S.P.E.N. Clinical Guidelines: Hyperglycemia and Hypoglycemia in the Neonate Receiving Parenteral Nutrition. *J Parenter Enter Nutr.* 2012;36(1):81-95. doi:10.1177/0148607111418980. |
| All | Prevention/Prevention of hyperglycemia OR Endocrinology/Hyperglycemia OR Prevention/Prevention of hypoglycemia OR Endocrinology/Hypoglycemia<br>Insulin |

Figure 3 : Structure de l'item 151

Analyse effectuée : Ne pas utiliser d'insuline chez les nouveau-nés qui n'ont pas d'hyperglycémie.

Code CIM-10 : R73.9 Hyperglycémie, sans précision
Code ATC : A10AB05 Insuline

Grâce à la *base Access*, une première requête a été effectuée sélectionnant les nouveau-nés sans hyperglycémie : 883 patients
Une deuxième requête a été effectuée afin de voir parmi cette population combien avaient de l'insuline : 13 → Non-respect de l'item : 13/883 = 1%

**13 patients avaient de l'insuline sans avoir d'hyperglycémie → Respect de l'item : 870/883 (99%)**

La *base Filemaker* a été utilisée afin de savoir s'il y'avait une autre indication probable pour l'insuline en fonction de la date du traitement :

- 3 patients n'existaient pas dans la *base Filemaker*
- 6 patients avaient le diagnostic d'hyperglycémie dans la *base Filemaker*
- 2 n'avaient pas d'insuline prescrite
- 2 n'avaient pas d'autres diagnostics probables

**Avis des experts :**

- Qu'est-ce que vous pensez du résultat ? Est-ce que cela vous étonne ?

Résultat étonnant (4 avis), l'insuline n'est donnée qu'en cas d'hyperglycémie, il n'y a pas d'autres indications (1 avis).

- Qu'est-ce qui explique le non suivi de l'item à votre avis ?

Sous diagnostic (4 avis)
Pas de raison, défaut de base de données (1 avis)

Item 52

| | |
|---|---|
| | **Do not use thiazid diuretics for prevention of BPD in preterm neonates. Use them judiciously for treatment of BPD in preterm neonates.** |
| **Stop** | No clear evidence is present for use of thiazide diuretics for the prevention or management of BPD. In patient with BPD, thiazide and spironolactone were shown to decreased oxygen requirement and improved lung function in the treatment group compared to placebo but failed to show any improvement in the survival rate, duration of oxygen requirement, or length of hospital stay. |
| | **Grade of recommendations: D**<br><br>**Tropea K, Christou H.** Current pharmacologic approaches for prevention and treatment of bronchopulmonary dysplasia. *Int J Pediatr.* 2012;2012:598606. doi:10.1155/2012/598606. |
| <37w GA | Pneumology/BPD AND Pneumology/Prevention of BPD OR Prevention/Prevention of BPD<br>Hydrochlorthiazid, chlorthalidone, spironolactone |

Figure 4 : Structure de l'item 52

Code CIM-10 : P27.1 Dysplasie Broncho-pulmonaire survenant pendant la période périnatale
Code ATC : C03AA03 Hydrochlorothiazide

D'après l'item, ne sélectionner que les enfants prématurés <37 semaines = 259 jours AG

- Prévention de la DBP :

Analyse effectuée : Ne pas utiliser les diurétiques thiazidiques chez les prématurés sans DBP.

Grâce à la *base Access*, une requête a été effectuée sélectionnant les prématurés sans DBP : 461 patients
Une deuxième requête a été effectuée afin de savoir parmi ces prématurés combien recevaient des diurétiques thiazidiques : 4 patients → Non-respect de l'item : 4/461 = 1%

**4 patients avaient des diurétiques thiazidiques sans avoir de DBP → Respect de l'item : 456/461 (99%)**

La *base Filemaker* a été utilisée afin de savoir s'il y'avait une autre indication probable pour les diurétiques thiazidiques en fonction de la date du traitement chez ces 4 patients :

- Dans 3 cas, DBP documentée dans la *base Filemaker* mais les dates de traitement ne correspondaient pas.

- Traitement de la DBP :

Analyse effectuée : Parmi les prématurés avec une DBP, combien ont eu des diurétiques thiazidiques.

Grâce à la *base Access*, une requête a été effectuée sélectionnant les prématurés ayant eu une DBP : 47 patients.
Une deuxième requête a été effectuée afin de sélectionner parmi ces prématurés ceux qui avaient eu des diurétiques thiazidiques : 21 patients. Il n'est pas possible de savoir si cela était judicieux chez ces 21 patients.

**Sur les 47 patients avec une DBP, 21 avaient eu un diurétique thiazidique → Respect de l'item : 21/47 (45%)**

**Avis des experts :**

Prévention de la DBP :

- Qu'est-ce que vous pensez du résultat ? Est-ce que cela vous étonne ?

Résultat étonnant (3 avis)
DBP pas documentée (1 avis)
Autre indication (1 avis)

- Est-ce qu'il y'a une autre indication pour ce médicament ?

Cardiaque (1 avis)
Syndrome œdémateux (1 avis)
Poids excessif (1 avis)

Traitement de la DBP :

- Qu'est-ce que vous pensez du résultat ? Est-ce que cela vous étonne ?

Résultat cohérent (4)
Les 21 cas traités : probablement cas modérés à sévères nécessitant le traitement (1 avis)

Item 24

| | |
|---|---|
| Stop | **Do not use paracetamol as first-line treatment for patent ductus arteriosus (PDA) closure. Consider a switch to ibuprofen.** |
| | Paracetamol appears to be a promising new alternative to indomethacin and ibuprofen for the closure of a PDA with potentially fewer adverse effects. Additional studies testing this intervention with long-term follow-up are needed before paracetamol can be recommended as standard treatment for a PDA in preterm infants. |
| | **Grade of recommendations: FRN**<br><br>**Ohlsson A, Shah PS.** Paracetamol (acetaminophen) for prevention or treatment of pain in newborns. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;(6). doi:10.1002/14651858.CD011219.pub2. |
| <34w GA or <2500g | Cardiology/PDA<br><br>Paracetamol |

Figure 5 : Structure de l'item 24

Code CIM-10 : Q25.0 Perméabilité du canal artériel
Code ATC : N02BE01 Paracetamol

L'item sélectionne les nouveau-nés avec un AG < 34 semaines = 238 jours ou un poids < 2500g

Analyse effectuée : Parmi les nouveau-nés avec un AG < 34 semaines ou un poids < 2500g et avec une perméabilité du canal artériel, combien ont eu comme traitement du paracétamol en première intention

Tout d'abord, grâce à la *base Access*, une première requête a été effectuée afin de sélectionner tous les nouveau-nés avec un AG < 238 jours ou un poids < 2500g et qui avaient une perméabilité du canal artériel : 37 patients
Puis, les patients qui avaient eu en plus du paracétamol ont été sélectionnés : 27 patients

Enfin, grâce à la *base Filemaker*, la date du diagnostic et la date de début et de fin du traitement de paracétamol + si le patient avait déjà eu un AINS (ibuprofène ou indométacine) et les dates de traitement ont été recherchées :

- 3 patients n'existaient pas
- 11 n'avaient pas de paracétamol prescrit
- 3 n'avaient pas de canal artériel
- 7 patients ont eu un AINS en première intention (5x indométacine et 2x ibuprofène)

Patients avec une perméabilité du canal artériel traitée par du paracétamol en première intention : 3
→ Non-respect de l'item 3/37 = 8%

**Respect de l'item : 34/37 (92 %)**

Parmi les 3 patients :

- 2 avec le code P52.0 Hémorragie intraventriculaire (non traumatique), degré 1, du fœtus et du nouveau-né dont 1 où la date du diagnostic coïncidait avec la date du diagnostic du canal artériel

- 1 avec le code P52.2 Hémorragie intraventriculaire (non traumatique), degré 3, du fœtus et du nouveau-né. Date du diagnostic 2 jours avant la date du diagnostic de canal artériel et traitement au paracétamol

**Avis des experts :**

- Est-ce que le nombre de nouveau-nés avec la maladie vous parait juste ?

Cohérent (2 avis)

- Qu'est-ce que vous pensez du résultat ? Est-ce que cela vous étonne ?

Cohérent (1 avis)

- Qu'est ce qui explique selon vous ce résultat ?

Contre-indication aux AINS (4 avis)
Canal peu symptomatique (1 avis)

Item 101

| | |
|---|---|
| Start | **Start empirical antibiotic treatment after blood cultures have been drawn in all newborn infants with suggestive signs of neonatal infection.**<br><br>Use amoxicillin and gentamicin at doses recommended by your institution. There is a need for therapeutic drug monitoring for aminoglycoside therapy (aiming for a residual gentamicine blood concentration of 0.5-2 mg/L before 3rd dose).<br><br>**Grade of recommendations: B**<br><br>**Stocker M, Berger C, McDougall J, Giannoni E, Swiss Society of Neonatology, Paediatric Infectious Disease Group of Switzerland.** Recommendations for term and late preterm infants at risk for perinatal bacterial infection. *Swiss Med Wkly*. 2013;143(September):1-5. doi:10.4414/smw.2013.13873.<br><br>**Barrington KJ, Canadian Paediatric Society, Fetus and Newborn Commitee.** Management of the infant at increased risk for sepsis. *Paediatr Child Health*. 2007;12(10):893-905. |
| All | Infectiology/Sepsis |

Figure 6 : Structure de l'item 101

Analyse effectuée : Parmi les nouveau-nés avec une suspicion d'infection combien ont reçu un antibiotique.

Code CIM-10 : P36. Sepsis bactérien du nouveau-né
Codes ATC : J01GB03 Gentamicine / J01CA04 Amoxicilline

Pour cet item, la recherche a été directement effectuée dans la *base Filemaker* car il n'existe pas de code CIM-10 parlant de « suspicion ». Ensuite, afin de connaitre si les nouveau-nés avaient reçu un traitement antibiotique, la *base Filemaker* et la *base médicament* ont été utilisées.
Nombre de nouveau-nés avec une suspicion d'infection : 129 patients dont 12 n'avaient pas reçu de traitements antibiotiques → Non-respect de l'item 9%

**Respect de l'item : Nouveau-nés avec une suspicion d'infection traitée avec un antibiotique : 117/129 (91%).**

**Avis des experts :**

- Qu'est-ce que vous pensez du résultat ? Est-ce que cela vous étonne ?

Cohérent (4 avis)

- Qu'est ce qui explique le non suivi de l'item à votre avis ?

Sur-diagnostic (4 avis)
Stratégie d'observation clinique (1 avis)

Item 31

| | |
|---|---|
| | **Check in all neonates that a complete Vitamin K prophylaxis has been given at birth.** |
| **Start** | Adequate prophylaxis depends on clinical context and gestational age:<br>healthy neonates >34 weeks of gestational age; >2000g birthweight:<br>4 hours after birth: 2 mg of oral phytomenadione<br>4 days after birth: 2 mg of oral phytomenadione<br>4 weeks after birth: 2 mg of oral phytomenadione<br>ill neonates / preterms with infusion / nil by mouth neonates:<br>4 hours after birth: 0.5 mg of IV/IM phytomenadione<br>4 weeks after birth: 2 mg of oral phytomenadione |
| | **Grade of recommendations: D**<br><br>**Schubiger G, Laubscher B, Bänziger O, Société Suisse de Néonatologie, Commission de nutrition de la Société suisse de pédiatrie, Société suisse de gynécologie et obstétrique.** Prophylaxie à la vitamine K chez le nouveau-né : nouvelles recommandations. *Swiss Soc Neonatol.* 2003. |
| All | Hematology/Coagulation disorders OR Prevention/Coagulation disorders |

Figure 7 : Structure de l'item 31

Code ATC : B02BA01 Vitamine K = Phytoménadione
L'item concerne l'ensemble des nouveau-nés analysés : 887

Grâce à la *base Access*, une requête a été effectuée sélectionnant tous les patients ayant reçu de la vitamine K : 606

**Patients ayant reçue de la vitamine K durant tout le séjour → Respect de l'item : 606/887 (68%)**

Analyse sur les nouveau-nés avec un séjour LOS > 4 jours :

La même analyse a été effectuée en sélectionnant les nouveau-nés avec un LOS > 4 jours
Nouveau-nés avec un LOS > 4j : 782 patients
Nouveau-nés avec un LOS > 4j et ayant eu de la vitamine K : 565 patients

**Patients avec un LOS > 4j et ayant eu de la vitamine K → Respect de l'item : 565/782 (72%)**

Analyse sur les nouveau-nés avec un séjour LOS > 28 jours :
La même analyse a été effectuée en sélectionnant les nouveau-nés avec un LOS > 28 jours
Nouveau-nés avec un LOS > 28j : 206 patients
Nouveau-nés avec un LOS > 28j et ayant eu de la vitamine K : 180 patients

**Patients avec un LOS > 28j et ayant eu de la vitamine K → Respect de l'item : 180/206 (87%)**

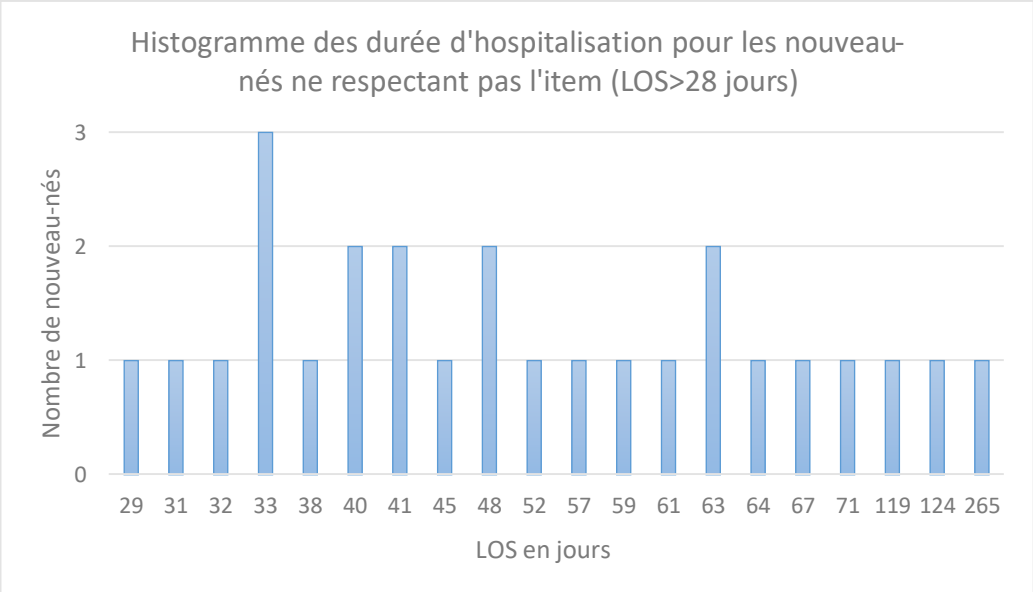



Figure 8 : Histogramme des durées d'hospitalisation pour les nouveau-nés ne respectant pas l'item (n=26)

**Avis des experts :**

- Qu'est-ce que vous pensez du résultat ? Est-ce que cela vous étonne ?

Étonnant (3 avis), Pas étonné (1 avis).

- Qu'est ce qui explique le non suivi de l'item à votre avis ?

Oubli, la dose de 28 jours peut facilement être oubliée (3 avis)
Mauvaise documentation (2 avis), dose ratée car sortie proche de 28 jours (1 avis), raison médicale (1 avis)
Confusion APT / Vitamine K (1 avis).

Item 43

| | |
|---|---|
| | **Start caffeine citrate in patients with apnea of prematurity (loading dose 20 mg/kg; maintenance dose 5mg/kg/day). Dose may be increased to 10 mg/kg/day if apnea persists.** |
| **Start** | Caffeine citrate is a safe and effective treatment of apnea of prematurity and improves neurodevelopmental outcomes at 2 years of age. When caffeine is not available, use theophylline treatment at a 5-6 mg/kg loading dose and 2-6 mg/kg/day maintenance dose, divided every 8-12h. 2mg of caffeine citrate contains 1 mg of caffeine. |
| | **Grade of recommendations: A**<br><br>**Eichenwald EC, American Academy of Pediatrics Committee on Fetus and Newborn.** Apnea of prematurity. *Pediatrics.* 2016;137(1):1-7.<br>**Henderson-Smart David J, Steer Peter A.** Caffeine versus theophylline for apnea in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;(1). doi:10.1002/14651858.CD000273.pub2. |
| <37w GA | Pneumology/Apnea |

Figure 9 : Structure de l'item 43

Analyse effectuée : Parmi les prématurés avec une apnée combien ont reçu de la caféine

Code CIM-10 : P28.4 Autres apnées du nouveau-né
Code ATC : N06BC01 Caféine citrate

L'item sélectionne les prématurés de < 37 semaines d'AG.

Grâce à la *base Access*, une première requête a été effectuée afin de sélectionner les prématurés avec une apnée : 157 patients
Ont été ajoutés à la première sélection ceux qui en plus recevaient de la caféine : 126 patients

**Patients avec une apnée et ayant eu de la caféine → Respect de l'item : 126/157 (80%)**

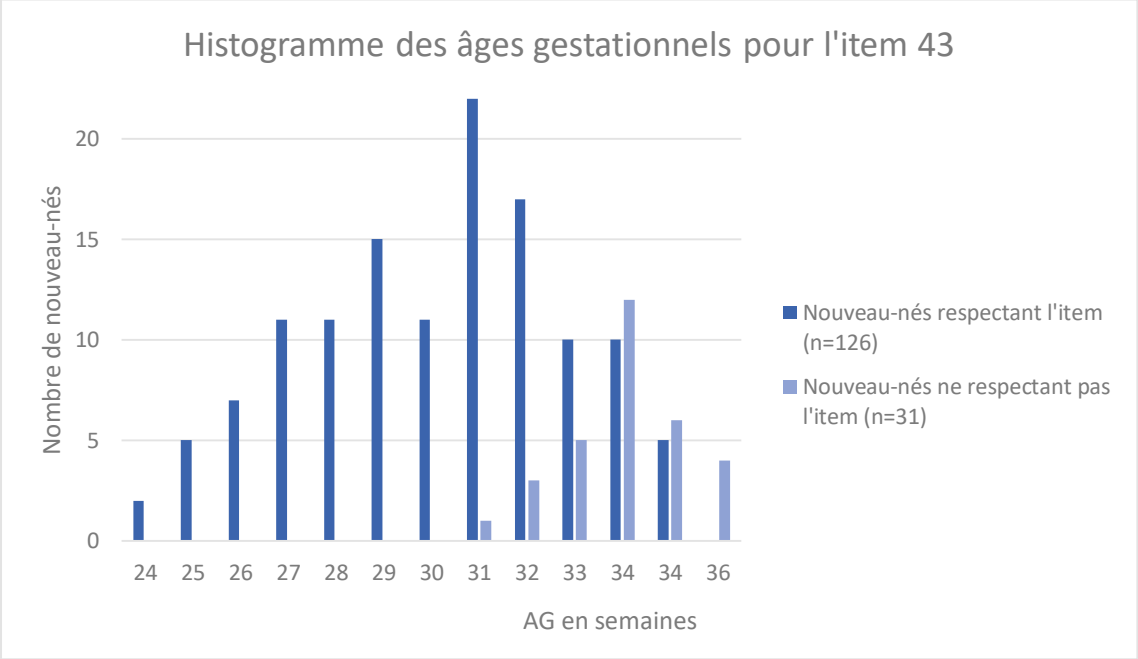



Figure 10 : Histogramme des âges gestationnels pour l'item 43

→ Une des hypothèses sur le non-respect de l'item pourrait être une prescription de doxapram.

Grâce à la *base Access*, les nouveau-nés ayant eu une apnée traitée par du doxapram ont été recherchés : 6 patients.
Ensuite, grâce à la *base Filemaker*, il a été mis en évidence si un traitement à la caféine avait été donné auparavant :

- 1 patient n'existait pas dans la *base Filemaker*
- 1 patient n'avait pas de doxapram prescrit dans la *base Filemaker*
- 4 patients avaient eu de la caféine en première intention

→ Une autre analyse a été effectuée afin de voir parmi les nouveau-nés avec un AG < 32 semaines et atteint d'apnée (95 patients) combien avaient eu de la caféine : 94

Respect de l'item chez les patients avec un AG < 32 semaines → 94/95(99%).

→ Groupe contrôle : Prématurés sans apnée (351 patients) mais sous caféine : 44 patients → 44/351 = 13% → Autres indications pour la caféine : faciliter l'extubation ou en prévention.

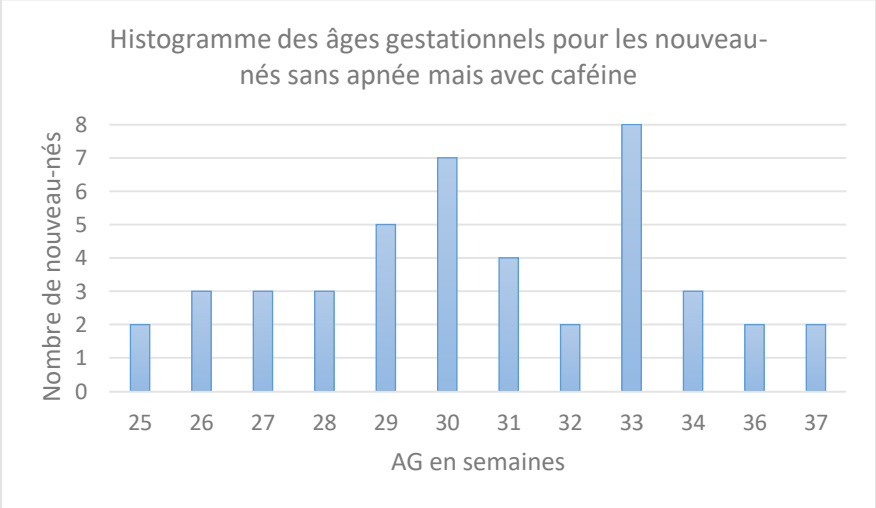



Figure 11 : Histogramme des âges gestationnels pour les nouveau-nés sans apnée mais avec caféine (n=44)

**Avis des experts :**

- Est-ce que le nombre de nouveau-nés ayant la maladie vous parait juste ?

Diagnostic sous déclarés, est omniprésent (1 avis)
Cohérent (1 avis)

- Qu'est-ce que vous pensez du résultat ? Est-ce que cela vous étonne ?

Résultat cohérent (4 avis)

- Pourquoi pas 100% de suivi ?

Apnée légère, tous les prématurés font de l'apnée donc cela dépend du type de l'apnée (4 avis)
Apnée obstructive qui ne répond pas à la caféine (2 avis)
Avis médical divergent (1 avis)
Souci analytique (1 avis)

- Qu'est-ce qui explique selon vous que 44 patients sont sous caféine alors qu'ils n'ont pas d'apnée ?

Pas étonnant suite aux études (2 avis)
Nouveau protocole chez les < 32 semaines (1 avis)
Sous-diagnostic (1 avis)
Caféine en prophylaxie pour les prématurés avec un faible AG pour éviter la maladie (1 avis)

Item 81

| | |
|---|---|
| | **Start phenobarbital as the first line agent in neonates with either EEG diagnosed or clinically apparent seizures when prolonged or frequent.** |
| **Start** | Phenobarbital should be used as the first line agent (at a loading dose of 20 mg/kg IV over 10-15 min and a maintenance dose of 2.5-5 mg/kg IV, IM or oral, once daily beginning 12-24h after loading dose) in neonates with either EEG diagnosed or clinically apparent seizures when prolonged (greater than 3 minutes), frequent (greater than 3 per hour). Phenobarbital is recommended as first-line treatment given its inclusion in the only RCT of first-line treatment of neonatal seizure, the fact that it is the most studied anti-epileptic medication in animals, and its historical precedence as the first-line antiepileptic drug for neonates. Use phenobarbital with caution since there is extremely limited evidence on its effect on long-term neonatal neurodevelopment. |
| | **Grade of recommendations: D**<br><br>**WHO Collaborating Center For Training and Research in Newborn Care.** Management of neonatal seizures. *Newbornwhocc.org*. http://www.newbornwhocc.org/2014_pdf/Neonatal seizures 2014.pdf. Published 2014. Accessed May 11, 2016.<br>**Slaughter LA, Patel AD, Slaughter J.** Pharmacological Treatment of Neonatal Seizures: A Systematic Review. *J Child Neurol*. 2013;28(3):351-364. doi:10.1177/0883073812470734. |
| All | Neurology/Seizures |

Figure 12 : structure de l'item 81

Analyse effectuée : Parmi les nouveau-nés souffrant de convulsions, combien ont reçu du phénobarbital.

Code CIM-10 : P90 Convulsions du nouveau-né
Code ATC : N03AA02 Phénobarbital

Grâce à la *base Access*, une première requête a été effectuée afin de sélectionner les nouveau-nés souffrant de convulsions : 10 patients
Ensuite, toujours avec *la base Access*, ont été ajoutés à la première sélection ceux qui recevaient en plus du phénobarbital : 8

**Patients souffrant de convulsions et ayant du phénobarbital → Respect de l'item : 8/10 (80%)**

**Avis des experts :**

- Est-ce que le nombre de nouveau-nés ayant la maladie vous parait juste ?

Cohérent (4 avis)

- Qu'est-ce que vous pensez du résultat ? Est-ce que cela vous étonne ?

Résultat cohérent (4 avis)

- Pourquoi pas 100% de suivi ?

Autres traitements ? levetiracetam (Keppra) (4 avis)
Convulsions trop courtes (3 avis)

→ Une recherche complémentaire a mis en évidence que sur les 2 patients ne respectant pas l'item, un avait reçu du Keppra (levetiracetam).

Item 106

| | |
|---|---|
| | **Give an initial dose of hepatitis-B vaccine within 12 hours of birth infants born to HBsAg-positive mothers, including infants weighing <2000g. Give Hepatitis-B immune globulins (HBIG) 200 IU concurrently but at a different anatomic site.** |
| | The later HBIG is administered after exposure, the less it is effective. The interval of effectiveness is unlikely to exceed 7 days. For infants who weigh less than 2000g at birth, the initial vaccine dose should not be counted in the required 3-dose schedule. Give low-birth-weight and premature babies full neonatal dose of hepatitis B vaccine. Monitor infants born <28 weeks of gestational age for 72h after HBIG. |
| **Start** | **Grade of recommendations: D**<br><br>**Groupe de travail "Prévention de la transmission mère-enfant de l'hépatite B"; Commission fédérale pour les vaccinations; Office de la santé publique., Anderau R, Bachmann G, et al.** Recommandations pour la prévention de la transmission mère-enfant de l ' hépatite B. *Paediatrica.* 2007;18(2):20-26.<br>**Committee on Infectious Diseases, American Academy of Pediatrics.** Redbook: Report of the Committee on Infectious Diseases. 29th Editi. *(American Academy of Pediatrics, ed.)*. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2012.<br>**Brook G, Soriano V, Bergin C.** European guideline for the management of hepatitis B and C virus infections, 2010. *Int J STD AIDS.* 2010;21:669-678. doi:10.1258/ijsa.2010.010234.<br>**Frieden TR, Jaffe HW, Cono J, Richards CL, Iademarco MF.** Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2015. *MMWR Recomm Reports.* 2015;64(RR-3):1-140. doi:10.1097/00008480-200308000-00006. |
| All | Infectiology/Hepatitis |

Figure 13 : Structure de l'item 106

Analyse effectuée : Parmi les nouveau-nés en contact avec et exposés à l'hépatite virale, combien ont eu un vaccin à l'hépatite B et des immunoglobulines anti-hépatite B.

Code CIM-10 : Z20.5 Sujets en contact avec et exposés à l'hépatite virale
Code ATC : J06BB04 Immunoglobulines anti-hépatite B / J07BC01 Hépatite B, antigène purifié

Grâce à la *base Filemaker*, une première requête a été effectuée sélectionnant les nouveau-nés avec le code CIM-10 Z20.5 : 5 patients
Puis, toujours avec la *base Filemaker*, une deuxième requête incluant en plus les nouveau-nés ayant eu un vaccin hépatite B et des immunoglobulines anti-hépatite B (les informations ont été complétées grâce à la *base Filemaker*) : 4 patients. Le patient restant n'a reçu que des immunoglobulines anti-hépatite B)

**Patients à risque d'hépatite virale et ayant reçu un vaccin à l'hépatite B et des immunoglobulines anti-hépatite B → Respect de l'item : 4/5 (80%)**

**Avis des experts :**

- Est-ce que le nombre de nouveau-nés ayant la maladie vous parait juste ?

Oui (1 avis)

- Qu'est-ce que vous pensez du résultat ? Est-ce que cela vous étonne ?

Résultat étonnant (4 avis)

- Pourquoi pas 100% de suivi ?

Défaut de prescription (3 avis)
Refus de vaccination par les parents (1 avis)
Suite à une vérification du dossier du patient par le Dr. Riccardo Pfister, le vaccin a bien été administré au 5e patient. Il s'agissait donc d'un souci de documentation. Cet item a donc été respecté à 100%.

**Après vérification dans le dossier du patient → Respect de l'item : 5/5 (100%)**

Item 156

| | |
|---|---|
| | **Do not use ceftriaxone in neonates who are being, or who have recently been given any IV fluids that contain calcium (such as TPN or Ringer Lactate)** |
| | Precipitation may occur even when the two products are administered in different tubes and could be potentially lethal. Ceftriaxone can also induce kernicterus in the neonate by displacing bilirubin from plasmatic proteins, and its use should be avoided when possible. |
| **Stop** | **Grade of recommendations: D / M**<br><br>**Bradley JS, Wassel RT, Lee L, Nambiar S.** Intravenous ceftriaxone and calcium in the neonate: assessing the risk for cardiopulmonary adverse events. *Pediatrics.* 2009;123(4):e609-13. doi:10.1542/peds.2008-3080.<br><br>**Ainsworth SBA.** Neonatal Formulary. 7th ed. *(John Wiley & Sons, ed.).* Chichester, UK; 2015.<br><br>**Choonara I, Sammons H.** Paediatric clinical pharmacology in the UK. *Arch Dis Child.* 2014;99(12):1143-1146. doi:10.1136/archdischild-2014-306853.<br>**Roche Laboratories Inc.** Product Information: Rocephin IV, IM injection, powder for solution. *Swissmedicinfo.ch.* Swissmedic.ch. Published 2010. Accessed July 25, 2016. |
| All | Pharmacology/Various<br>Calcium, ceftriaxone |

Figure 14 : Structure de l'item 156

Analyse effectuée : Ne pas utiliser la ceftriaxone chez les nouveau-nés recevant ou ayant récemment reçu des solutés intraveineux contenant du calcium ou une nutrition parentérale (APT).

Code ATC : J01DD04 Ceftriaxone

Tout d'abord, grâce à *la base Access*, une requête a été effectuée afin de sélectionner les patients sous ceftriaxone : 4 patients
Puis, grâce à la *base Filemaker*, il a été mis en évidence si du calcium a été donné en parallèle :

- Dans 1 cas, pas de calcium donné ni dans la *base Filemaker*, ni dans la *base médicament*
- Dans 2 cas, pas de calcium dans la *base médicament* ni d'APT
- Dans 1 cas, ceftriaxone + calcium éloigné mais APT donnée en même temps

Sur les 4 patients qui sont sous ceftriaxone, 3 n'ont pas reçu de calcium en parallèle.

**Respect de l'item : 3/4 (75%)**

**Avis des experts :**

- Qu'est-ce que vous pensez du résultat ? Est-ce que cela vous étonne ?

Pas étonné (4 avis)

- Pourquoi pas 100% de suivi ?

Oubli (2 avis)
Interaction pas connue (2 avis)

## Annexe 12 : Items plus ou moins suivis (entre 25 et 75%)

Item 74

| | |
|---|---|
| | **Start probiotics in preterm neonates at high risk of developing NEC.** |
| | In patient at high risk of developing NEC (preterm < 32 weeks GA or <1500g), initiate a probiotic treatment, with a preparation combining Lactobacillus and Bifidobacterium species. Initiate at the time of the first feed until 36 weeks of gestational age or discharge. Use only probiotic drugs fulfilling pharmaceutical regulations. |
| **Start** | **Grade of recommendations: A**<br><br>**AlFaleh K, Anabrees J.** Probiotics for prevention of necrotizing enterocolitis in preterm infants. *Cochrane database Syst Rev.* 2014;(4). doi:10.1002/14651858.CD005496.pub4.<br><br>**ProPrems Study Group, Jacobs SE, Tobin JM, et al.** Probiotic effects on late-onset sepsis in very preterm infants: a randomized controlled trial. *Pediatrics.* 2013;132(6):1055-1062. doi:10.1542/peds.2013-1339.<br><br>**Deshpande GC, Rao SC, Keil AD, Patole SK.** Evidence-based guidelines for use of probiotics in preterm neonates. *BMC Med.* 2011;9(1):92. doi:10.1186/1741-7015-9-92. |
| <32w GA and/or <1500g | Prevention/Prevention of NEC OR Gastroenterology/Necrotizing enterocolitis (NEC) |

Figure 1 : Structure de l'item 74

Analyse effectuée : Parmi les prématurés avec un risque élevé d'avoir une NEC (AG<32 semaines et/ou poids<1500g), combien ont eu des probiotiques.

Code CIM-10 : P77 Entérocolite nécrosante du fœtus et du nouveau-né → le code CIM-10 est utilisé comme diagnostique d'exclusion puisque l'item parle des prématurés qui n'ont pas encore eu la maladie.
Code ATC : AQ7FA51 Probiotiques

L'item sélectionne les nouveau-nés avec un AG < 32 semaines = 224 jours et/ou un poids < 1500g
Grâce à la *base Access*, une première requête a été effectuée pour sélectionner tous les prématurés avec un AG < 224 jours et/ou un poids < 1500g, puis une seconde où le diagnostic de NEC a été rajouté afin de l'enlever de la première sélection.
Nombre de prématurés avec un risque élevé d'avoir une NEC : 156 patients
Ensuite, toujours grâce à *la base Access*, les probiotiques ont été rajouté à la première sélection.

**Respect de l'item : Nombre de prématurés à risque élevé d'avoir une NEC et utilisant des probiotiques : 116/156 (74%)**

**Avis des experts :**

- Qu'est-ce que vous pensez du résultat ? Est-ce que cela vous étonne ?

Résultat étonnant (2 avis)
Pas étonnant, peut-être essayer avec les prématurés ayant un AG < 28 semaines (1 avis) → l'analyse a été refaite et un pourcentage de 76% a été obtenu en modifiant l'AG.

- Pourquoi pas 100% de suivi ?

Âge ou poids limites (2avis)
Oubli (2 avis)
Rupture de stock de l'Infloran (2 avis)
Infection (1 avis).

Item 144

| | |
|---|---|
| | **Give calcium, phosphate and vitamin D in preterm infants <32 weeks of gestational age or <1500g or infants at risk of metabolic bone disorders.** |
| **Start** | When receiving enteral feed, neonates should be given a fortifier (in breastfed infants) or preterm formula with calcium (3.5-5.5 mmol/kg/day) and phosphate (2.5-4.5 mmol/kg/day).<br>If parenteral nutrition is needed, use parenteral nutrition with optimised calcium and phosphate content (Ca 1.8 mmol/kg/day and PO4 1.4 mmol/kg/day) and vitamin D 160-400 IU/kg/day. Maximal mineral accretion rates have been reported with Ca/PO4 (mol/mol) ratio 1:1.3.<br>In neonates with biochemical features found in metabolic bone disease, aim for the upper end of the recommended range of calcium and phosphate intake to prevent fractures. |
| | **Grade of recommendations: D**<br><br>**Royal Prince Alfred Hospital Care Newborn.** Metabolic bone disease. *Sydney Local Health District - New South Wales government.* http://www.slhd.nsw.gov.au/rpa/neonatal\content/pdf/guidelines/metabolicBD.pdf. Published 2016. Accessed June 24, 2016.<br><br>**Rustico SE, Calabria AC, Garber SJ.** Metabolic bone disease of prematurity. *J Clin Transl Endocrinol.* 2014;1:85-91. doi:10.1016/j.jcte.2014.06.004.<br>**Pereira-da-Silva L, Costa A, Pereira L, et al.** Early high calcium and phosphorus intake by parenteral nutrition prevents short-term bone strength decline in preterm infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2011;52(2):203-209. doi:10.1097/MPG.0b013e3181f8b295. |
| All | Prevention/Prevention of MBD OR Endocrinology/MBD |

Figure 2 : Structure de l'item 144

Analyse effectuée : Parmi les prématurés avec un AG < 32 semaines ou un poids < 1500g et avec le code CIM-10 : M81.89 : autres ostéoporoses, combien ont eu du calcium, phosphate et de la vitamine D.

Code CIM-10 : M81.89: autres ostéoporoses

Tout d'abord, grâce à la *base Access*, une première requête a été effectuée afin de sélectionner les patients avec un AG < 224 jours ou un poids < 1500g ou avec le code CIM-10 : M81.89 : 166 patients. Ensuite, une recherche au cas par cas a été effectuée dans la *base Médicament* afin de mettre en évidence si ces patients ont eu du calcium, phosphate et de la vitamine D (calcium gluconate, calcium glycérophosphate, chlorure de calcium, Sirop de Joulié, Vi-Dé3, LuVit D3).

**Respect de l'item : Patients avec un AG < 224jours ou un poids < 1500g et avec le code M81.89 et ayant du calcium, phosphate et vitamine D : 107/166 (64%)**

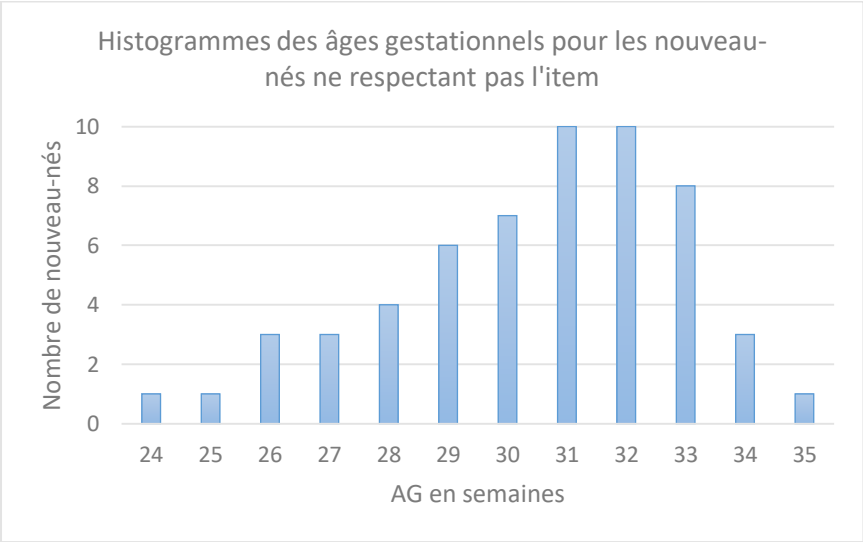



Figure 3 : Histogrammes des âges gestationnels pour les nouveau-nés ne respectant pas l'item (n=59)

**Avis des experts :**

- Qu'est-ce que vous pensez du résultat ? Est-ce que cela vous étonne ?

Résultat pas étonnant (4 avis)

- Pourquoi pas 100% de suivi ?

Prendre en compte le lait enrichi ou lait pour prématurés : principale source de calcium et phosphate (3 avis)
Grands prématurés (2 avis).

Item 17

| | |
|---|---|
| Start | **Start vitamin D supplementation from the first days of life in all neonates.**<br><br>Recommended dose is 400 IU once daily during the first year of life and 600 IU once daily during the two next years.<br><br>**Grade of recommendations: D**<br><br>**L'Allemand D, Neuhaus TJ, Janner M, et al.** Recommandations de l' Office fédéral de la santé publique concernant l ' apport en vitamine D en Suisse – quelle signification pour le pédiatre? *Paediatrica*. 2012;23(4):22-24. |
| All | Basic Management/Nutrition<br>Parenteral nutrition |

Figure 4 : Structure de l'item 17

Analyse effectuée : Parmi tous les nouveau-nés, combien ont eu de la vitamine D (ou du Multibionta, de l'AquADEKs ou une APT à la carte qui contiennent également de la vitamine D).

Code ATC : A11CC05 Vitamine D = Cholécalciférol / A11BA Multibionta / A11AA ADEK

L'item concerne l'ensemble des nouveau-nés : 887 patients
Grâce à la *base Access*, une requête a été effectuée sélectionnant tous les patients qui ont reçu de la vitamine D ou du Multibionta ou de l'AquADEKS (ADEK). Ensuite, les données ont été complétées à l'aide de la *base Perfusion* pour les APT à la carte : 481 patients

**Respect de l'item : Nombre de nouveau-nés qui ont de la vitamine D ou du Multibionta ou des ADEK ou une APT à la carte : 481/887 (54%)**

**Avis des experts :**

- Qu'est-ce que vous pensez du résultat ? Est-ce que cela vous étonne ?

Étonnant (4 avis)

- Qu'est ce qui explique le non suivi de l'item à votre avis ?

Séjour court (3 avis)
Pas encore « full » alimenté (2 avis)
Oubli (2 avis)

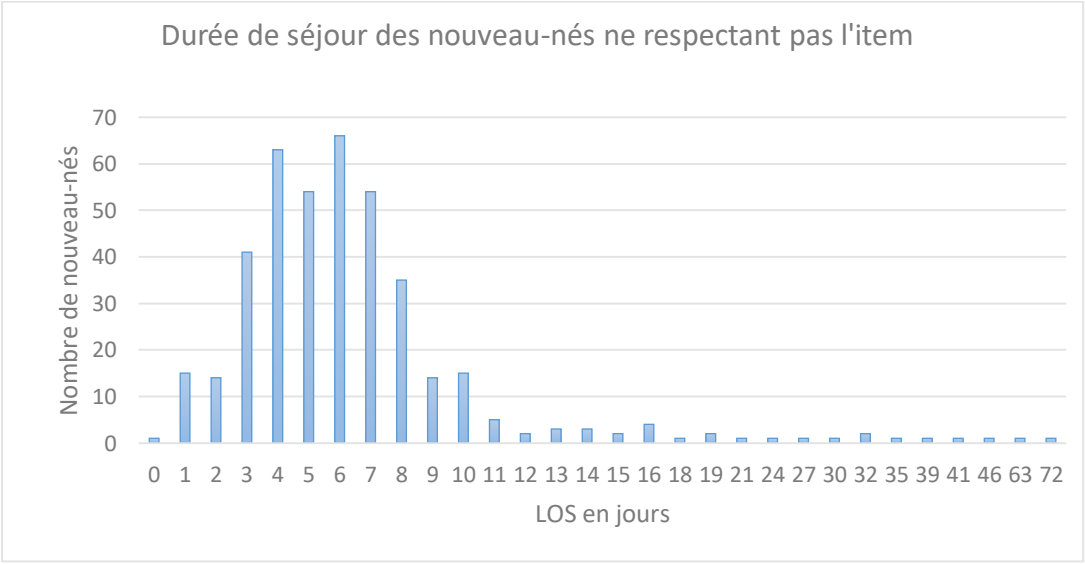



Figure 5 : Histogramme des durées de séjours des nouveau-nés ne respectant pas l'item (n=406)

Item 21

| | |
|---|---|
| | **Consider pharmacological closure of confirmed patent ductus arteriosus (PDA) in preterm neonates after 2 weeks of life, with ibuprofen as first-line treatment.** |
| **Start** | Ibuprofen is as effective as indomethacin in closing a PDA and currently appears to be the drug of choice. Ibuprofen reduces the risk of NEC and transient renal insufficiency (A). Recommended dose is 10 mg/kg as the initial dose followed by 5 mg/kg 24 and 48 hours later (A). When possible, choose the enteral route for the administration of ibuprofen (A). |
| | **Grade of recommendations: A**<br><br>**Ohlsson A, Walia R, Shah Sachin S.** Ibuprofen for the treatment of patent ductus arteriosus in preterm or low birth weight (or both) infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;(2). doi:10.1002/14651858.CD003481.pub6.<br><br>**Benitz WE.** Patent Ductus Arteriosus in Preterm Infants. *Pediatrics.* 2016;137(1):1-6. |
| <37w GA or <2500g BW | Cardiology/PDA |

Figure 6 : Structure de l'item 21

Analyse effectuée : Parmi les prématurés (AG < 37 semaines ou avec un poids < 2500g) avec une perméabilité du canal artériel, combien ont eu un AINS (Ibuprofène ou Indométacine).

Code CIM-10 : Q25.0 Perméabilité du Canal Artériel
Code ATC : C01EB16 Ibuprofène / C01EB03 Indométacine

L'item concerne les prématurés avec un AG < 37 semaines ou un poids < 2500g

Grâce à la *base Access*, une requête a été effectuée sélectionnant les nouveau-nés avec un AG < 37 semaines ou avec un poids < 2500g et avec une perméabilité du canal artériel : 46 patients
Puis, ont été rajoutés à la première sélection les patients ayant comme traitement de l'ibuprofène ou indométacine : 24 patients

**Respect de l'item : 24/46 (52%)**

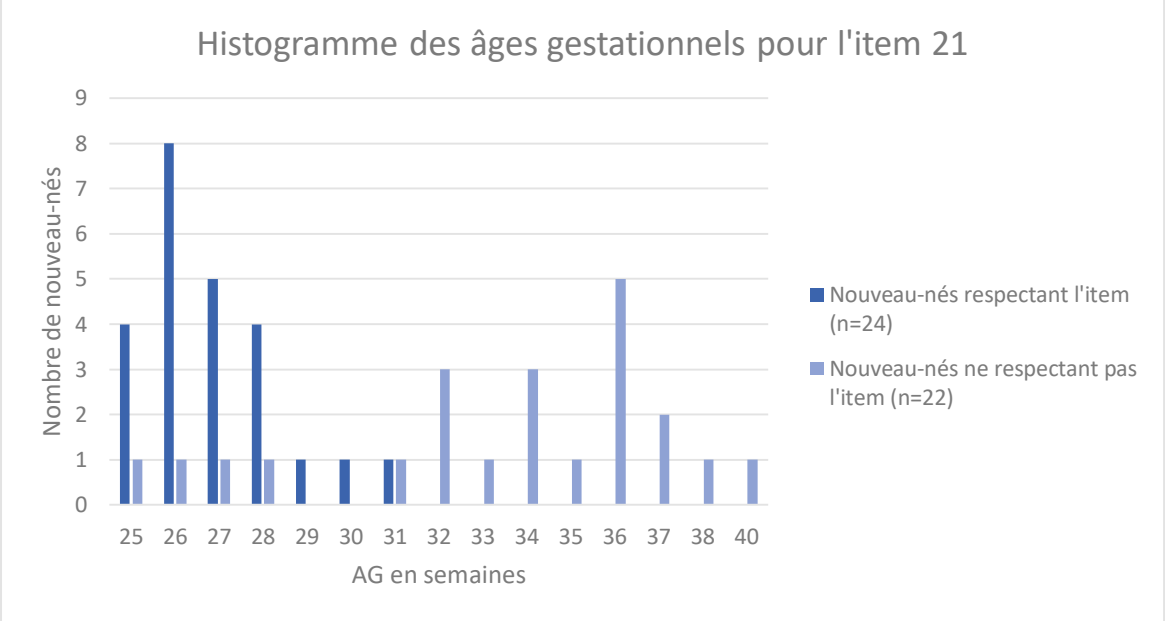



Figure 7 : Histogramme des âges gestationnels pour l'item 21

**Avis des experts :**

- Est-ce que le nombre de nouveau-nés ayant la maladie vous parait juste ?

Cohérent (3 avis), en 2018 : 26 cas (1 avis)
Concerne que les moins de 28 semaines (1 avis)

- Qu'est-ce que vous pensez du résultat ? Est-ce que cela vous étonne ?

Cohérent (4 avis)

- Qu'est ce qui explique le non suivi de l'item à votre avis ?

Canal peu symptomatique, ne justifie pas le traitement (3 avis)
Contre-indication aux AINS (3 avis)
Canal très symptomatique → hémorragie pulmonaire → chirurgie (1 avis)
Avis médical car faible niveau de preuve : littérature pas univoque (1 avis)
Âge élevé (1 avis)
Découverte tardif (1 avis)

Item 40

| | |
|---|---|
| | **Start unfractionned heparin or low molecular weight heparin in neonates with a first event venous thromboembolism for at least 5 days.** |
| **Start** | Unfractionned heparin (D): 75 units/kg IV over 10 minutes, followed by 28 units/kg per hour continuous infusion. Four hours after initiating therapy, measure aPTT, then adjust dose to achieve an aPTT that corresponds to an anti-factor Xa level of 0.35 to 0.7 (this is usually equivalent to an aPTT of 60 to 85 seconds). Treatment should be limited to 10 to 14 days. Some experts recommend switching to low molecular weight heparin after 3 to 5 days. For renal vein thrombosis requiring treatment, 6 weeks to 3 months of heparin/low molecular weight heparin therapy is recommended.<br>Low molecular weight heparin (D): Eg: Enoxaparine:<br>Term infants: initial, 1.7 mg/kg per dose subcutaneous every 12 hours.<br>Preterm infants: initial, 2 mg/kg per dose subcutaneous every 12 hours.<br>Adjust dosage to maintain anti-factor Xa level between 0.5 and 1.0 unit/mL. It will usually take several days to attain levels in the target range.<br>Dosage requirements to maintain target anti-factor Xa levels in preterm infants are quite variable, ranging from 0.8 to 3 mg/kg every 12 hours. |
| | **Grade of recommendations: B / -**<br><br>**Monagle P, Chan AKC, Goldenberg NA, et al.** Antithrombotic therapy in neonates and children: Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American college of chest physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2012;141(2 SUPPL.):e737S–e801S. doi:10.1378/chest.11-2308.<br><br>**Neofax.** Heparin. *Micromedex*. http://neofax.micromedexsolutions.com/. Published 2016. Accessed July 21, 2016.<br><br>**Neofax.** Enoxaparin. *Micromedex*. http://neofax.micromedexsolutions.com/. Published 2016. Accessed July 21, 2016. |
| All | Hematology/Vasospasms and Thromboembolism |

Figure 8 : Structure de l'item 40

Analyse effectuée : Parmi les nouveau-nés avec une embolie et thrombose veineuse, combien ont reçu de l'héparine ou de l'enoxaparine pendant au moins 5 jours.

Code CIM-10 : I82.88 Embolie et thrombose d'autres veines précisées
Code ATC: B01AB01 Héparine / B01AB05 Enoxaparine

Grâce à la *base Access*, une première requête a été effectuée sélectionnant les nouveau-nés ayant eu la maladie : 2 patients
Ensuite, toujours grâce à *la base Access*, ont été rajoutés à la première sélection les patients qui ont reçu de l'héparine ou de l'enoxaparine : 2 patients
Enfin, la *base Filemaker* a été utilisée afin de mettre en évidence la durée du traitement :

- Dans un cas, héparine donnée le même jour que le diagnostic pendant 19 jours
- Dans l'autre, enoxaparine donnée le jour du diagnostic mais pas de date de fin de traitement.

**Respect de l'item : 1/2 (50%)**

**Avis des experts :**

- Est-ce que le nombre de nouveau-nés ayant la maladie vous parait juste ?

Cohérent puisque sous-diagnostiqué. On ne cherche pas les thromboses car on ne les traite pas, on ne sait pas quoi en faire. (3 avis)
Chiffre sous-estimé → nouvelle étude : 5 cas en 3 mois (1 avis)

- Qu'est-ce que vous pensez du résultat ? Est-ce que cela vous étonne ?

Cohérent (4 avis)

- Qu'est ce qui explique le non suivi de l'item à votre avis ?

Évidence faible pour traiter (4 avis)
Balance bénéfice/risque entre le bénéfice de traiter et le risque de saignement (1 avis)
Traitement compliqué, suivi difficile (réglages des doses) et extrêmement lourd pour le patient (1 avis)

Item 58

| | |
|---|---|
| Start | **Start inhaled nitric oxide (iNO) in neonates who have severe PPHN.**<br><br>Inhaled nitric oxide (iNO) is indicated to reduce the need for extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) support in term and near-term infants with severe PPHN. Currently, **the initial recommended concentration of iNO is 20 ppm.** Using higher concentrations is not anymore effective, and is associated with a higher incidence of methemoglobinemia and formation of nitrogen dioxide (D). Once oxygenation improves, iNO can usually be weaned relatively rapidly to 5 ppm, and discontinued within 5 days. It should be weaned gradually in steps to the lowest dose possible for a period before discontinuation (D).<br><br>**Grade of recommendations: A**<br><br>**American Heart Association, American Thoracic Society, Abman SH, et al.** Pediatric pulmonary hypertension. *Circulation.* 2015;132:2037-2099. doi:10.1161/CIR.0000000000000329.<br><br>**Cabral JEB, Belik J.** Persistent pulmonary hypertension of the newborn: Recent advances in pathophysiology and treatment. *J Pediatr (Rio J).* 2013;89(3):226-242. doi:10.1016/j.jped.2012.11.009. |
| All | Pneumology/PPHN |

Figure 9 : structure de l'item 58

Analyse effectuée : Parmi les nouveau-nés avec une HTAP, combien ont eu du NO (monoxyde d'azote).
Code CIM-10 : P29.3 Persistance de la circulation fœtale

Une requête dans la *base Access* a été effectuée afin de sélectionner les nouveau-nés ayant eu une HTAP : 17 patients
Ensuite, une recherche « patient par patient » a été effectuée dans la *base Filemaker* afin de mettre en évidence la date du diagnostic, la date de début et de fin de traitement au NO :

- Dans 1 cas, le patient n'existait pas (a été enlevé du dénominateur)
- Dans 7 cas, il n'y a pas de NO prescrit dont 2 sans diagnostic de HTAP noté
- Dans 3 cas, il n'y a pas eu de diagnostic noté dont 2 sans NO prescrit
- Dans 1 cas, le NO a été donné 15 jours avant le diagnostic et arrêté 11 jours avant.

**Respect de l'item : Nombre de nouveau-né qui ont eu du NO pour le traitement de l'HTAP : 7/16 (44%) (dont 1 patient où le NO a été donné 1 jour avant la date du diagnostic)**

**Avis des experts :**

- Est-ce que le nombre de nouveau-nés ayant la maladie vous parait juste ?

Sur évaluée : HTAP c'est la physiologie du nouveau-né, quand elle est sévère c'est un diagnostic à part, très rare (4 avis). Il existe 2 types d'HTAP, précoce et plus tardive ou secondaire, traitée non pas par du NO mais par du sildénafil ou une observation de l'état. (1 avis)

- Qu'est-ce que vous pensez du résultat ? Est-ce que cela vous étonne ?

Cohérent (1 avis)

- Qu'est ce qui explique le non suivi de l'item à votre avis ?

Mauvais diagnostic (4 avis)

## Annexe 13 : items peu suivis dans la pratique (< 25%)

Item 3

| | |
|---|---|
| | **Give a dose of DTPa-IPV/Hib ± HBV and of pneumococcal vaccine at 60, 90 and 120 days of postnatal life to all hospitalized preterm neonates.** |
| **Start** | Hospitalized preterm infants should receive immunisation against diphtheria, tetanus, pertussis (whooping cough), polio, Haemophilus influenzae type b and pneumococcal at 2, 3 and 4 months of postnatal age. Use the combined vaccine. Cardiorespiratory function should be monitored in unstable preterm infants for 48 hours following immunisation. In preterm neonates <33 weeks of gestational age who will be discharged before their 60th day of postnatal age, the first dose of DTPa-IPV/Hib and of pneumococcal vaccine should be advanced. In this case, the immunisation can be administered from the 50th day of postnatal life, followed by booster vaccination 1 and 2 month later. |
| | **Grade of recommendations: D**<br>**Département de l'enfant et de l'adolescent - HUG.** Cahier de l'interne. *Hôpitaux Univ Genève.* 2015;(Décembre).<br>**Office fédéral de la santé publique, Commission fédérale pour les vaccinations, Société suisse de néonatologie, Société suisse de pédiatrie.** Vaccinations des enfants nés prématurément. *Directives et recommandations.* 2009.<br>**Office fédéral de la santé publique, Commission fédérale pour les vaccinations.** Plan de vaccination suisse 2016. *Directives et recommandations.* 2016. |
| <37w GA | Basic Management/Vaccination |

Figure 1 : Structure de l'item 3

Analyse effectuée : Parmi les prématurés qui ont une durée de séjour 60 ≤ LOS < 90 jours combien ont eu une dose pour chaque vaccin (Infanrix ou Infanrix Hexa et Prevenar 13).

Tableau 1 : Code ATC

| Médicaments | ATC |
|---|---|
| **DTPa-IPV/Hib vaccine (1) = Infanrix** | J07CA06 |
| **DTPa-IPV/Hib + HBV vaccine (2) = Infanrix Hexa** | J07CA09 |
| **Pneumococcal vaccine (3) = Prevenar 13** | J07AL02 |

L'item sélectionne les prématurés avec un AG < 37 semaines = 259 jours.

- Pour les prématurés avec un 60 ≤ séjour < 90 j : 1 dose pour chaque vaccin → (1) ou (2) + (3)

Dans ce premier cas, une première requête a été effectuée afin de sélectionner tous les prématurés (AG < 259j) avec un LOS ≥ 60j et < 90 j : 44 patients
Ensuite, les différents vaccins ont été rajoutés à la première requête.

**Respect de l'item : Prématurés avec un 60 ≤ LOS < 90 j et avec 1 dose pour chaque vaccin : 10/44 (23%)**

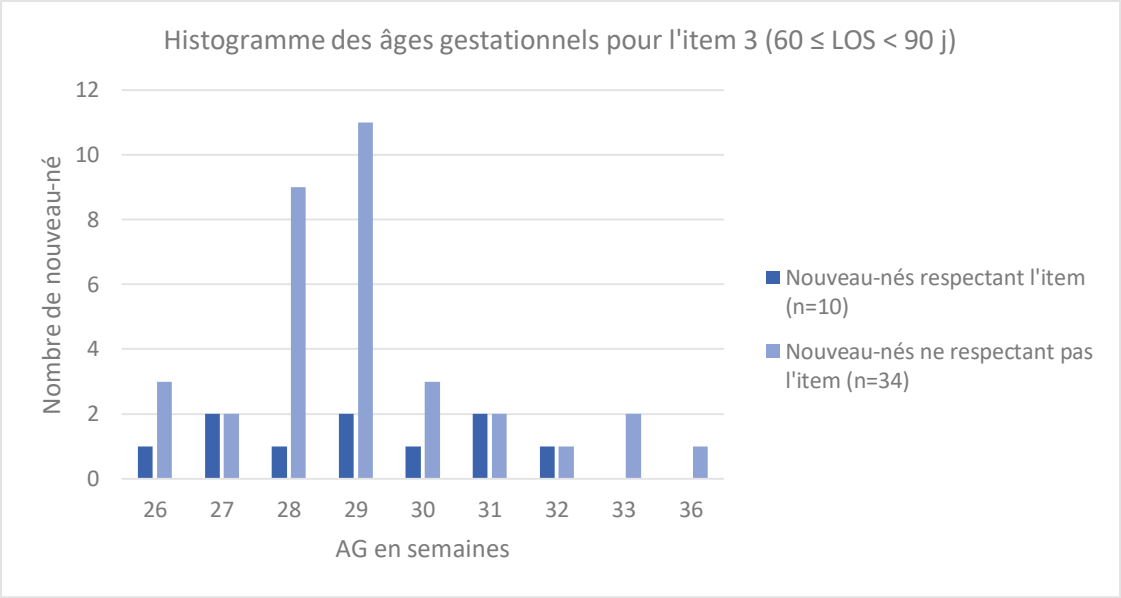



Figure 2 : Histogramme des âges gestationnels pour l'item 3 (60 ≤ LOS < 90 j)

- Pour les prématurés avec un 90 ≤ séjour < 120 j : 2 doses pour chaque vaccin → (1) ou (2) + (3)
- Pour les prématurés avec un séjour ≥ 120 j : 3 doses pour chaque vaccin → (1) ou (2) + (3

Pour ces deux dernières parties de l'item, il est impossible de savoir le nombre de doses prescrites dans les bases de données mise à disposition, on peut seulement savoir si le médicament a été donné ou pas.

**Avis des experts :**

- Qu'est-ce que vous pensez du résultat ? Est-ce que cela vous étonne ?

Résultat étonnant (4 avis)

- Qu'est ce qui explique le non suivi de l'item à votre avis ?

Refus de vaccination par les parents (3 avis)
Nouveau-nés instables (infection, …) (3avis)
Erreur (missed opportunity) (1 avis)
Mauvais renseignement (1 avis)
Peut-être « faux » prématurés (36 semaines) (1 avis)
Prevenar → nouvelle recommandation (1 avis)

Item 97

| | |
|---|---|
| Start | **Start empirical antibiotic treatment with high dose amoxicilline and gentamicin in neonates with diagnosed or strongly suspected meningitis.**<br><br>Follow your institution guidelines for dosage.<br><br>**Grade of recommendations: D**<br><br>**Département de l'enfant et de l'adolescent - HUG.** Cahier de l'interne. *Hôpitaux Univ Genève.* 2015;(Décembre).<br>**Edwards MS, Baker CJ.** Bacterial meningitis in the neonate: Treatment and outcome. *UpToDate.com.* http://www.uptodate.com/contents/bacterial-meningitis-in-the-neonate-treatment-and-outcome#H26. Published 2016. Accessed May 30, 2016. |
| All | Infectiology/Meningitis |

Figure 3 : Structure de l'item 97

Analyse effectuée : Parmi les nouveau-nés avec une méningite ou une suspicion de méningite, combien ont eu de l'amoxicilline **et** de la gentamicine.

Code CIM-10 : G00.9 Méningite bactérienne, sans précision
Code ATC : J01GB03 Gentamicine / J01CA04 Amoxicilline

Dans ce cas, la recherche a été effectuée dans la *base Filemaker*.
Nombre de patients avec une méningite ou une suspicion de méningite : 2

- 1 cas de suspicion de méningite : amoxicilline et gentamicine données 1 mois avant la date du diagnostic et stoppées avant la date du diagnostic (diagnostic probable : Suspicion EOS) → traitements probables par vancomycine, gentamicine et fluconazole.
- 1 cas de méningite à E. coli : uniquement gentamicine qui a été donnée 2 jours avant la date du diagnostic et arrêtée 1 jour après → En plus, vancomycine donnée 1 jour avant la date du diagnostic.

**Aucun nouveau-né n'a donc eu de l'amoxicilline et de la gentamicine pour le traitement d'une méningite ou une suspicion de méningite → Respect de l'item : 0/2 (0%)**

**Avis des experts :**

- Est-ce que le nombre de nouveau-nés ayant la maladie vous parait juste ?

Cohérent, pas beaucoup de méningites aux HUG (1 avis)

- Qu'est-ce que vous pensez du résultat ? Est-ce que cela vous étonne ?

Étonnant (1 avis)

- Qu'est ce qui explique le non suivi de l'item à votre avis ?

Selon le type de patients, on ne donne pas toujours les mêmes antibiotiques (3 avis)

## 5.2 Annexe 2: Résultats de l'étude rétrospective sur le potentiel de l'outil NeoCheck

**Tableau 1 : Résultats et avis des experts pour les 8 items qui étaient toujours suivis (100%) dans la pratique**

| Item | Analyse effectuée | Respect de l'item (n) | Avis des experts |
|---|---|---|---|
| Items suivis à 100% dans la pratique | | | **Résultats étonnants ? (Nombre d'avis)** |
| **60- Do not use sildenafil as initial therapy for Persistent Pulmonary Hypertension of the Newborn (PPHN)** | Ne pas utiliser le sildénafil en première intention pour le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire persistante du nouveau-né (HTAP) | 100% (2) | Cohérent (4) |
| **68- Start fat-soluble vitamins (ADEK) in neonates with cholestasis** | Parmi les nouveau-nés avec une cholestase, combien ont eu des vitamines liposolubles ADEK ou une APT | 100% (5) | Cohérent (4) |
| **77- Start broad spectrum antibiotic promptly after blood cultures have been drawn in neonates with any stage of NEC (Necrotizing Enterocolitis).** | Parmi les nouveau-nés qui ont une NEC, combien sont sous antibiotiques. | 100% (10) | Cohérent (4) |
| **80- Do not use metoclopramide, domperidone or erythromycin to treat gastroesophageal reflux or gastroesophageal reflux disease.** | Ne pas utiliser de métoclopramide, dompéridone ou erythromycine chez les nouveau-nés avec un reflux gastro-œsophagien. | 100% (8) | Cohérent (2)<br>Arrive parfois (1)<br>Variabilité des pratiques (1) |
| **99- Do not use corticosteroids for the treatment of neonates with suspected or confirmed bacterial meningitis. Reassess the corticosteroid indication.** | Ne pas utiliser de corticostéroides chez les nouveau-nés avec une méningite ou une suspicion de méningite. | 100% (2) | Cohérent (4) |
| **114- Do not use palivizumab for the treatment of respiratory syncytial virus (RSV) infection. Stop the treatment, even if it was given before the infection.** | Ne pas utiliser le palivizumab pour le traitement de l'infection par le virus respiratoire syncytial (VRS). | 100% (4) | Cohérent (4) |
| **116- Do not use spiramycin in neonates. Stop treatment and screen for potential QT interval prolongation.** | Ne pas utiliser la spiramycine chez les nouveau-nés. | 100% (0 puisque la spiramycine n'est pas en stock au HUG) | |
| **138- Start empiric antibiotics after urine samples and cultures are collected in neonates with fever when urinary tract infection is suspected.** | Parmi les nouveau-nés avec une infection urinaire, combien ont eu des antibiotiques. | 100% (2) | Cohérent (4) |

**Tableau 2 : Résultats et avis des experts pour les 11 items qui étaient très bien suivis (>75%)**

| Item | Analyse effectuée | Respect l'item | Avis des experts | |
|---|---|---|---|---|
| Items suivis à plus de 75% | | | **Résultats étonnants ? (Nombre d'avis)** | **Raisons du non suivi de l'item (Nombre d'avis)** |
| **50- Do not use dexamethasone in the prevention or the treatment of bronchopulmonary dysplasia (BPD).** | Ne pas utiliser la dexaméthasone chez les prématurés sans DBP. | 456/461 = 99% | Étonnant, taux devrait être plus élevé (4) | Plutôt utilisé pour éviter la réintubation ou pour extuber (3) |
| | Ne pas utiliser la dexaméthasone chez les prématurés avec une DBP | 4/4 = 100% | Cohérent (4) | |
| **157- Do not use trimethoprime - sulfamethoxazole in neonates.** | Ne pas utiliser le triméthoprime-sulfaméthoxazole chez le nouveau-né. | 883/887 = 99,5% | Cohérent (4) | Médicament utilisé pour des cas très particuliers (3) |
| **151- Do not use early insulin therapy in neonates at risk of hyperglycemia.** | Ne pas utiliser d'insuline chez les nouveau-nés qui n'ont pas hyperglycémie. | 870/883 = 99% | Étonnant, taux devrait être plus élevé (4) | Sous-diagnostic (4) |
| **52- Do not use thiazid diuretics for prevention of BPD in preterm neonates. Use them judiciously for treatment of BPD in preterm neonates.** | Ne pas utiliser les diurétiques thiazidiques chez les prématurés sans DBP. | 456/461 = 99% | Étonnant, taux devrait être plus élevé (3) | Autres indications (3)<br>BPD pas documentées (1) |
| | Parmi les prématurés avec une DBP, combien ont eu des diurétiques thiazidiques. | 21/47 = 45% | Cohérent (4) | Utilisé pour les cas modérés à sévères (1) |
| **24- Do not use paracetamol as first-line treatment for patent ductus arteriosus (PDA) closure. Consider a switch to ibuprofen.** | Parmi les nouveau-nés avec un AG<34 semaines ou un poids <2500g et avec une perméabilité du canal artériel, combien ont eu du paracétamol en première intention. | 34/37 = 92% | Cohérent (1) | Contre-indication aux AINS (4)<br>Canal peu symptomatique (1) |
| **101- Start empirical antibiotic treatment after blood cultures have been drawn in all newborn infants with suggestive signs of neonatal infection.** | Parmi les nouveau-nés avec une suspicion d'infection, combien ont eu un antibiotique. | 117/129 = 91% | Cohérent (4) | Sur-diagnostics (4)<br>Stratégie d'observation clinique (1) |
| **31- Check in all neonates that a complete Vitamin K prophylaxis has been given at birth.** | Parmi tous les nouveau-nés, combien ont eu de la vitamine K. | 606/887 = 68% | Étonnant, taux devrait être plus élevé (3)<br>Pas étonné (1) | Oubli (3)<br>Mauvaise documentation (2)<br>Dose ratée car sortie proche de 28 jours (1) |
| | Parmi tous les nouveau-nés avec un LOS > 28 jours, combien ont eu de la vitamine K. | 180/206 = 87% | | |
| **43- Start caffeine citrate in patients with apnea of prematurity (loading dose 20 mg/kg; maintenance dose 5mg/kg/day). Dose may be increased to 10 mg/kg/day if apnea persists.** | Parmi les prématurés avec une apnée, combien ont eu de la caféine | 126/157 = 80% | Cohérent (4) | Apnée légère (4)<br>Apnée obstructive (2)<br>Avis médical divergent (1) |
| **81- Start phenobarbital as the first line agent in neonates with either EEG diagnosed or clinically apparent seizures when prolonged or frequent.** | Parmi les nouveau-nés avec des convulsions, combien ont eu du phénobarbital. | 8/10 = 80% | Cohérent (4) | Autres traitements ?<br>Lévétiracétam (Keppra) (4)<br>Convulsion trop courte (3) |

| Item | Analyse effectuée | Respect l'item | Avis des experts | |
|---|---|---|---|---|
| **106- Administer an initial dose of hepatitis-B vaccine within 12 hours of birth infants born to HBsAg-positive mothers, including infants weighing <2000g. Administer Hepatitis-B immune globulins (HBIG) 200 IU concurrently but at a different anatomic site.** | Parmi les nouveau-nés en contact avec et exposés à l'hépatite virale, combien ont eu un vaccin à l'hépatite B et des immunoglobulines anti-hépatite B. | 4/5 = 80%<br>Après vérification dans le dossier du patient -> 5/5 | Étonnant, taux devrait être plus élevé (4) | Défaut de prescription (3)<br>Refus de vaccination par les parents (1) |
| **156- Do not use ceftriaxone in neonates who are being, or who have recently been given any IV fluids that contain calcium (such as TPN or Ringer Lactate).** | Ne pas utiliser la ceftriaxone chez les nouveau-nés recevant ou ayant récemment reçu des solutions intraveineuses contenant du calcium. | 3/4 = 75% | Pas étonné (4) | Oubli (2)<br>Interaction pas connue (2) |

**Tableau 3 : Résultats et avis des experts pour les 6 items moyennement suivis (25 à 75% des cas)**

| Item | Analyse effectuée | Respect l'item | Avis des experts | |
|---|---|---|---|---|
| Items plus ou moins suivis (entre 75 et 25%) | | | **Résultats étonnants ? (Nombre d'avis)** | **Raisons du non suivi de l'item (Nombre d'avis)** |
| **74- Start probiotics in preterm neonates at high risk of developing NEC.** | Parmi les prématurés avec un risque élevé d'avoir une NEC (AG<32 semaines et/ou poids<1500g), combien ont eu des probiotiques. | 116/156 = 74% | Étonnant, taux devrait être plus élevé (2)<br>Pas étonné (1) | Âge ou poids limites (2)<br>Rupture Infloran (2)<br>Oubli (2) |
| **144- Administer calcium, phosphate and vitamin D in preterm infants <32 weeks of gestational age or <1500g or infants at risk of metabolic bone disorders.** | Parmi les prématurés avec un AG<32 semaines ou un poids< 1500g ou avec le code CIM-10 : M81.89 : autres ostéoporoses, combien ont eu du calcium, phosphate et de la vitamine D. | 107/166 = 64% | Pas étonné (4) | Prendre en compte le lait enrichi ou lait pour prématuré (3)<br>Grands prématurés (2) |
| **17- Start vitamin D supplementation from the first days of life in all neonates.** | Parmi tous les nouveau-nés, combien ont eu de la vitamine D (ou du Multibionta, de l'AquaDEKS (ADEK) ou APT | 481/887 = 54% | Étonnant, taux devrait être plus élevé (4) | Séjour court (3)<br><br>Pas encore full alimenté (2)<br>Oubli (2) |
| **21- Consider pharmacological closure of confirmed patent ductus arteriosus (PDA) in preterm neonates after 2 weeks of life, with ibuprofen as first-line treatment.** | Parmi les prématurés (AG < 37 semaines ou avec un poids < 2500g) avec une perméabilité du canal artériel combien ont eu un AINS (Ibuprofène ou Indométacine). * | 24/46 = 52% | Cohérent (4) | Canal peu symptomatique (2)<br>Canal très symptomatique (1)<br>Faible niveau de preuve (1) |
| **40- Start unfractionned heparin or low molecular weight heparin in neonates with a first event venous thromboembolism for at least 5 days.** | Parmi les nouveau-nés avec une embolie et thrombose veineuse, combien ont eu l'héparine ou de l'enoxaparine pendant au moins 5 jours. | 1/2 = 50% | Cohérent (4) | Évidence faible pour traiter (4) |
| **58- Start inhaled nitric oxide (iNO) in neonates who have severe PPHN.** | Parmi les nouveau-nés avec une HTAP, combien ont eu du NO (monoxyde d'azote). | 7/16 = 44% | Cohérent (1) | Mauvais diagnostic (4) |

**Tableau 4 : Résultats et avis des experts pour les 2 items peu suivis dans la pratique (<25% des cas)**

| Item | Analyse effectuée | Respect l'item | Avis des experts | |
|---|---|---|---|---|
| Items pas du tout suivis dans la pratique (<25%) | | | **Résultats étonnants ? (Nombre d'avis)** | **Raisons du non suivi de l'item (Nombre d'avis)** |
| **3- Administer a dose of DTPa-IPV/Hib ± HBV and of pneumococcal vaccine at 60, 90 and 120 days of postnatal life to all hospitalized preterm neonates.** | Parmi les prématurés qui ont une durée de séjour 60 ≤ LOS <90 jours combien ont eu une dose pour chaque vaccin (Infanrix ou Infanrix Hexa et Prevenar 13). | 10/44 = 23 % | Étonnant, taux devrait être plus élevé (4) | Refus des parents (3)<br>Instabilité (3) |
| **97- Start empirical antibiotic treatment with high dose amoxicillin and gentamycin in neonates with diagnosed or strongly suspected meningitis.** | Parmi les nouveau-nés avec une méningite ou une suspicion de méningite, combien ont eu de l'amoxicilline et gentamicine. | 0/2 = 0% | Étonnant, taux devrait être plus élevé (1) | Autres antibiotiques ? (3) |

## 5.3 Annexe 3: Adhésion aux recommandations NeoCheck

*Tableau 1: Adhésion aux 134 recommandations NeoCheck incluses dans l'étude prospective. NA = Non applicable.*

| Recommandations NeoCheck | Situations applicables | Adhésion | Déviations confirmées | Déviations intentionnelles | Interventions auprès des médecins |
|---|---|---|---|---|---|
| **Recommandations toujours suivies (adhésion = 100%)** | | | | | |
| Start parenteral nutrition shortly after birth in all preterm neonates when it is clear that enteral feeds will not be tolerated soon. | 67 | 100% | NA | NA | NA |
| Start continuous parenteral glucose administration in preterm infants needing parenteral nutrition. | 67 | 100% | NA | NA | NA |
| Start amino acid supply in the first day of life in preterm infant needing parenteral nutrition. | 67 | 100% | NA | NA | NA |
| Start continuous lipid emulsion infusion within the first 24-48 hours of life in preterm infant needing parenteral nutrition, | 67 | 100% | NA | NA | NA |
| Do not administer parenteral lipid emulsion at a dose higher than 3-4 g/kg/day in neonates. | 67 | 100% | NA | NA | NA |
| Check that a sufficient quantity of linoleic acid is administered in all neonates on parenteral nutrition. | 67 | 100% | NA | NA | NA |
| Start electrolytes supplementation with parenteral nutrition after onset of diuresis. | 66 | 100% | NA | NA | NA |
| Consider pharmacological closure of confirmed patent ductus arteriosus (PDA) in preterm neonates after 2 weeks of life, with ibuprofen as first-line treatment. | 17 | 100% | NA | NA | NA |
| Do not use volume expansion as first line treatment in VLBW infants (BW <1500g) with hypotension. | 3 | 100% | NA | NA | NA |
| Consider a conservative approach (permissive hypotension) for the managment of VLBW infants (BW <1500g) if the clinical examination is satisfactory in the face of apparent hypotension | 3 | 100% | NA | NA | NA |
| Consider platelets transfusion even in the absence of bleeding in all neonates with a platelet count of <30x109/L. | 1 | 100% | NA | NA | NA |
| Consider platelets transfusion in neonates with a platelet count of 30-49x109/L and minor bleeding or those at risk for major bleeding. | 1 | 100% | NA | NA | NA |
| Consider platelets transfusion in neonates with a platelet of count 50-99x109/L only if bleeding is present. | 1 | 100% | NA | NA | NA |
| Do not use routine supplemental oxygen use in infants with spontaneous pneumothorax. | 5 | 100% | NA | NA | NA |
| Do not use dexamethasone in the prevention or the treatment of bronchopulmonary dysplasia. | 220 | 100% | NA | NA | NA |
| Do not use loop diuretics for prevention of BPD in preterm neonates. | 118 | 100% | NA | NA | NA |
| Do not use sildenafil as initial therapy for PPHN. | 1 | 100% | NA | NA | NA |
| Stop all nephrotoxic drugs when possible in neonates with AKI (stage 1-3). | 3 | 100% | NA | NA | NA |
| Decrease or stop intravenous soybean-based lipid emulsion in neonates with marked progressive cholestasis associated with parenteral nutrition. | 1 | 100% | NA | NA | NA |
| Administer adequate protein intake of 2 to 3 g/kg/day to neonates with direct hyperbilirubinemia. | 1 | 100% | NA | NA | NA |
| Stop all enteral medications in neonates suspected to have NEC. | 5 | 100% | NA | NA | NA |
| Do not use enteral antibiotics for the prevention of NEC. | 2 | 100% | NA | NA | NA |
| Start broad spectrum antibiotic promptly after blood cultures have been drawn in neonates with any stage of NEC. | 5 | 100% | NA | NA | NA |

| Recommandations NeoCheck | Situations applicables | Adhésion | Déviations confirmées | Déviations intentionnelles | Interventions auprès des médecins |
|---|---|---|---|---|---|
| Check that a Vitamin K prophylaxis was administered postdelivery in neonates with upper gastro-intestinal bleeding, to guide diagnostic. | 2 | 100% | NA | NA | NA |
| Consider proton pump inhibitors or H2-blockers only in neonates with severe cases of acid gastroesophageal reflux disease (GERD), when non-pharmacological measures (including milk thickeners) have failed. | 4 | 100% | NA | NA | NA |
| Do not use metoclopramide, domperidone or erythromycin to treat gastroesophageal reflux or gastroesophageal reflux disease. | 2 | 100% | NA | NA | NA |
| Start phenobarbital as the first line agent in neonates with either EEG diagnosed or clinically apparent seizures when prolonged or frequent. | 1 | 100% | NA | NA | NA |
| Start paracetamol in neonates who are still in pain despite adequate non-pharmacological interventions. | 17 | 100% | NA | NA | NA |
| Do not use nonsteroidal antiinflamatory agents (NSAID) as analgesics. | 1 | 100% | NA | NA | NA |
| Start opioids as first line treatment for postoperative analgesia, and use them as long as pain assessment scales deem necessary. | 2 | 100% | NA | NA | NA |
| Do not use ketamine treatment for routine management of pain. | 1 | 100% | NA | NA | NA |
| Start empirical antibiotic treatment after blood cultures have been drawn in all newborn infants with suggestive signs of neonatal infection. | 31 | 100% | NA | NA | NA |
| Do not use cephalosporins as first-line treatment in infant with suspected neonatal infection, because of the high risk of developing resistance. Use is restricted to special cases | 6 | 100% | NA | NA | NA |
| Do not use intravenous immunoglobulin in the treatment of suspected or proven neonatal sepsis. | 4 | 100% | NA | NA | NA |
| Do not use Vancomycin as prophylaxis against sepsis in preterm neonates. | 128 | 100% | NA | NA | NA |
| Consider antibiotic prophylaxis after an urinary tract infection (UTI) only in neonates with grade IV-V vesico-ureteric reflux. | 3 | 100% | NA | NA | NA |
| Administer the maximal recommended doses of calcium, phosphate and vitamin D to prevent fractures in neonates with biochemical features of metabolic bone disease. | 3 | 100% | NA | NA | NA |
| Decrease glucose intake if necessary and decrease or stop drugs that worsen hyperglycemia, in neonates with hyperglycemia. | 5 | 100% | NA | NA | NA |
| Start insulin only in patients with persistent hyperglycemia when other methods of glucose control have failed. | 6 | 100% | NA | NA | NA |
| Start IV glucose infusion in asymptomatic neonates with serum glucose level of <2.6 mmol/L if increased enteral caloric intake is not effective. | 1 | 100% | NA | NA | NA |
| Check changes in drug effect when initiating strong inhibitors or inducers of the cytochrome P450 and/or P-glycoprotein. | 20 | 100% | NA | NA | NA |
| Do not use ceftriaxone in neonates who are being, or who have recently been given any IV fluids that contain calcium (such as TPN or Ringer Lactate) | 70 | 100% | NA | NA | NA |
| Do not use trimethoprime - sulfamethoxazole in neonates. | 409 | 100% | NA | NA | NA |
| **Recommandation avec des déviations** | | | | | |
| Start caffeine citrate in patients with apnea of prematurity (loading dose 20 mg/kg; maintenance dose 5mg/kg/day). Dose may be increased to 10 mg/kg/day if apnea persists. | 163 | 99% | 1 | 1 | 1 |

| Recommandations NeoCheck | Situations applicables | Adhésion | Déviations confirmées | Déviations intentionnelles | Interventions auprès des médecins |
|---|---|---|---|---|---|
| Do not use thiazid diuretics for prevention of BPD in preterm neonates. Use them judiciously for treatment of BPD in preterm neonates. | 220 | 99% | 2 | 2 | 2 |
| Start reducing the percentage of parenteral nutrition as quickly as possible by the introduction of enteral nutrition until enteral nutrition finally replaces completely PN in order to minimise any side-effects from exposure to PN. | 57 | 98% | 0 | NA | 0 |
| Check in all neonates that a complete Vitamin K prophylaxis has been given at birth. | 409 | 97% | 8 | 0 | 8 |
| Do not use nephrotoxic drugs in neonates if possible, especially in preterm infants. | 409 | 93% | 28 | 22 | 4 |
| Administer a dose of DTPa-IPV/Hib ± HBV and of pneumococcal vaccine at 60, 90 and 120 days of postnatal life to all hospitalized preterm neonates. | 39 | 90% | 4 | 0 | 4 |
| Start vitamins and trace elements supplementation in neonates receiving parenteral nutrition. | 49 | 84% | 8 | 8 | 0 |
| Start vitamin D supplementation from the first days of life in all neonates. | 376 | 78% | 82 | 72 | 1 |
| Start morphine as first line treatment for pain relief in neonates who are still in pain despite adequate non-pharmacological techniques and paracetamol treatment. | 9 | 78% | 2 | 1 | 0 |
| Administer calcium, phosphate and vitamin D in preterm infants <32 weeks of gestational age or <1500g or infants at risk of metabolic bone disorders. | 226 | 78% | 50 | 49 | 1 |
| Do not use empirical antibiotic therapy for asymptomatic neonates with a single risk factor of infection (incl. mother with suspected chorioamnionitis or unexplained premature delivery). | 4 | 75% | 0 | NA | 0 |
| Consider dosage adjustement for drugs highly excreted by renal elimination in neonates with AKI (stage 1-3). When needed, refer to a specialist. | 3 | 67% | 1 | 1 | 1 |
| Start iron supplement of 2-3 mg/kg/day in all preterm infants fed human milk once full oral feeds have been achieved. | 273 | 61% | 107 | 100 | 7 |
| Reassess the need for antibiotics after 48 hours in neonates treated empirically with antibiotics for suspected sepsis. | 7 | 57% | 2 | 3 | 0 |
| Reassess the need for caffeine citrate treatment. | 6 | 50% | 1 | 0 | 0 |
| Start probiotics in preterm neonates at high risk of developing NEC. (<32SA or <1500g) | 212 | 47% | 113 | 105 | 8 |
| Start pain management in neonates with non-pharmacological techniques (incl. Sucrose) if apropriate. | 7 | 29% | 0 | NA | 0 |
| Do not use routinely erythropoietin to limit exposure to blood transfusions in preterm neonates. The indication of treatment should be reassessed. | 140 | 7% | 130 | 130 | 1 |
| Start intravenous immunoglobulin (IVIG) only in case of severe thrombocytopenia (platelet count of <50x109/L) or if bleeding persists despite compatible platelets transfusion or in combination with unmatched platelets transfusion in neonates with neonatal allo-immune thrombocytopenia (NAIT). | 1 | 0% | 0 | NA | 0 |
| Start unfractionned heparin or low molecular weight heparin in neonates with a first event venous thromboembolism for at least 5 days. | 14 | 0% | 14 | 14 | 0 |
| Start surfactant therapy in infants born ≥26 weeks of gestational age who need FiO2 >0.40. | 1 | 0% | 1 | 1 | 1 |
| Start fat-soluble vitamins (ADEK) in neonates with cholestasis. | 1 | 0% | 0 | NA | 0 |
| Consider ursodeoxycholic acid (UDCA) in neonate with direct hyperbilirubinemia. | 1 | 0% | 1 | 1 | 0 |
| Administer intravenous immunoglobulin (IVIG) to neonates with a positive direct Coombs test and severe hyperbilirubinemia, or to those progressing to severe hyperbilirubinemia despite initial treatment. | 1 | 0% | 0 | NA | 0 |

| Recommandations NeoCheck | Situations applicables | Adhésion | Déviations confirmées | Déviations intentionnelles | Interventions auprès des médecins |
|---|---|---|---|---|---|
| Reassess the use of macrolides or other antibiotics for the treatment of Ureaplasma urealyticum in neonates. | 3 | 0% | 3 | 3 | 1 |
| **Recommandations jamais applicables durant la période d'étude** | | | | | |
| Start prostaglandin E1 (alprostadil) as an initial continuous intravenous infusion at 0.01 mcg/kg/min, until a definitive diagnosis is made in an infant suspected of having ductus-dependant heart disease. | 0 | NA | NA | NA | NA |
| Reassess the indication of prostaglandin E1 (PGE1) treatment. | 0 | NA | NA | NA | NA |
| Stop ibuprofen, indomethacin and paracetamol in patients with duct dependent congenital heart disease. | 0 | NA | NA | NA | NA |
| Reassess the indication of ibuprofen, indomethacin and paracetamol in preterm neonates <2 weeks of life with confirmed or unconfirmed patent ductus arteriosus (PDA). | 0 | NA | NA | NA | NA |
| Reassess the indication of ibuprofen, indomethacin and paracetamol in term neonates with patent ductus arteriosus (PDA). | 0 | NA | NA | NA | NA |
| Do not use paracetamol as first-line treatment for patent ductus arteriosus (PDA) closure. Consider a switch to ibuprofen. | 0 | NA | NA | NA | NA |
| Start oral Vitamin K in neonates breastfed by a mother treated with phenprocoumone. | 0 | NA | NA | NA | NA |
| Do not transfuse neonates with mild thrombocytopenia (platelet count 100-150x109/L) even if bleeding. | 0 | NA | NA | NA | NA |
| Start intravenous immunoglobulin (IVIG) as first line treatment in neonates with neonatal auto-immune thrombocytopenia and born to mothers who have idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP), when platelet count is of <30x109/L or clinical bleeding is present. | 0 | NA | NA | NA | NA |
| Start alteplase or urokinase only in case of major vessel occlusion causing critical compromise of organs or limbs in infants with venous thromboembolism. | 0 | NA | NA | NA | NA |
| Reassess the indication of anti-gastroesophageal reflux therapy in neonates with apnea. | 0 | NA | NA | NA | NA |
| Start surfactant therapy in infants born <26 weeks of gestational age who need FiO2 >0.30. | 0 | NA | NA | NA | NA |
| Consider inhaled nitric oxide (iNO) in neonates with hypoxic respiratory failure due to MAS. | 0 | NA | NA | NA | NA |
| Reassess the indication for antibiotics in patients with MAS alone. | 0 | NA | NA | NA | NA |
| Administer a bolus instillation of surfactant in intubated infants with MAS requiring more than 50% oxygen. | 0 | NA | NA | NA | NA |
| Start inhaled nitric oxide (iNO) in neonates who have severe PPHN. | 0 | NA | NA | NA | NA |
| Consider phenytoin or a benzodiazepine or lidocaine in neonates with persistant seizures, despite adequate phenobarbital treatment. | 0 | NA | NA | NA | NA |
| Stop antiepileptic drugs if seizure-free for >72 hours in neonates with normal neurological examination and/or normal electroencephalography. | 0 | NA | NA | NA | NA |
| Consider pyridoxine only in neonates with recurrent seizures with no obvious cause. | 0 | NA | NA | NA | NA |
| Reassess the indication of morphine or fentanyl in chronically ventilated preterm neonates without pain. | 0 | NA | NA | NA | NA |
| Consider non-pharmacological interventions for the initial management of all infants suspected of having or at risk of developing NAS. This may mitigate the need for medication. | 0 | NA | NA | NA | NA |

| Recommandations NeoCheck | Situations applicables | Adhésion | Déviations confirmées | Déviations intentionnelles | Interventions auprès des médecins |
|---|---|---|---|---|---|
| Start morphine as the first line pharmacological treatment for NAS when opioids are used by the mother and supportive measures failed. | 0 | NA | NA | NA | NA |
| Start weaning of morphine as soon as Modified Finnegan scores are <8 for 24 to 48 hours in neonates with NAS. | 0 | NA | NA | NA | NA |
| Do not use morphine in neonates with NAS when the drugs used by the mother are non-opioids. | 0 | NA | NA | NA | NA |
| Start empirical antibiotic treatment with high dose amoxicilline and gentamicin in neonates with diagnosed or strongly suspected meningitis. | 0 | NA | NA | NA | NA |
| Check results of cerebro-spinal fluid (CSF) culture as soon as they are available in order to reassess the need for treatment or the choice of antibiotics in neonates with suspected meningitis treated with empirical antibiotics. | 0 | NA | NA | NA | NA |
| Do not use corticosteroids for the treatment of neonates with suspected or confirmed bacterial meningitis. Reassess the corticosteroid indication. | 0 | NA | NA | NA | NA |
| Administer an initial dose of hepatitis-B vaccine within 12 hours of birth in infants born to HBsAg-positive mothers, including infants weighing <2000g. Administer Hepatitis-B immune globulins (HBIG) 200 IU concurrently but at a different anatomic site. | 0 | NA | NA | NA | NA |
| Do not use early hepatitis-B vaccine in infants born to mothers whose HBsAg and HBeAg status is negative but with positive anti-HBs status (prior infection or at risk of infection). | 0 | NA | NA | NA | NA |
| Start HIV prophylaxis with zidovudine as close to birth as possible for at least 4 weeks or consider tritherapy in neonates born to HIV-infected mothers who did not follow proper antenatal treatment or whose viremia are detectable. | 0 | NA | NA | NA | NA |
| Start tritherapy immediately in the neonate aged <72 hr if the mother is diagnosed postpartum with HIV infection. | 0 | NA | NA | NA | NA |
| Start respiratory syncytial virus prophylaxis with palivizumab in neonates with severe bronchopulmonary dysplasia (BPD). | 0 | NA | NA | NA | NA |
| Start respiratory syncytial virus prophylaxis with palivizumab in neonates with haemodynamically significant congenital heart disease AND other associated risk factors. | 0 | NA | NA | NA | NA |
| Dot not use respiratory syncytial virus prophylaxis with palivizumab routinely in preterm neonates. | 0 | NA | NA | NA | NA |
| Do not use palivizumab for the treatment of respiratory syncytial virus (RSV) infection. Stop the treatment, even if it was given before the infection. | 0 | NA | NA | NA | NA |
| Administer a combination of pyrimethamine-sulfadiazine-folinic acid during the first year of life to neonates in whom a diagnosis of congenital toxoplasmosis is confirmed or probable. | 0 | NA | NA | NA | NA |
| Do not use spiramycin in neonates. Stop treatment and screen for potential QT interval prolongation. | 0 | NA | NA | NA | NA |
| Start antiviral treatment as soon as virologic testing is confirmed and within the first 30 days of life in symptomatic cytomegalovirus (CMV) infected newborns with central nervous system involvement or if life-threatening. | 0 | NA | NA | NA | NA |
| Stop antiviral treatment in neonates with asymptomatic cytomegalovirus infection | 0 | NA | NA | NA | NA |
| Start aciclovir IV in neonates with Herpes Simplex Virus (HSV) disease, regardless of maternal history or pending laboratory confirmation or exclusion of HSV. | 0 | NA | NA | NA | NA |
| Start a topical antiviral treatment in combination with aciclovir IV in neonates with Herpes Simplex Virus (HSV) disease with ocular involvment. | 0 | NA | NA | NA | NA |

| Recommandations NeoCheck | Situations applicables | Adhésion | Déviations confirmées | Déviations intentionnelles | Interventions auprès des médecins |
|---|---|---|---|---|---|
| Start Varicella-Zoster Immune Globulin (VZIG) 125IU IM as soon as exposure is known and within a 72 hour period, independent of maternal history of varicella, in neonates born at <28 weeks of gestational age or who weighed <1000g at birth who have been significantly exposed to Varicella-Zoster Virus (VZV). | 0 | NA | NA | NA | NA |
| Start Varicella-Zoster Immune Globulin (VZIG) 125IU IM in neonates ≥28w GA or ≥1000g BW who have been significantly exposed postnatally to Varicella-Zoster Virus (VZV), only if born to mother who has no or unkown history of varicella. | 0 | NA | NA | NA | NA |
| Start Varicella-Zoster Immune Globulin (VZIG) 125IU IM as soon as possible, after birth or with onset of maternal illness, in term or late preterm neonates whose mother had varicella disease 5 days prior to or 2 days after delivery. | 0 | NA | NA | NA | NA |
| Start aciclovir IV in neonates who develop systemic symptoms or severe cutaneous Varicella-Zoster disease, or who are at high risk of infection. | 0 | NA | NA | NA | NA |
| Stop Varicella-Zoster immunoglobulin (VZIG) if neonatal chickenpox has developed. | 0 | NA | NA | NA | NA |
| Do not use prophylactic antibiotic treatment in neonates at high risk of chlamydial infection (born to mothers who have untreated chlamydia). | 0 | NA | NA | NA | NA |
| Start erythromycin orally for 14 days in neonates with chlamydial conjunctivitis or with suspected or confirmed chlamydial pneumonia. | 0 | NA | NA | NA | NA |
| Start azithromycin as second line treatment when erythromycin is not avaliable in neonates with chlamydial conjunctivitis or with suspected or confirmed chlamydial pneumonia. | 0 | NA | NA | NA | NA |
| Stop topical antibiotics for the treatment of chlamydial conjunctivitis in neonates. | 0 | NA | NA | NA | NA |
| Administer 1 dose of ceftriaxone IV or IM in all neonates born to mothers who have untreated gonorrhea. | 0 | NA | NA | NA | NA |
| Administer 1 dose of ceftriaxone IV or IM in neonates with suspected or confirmed gonococcal ophtalmia neonatorum or other localized gonococcal infection. | 0 | NA | NA | NA | NA |
| Stop topical antibiotics in neonates with suspected or confirmed gonococcal ophtalmia neonatorum. | 0 | NA | NA | NA | NA |
| Start ceftriaxone IV or IM in neonates with disseminated gonococcal infection. | 0 | NA | NA | NA | NA |
| Start vancomycin IV until bacteremia is excluded for localized Methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA) disease in preterm or very low-birthweight neonates or in more-extensive forms of the disease involving multiple sites in full-term neonates. | 0 | NA | NA | NA | NA |
| Administer benzylpenicillin G IV, OR procaine penicillin to neonates with confirmed or presumed congenital syphilis, or born to syphilis infected mothers who have not been treated with penicillin at least four weeks prior delivery. | 0 | NA | NA | NA | NA |
| Administer 1 dose of benzathine penicillin G IM in neonates with normal examination, born to syphilis infected mothers who have been adequately treated during pregnancy more than 4 weeks prior to delivery. | 0 | NA | NA | NA | NA |
| Start empiric antibiotics after urine samples and cultures are collected in neonates with fever when urinary tract infection is suspected. | 0 | NA | NA | NA | NA |
| Start azithromycin oral daily for 5 days in neonates with suspected or confirmed pertussis infection, or in those in close contact with confirmed and contagious cases of pertussis. | 0 | NA | NA | NA | NA |
| Start isoniazid prophylaxis orally in neonates born to mothers with tuberculosis (TB), or those in close contact with people with smear-positive pulmonary or laryngeal TB who have not had at least 2 weeks of anti-tuberculosis treatment. | 0 | NA | NA | NA | NA |

| Recommandations NeoCheck | Situations applicables | Adhésion | Déviations confirmées | Déviations intentionnelles | Interventions auprès des médecins |
|---|---|---|---|---|---|
| Start anti-tuberculosis treatment in neonates with congenital tuberculosis or postnatal tuberculosis primary pulmonary disease. | 0 | NA | NA | NA | NA |
| Stop steroids and furosemide as soon as possible in neonates at risk of metabolic bone disorder. | 0 | NA | NA | NA | NA |
| Start levothyroxine (L-T4) immediately in neonates with thyroid function test (TFT) that results in either a free T4 (FT4) concentration below norms for age or a venous TSH concentration > 20 mIU/L. | 0 | NA | NA | NA | NA |
| Do not provide high glucose infusion rates to prevent hypoglycemia in neonates receiving parenteral nutrition. | 0 | NA | NA | NA | NA |
| Do not use early insulin therapy in neonates at risk of hyperglycemia. | 0 | NA | NA | NA | NA |
| Start IV glucose infusion immediately in symptomatic neonates with glucose levels <2.6 mmol/L. | 0 | NA | NA | NA | NA |
| Do not use routinely topical ointments in preterm neonates. | **Exclue** : les émollients pouvaient être sujets à des utilisations sans prescriptions médicales. | | | | |
| Stop the use of antiseptics for the daily care of the uncomplicated umbilical cord in healthy hospitalized term neonates. | **Exclue** : les antiseptiques locaux pouvaient être sujets à des utilisations sans prescriptions médicales.. | | | | |
| Recommend BCG vaccine at discharge to neonates at high risk of tuberculosis exposure in the first year of life. | **Exclue** : L'indication au vaccin BCG en Suisse dépend directement de potentiels voyages à l'étranger lors de la sortie de l'hôpital. Ces derniers ne sont pas systématiquement documentés dans le dossier patient informatisé. | | | | |
| Check / administer Pertussis vaccination to close contacts of neonates. | **Exclue** : les statuts immunitaires des proches des patients ne sont pas systématiquement documentés dans le dossier patient informatisé. | | | | |
| Check status and recommend or administer vaccination to close contacts of neonates. | **Exclue** : les statuts immunitaires des proches des patients ne sont pas systématiquement documentés dans le dossier patient informatisé. | | | | |
| Check the possible milk transfer of drugs taken by mothers to breastfed neonates, and monitor for potential adverse drug effects. | **Exclue** : les mères des nouveau-nés hospitalisés n'étaient pas incluses dans cette étude. Leurs listes de traitements ne pouvaient pas être consultées. | | | | |
| Check excipients contained in prescribed drug formulations administered orally or parenterally since they can be harmful and responsible for adverse events in neonates, due to immature metabolism. | **Exclue** : la charge de travail requise pour cette évaluation était trop importante pour les ressources allouées à l'étude. | | | | |

## 5.4 Annexe 4: Raisons de non-intervention et de non-acceptation ou non application des interventions pharmaceutiques

*Tableau 1: Raisons liées aux interventions non planifiées*

| Raisons | Nb interventions non-prévues | % |
|---|---|---|
| **Contraire à recommandation institutionnelle** | 417 | 83% |
| **Non relevant dans ce cas** | 67 | 13% |
| **Importance jugée insuffisante pour intervention** | 10 | 2% |
| **Intervention déjà faite et non acceptée (contre pratiques unité)** | 6 | 1% |
| **Modification du dossier depuis la revue de traitement** | 2 | 0% |
| **Doutes sur l'intervention** | 1 | 0% |
| **Priorisation d'autres interventions** | 1 | 0% |
| **Total** | **504** | 100% |

*Tableau 2: Raisons liées aux interventions planifiées mais non effectuées*

| Raison | Nb interventions non-effectuées | % |
|---|---|---|
| **Modification du dossier depuis la revue de traitement** | 20 | 49% |
| **Non relevant dans ce cas au vu des discussions** | 7 | 17% |
| **Patient parti** | 4 | 10% |
| **Priorisation d'autres interventions** | 4 | 10% |
| **Importance jugée insuffisante pour intervention** | 2 | 5% |
| **Manque de temps** | 2 | 5% |
| **Total** | **39** | 100% |

*Tableau 3: Raisons liées à la non-acceptation des interventions*

| Raison | Nb interventions non-acceptées | % |
|---|---|---|
| **Médecin pas d'accord** | 4 | 44% |
| **Intervention contraire à une guideline institutionnelle** | 3 | 33% |
| **Autre** | 1 | 11% |
| **Pas applicable au contexte du patient** | 1 | 11% |
| **Total général** | **9** | 100% |

*Tableau 4: Raisons liées à la non-application des interventions acceptées*

| Raison | Nb interventions non-appliquées | % |
|---|---|---|
| **Mauvaise documentation** | 3 | 38% |
| **ND** | **4** | 50% |
| **Oubli** | **1** | 13% |
| Total | **8** | 100% |

## 5.5 Annexe 5: Résultats de l'enquête de satisfaction sur la prestation de revue de traitement bi-hebdomadaires par un pharmacien, sur la base de NeoCheck

## Fonctions des participants

*Tableau 1: Fonctions des participants*

| Fonction | Nombre de participants |
|---|---|
| **Médecin Adjoint** | 4 |
| **Médecin Chef de Clinique** | 7 |
| **Médecin interne** | 13 |
| **Total général** | **24** |

## Utilité des interventions pour les patients

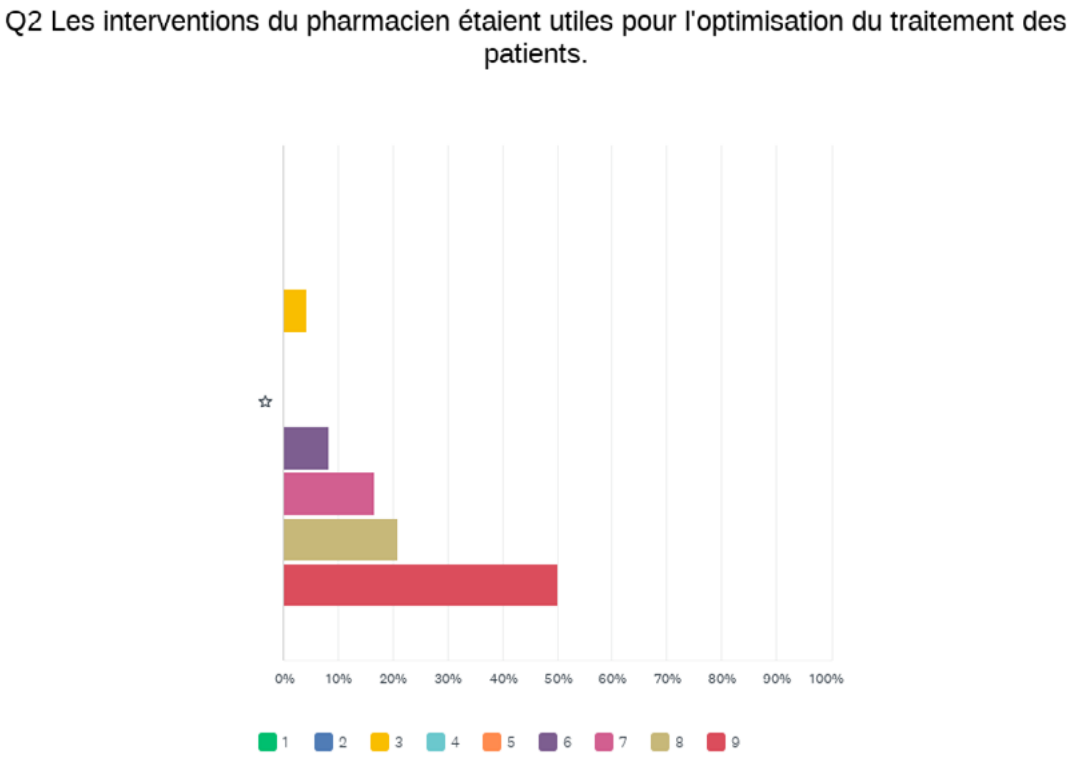



*Figure 1:Répartition des réponses sur l'utilité des interventions pour les patients (n=24). L'utilité a été jugée sur une échelle de 1 à 9 étoiles, 9 étoiles représentant le niveau le plus élevé.*

## Utilité pour la formation des médecins

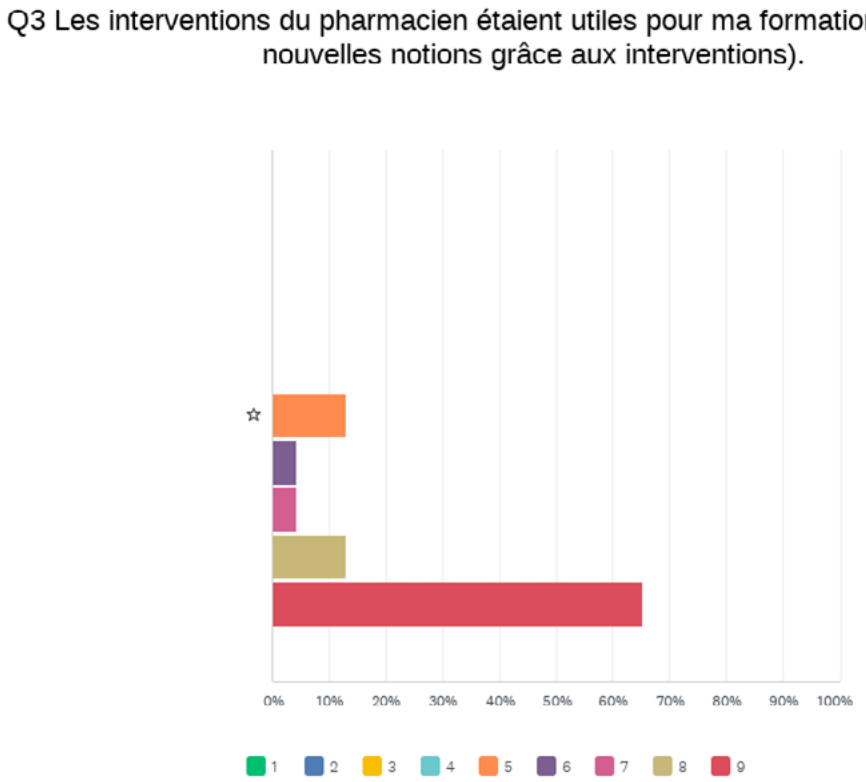



*Figure 2: Répartition des réponses sur l'utilité pour la formation des médecins (n=23). L'utilité a été jugée sur une échelle de 1 à 9 étoiles, 9 étoiles représentant le niveau le plus élevé.*

## Perception du nombre d'intervention

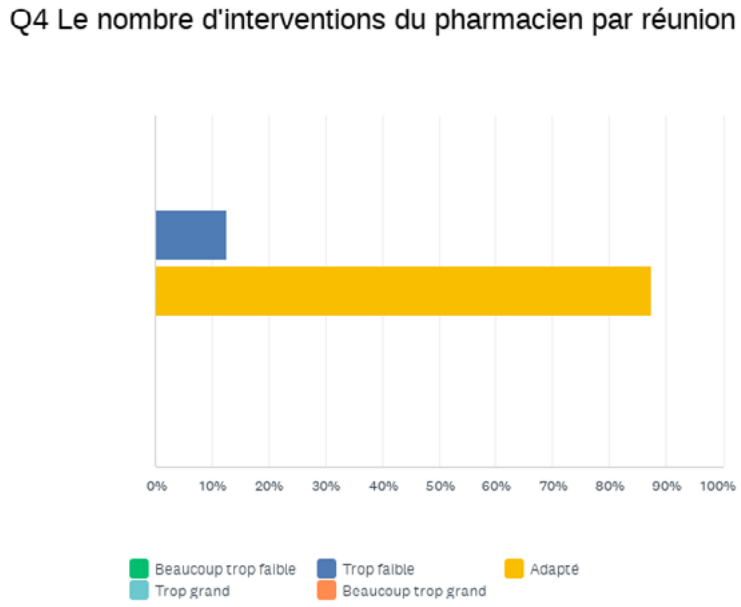



*Figure 3: Répartition des réponses sur la perception du nombre d'intervention effectuées (n=24)*

Commentaire en texte libre : « L'interaction aurait mérité plus je pense ».

## Clarté et structure des interventions

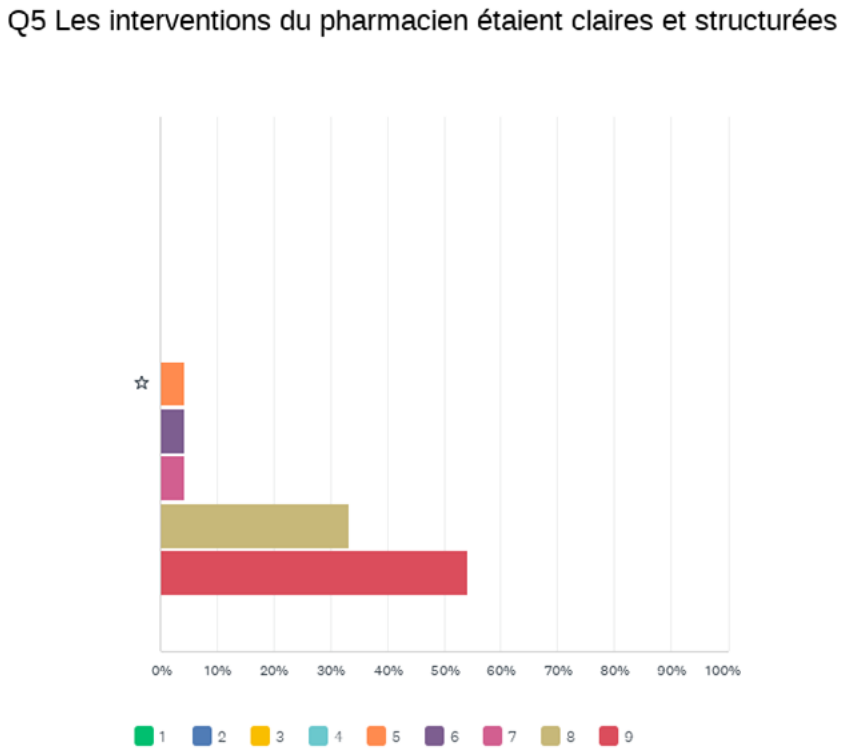



*Figure 4: Répartition des réponses sur la clarté et structure des interventions (n=24). La clarté et la structure des interventions ont été jugées sur une échelle de 1 à 9 étoiles, 9 étoiles représentant le niveau le plus élevé.*

## Perception de la présence du pharmacien à la séance des transmissions

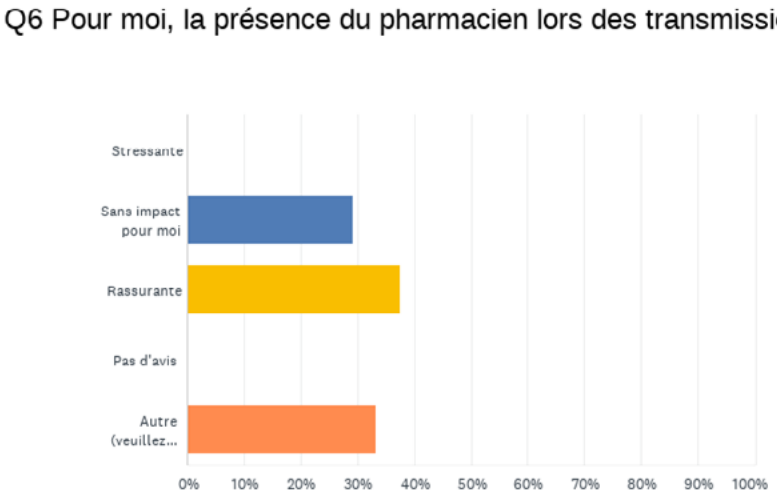



*Figure 5: Répartition des réponses sur la perception de la présence du pharmacien à la séance des transmissions (n=24)*

Autres réponses en texte libre :

| Autres réponses en texte libre |
|---|
| Complément intéressant |
| Complémentaire |
| Enrichissante |
| Importante pour l'optimisation de la prise en charge du patient |
| Intéressante, enrichissante |
| Très instructive |
| Un filet de sécurité supplémentaire bien utile! |
| Utile pour remettre en question les pratiques et adapter les traitements pour le bien du patient |

## Points forts de la prestation

### Ce que j'ai apprécié dans la présence du pharmacien (points forts):

| |
|---|
| Bien structuré, pertinent pour la pratique, utile d'avoir quelqu'un qui relit les prescriptions. |
| Commentaires pertinents |
| Intervention pertinentes, bien structurées, claires |
| Interventions brèves, structurés, efficaces. |
| La fonction de "watchdog" serait fondamentale si bien réalisée |
| Non-intrusif, clair, soulève de vrais questions/problèmes (fer, entre autres) |
| Nous rendre attentif sur la toxicité et associations, faire des propositions selon recommandations |
| Pare-feu en cas d'erreur pharmacologique significative mais densité de risque faible |
| Pouvoir adapter nos traitements et soulever des points importants par rapport aux potentiels effets secondaires. |
| Réflexions sur la raison du traitement et optimisation du traitement |
| Semble avoir préparé les dossiers et les connais avant les transmissions. Sélectionne ses interventions de manière judicieuse! Pour l'instant je n'ai été témoin que de remarques tout à fait relevantes et justifiées |
| Soulève des points qui sont intéressants dans notre prise en charge, qui sont productifs, notamment pour la recherche bibliographique. |
| Soulève des questions importantes sur des sujets que nous avons tendance à oublier trop souvent ou à laisser de côté! |
| Très discret, sait bien intervenir dans la discussion. Bon apport d'info |
| Une vérification en plus des prescriptions qui permet de diminuer le risque d'erreur médicale |
| Vision externe et réévaluation appropriée des indications thérapeutiques et des posologies |

## Points à améliorer dans la prestation

### Ce qui devrait être amélioré:

| |
|---|
| Comme proposition j'aurai plutôt demandé que le pharmacien nous accompagne dans les visites des patients, notamment pour les traitements et [nutritions] parentérales, car pendant la transmission du matin en fonction du nombre de patients la réunion finit tardivement. |
| Des guidelines plus précises concernant l'indication et l'utilisation de certains traitements au sein du service |
| Fournir cet outil aux nouveaux internes, car je ne l'ai pas reçu |
| Interventions plus fréquentes souhaitables. |
| La remise du matin n'est pas le bon endroit à mon avis. La visite ferait plus de sens. L'EBM étant bien maigre en néonatologie, les points d'optimisation des pratiques se situent à mon avis plutôt sur la précision et la sécurisation des prescriptions, l'analyse des erreurs de préparation et de dispensation, et la précision des apports nutritionnels IV et/ou PO |
| Le pharmacien devrait mieux connaître les traitements, les posologies, les indications spécifiques du service |
| Peut-être vous inclure dans les formations de jeudi pour ouvrir un peu plus la place du pharmacien lors de nos pratiques. |
| Pourrait à mon avis être même plus fréquent! |
| Une présentation de la personne (tournus fréquent en NEONAT). Un listing de tous les 'bugs' détectés à revoir |
| Un temps de parole plus ouvert |

## Volonté de continuation de la prestation

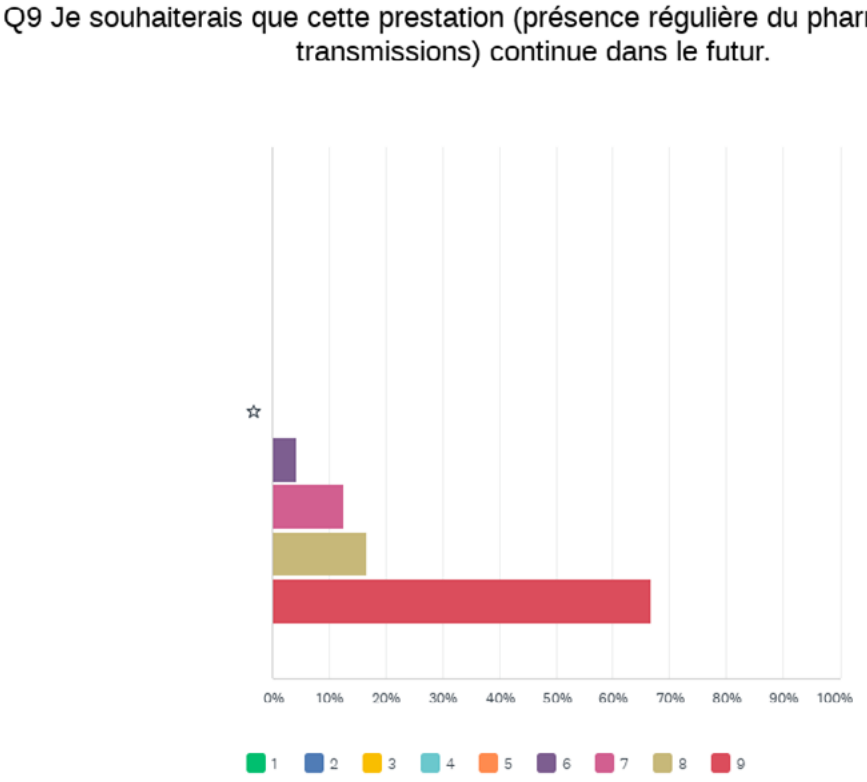



*Figure 6: Répartition des réponses sur la volonté de continuation de la prestation (n=24). La volonté quant au maintien de la prestation a été jugée sur une échelle de 1 à 9 étoiles, 9 étoiles représentant le niveau le plus élevé.*

## Satisfaction globale pour la prestation

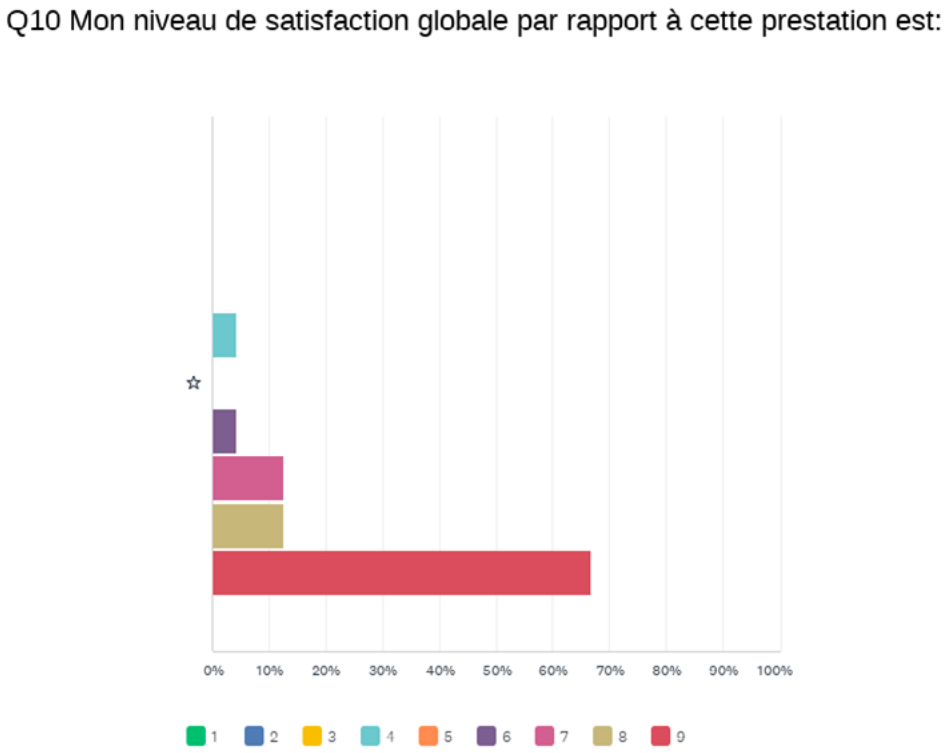



*Figure 7: Répartition des réponses sur satisfaction globale pour la prestation (n=24). La satisfaction globale a été jugée sur une échelle de 1 à 9 étoiles, 9 étoiles représentant le niveau le plus élevé.*

## Utilisation de NeoCheck dans la pratique des médecins

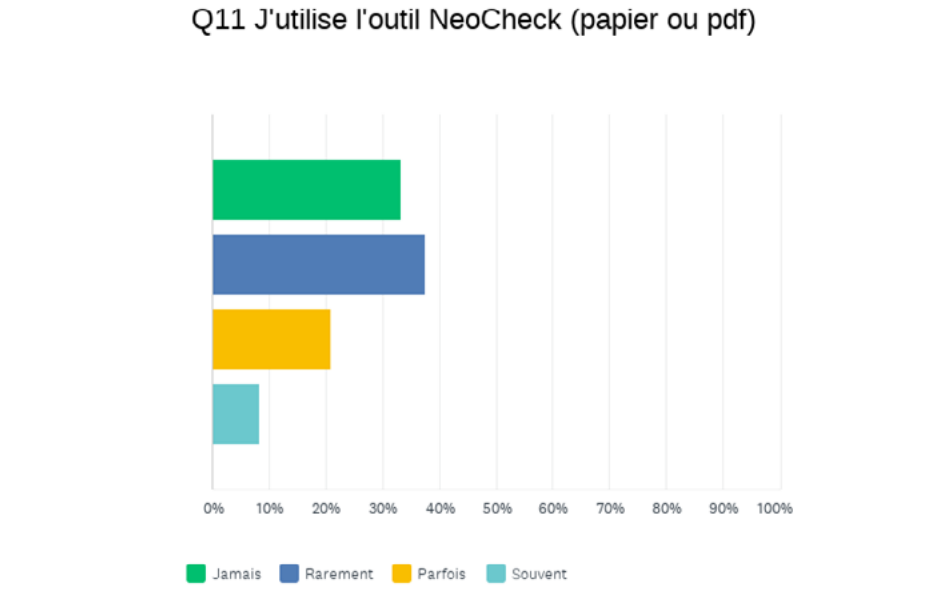



*Figure 8: Répartition des réponses sur l'utilisation de NeoCheck dans la pratique des médecins (n=24).*

## 5.6 Annexe 6: Liste des 25 recommandations NeoCheck avec des déviations (PPIs)

*Tableau 1: Liste des 25 recommandations NeoCheck avec des deviations (PPIs). PPI = Prescription potentiellement inappropriées. MT = Medical team. NEC = Necrotizing enterocolitis. BPD = Bronchopulmonary displasy. PN = parenteral nutrition*

| Recommendation statements | Situations applicables | Déviations | Taux de déviations | Déviation confirmées | Déviations intentionnelles | Stratégies d'amélioration de la qualité des soins |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Do not use routinely erythropoietin to limit exposure to blood transfusions in preterm neonates. The indication of treatment should be reassessed. | 140 | **130** | 93% | 130 | 130 | None |
| Start probiotics in preterm neonates at high risk of developing NEC. (<32SA or <1500g) | 212 | **113** | 53% | 113 | 105 | None |
| Start iron supplement of 2-3 mg/kg/day in all preterm infants fed human milk once full oral feeds have been achieved. | 273 | **107** | 39% | 107 | 100 | Modification of the choice of breast milk fortification product. |
| Start vitamin D supplementation from the first days of life in all neonates. | 376 | **82** | 22% | 82 | 72 | None |
| Administer calcium, phosphate and vitamin D in preterm infants <32 weeks of gestational age or <1500g or infants at risk of metabolic bone disorders. | 226 | **50** | 22% | 50 | 49 | None |
| Do not use nephrotoxic drugs in neonates if possible, especially in preterm infants. | 409 | **28** | 7% | 28 | 22 | Bundle of action to reduce nephrotoxic exposure and improve monitoring in the NICU |
| Start unfractionned heparin or low molecular weight heparin in neonates with a first event venous thromboembolism for at least 5 days. | 14 | **14** | 100% | 14 | 14 | None, study in progress |
| Check in all neonates that a complete Vitamin K prophylaxis has been given at birth. | 409 | **11** | 3% | 8 | 0 | Development of a computer alert |
| Start vitamins and trace elements supplementation in neonates receiving parenteral nutrition. | 49 | **8** | 16% | 8 | 8 | None |
| Start pain management in neonates with non-pharmacological techniques (incl. Sucrose) if aproppriate. | 7 | **5** | 71% | 0 | NA | None |
| Administer a dose of DTPa-IPV/Hib ± HBV and of pneumococcal vaccine at 60, 90 and 120 days of postnatal life to all hospitalized preterm neonates. | 39 | **4** | 10% | 4 | 0 | Development of a computer alert |
| Reassess the use of macrolides or other antibiotics for the treatment of Ureaplasma urealyticum in neonates. | 3 | **3** | 100% | 3 | 3 | None |
| Reassess the need for caffeine citrate treatment. | 6 | **3** | 50% | 1 | 0 | None |

| Recommendation statements | Situations applicables | Déviations | Taux de déviations | Déviation confirmées | Déviations intentionnelles | Stratégies d'amélioration de la qualité des soins |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Reassess the need for antibiotics after 48 hours in neonates treated empirically with antibiotics for suspected sepsis. | 7 | **3** | 43% | 2 | 3 | Development of a computer alert |
| Do not use thiazid diuretics for prevention of BPD in preterm neonates. Use them judiciously for treatment of BPD in preterm neonates. | 220 | **3** | 1% | 2 | 2 | None |
| Start morphine as first line treatment for pain relief in neonates who are still in pain despite adequate non-pharmacological techniques and paracetamol treatment. | 9 | **2** | 22% | 2 | 1 | None |
| Start intravenous immunoglobulin (IVIG) only in case of severe thrombocytopenia (platelet count of <50x109/L) or if bleeding persists despite compatible platelets transfusion or in combination with unmatched platelets transfusion in neonates with neonatal allo-immune thrombocytopenia (NAIT). | 1 | **1** | 100% | 0 | NA | None |
| Start surfactant therapy in infants born ≥26 weeks of gestational age who need FiO2 >0.40. | 1 | **1** | 100% | 1 | 1 | None |
| Start fat-soluble vitamins (ADEK) in neonates with cholestasis. | 1 | **1** | 100% | 0 | NA | None |
| Consider ursodeoxycholic acid (UDCA) in neonate with direct hyperbilirubinemia. | 1 | **1** | 100% | 1 | 1 | None |
| Administer intravenous immunoglobulin (IVIG) to neonates with a positive direct Coombs test and severe hyperbilirubinemia, or to those progressing to severe hyperbilirubinemia despite initial treatment. | 1 | **1** | 100% | 0 | NA | None |
| Consider dosage adjustement for drugs highly excreted by renal elimination in neonates with AKI (stage 1-3). When needed, refer to a specialist. | 3 | **1** | 33% | 1 | 1 | Bundle of action to reduce nephrotoxic exposure and improve monitoring in the NICU |
| Do not use empirical antibiotic therapy for asymptomatic neonates with a single risk factor of infection (incl. mother with suspected chorioamnionitis or unexplained premature delivery). | 4 | **1** | 25% | 0 | NA | None |
| Start reducing the percentage of parenteral nutrition as quickly as possible by the introduction of enteral nutrition until enteral nutrition finally replaces completely PN in order to minimise any side-effects from exposure to PN. | 57 | **1** | 2% | 0 | NA | None |

| Recommendation statements | Situations applicables | Déviations | Taux de déviations | Déviation confirmées | Déviations intentionnelles | Stratégies d'amélioration de la qualité des soins |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Start caffeine citrate in patients with apnea of prematurity (loading dose 20 mg/kg; maintenance dose 5mg/kg/day). Dose may be increased to 10 mg/kg/day if apnea persists. | 163 | **1** | 1% | 1 | 1 | None |

## 5.7 Annexe 7: Etude focus group : avantages et désavantages d'une procédure standardisée pour le sevrage des opiacés et benzodiazépines

*Tableau 1: Avantages et désavantages d'une procédure standardisée pour le sevrage des opiacés et benzodiazépines. Inf. = infirmier.e.s. MD = médecins. Tot. = total.*

| | **Avantages** | | | | **Désavantages** | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | **Inf.** | **MD** | **Tot.** | | **Inf.** | **MD** | **Tot.** |
| **Efficacité** | | **32** | **16** | **48** | | **14** | **13** | **27** |
| | Uniformisation des pratiques (qualité des soins) | 12 | 4 | 16 | Variabilité interindividuelle (génétiques, cas lourd neuro, etc.) | 8 | 5 | 13 |
| | Meilleure prise en charge des patients (EBM, qualité du sevrage, meilleur confort du patient) | 10 | 2 | 12 | Augmentation durée de séjour | 1 | 3 | 4 |
| | Augmentation de la reconnaissance du syndrome de sevrage | 5 | 2 | 7 | Diagnostic différentiel sevrage vs délirium | 1 | 3 | 4 |
| | Meilleur suivi antalgie et sevrage | | 3 | 3 | Problème d'adhésion à la procédure | 2 | 1 | 3 |
| | Meilleur détectabilité des patients à risque de sevrage | | 2 | 2 | Subjectivité résiduelle | 2 | | 2 |
| | Meilleure continuité des soins intra/inter-service | 2 | | 2 | Parfois patient traité <5jours et survenue d'un syndrome de sevrage ou l'inverse | | 1 | 1 |
| | Augmentation de la prise en charge de la douleur (en amont du sevrage) | | 1 | 1 | | | | |
| | Diminution du délai de prise en charge du sevrage | 1 | | 1 | | | | |
| | Diminution durée de sevrage | | 1 | 1 | | | | |
| | Diminution résistance à traiter la douleur (car on sait que le risque de syndrome de sevrage induit pourra être pris en charge correctement) | 1 | | 1 | | | | |
| | Diminution risque de syndrome de sevrage | 1 | | 1 | | | | |
| | Meilleure confiance du soignant dans ce qu'il fait (EBM) | | 1 | 1 | | | | |
| **Efficience** | | **5** | **2** | **7** | | **8** | **4** | **12** |
| | Amélioration communication médecin-infirmière | 4 | 1 | 5 | Augmentation durée de séjour | 1 | 3 | 4 |
| | Plus clair | 1 | | 1 | Compliqué et long à appliquer | 1 | 1 | 2 |
| | Suivi d'un algorithme (plus simple) | | 1 | 1 | Nécessité de faire connaître la procédure | 2 | | 2 |
| | | | | | Augmentation charge de travail infirmier | 1 | | 1 |

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | Nécessité de convaincre les nouveaux médecins de suivre le protocole | 1 | | 1 |
| | | | | | Pas comptabilisé dans le calcul de la charge infirmière (PRN) | 1 | | 1 |
| | | | | | Peu économique (bcp de médicaments utilisés) | 1 | | 1 |
| **Sécurité** | | **6** | **3** | **9** | | **4** | **5** | **9** |
| | Diminution du risque d'erreurs (prescription-->administration) | 5 | 2 | 7 | Augmentation durée de séjour | 1 | 3 | 4 |
| | Augmentation de la sécurité | 1 | | 1 | Augmentation risque d'erreurs | 1 | 1 | 2 |
| | Diminution des risques liés aux voies veineuses centrale etc. grâce au passage vers la voie PO | | 1 | 1 | Limite le champ d'action du personnel médical aux démarches incluse dans la procédure. Le reste devient une erreur. Augmentation nombre d'erreurs identifiées | 1 | | 1 |
| | | | | | Tendance à surmédicaliser les patients algiques | | 1 | 1 |
| | | | | | Banalisation de la sédation engendrant une sur-prescription | 1 | | 1 |
| **Confort** | | **11** | **2** | **13** | | **0** | **0** | **0** |
| | Rassure et sécurise le personnel qui s'appuie sur une procédure validée | 5 | 1 | 6 | | | | |
| | Projection dans le temps, anticipation (patient, famille et professionnel) | 2 | 1 | 3 | | | | |
| | Démarche plus clair | 1 | | 1 | | | | |
| | Diminution du sentiment d'impuissance face au syndrome de sevrage | 1 | | 1 | | | | |
| | Donne de l'autonomie aux infirmières (savent quoi faire) | 1 | | 1 | | | | |
| | Guide pour les nouveaux | 1 | | 1 | | | | |
| **Recherche** | | **1** | **1** | **2** | | | | |
| | La procédure standardisée facilite l'évaluation des actions entreprises (ex: études cliniques) | 1 | 1 | 2 | | | | |

## 5.8 Annexe 8: Etude focus group : éléments qui fonctionnent et ne fonctionnent pas dans le protocole de sevrage des opiacés et benzodiazépines en place

*Tableau 1: Eléments qui marchent et ne marche pas dans le protocole de sevrage des opiacés et benzodiazépines en place. Inf. = infirmier.e.s. MD = médecins. Tot. = total. EBM = evidence based medicine. DPI = dossier patient informatisé*

| | **Fonctionne** | | | | **Ne fonctionne pas** | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | **Inf.** | **MD** | **Tot.** | | **Inf.** | **MD** | **Tot.** |
| **Général** | | **13** | **7** | **20** | | **32** | **11** | **43** |
| | Exhaustif | 2 | 3 | 5 | Mauvaise adhésion au protocole | 5 | 3 | 8 |
| | Marche bien si protocole respecté | 4 | | 4 | Nécessite grande rigueur | 6 | 1 | 7 |
| | Efficace | 2 | 1 | 3 | Protocole pas instauré dans les autres unités (problème lors du transfert des patients) | 4 | 1 | 5 |
| | Approche systématique (standardisation) | 3 | | 3 | Perte de confiance dans le protocole lors de cas compliqués | 2 | 1 | 3 |
| | Approche EBM | | 1 | 1 | Protocole peu connu des nouveaux | 2 | 1 | 3 |
| | Adapté à la pédiatrie | | 1 | 1 | Ne prend pas en charge les enfants <3mois | | 3 | 3 |
| | Clair | | 1 | 1 | Trop long et peu attrayant | 3 | | 3 |
| | Les référents du protocole permettent de guider les autres professionnels | 1 | | 1 | Le focus sur la pharmacothérapie fait oublier les mesures de bases (diminutions stimulations, etc.) | 2 | | 2 |
| | Schéma facile à appliquer | 1 | | 1 | Toujours des erreurs de prescription | 2 | | 2 |
| | | | | | Place pour interprétation | | 1 | 1 |
| | | | | | Délai important avant d'entrer dans le protocole | 1 | | 1 |
| | | | | | Rapport temps/action élevé | 1 | | 1 |
| | | | | | Augmentation durée de séjour (dû au schéma de sevrage choisi) | 1 | | 1 |
| | | | | | Toujours beaucoup de sevrages compliqués | 1 | | 1 |
| | | | | | Manque réflexion sur le diagnostic réel du patient avant l'inclusion dans le protocole | 1 | | 1 |
| | | | | | Nécessite bonnes transmissions orales pour bonne application du protocole | 1 | | 1 |
| **Outil/support** | | **1** | **4** | **5** | | **17** | **14** | **31** |
| | Planification | | 1 | 1 | DPI peu adapté (ex prescription schéma dégressif) | 4 | 5 | 9 |
| | Suivi | | 2 | 2 | Pas de page récapitulative avec dose initiale, dose actuelle, dose de *rescue* données, score, etc. | 2 | 4 | 6 |
| | Communication interdisciplinaire | | 1 | 1 | Double dossier (papier+électronique) | 3 | 1 | 4 |
| | Facilite évaluation sevrage | 1 | | 1 | Risques de pertes du support papier | 4 | | 4 |

| | **Fonctionne** | | | | **Ne fonctionne pas** | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | Dose de *rescue* pas intégrée | 1 | 1 | 2 |
| | | | | | Horaires sur tableau peu adaptable | | 2 | 2 |
| | | | | | Perte de prise en charge humaine (diminution réflexion et communication orale) | 2 | | 2 |
| | | | | | Perte de visibilité lors de correction sur le support papier | | 1 | 1 |
| | | | | | Manque le suivi des observations cliniques sur le patient (de type notes de suite) | 1 | | 1 |
| **Evaluation/échelles** | | **2** | **0** | **2** | | **3** | **5** | **8** |
| | Suivi amélioré | 2 | | 2 | Diagnostic différentiel: Précision et fiabilité échelle SOS jugée insuffisante | 2 | 5 | 7 |
| | | | | | Fréquence des évaluations pas adaptée à la clinique du patient | 1 | | 1 |
| **Aide à la décision, calculs** | | **5** | **3** | **8** | | **15** | **10** | **25** |
| | Augmentation de la précision | 2 | 1 | 3 | Difficultés de prendre en compte les doses de *rescue* dans le schéma d'adaptation | 5 | 1 | 6 |
| | Augmentation de la rigueur | 1 | | 1 | Difficulté passage IV-PO | 1 | 4 | 5 |
| | Augmentation de la clarté | 1 | 2 | 3 | Aide à la décision insuffisante dans les situations spéciales | 3 | 1 | 4 |
| | Simplification | 1 | | 1 | Calculs des doses dégressives compliqué et prends trop de temps à la visite | 3 | | 3 |
| | | | | | Absence schéma de diminution des doses IV avant passage PO | | 2 | 2 |
| | A 3 niveaux: | | | | Dose cumulées pas prises en compte (ex. fentanyl aux blocs) | | 2 | 2 |
| | Calculs | 2 | 2 | 4 | Augmentation du risque d'erreurs de calcul (si dose initiale fausse, tout est faux) | 2 | | 2 |
| | Conversions | 1 | 2 | 3 | Instructions pas assez précises pour les calculs (ex. comment arrondir) | 1 | | 1 |
| | Indications | | 1 | 1 | | | | |
| **Facteurs patients** | | **0** | **0** | **0** | | **2** | **1** | **3** |
| | | | | | Peu adaptables aux patients compliqués (nécessité de sortir du protocole) | 2 | 1 | 3 |
| **Facteurs médicaments** | | **0** | **1** | **1** | | **2** | **1** | **3** |
| | Différencie molécules à sevrer (clarifications) | | 1 | 1 | Sources d'erreurs car diverses solutions orales utilisées avec concentrations différentes | 2 | | 2 |
| | | | | | Pas de morphine retard proposée | | 1 | 1 |

## 5.9 Annexe 9: Prescriptible prédéfini pour le sevrage

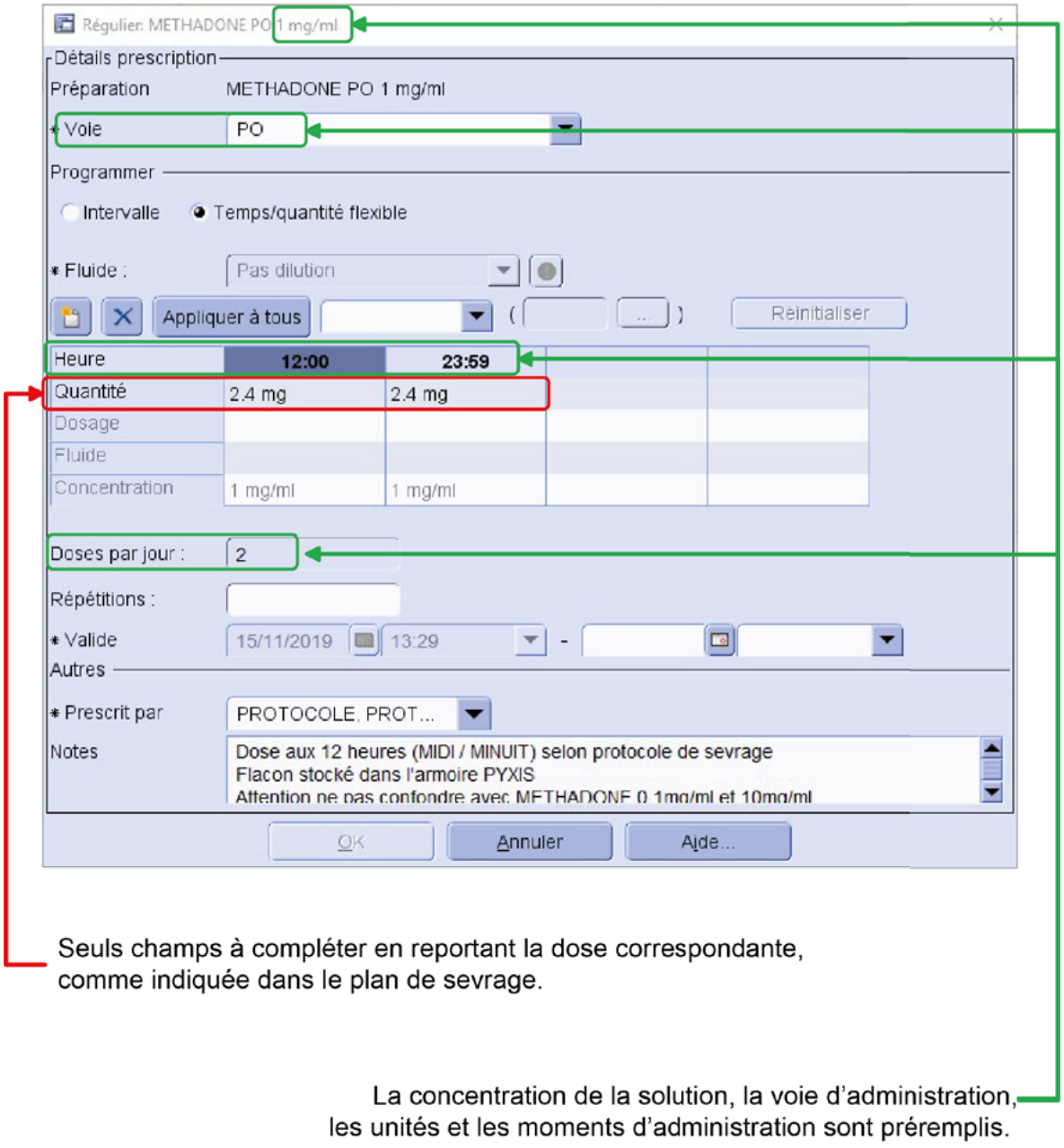



*Figure 1: Prescriptible prédéfini pour le sevrage*

# 5.10 Annexe 10: Aperçu de l'onglet antalgie sédation sevrage dans le dossier patient informatisé

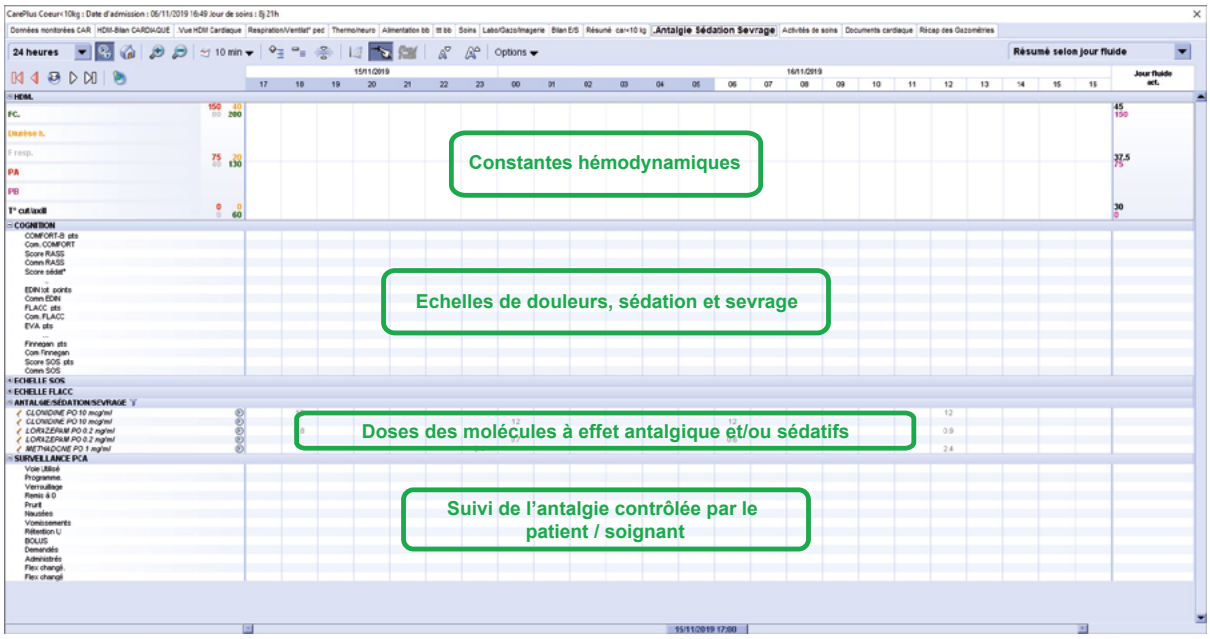



*Figure 1:*

# 5.11 Annexe 11: Algorithme pour l'inclusion dans le protocole de sevrage

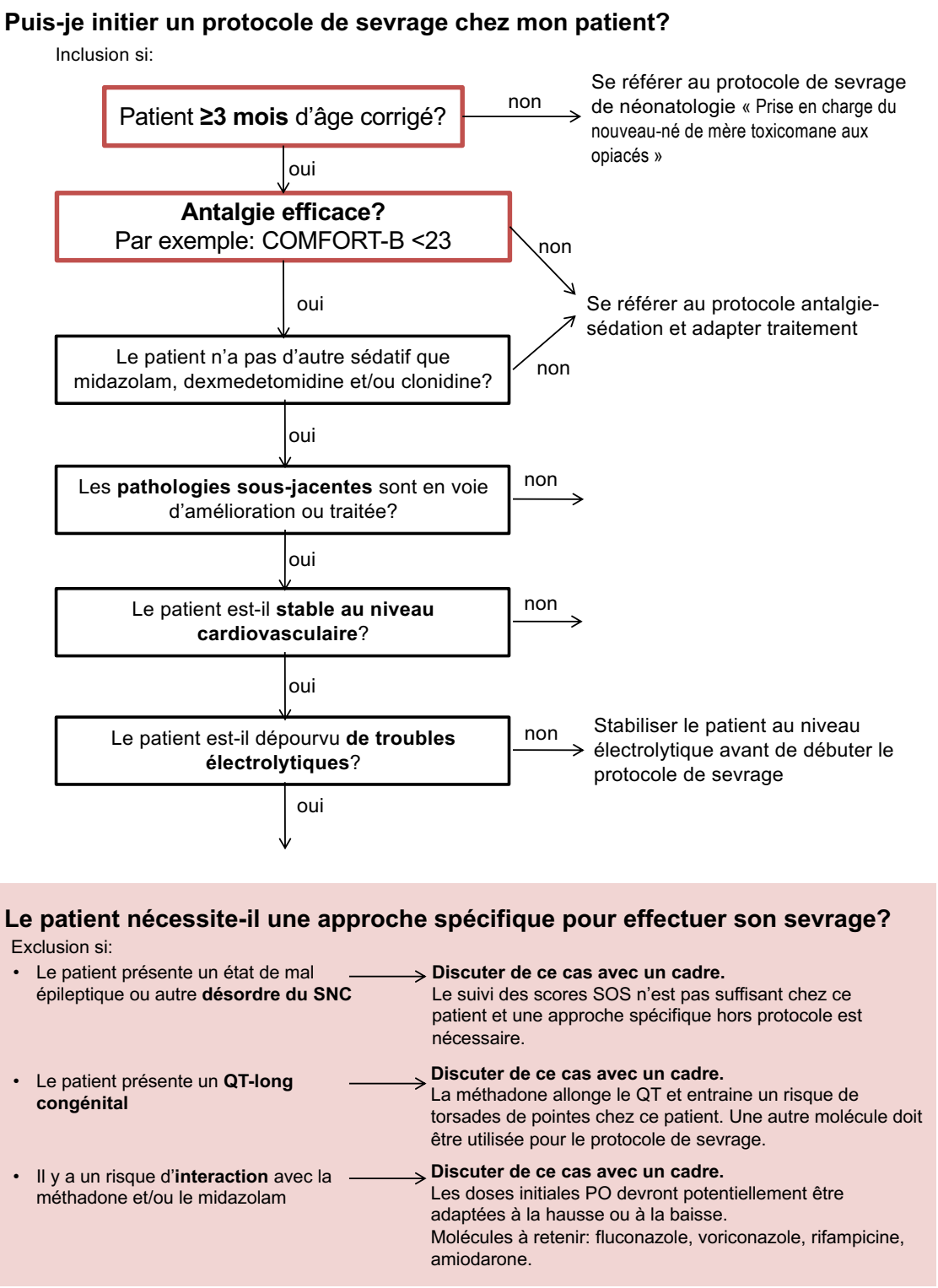



*Figure 1:*

# 5.12 Annexe 12: Algorithme pour l'initiation d'un plan de sevrage

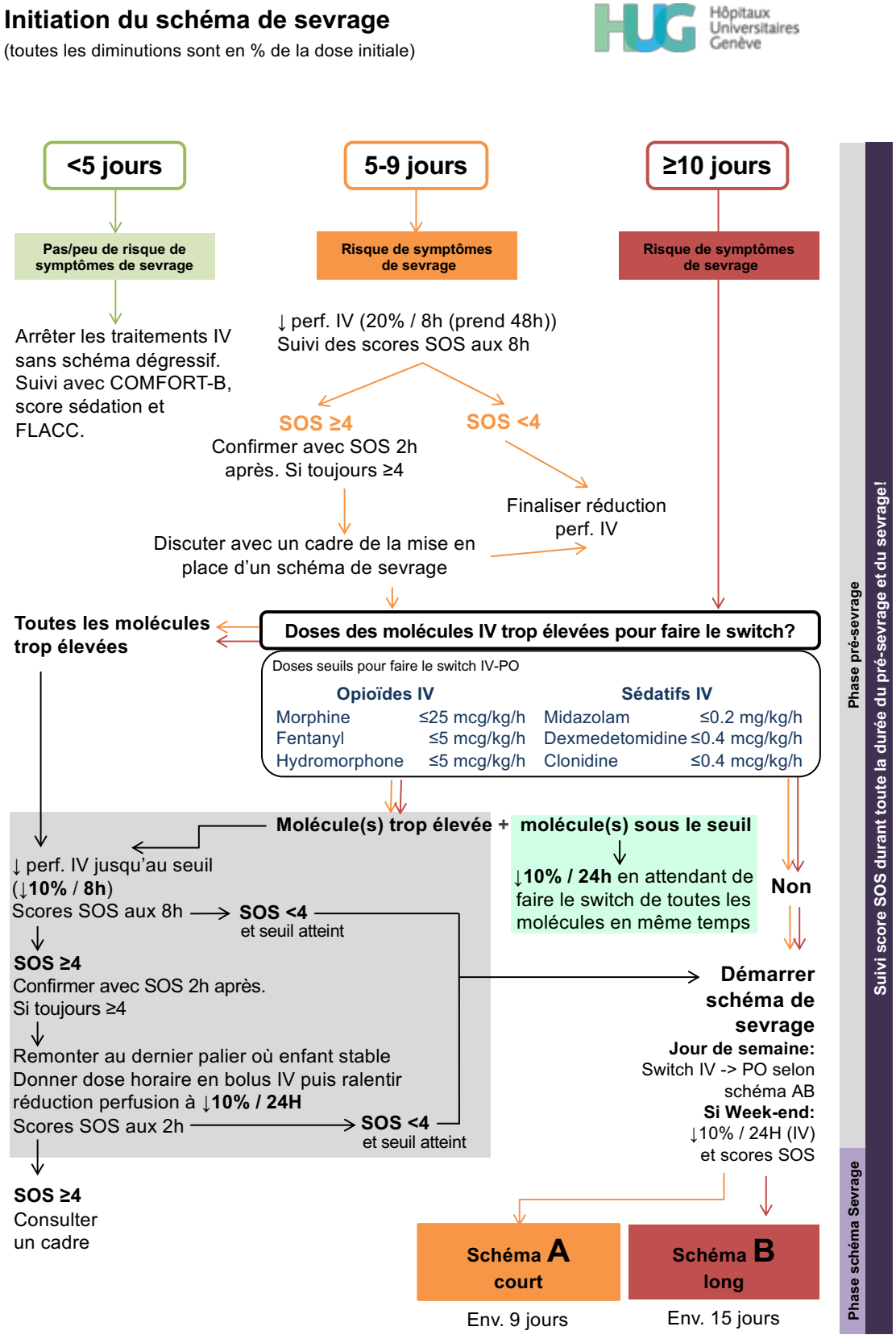



*Figure 1: Algorithme pour l'initiation d'un plan de sevrage*

# 5.13 Annexe 13: Algorithme pour la prise en charge d'une suspicion de syndrome de sevrage

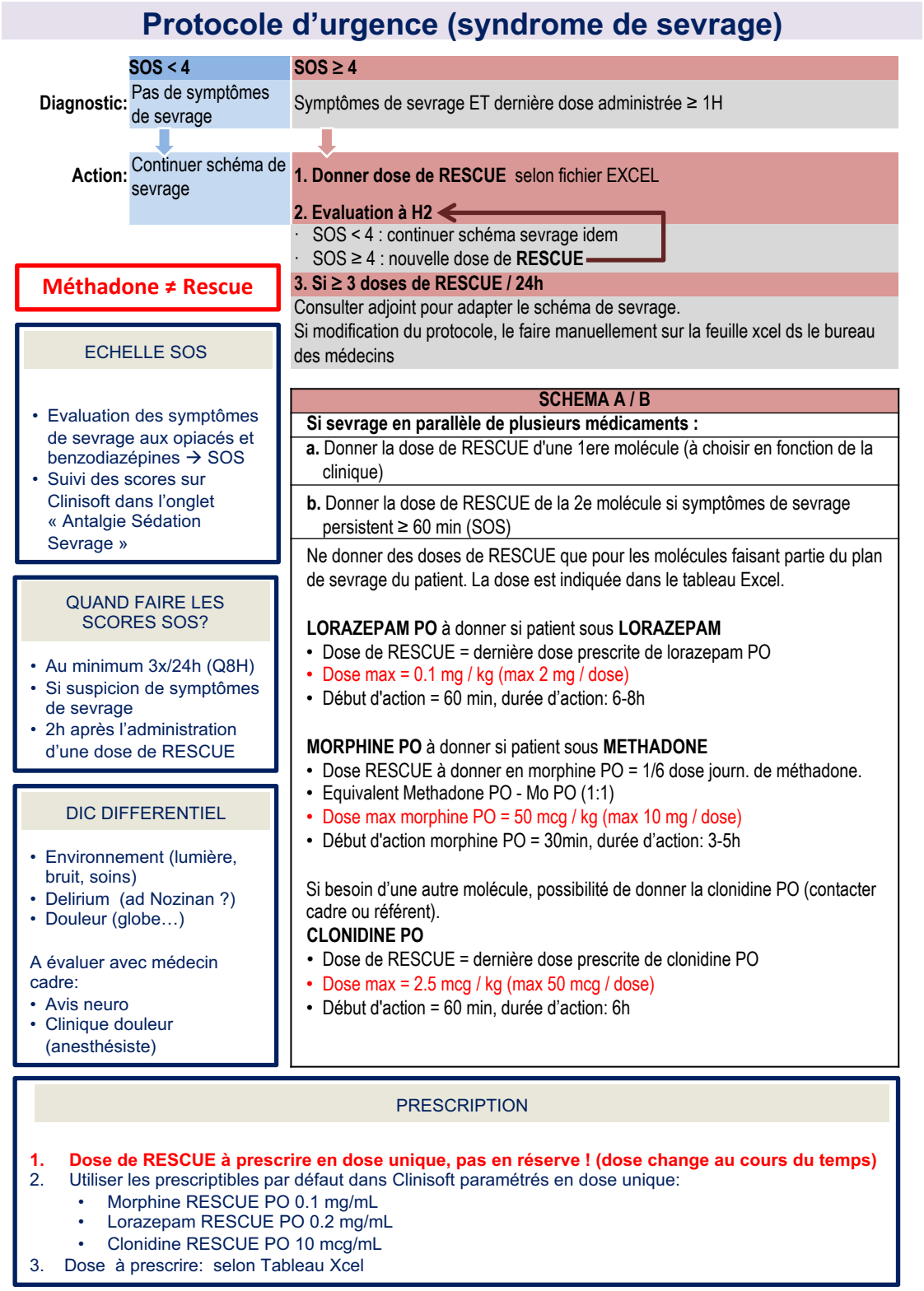



*Figure 1: Algorithme pour la prise en charge d'une suspicion de syndrome de sevrage*

# 5.14 Annexe 14: Outil pour le choix de la solution orale de méthadone et le calcul des volumes à administrer

## Choix de la solution orale à prescrire

**Lorazépam PO:**

1 concentration dans la Pyxis (0.2 mg/mL).
Si besoin -> sol. à 1 mg/mL disponible à la pharmacie.

| Dose [mg] | Volume [mL] **0.2 mg/mL** |
|---|---|
| **3** | 15.0 |
| **2** | 10.0 |
| **1** | 5.0 |
| **0.9** | 4.5 |
| **0.8** | 4.0 |
| **0.7** | 3.5 |
| **0.6** | 3.0 |
| **0.5** | 2.5 |
| **0.4** | 2.0 |
| **0.3** | 1.5 |
| **0.2** | 1.0 |
| **0.1** | 0.5 |
| **0.09** | 0.5 |
| **0.08** | 0.4 |
| **0.07** | 0.4 |
| **0.06** | 0.3 |
| **0.05** | 0.3 |
| **0.04** | 0.2 |
| **0.02** | 0.1 |

**Méthadone PO (pour sevrage uniquement):**

2 concentrations dans la Pyxis (0.1 et 1 mg/mL).
Si besoin -> sol. à 10 mg/mL disponible à la pharmacie.

| Dose [mg] | Volume [mL] **1 mg/mL** | **0.1 mg/mL** |
|---|---|---|
| **5** | 5.0 | |
| **4** | 4.0 | |
| **3** | 3.0 | |
| **2** | 2.0 | |
| **1** | 1.0 | 10.0 |
| **0.9** | 0.9 | 9.0 |
| **0.8** | 0.8 | 8.0 |
| **0.7** | 0.7 | 7.0 |
| **0.6** | 0.6 | 6.0 |
| **0.5** | 0.5 | 5.0 |
| **0.4** | 0.4 | 4.0 |
| **0.3** | 0.3 | 3.0 |
| **0.2** | 0.2 | 2.0 |
| **0.1** | | 1.0 |
| **0.09** | | 0.9 |
| **0.08** | | 0.8 |
| **0.07** | | 0.7 |
| **0.06** | | 0.6 |
| **0.05** | | 0.5 |
| **0.04** | | 0.4 |
| **0.03** | | 0.3 |
| **0.02** | | 0.2 |

**Clonidine PO:**

1 concentration dans la Pyxis (10 mcg/mL).

| Dose [mcg] | Volume [mL] **10 mcg/mL** |
|---|---|
| **50** | 5.0 |
| **40** | 4.0 |
| **30** | 3.0 |
| **20** | 2.0 |
| **15** | 1.5 |
| **14** | 1.4 |
| **13** | 1.3 |
| **12** | 1.2 |
| **11** | 1.1 |
| **10** | 1.0 |
| **9** | 0.9 |
| **8** | 0.8 |
| **7** | 0.7 |
| **6** | 0.6 |
| **5** | 0.5 |
| **4** | 0.4 |
| **3** | 0.3 |
| **2** | 0.2 |

**Morphine PO:**
**(pour RESCUE uniquement)**
1 concentration dans la Pyxis: 0.1 mg/mL.
Si besoin -> sol. à 1 mg/mL en prescription pour produit à fabriquer à la pharmacie, au nom du patient (Presco).

| Dose [mg] | Volume [mL] **0.1 mg/mL** |
|---|---|
| **2** | 20.0 |
| **1** | 10.0 |
| **0.9** | 9.0 |
| **0.8** | 8.0 |
| **0.7** | 7.0 |
| **0.6** | 6.0 |
| **0.5** | 5.0 |
| **0.4** | 4.0 |
| **0.3** | 3.0 |
| **0.2** | 2.0 |
| **0.1** | 1.0 |
| **0.09** | 0.9 |
| **0.08** | 0.8 |
| **0.07** | 0.7 |
| **0.06** | 0.6 |
| **0.05** | 0.5 |
| **0.04** | 0.4 |
| **0.03** | 0.3 |
| **0.02** | 0.2 |

*Figure 1: Outil pour le choix de la solution orale de méthadone et le calcul des volumes à administrer*

## 5.15 Annexe 15: Echelle SOS adaptée pour les unités hors USIP et algorithme de prise en charge du syndrome de sevrage

**Echelle SOS (Sophia Observation withdrawal symptoms scale)" version courte –**
**Evaluation des symptômes de sevrage**
**lors de transfert du patient des USI vers l'étage**
**Patient sous Méthadone et/ou Lorazepam PO**

**Date** .....

**Heure** .....

**Nom de l'observateur** .....

| | Veuillez cocher si symptôme présent | |
|---|---|---|
| **Atteinte du système nerveux autonome** | | |
| 1 Fièvre | ☐ | Cocher si T°C dépasse 38.4°C dans les dernières 4h |
| 2 Sudations | ☐ | Non causés par temp., habits, duvet, etc.. |
| **Atteinte du système nerveux central** | | |
| 3 Agitation | ☐ | Cocher si au moins un de ces signes présents: irritable, agité, impatient, ne tient pas en place |
| 4 Anxiété<br>Comportement peut varier | ☐ | Visage angoissé (yeux ouverts, sourcils tendus).<br>de la panique au repli sur soi. |
| 5 Tremor (Si présent, cocher le type, un seul choix)<br>et/ou pieds | ☐ | Mouvements légers, involontaires et rythmés des mains |
| • de manière spontanée<br>• en réponse à un stimulus environnemental<br>*pour les instructions* | ☐<br>☐ | Cocher le type, un seul choix<br>*Veuillez tourner la page* |
| 6 Trouble moteur (un seul choix: spasme ou mvt)<br>*Spasmes* musculaires légers:<br>musculaires | ☐ | Involontaires, avant-bras/jambes, contractions |
| • de manière spontanée<br>• en réponse à un stimulus environnemental | ☐<br>☐ | |
| OU<br>*Mouvements incontrôlés* des membres: | | Choréoathétose des bras, jambes et/ou tête |
| • de manière spontanée<br>• en réponse à un stimulus environnemental | ☐<br>☐ | |
| 7 Tension musculaire | ☐ | Poings serrés, orteils contractés |
| 8 Pleurs inconsolables | ☐ | Cocher si enfant inconsolable par un parent, ou en le distrayant (ex. lolette, nourriture ou jeu pour les plus grands enfants). Evaluer les pleurs inaudibles pour les patients intubés. |
| 9 Grimaces | ☐ | Sourcils froncés, pli naso-génien visible |
| 10 Insomnie | ☐ | Pas plus de 1h de sommeil continu |
| 11 Hallucinations<br>dernières 4h des choses | ☐ | Enfant semblant entendre, voir, ressentir sur les<br>non présentes |
| **Atteinte gastro-intestinale** | | |
| 12 Vomissements<br>changement de nutrition | ☐ | Au moins 1x lors des dernières 4h, non lié avec un |
| 13 Diarrhée<br>(ne pas cocher si | ☐ | Diarrhée liquide, non liée à un changement de nutrition<br>en lien avec lait maternel) |
| | ☐ | **Compter le nbre de cases cochées (Score max 13)** |

## Gestion syndrome de sevrage des opiacés et sédatifs pour patients > 3mois

- Pour certains patients des USIP, un plan de sevrage des opiacés et sédatifs est édité afin de diminuer progressivement les doses de ces molécules et ainsi réduire les risques de syndrome de sevrage (pour plus d'informations: Protocole de sevrage USIP).
- Ces patients peuvent être transférés dans d'autres unités avec encore une ou plusieurs molécules à sevrer.
- Le plan de sevrage donne les doses d'office à donner en fonction de la date et l'heure. Il se trouve dans le dossier du patient sur DPI (chercher «sevrage» dans les documents) et sous forme papier dans le bureau des médecins de l'unité où se trouve le patient.
- Les symptômes de sevrage sont suivis grâce à une version de l'échelle SOS raccourcie (Sophia Observation withdrawal symptoms scale) adaptée à l'étage (voir page suivante).
  - Un syndrome de sevrage est suspecté lorsque le patient présente au moins 3 symptômes sur l'échelle SOS pour l'étage.
- **Si un syndrome de sevrage est suspecté, il convient de donner une dose de réserve selon le schéma suivant** (la dose à prescrire est donnée par le plan de sevrage et est normalement prescrite en réserve sur OM dans DPI)**:**

| | SOS < 3 | SOS ≥ 3 |
|---|---|---|
| **Diagnostic:** | Pas de symptômes de sevrage | Symptômes de sevrage ET dernière dose administrée > 1H |
| | | |
| **Action:** | Continuer schéma de sevrage | **1. Donner une dose de RESCUE** selon plan de sevrage DPI ou bureau des médecins (normalement prescrite en réserve sur OM)<br>**2. Evaluation à H2**<br>SOS < 3 : continuer schéma sevrage idem<br>SOS ≥ 3 : nouvelle dose de **RESCUE**<br>**3. Si ≥ 3 doses de RESCUE / 24h**<br>Consulter CdC USIP pour adapter le schéma de sevrage.<br>Si modification du protocole, le faire manuellement sur le plan de sevrage dans le bureau des médecins |

**QUAND FAIRE LES SCORES SOS?**

- Au minimum 3x/24h (Q8H)
- Si suspicion de symptômes de sevrage
- 2h après l'administration d'une dose de RESCUE

| **Informations complémentaires** |
|---|
| **Si sevrage en parallèle de lorazépam et méthadone :** |
| **a.** Donner la dose de RESCUE d'une 1ere molécule (à choisir en fonction de la clinique) |
| **b.** Donner la dose de RESCUE de la 2e molécule si symptômes de sevrage persistent ≥ 60 min (SOS) |
| Ne donner des doses de RESCUE que pour les molécules faisant partie du plan de sevrage du patient. La dose est indiquée dans le plan de sevrage (DPI ou bureau des médecins).<br><br>**LORAZEPAM PO** à donner si patient sous **LORAZEPAM**<br>• Dose de RESCUE = dernière dose prescrite de lorazepam PO<br>• Dose max = 0.1 mg / kg (max 2 mg / dose)<br>• Début d'action = 60 min, durée d'action: 6-8h<br><br>**MORPHINE PO** à donner si patient sous **METHADONE**<br>• Dose RESCUE à donner en morphine PO = 1/6 dose journalière de méthadone.<br>• Equivalent Methadone PO - Mo PO (1:1)<br>• Dose max morphine PO = 50 mcg / kg (max 10 mg / dose)<br>• Début d'action morphine PO = 30min, durée d'action: 3-5h<br><br>Si besoin d'une autre molécule, possibilité de donner la clonidine PO (contacter cadre ou référent).<br>**CLONIDINE PO**<br>Dose de RESCUE = dernière dose prescrite de clonidine PO<br>• Dose max = 2.5 mcg / kg (max 50 mcg / dose)<br>• Début d'action = 60 min, durée d'action: 6h |

*Figure 1: Algorithme de prise en charge d'une suspicion de syndrome de sevrage hors USIP*

# 5.16 Annexe 16: Fiche explicative pour les équipes médico-soignantes des unités de soins accueillant un patients de l'USIP sous protocole de sevrage

## Patient transféré des USIP avec schéma de sevrage de la sédation/antalgie en cours

### Quelles doses prescrire?

- Un plan de sevrage (image) vous a été fourni lors du transfert du patient. Il contient les doses dégressives à prescrire et administrer de lorazépam, méthadone et/ou clonidine ainsi que les doses de Rescue.

- La méthadone PO est administrée aux 12h (midi – minuit).
- Le lorazépam PO et la clonidine PO sont administrés aux 6h (midi – 18h – minuit – 6h).

### Comment suivre le patient?

- Evaluation à l'aide de l'échelle SOS toutes les 8h (3x/j) minimum, jusqu'à 12h après la dernière dose de méthadone.
- En cas de suspicion de syndrome de sevrage -> évaluation à l'aide de l'échelle SOS
- L'échelle SOS permet une évaluation structurée des symptômes de sevrage mais votre jugement clinique reste important pour juger si l'enfant est confortable. A l'étage une version courte est utilisée.
- Lorsqu'il ne reste plus que la clonidine PO dans le plan de sevrage, l'échelle SOS n'est plus utile. Le principal signe d'un syndrome de sevrage à la clonidine est une hypertension de rebond. Suivre la tension artérielle moyenne (TAM) 3-4x par jour tout au long de la diminution de la clonidine PO. En cas d'augmentation non-expliquée de la TAM de 50% par rapport aux valeurs des dernières 24h, suspecter un syndrome de sevrage et donner une dose de Rescue de clonidine (selon tableau Excel)

### Que faire en cas de score SOS élevé?

- Si > 3 symptômes sur échelle SOS et syndrome de sevrage suspecté -> donner une dose de Rescue selon le plan de sevrage, puis refaire un score SOS 2h plus tard.
- Si > 3 symptômes sur échelle SOS mais clinique du patient incertaine -> refaire un score SOS après 1h. Si symptômes persistent, donner une dose de Rescue selon le plan de sevrage, puis refaire un score SOS 2h plus tard.
- Doses de Rescue = doses ne faisant pas partie du plan de sevrage (données en plus). Elles évoluent en parallèle avec les doses dégressives à administrer d'office. Chaque dose de Rescue doit être prescrite en dose unique si nécessaire.
- Si >3 doses de Rescue données / 24h, contacter les USIP (CDC 34643).
- La dose de Rescue se donne sous forme d'une solution de morphine PO ou de lorazépam PO. Une dose de clonidine PO peut être administrée si jugée nécessaire comme sédatif (p. ex. Rescue de morphine et/ou lorazépam insuffisantes).