



HAL
open science

Sécurisation du circuit des préparations de nutrition parentérale pédiatrique "à la carte" au CHU de Rouen : analyse pharmaceutique sécurisée, contrôle physicochimique des mélanges ternaires

Anne-Sophie Colombier

► **To cite this version:**

Anne-Sophie Colombier. Sécurisation du circuit des préparations de nutrition parentérale pédiatrique "à la carte" au CHU de Rouen : analyse pharmaceutique sécurisée, contrôle physicochimique des mélanges ternaires. Sciences pharmaceutiques. 2012. dumas-00747161

HAL Id: dumas-00747161

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-00747161v1>

Submitted on 30 Oct 2012

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

THESE POUR L'OBTENTION DU DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Anne-Sophie Colombier

Née le 21 août 1984 à AVRANCHES (50)

Présentée et soutenue publiquement le 26 septembre 2012

Sécurisation du circuit des préparations de nutrition parentérale pédiatrique "à la carte" au CHU de Rouen : analyse pharmaceutique sécurisée, contrôle physico- chimique des mélanges ternaires

Directrice de thèse :

Dr Aude Coquard, Pharmacien, PH, CHU Charles Nicolle, Rouen

Président du jury :

Dr Rémi Varin, Pharmacien, MCU-PH, CHU Charles Nicolle, Rouen

Membres du jury :

Dr Olivier Bourdon, Pharmacien, MCU-PH, CHU Robert Debré, Paris

Dr Valéry Brunel, Pharmacien, assistant hospitalo-universitaire,
CHU Charles Nicolle, Rouen

Dr Pascal Delmon, Médecin, PH, CHU Charles Nicolle, Rouen

Dr Magali Fontaine, Pharmacien, assistante spécialiste,
CHU Charles Nicolle, Rouen

ANNEE UNIVERSITAIRE 2010 - 2011
U.F.R. DE MEDECINE-PHARMACIE DE ROUEN

DOYEN : Professeur Pierre FREGER

ASSESEURS : Professeur Michel GUERBET
Professeur Benoit VEBER
Professeur Pascal JOLY
Professeur Bernard PROUST

DOYENS HONORAIRES : Professeurs J. BORDE - Ph. LAURET - H. PIGUET - C. THUILLEZ

PROFESSEURS HONORAIRES : MM. M-P AUGUSTIN - J. ANDRIEU-GUITRANCOURT - M. BENOZIO - J. BORDE - Ph. BRASSEUR - R. COLIN - E. COMOY - J. DALION - P. DESHAYES - C. FESSARD - J.P. FILLASTRE - P. FRIGOT - J. GARNIER - J. HEMET - B. HILLEMAND - G. HUMBERT - J.M. JOUANY - R. LAUMONIER - Ph. LAURET - M. LE FUR - J.P. LEMERCIER - J.P. LEMOINE - Mlle MAGARD - MM. B. MAITROT - M. MAISONNET - F. MATRAY - P. MITROFANOFF - Mme A.M. ORECCHIONI - P. PASQUIS - H. PIGUET - M. SAMSON - Mme SAMSON-DOLLFUS - J.C. SCHRUB - R. SOYER - B. TARDIF - J. TESTART - J.M. THOMINE - C. THUILLEZ - P. TRON - C. WINCKLER - L.M. WOLF

I – MEDECINE

PROFESSEURS

M. Frédéric ANSELME	HCN	Cardiologie
M. Bruno BACHY	HCN	Chirurgie pédiatrique
M. Fabrice BAUER	HCN	Cardiologie
Mme Soumeya BEKRI	HCN	Biochimie et Biologie Moléculaire
M. Jacques BENICHOU	HCN	Biostatistiques et informatique médicale
M. Éric BERCOFF	HB	Médecine interne (gériatrie)
M. Jean-Paul BESSOU	HCN	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire

Mme Françoise BEURET-BLANQUART	CRMPR	Médecine physique et de réadaptation
M. Guy BONMARCHAND	HCN	Réanimation médicale
M. Olivier BOYER	UFR	Immunologie
M. Jean-François CAILLARD	HCN	Médecine et santé au Travail
M. François CARON	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
M. Philippe CHASSAGNE	HB	Médecine interne (Gériatrie)
M. Alain CRIBIER (<i>Surnombre</i>)	HCN	Cardiologie
M. Antoine CUVELIER	HB	Pneumologie
M. Pierre CZERNICHOW	HCN	Épidémiologie. économie de la santé
M. Jean-Nicolas DACHER	HCN	Radiologie et Imagerie Médicale
M. Stefan DARMONI	HCN	Informatique Médicale/Techniques de communication
M. Pierre DECHELOTTE	HCN	Nutrition
Mme Danièle DEHESDIN	HCN	Oto-Rhino-Laryngologie
M. Philippe DENIS (<i>Surnombre</i>)	HCN	Physiologie
M. Jean DOUCET	HB	Thérapeutique/Médecine - Interne - Gériatrie.
M. Bernard DUBRAY	CB	Radiothérapie
M. Philippe DUCROTTE	HCN	Hépto - Gastro - Entérologie
M. Frank DUJARDIN	HCN	Chirurgie Orthopédique - Traumatologique
M. Fabrice DUPARC	HCN	Anatomie - Chirurgie Orthopédique et Traumatologique
M. Bertrand DUREUIL	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mlle Hélène ELTCHANINOFF	HCN	Cardiologie
M. Thierry FREBOURG	UFR	Génétique
M. Pierre FREGER	HCN	Anatomie/Neurochirurgie
M. Jean-François GEHANNO	HCN	Médecine et Santé au Travail
Mme Priscille GERARDIN	HCN	Pédopsychiatrie
M. Michel GODIN	HB	Néphrologie
M. Philippe GRISE	HCN	Urologie
M. Didier HANNEQUIN	HCN	Neurologie
M. Philippe HECKETSWEILER (<i>Surnombre</i>)	HCN	Hépto - Gastro/Policlinique
Mme Claudine JANVRESSE (<i>Surnombre</i>)	HCN	Virologie
M. Fabrice JARDIN	CB	Hématologie
M. Luc-Marie JOLY	HCN	Médecine d'urgence
M. Pascal JOLY	HCN	Dermato - vénéréologie
M. Jean-Marc KUHN	HB	Endocrinologie et maladies métaboliques

Mme Annie LAQUERRIERE	HCN	Anatomie cytologie pathologiques
M. Vincent LAUDENBACH	HCN	Anesthésie et réanimation chirurgicale
M. Alain LAVOINNE	UFR	Biochimie et biologie moléculaire
M. Joël LECHEVALLIER	HCN	Chirurgie infantile
M. Patrick LE DOSSEUR	HCN	Radiopédiatrie
M. Hervé LEFEBVRE	HB	Endocrinologie et maladies métaboliques
M. Xavier LE LOET	HB	Rhumatologie
M. Jean-François LEMELAND (<i>Surnombre</i>)	HCN	Bactériologie
M. Éric LEREBOURS	HCN	Nutrition
Mlle Anne-Marie LEROI	HCN	Physiologie
M. Hervé LEVESQUE	HB	Médecine interne
Mme Agnès LIARD-ZMUDA	HCN	Chirurgie Infantile
M. Bertrand MACE	HCN	Histologie, embryologie, cytogénétique
M. Éric MALLET (<i>Surnombre</i>)	HCN	Pédiatrie
M. Christophe MARGUET	HCN	Pédiatrie
Mlle Isabelle MARIE	HB	Médecine Interne
M. Jean-Paul MARIE	HCN	ORL
M. Loïc MARPEAU	HCN	Gynécologie - obstétrique
M. Stéphane MARRET	HCN	Pédiatrie
M. Pierre MICHEL	HCN	Hépto - Gastro - Entérologie
M. Francis MICHOT	HCN	Chirurgie digestive
M. Bruno MIHOUT	HCN	Neurologie
M. Pierre-Yves MILLIEZ	HCN	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique
M. Jean-François MUIR	HB	Pneumologie
M. Marc MURAINÉ	HCN	Ophthalmologie
M. Philippe MUSETTE	HCN	Dermatologie - Vénérologie
M. Christophe PEILLON	HCN	Chirurgie générale
M. Jean-Marc PERON	HCN	Stomatologie et chirurgie maxillo-faciale
M. Christian PFISTER	HCN	Urologie
M. Jean-Christophe PLANTIER	HCN	Bactériologie - Virologie
M. Didier PLISSONNIER	HCN	Chirurgie vasculaire
M. Bernard PROUST	HCN	Médecine légale
M. François PROUST	HCN	Neurochirurgie
Mme Nathalie RIVES	HCN	Biologie et médecine du développement et de la reproduction

M. Jean-Christophe RICHARD	HCN	Réanimation Médicale, Médecine d'urgence
M. Jean-Christophe SABOURIN	HCN	Anatomie - Pathologie
M. Michel SCOTTE	HCN	Chirurgie digestive
Mme Fabienne TAMION	HCN	Thérapeutique
Mlle Florence THIBAUT	HCN	Psychiatrie d'adultes
M. Luc THIBERVILLE	HCN	Pneumologie
M. Jacques THIEBOT	HCN	Radiologie et imagerie médicale
M. Christian THUILLEZ	HB	Pharmacologie
M. Hervé TILLY	CB	Hématologie et transfusion
M. François TRON	UFR	Immunologie
M. Jean-Jacques TUECH	HCN	Chirurgie digestive
M. Jean-Pierre VANNIER	HCN	Pédiatrie génétique
M. Benoît VEBER	HCN	Anesthésiologie Réanimation chirurgicale
M. Pierre VERA	CB	Biophysique et traitement de l'image
M. Éric VERSPYCK	HCN	Gynécologie obstétrique
M. Olivier VITTECOQ	HB	Rhumatologie
M. Jacques WEBER	HCN	Physiologie

PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS

M. Jean-Loup HERMIL	UFR	Médecine Générale
M Alain MERCIER	UFR	Médecine Générale
M. Philippe NGUYEN THANH	UFR	Médecine Générale

MAITRES DE CONFERENCES

Mme Noëlle BARBIER-FREBOURG	HCN	Bactériologie - Virologie
M. Jeremy BELLIEN	HCN	Pharmacologie
Mme Carole BRASSE LAGNEL	HCN	Biochimie
Mme Mireille CASTANET	HCN	Pédiatrie
M. Gérard BUCHONNET	HCN	Hématologie
Mme Nathalie CHASTAN	HCN	Physiologie

Mme Sophie CLAEYSSENS	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
M. Moïse COEFFIER	HCN	Nutrition
M. Vincent COMPERE	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
M. Manuel ETIENNE	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
M. Guillaume GOURCEROL	HCN	Physiologie
Mme Catherine HAAS-HUBSCHER	HCN	Anesthésie - Réanimation chirurgicale
M. Serge JACQUOT	UFR	Immunologie
M. Joël LADNER	HCN	Épidémiologie, économie de la santé
M. Jean-Baptiste LATOUCHE	UFR	Biologie Cellulaire
Mme Lucie MARECHAL-GUYANT	HCN	Neurologie
M. Jean-François MENARD	HCN	Biophysique
Mme Muriel QUILLARD	HCN	Biochimie et Biologie moléculaire
M. Vincent RICHARD	UFR	Pharmacologie
M. Francis ROUSSEL	HCN	Histologie, embryologie, cytogénétique
Mme Pascale SAUGIER-VEBER	HCN	Génétique
Mme Anne-Claire TOBENAS-DUJARDIN	HCN	Anatomie
M. Éric VERIN	HCN	Physiologie

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES A MI-TEMPS

M. Pierre FAINSILBER	UFR	Médecine générale
M. Emmanuel LEFEBVRE	UFR	Médecine générale
M. Elisabeth MERCIER	UFR	Médecine générale

PROFESSEURS AGREGES OU CERTIFIES

Mme Dominique LANIEZ	UFR	Anglais
Mme Michèle GUIGOT	UFR	Sciences humaines - Techniques d'expression

II – PHARMACIE

PROFESSEURS

M. Thierry BESSON	Chimie Thérapeutique
M. Jean-Jacques BONNET	Pharmacologie
M. Roland CAPRON (PU-PH)	Biophysique
M. Jean COSTENTIN (PU-PH)	Pharmacologie
Mme Isabelle DUBUS	Biochimie
M. Loïc FAVENNEC (PU-PH)	Parasitologie
M. Michel GUERBET	Toxicologie
M. Olivier LAFONT	Chimie organique
Mme Isabelle LEROUX	Physiologie
M. Jean-Louis PONS (PU-PH)	Microbiologie
Mme Élisabeth SEGUIN	Pharmacognosie
M. Marc VASSE (PU-PH)	Hématologie
M. Jean-Marie VAUGEOIS (Délégation CNRS)	Pharmacologie
M. Philippe VERITE	Chimie analytique

MAITRES DE CONFERENCES

Mme Dominique ANDRE	Chimie analytique
Mlle Cécile BARBOT	Chimie Générale et Minérale
Mme Dominique BOUCHER	Pharmacologie
M. Frédéric BOUNOURE	Pharmacie Galénique
Mme Martine PESTEL-CARON	Microbiologie
M. Abdeslam CHAGRAOUI	Physiologie
M. Jean CHASTANG	Biomathématiques
Mme Marie-Catherine CONCE-CHEMTOB	Législation pharmaceutique et économie de la santé
Mme Élisabeth CHOSSON (Délégation)	Botanique

Mlle Cécile CORBIERE	Biochimie
M. Éric DITTMAR	Biophysique
Mme Nathalie DOURMAP	Pharmacologie
Mlle Isabelle DUBUC	Pharmacologie
Mme Roselyne DUCLOS	Pharmacie Galénique
M. Abdelhakim ELOMRI	Pharmacognosie
M. François ESTOUR	Chimie Organique
M. Gilles GARGALA (MCU-PH)	Parasitologie
Mme Najla GHARBI	Chimie analytique
Mlle Marie-Laure GROULT	Botanique
M. Hervé HUE	Biophysique et Mathématiques
Mme Hong LU	Biologie
Mme Sabine MENAGER	Chimie organique
Mme Christelle MONTEIL	Toxicologie
M. Paul MULDER	Sciences du médicament
M. Mohamed SKIBA	Pharmacie Galénique
Mme Malika SKIBA	Pharmacie Galénique
Mme Christine THARASSE	Chimie thérapeutique
M. Rémi VARIN (MCU-PH)	Pharmacie Hospitalière
M. Frédéric ZIEGLER	Biochimie

PROFESSEUR ASSOCIE

M. Jean-Pierre GOULLE	Toxicologie
------------------------------	-------------

MAITRE DE CONFERENCE ASSOCIE

Mme Sandrine PANCHOU	Pharmacie Officinale
-----------------------------	----------------------

PROFESSEUR AGREGÉ OU CERTIFIÉ

Mme Anne-Marie ANZELLOTTI

Anglais

ATTACHE TEMPORAIRE D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE

Mlle Virginie SEGUIN

Botanique

Mlle Sophie RABEAU

Chimie Générale et Minérale

Mlle Laetitia LE GOFF

Parasitologie

CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS : Mme Véronique DELAFONTAINE

HCN - Hôpital Charles Nicolle

HB - Hôpital de BOIS GUILLAUME

CB - Centre HENRI BECQUEREL

CHS - Centre Hospitalier Spécialisé du Rouvray

CRMPR - Centre Régional de Médecine Physique et de Réadaptation

LISTE DES RESPONSABLES DE DISCIPLINE

Mlle Cécile BARBOT	Chimie Générale et Minérale
M. Thierry BESSON	Chimie thérapeutique
M. Roland CAPRON	Biophysique
M. Jean CHASTANG	Mathématiques
Mme Marie-Catherine CONCE-CHEMTOB	Législation, Économie de la Santé
Mlle Élisabeth CHOSSON	Botanique
M. Jean COSTENTIN	Pharmacodynamie
Mme Isabelle DUBUS	Biochimie
M. Loïc FAVENNEC	Parasitologie
M. Michel GUERBET	Toxicologie
M. Olivier LAFONT	Chimie organique
M. Jean-Louis PONS	Microbiologie
Mme Élisabeth SEGUIN	Pharmacognosie
M. Mohamed SKIBA	Pharmacie Galénique
M. Marc VASSE	Hématologie
M. Philippe VERITE	Chimie analytique

ENSEIGNANTS MONO-APPARTENANT

MAITRES DE CONFERENCES

M. Sahil **ADRIOUCH**

Biochimie et biologie moléculaire
(Unité Inserm 905)

Mme Gaëlle **BOUGEARD-DENOYELLE**

Biochimie et biologie moléculaire
(Unité Inserm 614)

M. Antoine **OUVRARD-PASCAUD**

Physiologie (Unité Inserm 644)

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

M. Mario **TOSI**

Biochimie et biologie moléculaire
(Unité Inserm 614)

M. Serguei **FETISSOV**

Physiologie (Groupe ADEN)

Par délibération en date du 03 Mars 1967, la faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation

REMERCIEMENTS

A Madame le Docteur Aude Coquard, Directrice de thèse,
Pour avoir accepté de diriger ce travail,
Pour m'avoir fait découvrir et apprécier l'univers de la production,
Veillez trouver ici mon profond respect et ma reconnaissance.

A Monsieur le Docteur Rémi Varin, Président du jury,
Pour m'avoir fait l'honneur d'accepter de présider ce jury,
Pour avoir coordonné mon internat de Pharmacie Hospitalière,
Veillez trouver ici mon entière reconnaissance.

A Monsieur le Docteur Olivier Bourdon, Membre du jury,
Pour vous être rendu disponible afin de juger ce travail,
Veillez trouver ici mes vifs remerciements.

A Monsieur le Docteur Valéry Brunel, Membre du jury,
Sans qui nous n'aurions pas pu réaliser ce travail,
Pour avoir toujours accepté de continuer les dosages,
Trouve ici mes plus profonds remerciements.

A Monsieur le Docteur Pascal Delmon, Membre du jury,
Pour avoir participé à ce travail,
Pour avoir accepté de prendre part au jury, je vous remercie vivement.

A Madame le Docteur Magali Fontaine, Membre du jury,
Pour ta gentillesse, ta grande disponibilité, tes précieux conseils,
Pour m'avoir suivie et soutenue dans ce travail
Trouve ici mon profond respect et mes sincères remerciements.

Mes remerciements vont aussi,

A ma famille,

Je vous dédie ce travail signe de mon affection.

A mes parents, que je remercie de m'avoir soutenue tout au long de mon cursus,

A mes sœurs qui me soutiennent quelques soient mes choix.

A mes collègues,

*A toute l'équipe de pharmacotechnie qui m'a aidée et supportée au cours de ce travail,
Pharmaciens, médecins, internes, préparateurs en pharmacie, et tous ceux que j'oublie...,*

Que j'ai pu rencontrer au cours de mes quatre années d'internat.

A mes amis,

Connus tout au long de ma scolarité, que ce soit au lycée, à la fac ou pendant l'internat,

Je vous remercie pour votre présence et votre soutien,

Et pour tous ces bons moments passés ensemble et les futurs à venir!

A mon relecteur,

Qui se reconnaîtra,

Un grand merci pour ton soutien et tes encouragements durant la fin de ce travail.

TABLE DES MATIERES

REMERCIEMENTS	13
TABLE DES MATIERES.....	15
ABREVIATIONS.....	20
INTRODUCTION	21
PREMIERE PARTIE – NUTRITION PARENTERALE PEDIATRIQUE, ASPECT CLINIQUE	22
1.1 Néonatalogie et prématurité	22
1.2 Nutrition des prématurés	24
1.2.1 Nutrition orale et entérale chez les prématurés	24
1.2.2 Indication à la NP en pédiatrie	25
1.2.3 NP chez les prématurés.....	26
1.3 Composants des NP pour la néonatalogie et la pédiatrie.....	27
1.3.1 Energie.....	27
1.3.2 Protéines	29
1.3.3 Lipides.....	31
1.3.4 Glucides	32
1.3.5 Bilan hydrique et électrolytes	33
1.3.5.1 Sodium et potassium.....	33
1.3.5.2 Magnésium, calcium et phosphore.....	34
1.3.6 Oligoéléments	34
1.3.7 Vitamines	35
1.3.8 Résumé des posologies des composants des NP pédiatriques	36
1.4 Choix du mélange nutritif	37
1.4.1 Mélanges nutritifs « standards » industriels.....	37
1.4.1.1. Mélanges ternaires	37
1.4.1.2 Mélanges binaires	38
1.4.2 Mélanges nutritifs spécifiques « à la carte »	39
DEUXIEME PARTIE - PROCESSUS DE PREPARATION DES POUCHES DE NUTRITION PARENTERALE A LA CARTE, GESTION DES RISQUES AU CHU DE ROUEN	41
2.1 Historique et réglementation.....	41
2.2 Modalités de prescription pour les NP pédiatriques « à la carte ».....	41

2.2.1 Règles générales de prescription des NP	41
2.2.1.1 Mentions légales et contenu de la prescription	41
2.2.1.2 Contenu de la prescription d'une préparation de NP	42
2.2.1.3 Particularités de la prescription de préparation de NP	42
2.2.2 Supports de prescriptions	42
2.2.2.1 Prescription écrite	43
2.2.2.2 Prescription informatisée	43
2.2.2.2.1 Avantages de la prescription informatisée	43
2.2.2.2.2 Logiciels commerciaux.....	44
2.2.2.3 Validation pharmaceutique de la prescription médicale	44
2.3 Préparation des NP pédiatriques « à la carte »	45
2.3.1 Conditions de préparation : les locaux, l'habillement, les contrôles	45
2.3.1.1 Locaux de préparation et atmosphère de travail : aspects généraux	45
2.3.1.1.1 Définition des zones à atmosphère contrôlée	45
2.3.1.1.2 Zone d'atmosphère contrôlée équipée d'un flux d'air laminaire.....	46
2.3.1.1.3 Fabrication en isolateur.....	47
2.3.1.1.4 Critères de choix de la ZAC	48
2.3.1.2 Entretien et contrôles des locaux, matériels et équipements	48
2.3.1.2.1 Hygiène et habillage	48
2.3.1.2.2 Nettoyage.....	48
2.3.1.2.3 Contrôles.....	48
2.3.2 Modalités de préparation.....	49
2.3.2.1 Différentes méthodes de préparations	49
2.3.2.1.1 Méthodes traditionnelles	49
2.3.2.1.2 Automates de préparation.....	50
2.3.2.1.2.1 Description et principe de fonctionnement	50
2.3.2.1.2.2 Avantages des automates de préparation.....	51
2.3.2.1.2.3 Inconvénients des automates de préparation	51
2.4 Contrôle des préparations de NP pédiatrique « à la carte »	52
2.4.1 Principes généraux des contrôles	52

2.4.1.1 Exigences	52
2.4.1.2 Echantillonnage	52
2.4.1.3 Analyses	53
2.4.2 Contrôles qualitatifs et quantitatifs	53
2.4.3 Contrôle de stérilité	53
2.5 Analyse et gestion des risques au CHU de Rouen.....	54
2.5.1 Présentation de l'unité de NP du CHU de Rouen	54
2.5.2 Analyse des risques par le diagramme d'ISHIKAWA.....	55
2.5.3 Prescription	57
2.5.3.1 Réalisation de la prescription	57
2.5.3.1.1 Service de réanimation pédiatrique/néonatalogie	57
2.5.3.1.2 Réanimation chirurgicale	58
2.5.3.2 Transmission de la prescription à la pharmacie	59
2.5.3.3 Analyse pharmaceutique	60
2.5.3.4 Risques liés à la prescription	61
2.5.3.4.1 Prescription, transmission à la pharmacie, étiquettes.....	61
2.5.3.4.2 Analyse pharmaceutique	62
2.5.4 Préparation.....	62
2.5.4.1 Processus de préparation.....	62
2.5.4.2 Risques liés au processus de fabrication	64
2.5.5 Contrôle qualité	65
2.5.5.1 Contrôles qualitatifs et quantitatifs.....	65
2.5.5.2 Contrôle de stérilité.....	65
2.5.5.3 Risques liés au contrôle qualité	67
TROISIEME PARTIE – MISE EN PLACE D'UN OUTIL INFORMATISE D'AIDE A L'ANALYSE PHARMACEUTIQUE DES PRESCRIPTIONS AU CHU DE ROUEN, EVALUATION DE L'OUTIL.....	68
3.1 Objectif du travail	68
3.2 Elaboration de l'outil informatisé d'aide à l'analyse pharmaceutique	68
3.2.1 Détermination des doses maximales	68
3.2.2 Mise en place de l'outil informatisé	69

3.2.2.1	Contrôle des doses prescrites	71
3.2.2.2	Evaluation de la faisabilité de la préparation	71
3.2.2.3	Contrôle final de pesée.....	71
3.3	Evaluation de l'outil informatisé d'aide à l'analyse pharmaceutique	72
3.2.1	Etude rétrospective des prescriptions avant la mise en place de l'outil	72
3.2.1.1	Matériel et méthode.....	72
3.2.1.2	Résultats.....	72
3.2.1.2.1	Service de réanimation pédiatrique/néonatalogie	73
3.2.1.2.2	Service de réanimation chirurgicale (C2est).....	73
3.2.2	Etude prospective des prescriptions après la mise en place de l'outil	74
3.2.2.1	Matériel et méthode.....	74
3.2.2.2	Résultats.....	74
3.3	Discussion	76
QUATRIEME PARTIE – ETUDE DE FAISABILITE D'UNE SOUS TRAITANCE DU CONTRÔLE PHYSICO-CHIMIQUE DES POUCHES DE NUTRITION PARENTERALE PEDIATRIQUE PAR LE LABORATOIRE DE BIOCHIMIE		78
4.1	Objectif de l'étude	78
4.2	Matériel et méthodes	78
4.2.1	Evaluation les performances de l'automate du laboratoire de biochimie pour le contrôle physico-chimique des préparations de NP pédiatriques.	78
4.2.1.1	Principe du dosage du Na ⁺ , K ⁺ et Cl ⁻	78
4.2.1.2	Principe du dosage du Ca ²⁺	79
4.2.1.3	Principe du dosage du Mg ²⁺	80
4.2.1.4	Principe du dosage du glucose	80
4.2.1.5	Validation des dosages	81
4.2.1.5.1	Compositions des poches.....	81
4.2.1.5.2	Concentrations des poches	82
4.2.2	Evaluation de la méthode de prélèvement.....	83
4.2.3	Etude de faisabilité en routine.....	84
4.3	Résultats.....	84

4.3.1 Evaluation des performances de l'automate du laboratoire de biochimie pour le contrôle physico-chimique des préparations de NP pédiatriques.	84
4.3.1.1 Analyse de la reproductibilité et de la répétabilité	84
4.3.1.2 Analyse de l'exactitude	86
4.3.2 Evaluation de la méthode de prélèvement.....	89
4.3.3 Evaluation de la faisabilité en routine.....	90
4.3.3.1 Dosages des trois premiers jours de production	90
4.3.3.2 Dosages des deux derniers jours de production	91
4.3.3.3 Dosages complémentaires	92
4.3.3.3.1 Changement d'opérateur	92
4.3.3.3.2 Mise en place d'un protocole de prélèvement	93
4.3.3.3.3 Dosages après mise en place du protocole de prélèvement	93
4.3.3.3.4 Biais en fonction des concentrations en éléments	95
4.4 Discussion	96
4.4.1 Intérêt du contrôle physico-chimique	96
4.4.2 Sous-traitance du contrôle physico-chimique	96
4.4.3 Dosages des mélanges ternaires.....	98
4.4.4 Mise en place d'un protocole de prélèvement.....	98
4.4.5 Détermination des intervalles de biais	99
4.4.6 Organisation.....	102
4.4.7 Perspectives.....	102
CONCLUSION	104
INDEX DES FIGURES	105
INDEX DES TABLEAUX	107
BIBLIOGRAPHIE	108
ANNEXES	112

ABREVIATIONS

AFSSaPS :	Agence Française de Sécurité Sanitaire et de Produit de Santé
AGE :	Acides Gras Essentiels
AMM :	Autorisation de Mise sur le Marché
AP-HP :	Assistance Publique des Hôpitaux de Paris
ATU :	Autorisation temporaire d'utilisation
CHU :	Centre Hospitalier Universitaire
CRPV :	Centre Régional de Pharmacovigilance
CV :	Coefficient de Variation
DER :	Dépense Energétique de Repos
ELI :	Emulsions Lipidiques Injectables
ESPEN :	European Society for Clinical Nutrition and Metabolism
ESPGHAN :	European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition
ESPR :	European Society for Paediatric Research
FEM :	Force électromotrice
HEPA :	Haute Efficacité pour les Particules de l'Air
HUG :	Hôpitaux Universitaires de Genève
ISE :	Electrode Sélective d'Ions
IV :	Intra-Veineuse
LCT :	Triglycérides à Chaîne Longue
MB :	Métabolisme de Base
MCT :	Triglycérides à Chaîne Moyenne
NE :	Nutrition Entérale
NEC :	Entéro-Colite Nécessante
NP :	Nutrition Parentérale
OMS :	Organisation Mondiale de la Santé
PUI :	Pharmacie à Usage Intérieur
SA :	Semaine d'Aménorrhée
UFC :	Unité Formant Colonie
ZAC :	Zone à Atmosphère Contrôlée

INTRODUCTION

La nutrition parentérale (NP) est une technique qui consiste à administrer des nutriments par voie veineuse. Cette technique ne doit être utilisée que lorsque tout ou partie des besoins du patient ne peuvent être assurés par le tube digestif. Elle ne doit donc débiter que si l'indication est bien posée et si les procédures de réalisation et de surveillance sont bien définies.

La prescription d'une NP est un acte médical. Après avoir déterminé les apports quantitatifs en énergie, protéines, eau, électrolytes et micronutriments nécessaires quotidiennement pour couvrir les besoins nutritionnels du patient, il convient de choisir les meilleures formes d'administration. L'apport nécessaire en NP est égal aux besoins estimés du patient dont les apports réels (ingérés et absorbés) par voie digestive sont soustraits.

Les nutriments doivent être perfusés en quantités suffisantes mais non excessives pour couvrir les besoins, et éviter certains effets délétères de la NP. La perfusion est réalisée, dans la mesure du possible, sous forme d'un mélange contenant l'ensemble des éléments nutritifs.

Pour la nutrition parentérale pédiatrique, les mélanges industriels disponibles sur le marché n'étant pas suffisamment adaptés aux besoins spécifiques de l'enfant, la préparation du mélange revient le plus souvent à la pharmacie hospitalière. Communément, ces mélanges sont dits « à la carte ».

La centralisation de la fabrication au sein de la pharmacie fait désormais partie des recommandations. Elle impose certaines dispositions en matière d'organisation, de choix techniques et économiques et de gestion de la qualité. Les caractéristiques de ces préparations injectables les rendent très sensibles en terme de risque. Ces risques sont multiples car liés au caractère aseptique (risque infectieux) mais aussi complexe de ces mélanges (risque d'erreur de l'opérateur, instabilité physico-chimique).

Récemment, des erreurs liées à la préparation et à l'administration de nutriments parentéraux ont été relatés, pouvant parfois aller jusqu'au décès d'un enfant. Pour limiter ces erreurs, le pharmacien joue un rôle essentiel. Il se doit d'analyser et sécuriser le circuit de ces préparations. La fabrication de la nutrition parentérale pédiatrique impose donc la mise en œuvre des procédures de bonnes pratiques de préparation et de contrôle qui permettent de dispenser aux patients des préparations de qualité optimale.

Dans ce travail, nous exposerons les spécificités des besoins chez le nourrisson et le prématuré. Puis, nous décrirons le processus de préparation des poches de nutrition parentérale pédiatrique « à la carte ». Enfin, nous analyserons les risques présents dans le processus de préparation du CHU de Rouen, et nous proposerons et évaluerons des moyens pour le sécuriser.

PREMIERE PARTIE – NUTRITION PARENTERALE PEDIATRIQUE, ASPECT CLINIQUE

Depuis près de quarante ans, la nutrition parentérale est utilisée pour les enfants ne pouvant pas être nourris totalement par voie orale ou entérale en raison d'un tractus gastro-intestinal non fonctionnel. Par tractus gastro-intestinal non fonctionnel, on entend un tractus incapable d'ingérer, de digérer ou d'absorber suffisamment de nutriments et/ou d'eau et d'électrolytes pour maintenir la santé et la croissance de l'enfant.

Les apports nutritionnels chez l'enfant ne peuvent être basés sur les mêmes règles que celles appliquées pour l'adulte. En effet, chez l'enfant, non seulement les fonctions métaboliques de base doivent être maintenues, mais les apports nutritionnels doivent également couvrir les besoins anaboliques de la croissance. De plus, *a contrario* des adultes, les réserves endogènes du jeune enfant sont limitées et peuvent être rapidement épuisées lors de stress métaboliques (chirurgie, maladie). Une inadéquation des apports caloriques et des substrats durant les périodes de développement cérébral chez l'enfant peut être associée à des lésions neurologiques irréversibles. De façon plus générale, un apport insuffisant en calories et en nutriments peut influencer les défenses immunitaires, le bon fonctionnement des organes et des muscles et ainsi nuire à la croissance de l'enfant.

1.1 Néonatalogie et prématurité

La néonatalogie ^(1,2,3,4,5) s'intéresse à la médecine du nouveau-né, né à terme ou prématurément, jusqu'à l'âge de 1 mois. La plus large population prise en charge par une unité de néonatalogie est représentée par les enfants prématurés.

La prématurité se définit, selon l'OMS, comme une naissance survenant avant la 37^{ème} semaine d'aménorrhée (SA), calculée à partir du 1^{er} jour des dernières règles. Il faut distinguer la prématurité moyenne (de 32 à 36 SA + 6 jours), la grande prématurité (28 à 32 SA + 6 jours) et la très grande ou extrême prématurité (inférieur à 28 SA).

Le poids du nouveau-né revêt également une grande importance. Ainsi un « petit poids de naissance » est défini comme un poids inférieur à 2.5 kg, les « très petits poids » sont inférieurs à 1.5 kg et les « extrême petits poids » sont inférieurs à 1 kg ⁽⁶⁾.

L'incidence des naissances prématurées est d'environ 5 à 11% dans les pays industrialisés ⁽⁷⁾ et tend à augmenter. Cela vient probablement du fait de l'augmentation des naissances multiples, essentiellement dues à l'utilisation des techniques de reproduction assistée mais aussi du fait des progrès de la médecine. En effet, les progrès en médecine néonatale (dont font parties les NP) ont permis le recensement de plus de nouveau-nés qui sans cela seraient morts et donc non comptabilisés.

La grande fragilité des prématurés est liée à l'immatunité des différents organes. Bien que les systèmes respiratoires et cardio-vasculaires déterminent largement l'évolution de l'enfant, l'immatunité du tractus gastro-intestinal et la composition corporelle des prématurés fragilisent encore un peu plus ces bébés.

Le graphique ci-dessous montre le changement de composition corporelle en fonction de l'âge.

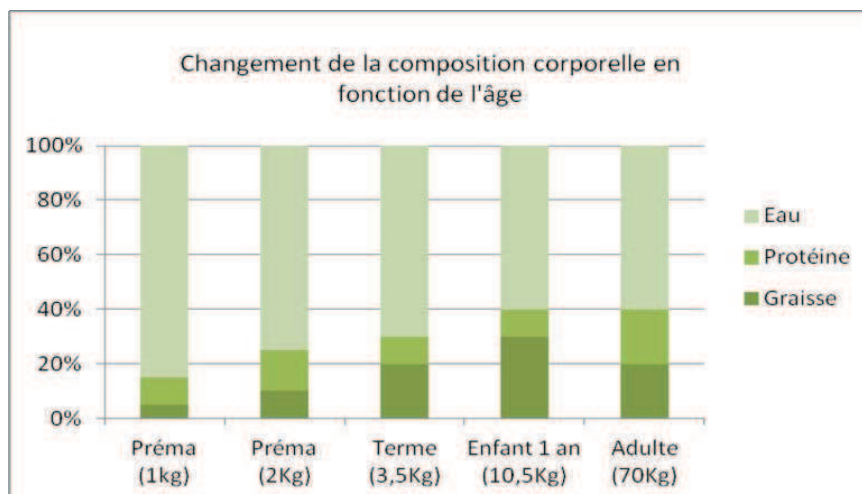


Figure 1 : Changement de la composition corporelle en fonction de l'âge (inspiré de ⁽⁴⁾).

Les prématurés possèdent peu de masse grasse et de masse maigre. Du fait de leurs faibles réserves énergétiques, des apports nutritionnels insuffisants chez le prématuré peuvent dégrader rapidement son état de santé. Dans les premiers jours de vie des nouveau-nés, une perte de poids est observée (environ 10 à 15% du poids de naissance). Elle est à mettre en relation avec la perte d'eau extracellulaire nécessaire à l'équilibre entre les différents compartiments. Ce phénomène est encore plus accentué chez les prématurés où la fonction de barrière cutanée n'est pas encore remplie et où la quantité d'eau corporelle est plus élevée. Certaines couveuses permettent de garder un taux d'humidité favorable pour les prématurés et limitent ainsi les pertes hydriques des enfants. La perte de poids précoce doit être limitée à une perte d'eau et non à une utilisation du peu de réserves énergétiques (principalement les protéines) présentes. Ainsi une prise en charge nutritionnelle adéquate repose sur une alimentation précoce et adaptée aux besoins du nouveau-né.

1.2 Nutrition des prématurés

Apporter une alimentation appropriée à la croissance et au développement est un point essentiel des soins aux prématurés. La majorité des bébés nés après 34 semaines de gestation sont capables de coordonner la succion, la déglutition et la respiration, rendant ainsi la nutrition orale possible. Pour les enfants moins matures, la nutrition entérale par sonde est une alternative envisageable, toutefois limitée par le risque d'intolérance et d'entérocolite nécrosante (NEC). L'immatunité du tractus gastro-intestinal est la cause principale de ces problèmes. La pathogénèse de la NEC est plus complexe et comprend, en plus de l'immatunité moteur et physique du tractus gastro-intestinal, l'immatunité du système digestif, immunitaire et circulatoire^(8, 9). Un des facteurs de risque de développer une NEC, en plus de la prématurité, est l'introduction précoce et une augmentation trop rapide de la nutrition entérale. Ces arguments militent en défaveur de l'introduction d'une nutrition entérale totale dans les premiers jours de vie et prônent l'utilisation d'une NP totale pour les prématurés les plus à risque. La NEC est une des maladies les plus redoutées dans les services de néonatalogie et de soins intensifs pédiatriques. Elle peut rapidement évoluer de la simple distension abdominale et intolérance alimentaire à un choc septique avec nécrose de l'intestin suivie de la mort du nourrisson. La NEC est une maladie rencontrée presque exclusivement chez les prématurés (environ 90% des cas de NEC), entre 2 et 5% des prématurés de très petits poids présentant une NEC. Presque un tiers des cas nécessitent une intervention chirurgicale et plus de 20% ont une évolution fatale^(10,8).

1.2.1 Nutrition orale et entérale chez les prématurés

Les pratiques actuelles de la prise en charge nutritionnelle d'un prématuré sont d'introduire lentement et progressivement sur plusieurs jours une nutrition entérale (NE), lorsque le développement gastro-intestinal et moteur est suffisant. Il est largement admis que le lait maternel représente la meilleure nutrition orale ou entérale des nouveau-nés y compris des prématurés. La composition unique de ce lait est reconnue comme le « gold standard » sur lequel la composition des formules pour enfants est modélisée et comparée. La composition du lait maternel varie avec l'allaitement, les périodes de la journée ainsi qu'avec la diète de la mère.

La composition moyenne en principaux nutriments est présentée dans le tableau ci-dessous.

Tableau 1 : Composition moyenne en principaux nutriments du lait maternel (inspiré de ⁽¹¹⁾).

	Pour 100 ml de lait maternel
Energie (Kcal)	70
Protéine (g)	1.1
Hydrate de carbone (lactose) (g)	8
Lipides (triglycérides) (g)	4
Calcium (mmol)	0.7
Phosphate (mmol)	0.45

Les avantages du lait maternel sur les formules développées par l'industrie ont été documentés dans plusieurs études qui montrent un meilleur développement neuronal, une meilleure tolérance digestive (protection possible contre NEC) et la présence d'agent anti-infectieux ^(12, 13, 14,15).

1.2.2 Indication à la NP en pédiatrie

L'indication à la NP en néonatalogie est principalement la prématurité et ses conséquences. Toutefois, d'autres causes peuvent être à l'origine de la mise en place d'une NP comme des affections congénitales ou des inflammations du tube gastro-intestinal.

Mis à part le groupe des prématurés, les indications à la NP ⁽¹⁷⁾ chez l'enfant sont similaires à celles de l'adulte. L'introduction d'une NP doit faire l'objet d'une évaluation clinique complète. La voie entérale doit être utilisée tant que possible mais si l'absorption des nutriments par cette voie n'est pas optimale, une NP peut être introduite pour compléter les apports. Il arrive également qu'il soit totalement impossible d'utiliser la voie entérale comme par exemple lors du syndrome de l'intestin court ou de maladie de Crohn sévère, l'utilisation d'une NP totale est alors parfaitement indiquée. Les indications à la NP ne s'arrêtent pas à celles citées précédemment. Elles peuvent être nombreuses, les principales sont reprises dans le tableau suivant.

Tableau 2 : Indications à la NP en pédiatrie ⁽¹⁷⁾.

Affections congénitales :
Atrésie du tube gastro-intestinal
Maladies métaboliques
Conditions chirurgicales :
Syndrome de l'intestin court
Iléus postopératoire
Fistule cutanée
Greffes
Inflammations :
Maladie de Crohn
Colite ulcéreuse
Pancréatite
Etat hypercatabolique :
Brûlés graves
Traumatismes majeurs
Sepsis
Oncologie

Le syndrome de l'intestin court, une des indications les plus répandues de l'utilisation de la NP en pédiatrie, se caractérise par une malabsorption des nutriments. Dans les cas graves, la survie du patient peut être compromise. Dans la grande majorité des cas, l'intestin court provient d'un acte chirurgical où une partie de l'intestin plus ou moins longue a dû être enlevée pour différentes raisons comme les suites d'une NEC. La quantité et la qualité de l'intestin restant va définir la gravité du syndrome de l'intestin court et indiquer la nécessité ou non ainsi que la durée de la NP.

Une autre catégorie d'enfant pouvant bénéficier de NP sont les patients oncologiques. En effet, ces derniers sont souvent en état de catabolisme, souffrent d'anorexie et peuvent avoir de grandes pertes de nutriments suite aux vomissements, aux diarrhées, à la malabsorption ou aux pertes sanguines. La nutrition entérale peut se révéler difficile pour les mêmes raisons invoquées précédemment ainsi que par la présence de mucite. La NP permet de garder un état nutritionnel satisfaisant et apporte un réel bénéfice dans le traitement de ces patients bien que certains risques comme l'augmentation du risque d'infection ou de troubles métaboliques sont parfois avancés.

Tableau 3 : Résumé des utilisations de NE et de la NP en pédiatrie.

Indications		Précautions
Nutrition entérale	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Possible même chez les prématurés ➤ Respect de la voie physiologique ➤ Préférer le lait maternel aux formules industrielles 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Peut être responsable de NEC chez le prématuré ➤ Introduire lentement et progressivement chez les prématurés
Nutrition parentérale	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Introduction précoce souhaitée si NE ne couvre pas minimum 75% des besoins ➤ Bien tolérée chez les prématurés 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Risques infectieux et mécaniques liés à la voie d'administration ➤ Troubles métaboliques possibles

1.2.3 NP chez les prématurés

Pour les prématurés ne pouvant pas assimiler une nutrition entérale, la NP totale reste indispensable. L'introduction d'une NP dès le premier jour de vie des prématurés est actuellement reconnue comme bénéfique. Chez les grands prématurés, un seul jour de jeûne peut avoir des effets délétères pour l'enfant. Le principal facteur limitant de la NP chez les nouveau-nés est le volume hydrique maximal qu'un prématuré peut recevoir. Un apport hydrique total de 140 à 160 ml/kg/j après quelques jours de vie est généralement conseillé, mais seuls 60 à 80 ml/kg/j sont nécessaires les premiers jours. Une partie de cet apport se fait par les médicaments que reçoivent fréquemment les prématurés, par la nutrition entérale si elle existe et enfin par la NP. Les besoins liquidiens par IV des nouveau-nés augmentent

sur quelques jours puis diminuent en fonction des apports per os. Toute la difficulté de la NP est d'apporter suffisamment de nutriments dans un volume souvent restreint.

Tableau 4 : Apports liquidiens nécessaires durant la première semaine de vie (ml/kg/j).

	1er jour	2ème jour	3ème jour	4ème jour	5ème jour	6ème jour
Nouveau-né à terme	60-120	80-120	100-130	120-150	140-160	140-180
Prématuré < 1.5 Kg	60-80	80-100	100-120	120-150	140-160	140-160
Prématuré > 1.5 Kg	80-90	100-110	120-130	130-150	140-160	160-180

L'arrêt de la NP ne doit se faire que lorsque l'apport entéral couvre au minimum 75% des besoins énergétiques ⁽¹⁶⁾. En général cette cible est atteinte en quelques jours, mais un certain nombre de prématurés reste dépendant de la NP plusieurs semaines voire plusieurs mois.

1.3 Composants des NP pour la néonatalogie et la pédiatrie

Les besoins nutritionnels des enfants évoluent en fonction de leur âge, de leur statut métabolique et des pathologies.

1.3.1 Energie

La croissance de l'enfant répond à un modèle en deux phases avec une croissance extrêmement rapide in utéro et dans les premiers mois de vie, puis un ralentissement relatif pour aboutir à une nouvelle accélération prépubertaire. La croissance et la maturation de chaque organe n'est pas superposable à la croissance staturale et peut avoir un timing particulier. Ainsi le développement cérébral survient majoritairement pendant le dernier trimestre de la grossesse et les deux premières années de vie. Une nutrition insuffisante va induire un ralentissement à cette période, suivi éventuellement d'un rattrapage qui ne sera pas forcément adéquat.

Les prématurés et les nourrissons sont particulièrement sensibles à la carence nutritionnelle. Un prématuré de 1kg est constitué de 1% de lipides et 8% de protéines et a une réserve d'énergie non protéique de 110kcal. Au fil de la croissance, la réserve d'énergie non protéique augmente pour atteindre environ 220Kcal/kg à l'âge d'un an pour un enfant pesant 10kg⁽¹⁸⁾.

Il est supposé que tout le contenu non protéique et 1/3 des réserves protéiques peuvent servir à couvrir les besoins énergétiques de l'individu à un débit de 50kcal/kg/j. Par conséquent, la durée de privation ne pourra excéder quatre jours chez un prématuré et 12 jours chez un enfant un peu plus gros. L'existence d'une pathologie intercurrente réduira ce temps de survie. De nombreuses études ont clairement démontré que les très jeunes enfants avaient des besoins spécifiques et que la qualité nutritionnelle à cet âge va influencer le devenir physique et intellectuel. Le recours à la NP doit donc être précoce^(19,20).

Les besoins caloriques globaux comprennent :

- le métabolisme de base;
- la thermogénèse induite par l'alimentation;
- l'activité physique;
- la croissance;
- auxquels il faut rajouter les besoins spécifiques engendrés par une pathologie, des pertes anormales, les besoins de la croissance de « rattrapage » en cas de dénutrition.

Les besoins énergétiques de l'enfant dépendent donc de son âge, de son sexe, de sa masse maigre, de sa vitesse de croissance, de son état nutritionnel et de la pathologie sous-jacente.

Ils sont assurés par l'apport en glucides, lipides et protéines. Chez l'enfant, il est d'usage de ne pas inclure l'apport protéique (qui couvre le renouvellement cellulaire et l'accrétion tissulaire) dans le calcul de l'apport énergétique. Il s'agit donc d'apports énergétiques non protéiques. En pratique, en nutrition artificielle, les besoins caloriques sont exprimés en incluant les besoins protéiques.

Des équations ont été développées pour permettre une estimation correcte des besoins caloriques ou énergétiques totaux (tableau 5 ^(21,22)). Les apports énergétiques doivent prendre en compte :

- les apports recommandés en macronutriments;
- la tolérance à l'administration des substrats énergétiques (glucose, lipides);
- le gain pondéral obtenu et la cinétique de rattrapage.

Les besoins caloriques ou énergétiques totaux s'expriment par le métabolisme de base (MB) ou la dépense énergétique de repos (DER). Il s'agit de l'énergie minimale permettant à l'organisme au repos (sans activité) de fonctionner pendant une journée, cela comprend l'énergie pour l'activité cérébrale, cardiaque, respiratoire et digestive.

Le tableau 6 donne les apports énergétiques moyens utilisés en NP par kg de poids considérés comme adéquats chez la plupart des patients ⁽²³⁾.

Tableau 5 : Equations pour calculer le métabolisme de base (MB) et la dépense énergétique de repos (DER) en kcal/j chez les enfants de 0 à 3 ans et de 3 à 10 ans.

		0-3ans	3-10ans
OMS	Garçon	DER = 60.9xp-54	DER = 22.7xp+495
	Fille	DER = 61xp-51	DER = 22.4xp+499
Schofield	Garçon	MB = 0.167xp+1517.4xT-617.6	MB = 19.6xp+130.3xT+414.9
	Fille	MB = 16.25xp+1023.2xT-413.5	MB = 16.97xp+161.8xT+371.2
Harris et Bénédict	Garçon	DER = 66.47+13.75xp+5xT- 6.76xâge	DER = 66.47+13.75xp+5xT- 6.76xâge
	Fille	DER = 655.1+9.56xp+1.85xT- 4.68xâge	DER = 655.1+9.56xp+1.85xT- 4.68xâge

OMS : Organisation mondiale de la santé ; p : poids en kg ; T : taille en cm ; âge en années.

Tableau 6 : Apports énergétiques conseillés en nutrition parentérale en fonction de l'âge et de la phase de stabilité.

Age	Apport énergétique (kcal/kg/j) conseillé
Prématuré	110-120
Nouveau né à terme - 12mois	90-100
1 – 7ans	75-90
7 – 12ans	60-75
>12ans	30-60

Les apports seront donc ajustés en fonction du gain pondéral attendu pour assurer une croissance normale ou de rattrapage et en fonction du gain pondéral réel obtenu.

1.3.2 Protéines

Les protéines sont les composants structurels et fonctionnels majeurs de nos cellules. Elles se composent d'une suite plus ou moins longue d'acides aminés. Toutes nos protéines sont synthétisées à partir de 20 acides aminés différents. Il existe un cycle constant entre la dégradation de nos protéines et la reconstruction de nouvelles. D'un point de vue nutritionnel, un aspect important des protéines est la composition en acides aminés. Ainsi certains acides aminés sont dits « essentiels » car non synthétisés dans l'organisme et doivent être apportés par l'alimentation, alors que les acides aminés « non essentiels » sont synthétisés à partir des précurseurs. Sur le plan nutritionnel, il existe également des acides aminés dits « semi-essentiels » car leur synthèse est insuffisante pour couvrir les besoins

dans certaines circonstances, en particulier chez le prématuré où l'immaturité enzymatique rend compte du caractère « semi-essentiel » de certains acides aminés.

Le tableau 7 ci-dessous présente les catégories d'acides aminés.

Tableau 7 : Classement des acides aminés⁽¹⁾.

Essentiels	Semis-essentiels	Non essentiels
Histidine	Arginine	Alanine
Isoleucine	Cystéine*	Aspartate
Leucine	Glycine	Asparagine
Lysine	Proline	Glutamate
Méthionine	Tyrosine*	Sérine
Phénylalanine	Glutamine	Tryptophane
Thréonine	Taurine	
Valine		

*Essentiels chez le nouveau-né prématuré

La cystéine est considérée comme un acide aminé semi-essentiel principalement chez le prématuré car elle n'est pas synthétisée en quantité suffisante depuis la méthionine. Son rôle métabolique est extrêmement important puisqu'elle est nécessaire entre autre à la formation de glutathion, antioxydant majeur du corps. La taurine (qui n'est pas un acide aminé au sens strict car elle n'a pas de groupe carboxyle) est un dérivé de la cystéine. Elle est directement impliquée dans la métabolisation des lipides et dans le développement neuronal de l'enfant. Un apport exogène est nécessaire principalement chez le nouveau-né prématuré où les réserves sont faibles et la synthèse depuis la cystéine presque inexistante. La glutamine, qui joue un rôle important dans la nutrition de l'adulte en postopératoire ou en sepsis, ne semble pas apporter d'avantage particulier chez les prématurés et seul un apport minimal est nécessaire ⁽¹⁾.

En NP, la couverture des besoins protéiques se fait toujours sous forme de solutions de mélange d'acides aminés. Un apport approprié en quantité et en qualité d'acides aminés est indispensable pour assurer le maintien des organes et la croissance de l'enfant.

Les besoins en acides aminés en NP sont inférieurs à ceux per os, car la phase intestinale de la transformation des acides aminés est court-circuitée. Les apports recommandés dépendent de l'âge et sont résumés dans le tableau 8. Ils sont estimés à 1.5 à 3g de protéines/kg/j. Des solutions d'acides aminés pour le nouveau né et le nourrisson ont été développées pour obtenir une composition comparable à celle de l'aminogramme sanguin de l'enfant ou à celui du lait maternel.

Tableau 8 : Apports en acides aminés recommandés en NP (g/kg/j) ⁽¹⁵⁾.

	Apport en acides aminés (g de protéines/kg/j)		
	Phase initiale j1-j2	Phase d'augmentation j2-3 - j4-5 environ	Phase stable
Prématuré	1.5	0.5-1	1.5-4
Nouveau né à terme	1-1.5	0.5-1	1.5-3
2mois – 3ans			1-2.5
3ans – 18ans			1-2

1g de protéine = 0.16g d'azote. Rapport caloricoazoté : 200-250kcal pour utiliser 1g d'azote (7g de protéines). Une augmentation progressive sur plusieurs jours est conseillée.

1.3.3 Lipides

Les lipides ont un double rôle : ils procurent un apport énergétique élevé (9kcal (38kj)/g) et fournissent les vitamines liposolubles et acides gras essentiels (AGE), notamment l'acide linoléique ($\omega 6$ ou n-6) et l'acide α -linoléique ($\omega 3$ ou n-3).

Ces acides gras ne peuvent être synthétisés par l'organisme et doivent être apportés par l'alimentation. Ce sont des constituants membranaires indispensables tant sur le plan du développement cérébral, vasculaire que cutané.

Les signes cliniques d'une carence en acide linoléique, tels qu'un retard de croissance ou une fragilité cutanée, apparaissent vite chez le nourrisson. Un nouveau-né dont l'alimentation contient moins de 1% d'acide linoléique comme source d'énergie développe des signes cliniques en 2 à 3 mois.

En NP, les lipides sont apportés sous forme d'émulsions lipidiques injectables (ELI), constituées à partir d'huiles végétales purifiées et émulsionnées en micelles et stabilisées par des phospholipides. Elles ont une osmolarité faible, ce qui leur permet d'avoir une excellente tolérance veineuse, même dans des veines de petit calibre (contrairement au glucose) et un apport énergétique important sous un faible volume (9 kcal/g, soit 1,8 kcal/ml). L'apport lipidique peut représenter jusqu'à 25 à 40 % de l'apport énergétique non protéique chez un enfant en NP et doit permettre de limiter l'apport en glucose.

La capacité maximale d'oxydation lipidique est atteinte en cas d'apports excédant 40 % chez le nouveau né et 50 % chez le nourrisson.

Néanmoins, l'apport lipidique maximal en NP doit se situer entre 2 et 4 g/kg/j soit 0,08 à 0,17 g/kg/h chez le nourrisson et 2 à 3 g/kg/j soit 0,08 à 0,13 g/kg/h chez l'enfant.

En pratique, il est recommandé de rester en deçà de ces doses si la NP doit être prolongée pour éviter les complications (hypertriglycéridémie, complications hépatiques...).

Il existe actuellement différents types d'émulsions lipidiques, les plus anciennes étant les émulsions à base d'huile de soja constituées majoritairement de triglycérides à chaîne

longue (LCT) dont le principal élément est l'acide linoléique, essentiel pour le corps humain. Une deuxième génération d'émulsions lipidiques sortie dans les années 1980 est constituée de mélanges de LCT et MCT (triglycérides à chaîne moyenne) et d'émulsions à base d'huile d'olive. Les avantages théoriques des MCT sur les LCT seuls sont nombreux. Les MCT sont oxydés très rapidement avec une meilleure affinité pour la lipoprotéine lipase que les LCT. La carnitine n'est par nécessaire pour l'oxydation des MCT, ils pénètrent dans la mitochondrie plus facilement. Les MCT ne sont pas impliqués dans la synthèse des eicosanoïdes et sont donc neutres sur l'inflammation et l'immunité. Toutefois, ces avantages théoriques ne sont pas évidents en clinique ⁽²⁴⁾.

Les avantages des émulsions à base d'huile d'olive sont similaires à celles des mélanges MCT/LCT. Elles contiennent un faible taux d'acides gras polyinsaturés, protégeant les lipides de la peroxydation et améliorant la conversion de l'acide linoléique en dérivés supérieurs. Ces dernières années, une troisième génération d'émulsions lipidiques à base d'huile de poisson fait son apparition. Ces huiles auraient une activité anti-inflammatoire qui pourrait être intéressante dans des contextes cliniques particuliers comme les soins intensifs. Ces émulsions doivent être utilisées en combinaison avec d'autres émulsions lipidiques et de fait un mélange huile de soja, LCT/MCT, huile de poisson et huile d'olive, a été par la suite commercialisé sous le nom de SMOFlipid[®]. Ils favorisent la formation de dérivés supérieurs anti-inflammatoires et auraient un bénéfice sur l'immunité chez les patients agressés ⁽²⁵⁾. Ces émulsions sont utilisées en complément d'une émulsion de première ou deuxième génération et ne devraient pas être administrées seules pour garantir les apports en acides gras essentiels.

La peroxydation des lipides est responsable de phénomènes de stress oxydatif pouvant être impliqués dans la survenue de détresse respiratoire, de rétinopathie et autres affections classiques de la prématurité ^(26,27).

Les bénéfices apportés par les émulsions de deuxième et troisième génération restent assez théoriques. Plusieurs études comparant les émulsions de première et deuxième génération n'ont pas mis en avant de bénéfice clinique ^(28,29). Le seul gain potentiel serait une meilleure stabilité de l'émulsion.

1.3.4 Glucides

Le glucose est la principale source énergétique en nutrition. Il représente environ 60% des apports énergétiques quotidiens. Utilisé par l'ensemble des cellules de l'organisme, le glucose est un substrat énergétique pour le muscle, le foie, le cœur, les reins, le tube digestif. Il est le substrat exclusif du cerveau, de la médullaire rénale et des globules rouges.

En NP, il est la source principale d'énergie et contribue également à l'osmolarité de la solution. L'efficacité du glucose en terme de contribution énergétique dépend des capacités d'oxydation. En cas d'apport excessif, le glucose sera dévié vers la lipogénèse. L'utilisation conjointe de lipides pour couvrir les besoins énergétiques permet de diminuer l'apport glucidique et ses conséquences (augmentation du tissu adipeux, stéatose hépatique).

Les apports recommandés en NP sont résumés dans le Tableau 9 ⁽¹⁵⁾. Les débits horaires ne doivent pas dépasser les capacités d'utilisation métabolique (20 mg/kg/min). Les apports seront ajustés en tenant compte :

- des apports glucidiques liés à l'administration d'autres perfusions (antibiotiques, etc.);
- des médicaments modifiant le métabolisme glucidique (corticoïdes, analogues de la somatostatine, tracrolimus);
- des apports oraux éventuels.

Tableau 9 : Apports recommandés en glucose en NP (nutrition parentérale) (g/kg/j).

	J1	J2	J3	J4	stabilité
<3kg	10	14	16	18	14-16
3 – 10kg	8	12	14	16-18	16-18
10 – 20kg	4-6	6-8	8-10	10-14	12-16
20 – 30kg	4	6	8	<12	
>30kg	3	5	8	<10	10

Les apports en glucose doivent être adaptés en fonction de la situation clinique, de la tolérance glucidique. Le débit de perfusion maximum en glucose chez le prématuré est de 4-8mg/kg/min à j1 et 8mg/kg/min les jours suivants. Pour le nourrisson et l'enfant, le débit sera de 20mg/kg/min (1.2g/kg/h).

1.3.5 Bilan hydrique et électrolytes

L'eau et les électrolytes doivent être fournis afin de compenser les pertes qui ont lieu via les urines, la peau et les selles. Le but de l'hydratation est de maintenir un volume et une tonicité des fluides corporels ainsi que de prévenir une déshydratation. Comme déjà mentionné précédemment, la quantité d'eau corporelle est plus grande chez les nouveau-nés que chez les enfants plus âgés et leurs besoins hydriques supérieurs. Un apport de 140 à 160 ml/kg/j est recommandé pour un nouveau-né (augmentation par palier cf. tableau 3) alors qu'un apport d'environ 60 à 80 ml est suffisant pour les enfants âgés de 4-5 ans.

1.3.5.1 Sodium et potassium

Le sodium et le potassium sont étroitement liés au bilan hydrique. Le potassium est l'électrolyte le plus abondant dans le compartiment intracellulaire alors que le sodium est l'électrolyte principal du compartiment extracellulaire. Un bon équilibre entre les deux ions est important afin de garantir une bonne répartition des volumes intra et extracellulaires.

Chez les nouveau-nés, les électrolytes ne sont généralement pas administrés le premier jour de vie, mais seulement après que la diurèse soit installée, soit environ 24h après la naissance. Les besoins se situent entre 1 et 3 mmol/kg/j de sodium et potassium, les posologies les plus basses étant préférées durant la première semaine de vie. Des facteurs tels que la fièvre, la présence de diarrhées ou de vomissements, l'humidité relative et diverses pathologies doivent être pris en compte pour calculer les apports nécessaires.

1.3.5.2 Magnésium, calcium et phosphore

Le magnésium est l'électrolyte intracellulaire le plus abondant après le potassium. Il agit comme stabilisateur des membranes cellulaires et des organites intracellulaires. Il influe sur l'irritabilité neuromusculaire et sur le système cardio-vasculaire. Plus de 60% du magnésium est stocké dans le squelette. Il intervient également dans la régulation de l'homéostasie du calcium. Les apports recommandés de magnésium sont de 0.2 mmol/kg/j pour les premiers mois de vie, puis diminuent à 0.1 mmol/kg/j après la première année. Un apport adapté en calcium et phosphore est capital pour contribuer à la croissance des enfants. Bien que des quantités précises n'aient pu être déterminées, un apport de 1 à 4 mmol/kg/j en calcium et 0.75 à 3 mmol/kg/j en phosphore sont recommandés chez les prématurés. Des besoins inférieurs (1.3 à 3 mmol/kg/j en Ca et 1 à 2.3 mmol/kg/j en P) sont recommandés chez les nouveau-nés à terme. Les besoins diminuent progressivement avec l'âge. Le rapport entre les deux minéraux est également important et devrait se situer entre 1.3 et 1.7 (Ca/P) pour les prématurés et autour de 1 pour les enfants plus âgés afin de garantir une minéralisation osseuse optimale.

1.3.6 Oligoéléments

Les oligo-éléments interviennent comme co-enzymes dans les métabolismes enzymatiques, d'où leur importance. Les oligo-éléments reconnus comme indispensables par l'OMS sont le fer, le zinc, le cuivre, le sélénium, le molybdène, le chrome, le manganèse et le fluor.

Les besoins en oligo-éléments sont très variables : du milligramme pour certains à quelques microgrammes pour d'autres. De plus, si les besoins en certains oligo-éléments sont bien définis, pour d'autres ils restent encore à être déterminés.

Parmi ces éléments, il faut citer particulièrement le fer dont les besoins sont extrêmement importants chez le nourrisson. Les apports doivent être rigoureusement contrôlés afin d'éviter tout risque de carence martiale.

Tableau 10 : Besoins estimés en oligo-éléments chez le nourrisson ⁽³⁰⁾.

Oligo-éléments	Besoins estimés
Fer	8mg/jour
Zinc	5mg/jour
Iode	45µg/jour
Cuivre	0.5mg/jour
Manganèse	5 à 10mg/jour
Fluor	0.5mg/jour
Chrome	30µg/jour
Sélénium	13µg/jour
Molybdène	28µg/jour

1.3.7 Vitamines

Les apports parentéraux de vitamines se font habituellement sous forme d'un mélange. Il existe quelques préparations spécifiques à la pédiatrie avec des dosages plus faibles en vitamines. Pour les plus petits enfants qui ont des besoins élevés en vitamines, les préparations adultes permettent de mieux couvrir ces besoins. Toutefois, les préparations pour adultes contenant du propylenglycol ou des polysorbates sont à éviter en pédiatrie à cause de risque potentiel de toxicité. Un apport suffisant de vitamines est nécessaire pour assurer une croissance optimale, mais les besoins idéaux chez les enfants ne sont pas clairement établis. Les recommandations actuelles sont les mêmes que celles éditées il y a une vingtaine d'années qui n'ont pas montré d'effets indésirables. Le tableau ci-dessous présente les recommandations théoriques en vitamines pour les enfants

Tableau 11 : Apports en vitamines recommandés chez l'enfant⁽¹⁾.

	Dose/Kg/j	Dose/j
Vit A	150-300 µg	150 µg
Vit D	32 UI	400 UI
Vit E	2.8-3.5 µg	7 µg
Vit K	10 µg	200 µg
Vit B1	0.35-0.5 mg	1.2 mg
Vit B2	0.15-0.2 mg	1.4 mg
Vit B3	4-6.8 mg	17 mg
Vit B5	1-2 mg	5 mg
Vit B6	0.15-0.2 mg	1 mg
Vit B8	5-8 µg	20 µg
Vit B9	56 µg	140 µg
Vit B12	0.3 µg	1 µg
Vit C	15-25 mg	80 mg

1.3.8 Résumé des posologies des composants des NP pédiatriques

Le tableau 12 résume les différentes posologies de chaque composant des NP pédiatrique.

Les recommandations donnent une fourchette de valeurs qui ne devraient pas être dépassées pour chaque nutriment en fonction des âges. La posologie définitive pour chaque patient est établie par le prescripteur en fonction des pathologies du patient, des valeurs de laboratoires (principalement pour les électrolytes) et des complications possibles.

Tableau 12 : Résumé des posologies des divers composants de NP pédiatriques ^(1, 31, 32).

	Valeurs pour les prématurés	Valeurs pour les enfants de 0 à 12 ans
Volume ml/kg/24h	120-150 (augmentation par paliers la 1ère semaine)	0 à 1 an : 120-150 1 à 2 ans : 80-120 3 à 5 ans : 80-100 6 à 12 ans : 60-80
Energie Kcal/kg/24h	110-120	0 à 1 an : 90-100 1 à 7 ans : 75-90 7 à 12 ans : 60-75
Protéines g/kg/24h	1.5-4	0 à 1 mois : 1.5-3 2 mois à 3 ans : 1-2.5 3 à 12 ans : 1-2
Glucose mg/kg/min	4-8	Jusqu'à 3 kg : 13 De 3 à 10 kg : 11-13 De 10 à 15 kg : 8 à 10 De 15 à 20 : 7-8 Au dessus de 20 kg < 8
Lipides g/kg/24h	0.5-4 (introduire par paliers de 0.5)	0.5-3
Sodium mmol/kg/24h	2-5	2-3
Potassium mmol/kg/24h	2-5	1-4
Calcium mmol/kg/24h	1.3-3	0.2-0.8
Phosphates mmol/kg/24h	1-2.3	0.2-0.5
Rapport Ca : P (mmol)	1.3-1.7	1
Magnésium mmol/kg/24h	0.1-0.2	0.1-0.2

1.4 Choix du mélange nutritif

1.4.1 Mélanges nutritifs « standards » industriels

Certains enfants ayant des besoins « standard » nécessitant un apport nutritionnel parentéral de courte durée ou complémentaire de leur alimentation orale, peuvent recevoir des mélanges nutritifs de fabrication industrielle. Ils peuvent être composés de l'ensemble des nutriments hydrosolubles mélangés aux lipides ; il s'agit alors de mélanges ternaires, constituant une émulsion. Ils peuvent également ne contenir que la phase hydrosoluble et ces mélanges sont alors binaires ; les lipides sont alors administrés, parallèlement au mélange glucido-protidique.

1.4.1.1. Mélanges ternaires

L'avènement des mélanges ternaires industriels prêts à l'emploi est associé à divers paramètres, parmi lesquels il est possible de retenir la réduction du risque infectieux pour le patient (en comparaison à une technique de perfusion par flacons séparés), l'adéquation aux besoins du patient et une amélioration des pratiques de prescription ⁽³³⁾. Ces mélanges industriels prêts à l'emploi ont maintenant largement leur place dans les hôpitaux et ils y sont régulièrement prescrits ; ils ont même quasi-totalement substitué les techniques de perfusion de flacons séparés ou de fabrication « à la carte » chez l'adulte et l'adolescent, même si cette dernière technique permet une adaptation de posologie extrêmement précise des nutriments apportés et est plus adaptée à la conduite de la nutrition parentérale au long cours ⁽³³⁾.

Bien que l'indication retenue par l'AMM des mélanges ternaires industriels prêts à l'emploi commercialisés à ce jour (gammes OliClinomel[®], Kabiven[®], ou Nutriflex Lipides[®]) soit « *nutrition parentérale chez l'adulte et l'enfant de plus de 2 ans, quand la nutrition orale et entérale est impossible, insuffisante ou contre-indiquée* » ^(34,35,36), ceux-ci sont qualitativement inadaptés à la population pédiatrique et leur utilisation exclusive et/ou prolongée comporte un risque de complications métaboliques sévères, en raison notamment de l'apport lipidique trop important et d'un rapport phosphocalcique insuffisant ⁽³⁷⁾.

Devant cette inadaptation pour la population pédiatrique, le laboratoire BAXTER a souhaité mettre au point des mélanges conformes aux recommandations et adaptés aux différentes classes d'âge. Depuis mai 2012, 3 spécialités ont obtenu l'AMM.

Tableau 13 : Mélanges ternaires pédiatriques industriels disponibles sur le marché.

Classe d'âge	Spécialités (annexes 1 à 3)
Nouveau-nés prématurés	Numetah G13E
Nouveau-nés à terme et enfants de moins de 2ans	Numetah G16E
Enfants de plus de 2 ans et adolescents de 16 à 18 ans	Numetah G19E

Ces trois spécialités sont indiquées « lorsque l'alimentation orale ou entérale est impossible, insuffisante ou contre-indiquée » ⁽³⁸⁾, elles sont présentées sous forme de poche à trois compartiments. Chaque poche contient une solution de glucose à 50%, une solution d'acides aminés à 5.9% avec des électrolytes et une émulsion lipidique à 12.5%. Par contre, elles ne contiennent pas d'oligoéléments et de vitamines, ils doivent être systématiquement ajoutés. Il est à noter que le contenu de la poche peut être administré avec ou sans lipides si besoin.

1.4.1.2 Mélanges binaires

Depuis de nombreuses années, l'AP-HP a mis à disposition des établissements de soins deux préparations de formules standardisées de mélanges binaires ; il s'agit des formules NP 100[®] prématurés et NP 2[®] enfants. Ces formules disposent depuis 2006 d'une AMM. Conditionnées en flacons de verre et conservées au réfrigérateur, ces formules sont indiquées dans « la nutrition parentérale de l'enfant ou du nouveau-né présentant une intolérance digestive, totale ou partielle, prolongée ». Ces mélanges constituent un apport calorique glucidique et azoté et sont supplémentés en électrolytes. En revanche, ils ne contiennent ni vitamines, ni oligo-éléments qui doivent être ajoutés extemporanément au moment de l'administration en fonction des besoins des enfants ; l'administration concomitante d'une émulsion lipidique impose de ne pas ajouter celle-ci directement dans le flacon, en raison du risque de déstabilisation de l'émulsion, notamment en raison de la présence de cations divalents (calcium) ^(39,40). Ces formules ont, à ce jour, été largement utilisées dans les hôpitaux.

Par la suite, l'AP-HP a souhaité développer avec Frésenius de nouvelles formules standardisées ⁽⁴¹⁾ puisqu'en avril 2007, une ATU de cohorte a été accordée par l'AFSAPS pour 6 formulations différentes. Elles étaient séparées en 2 gammes : l'une pour la néonatalogie et l'autre pour la pédiatrie.

Tableau 14 : Gamme Pediaven® développée par l'AP-HP et Frésenius.

gamme	Classe d'âge	Spécialités
Néonatalogie	24-48 premières heures de vie chez un prématuré ou non	Pediaven® nouveau né NN1
	A partir du 2 ^{ème} jour de vie jusqu'à 1 mois	Pediaven® nouveau né NN2
		Pediaven® nouveau né NN3
Pédiatrie	Nourrisson, enfants et adolescents	Pediaven® enfant G15
		Pediaven® enfant G20
		Pediaven® enfant G25

Depuis l'obtention de l'ATU de cohorte, la formule Pediaven® nouveau né NN3 ayant fait l'objet d'un retrait de lots, suite à la mise en évidence d'un précipité dans quelques poches, a été supprimée et son développement abandonné.

A l'inverse, les 5 autres formules ont été développées et elles ont obtenues très récemment l'AMM (mai 2011 pour la gamme néonatalogie et septembre 2011 pour la pédiatrie).

Ces 5 spécialités sont indiquées « lorsque l'alimentation orale ou entérale est impossible, insuffisante ou contre-indiquée »⁽⁴²⁾, elles sont présentées sous forme de poche à 2 compartiments. Chaque poche contient une solution de glucose et une solution d'acides aminés avec des électrolytes et oligo-éléments, seules les vitamines sont absentes et doivent être ajoutées. Comme pour les spécialités NP 100® prématurés et NP 2® enfants, une administration de lipides peut se faire de façon concomitante.

1.4.2 Mélanges nutritifs spécifiques « à la carte »

D'autres enfants ont des besoins nutritionnels très spécifiques ou dépendent d'une NP exclusive et prolongée, ils doivent recevoir un mélange adapté au plus juste de leurs besoins et résultats biologiques obtenus. Chez ces enfants, les mélanges industriels "standards" ne suffisent pas, il faut fabriquer des mélanges "à la carte" qui sont par définition plus adaptés et de composition variable. Ils sont donc le plus souvent préparés par les pharmacies hospitalières qui disposent de locaux dédiés, de personnel formé et d'équipements qualifiés permettant de dispenser des préparations de qualité optimale. Si ce n'est pas le cas, la pharmacie peut également faire le choix d'une externalisation de ces préparations.

L'externalisation encore appelée sous-traitance, désigne le fait pour une structure de se procurer des services opérationnels auprès d'un prestataire externe. Dans le cas présent, la pharmacie hospitalière donne le soin d'exécuter selon un cahier des charges préétabli, la

fabrication des mélanges "à la carte" par un façonnier spécialisé dans la fabrication de nutrition parentérale.

Cette alternative est une solution particulièrement bien adaptée aux petits établissements qui ne possèdent pas les installations nécessaires à la fabrication de la nutrition parentérale, du fait d'un investissement trop important comparativement au nombre de patients à traiter. A l'inverse, pour les établissements de plus grande taille, le nombre de patients étant plus conséquent, ils se doivent le plus souvent d'être équipés d'une unité de fabrication des préparations aseptiques, unité dans laquelle est fabriquée la nutrition parentérale. Dans ce cas-là, le choix d'une externalisation semble plus controversé. En effet, la sous-traitance demande un délai de production et de livraison de l'ordre de 24 à 48h minimum, alors que la fabrication par la PUI permet une production en temps réel permettant une meilleure flexibilité et adaptabilité de la production.

DEUXIEME PARTIE - PROCESSUS DE PREPARATION DES POUCHES DE NUTRITION PARENTERALE A LA CARTE, GESTION DES RISQUES AU CHU DE ROUEN

2.1 Historique et réglementation

La fin du 20^{ème} siècle (1970-2000) a été marquée par le développement de la fabrication « à la carte » des mélanges de NP pédiatrique ; spécifiquement adaptées aux besoins de chaque enfant, ces poches fabriquées dans les hôpitaux ont permis de répondre à pratiquement toutes les situations cliniques rencontrées en pédiatrie, de la grande prématurité à l'adolescence. Ces poches de NP totale ont représenté une simplification technique de la réanimation médico-chirurgicale en permettant l'apport de la ration quotidienne calorico-azotée et vitamino-électrolytique en une seule solution nutritive. Pendant longtemps et dans certains établissements, ces mélanges étaient préparés dans les unités de soins (au mieux, sous une hotte à flux d'air laminaire) ; d'autres étaient préparés dans les pharmacies hospitalières.

Le décret du 26 décembre 2000 relatif aux pharmacies à usage intérieur (PUI) a rendu obligatoire (entre autres) la préparation des mélanges de NP par les pharmacies. En effet, ce texte précise que « les pharmacies à usage intérieur disposent de locaux, de moyens en personnel, de moyens en équipements et d'un système d'information leur permettant d'assurer l'ensemble des missions suivantes : [...] la réalisation des préparations magistrales à partir des matières premières ou de spécialités pharmaceutiques. [...] ⁽⁴³⁾. Les mélanges de NP « à la carte » répondent bien à la définition de préparation magistrale, c'est à dire une préparation pour un patient précis, au vu d'une ordonnance nominative et entrent donc dans le cadre de ce décret. Par conséquent, la fabrication « à la carte » dans les établissements de soins demande à la pharmacie de disposer de locaux dédiés, de personnel formé et d'équipements qualifiés, conformément à ce décret et aux bonnes pratiques de préparation ⁽⁴⁴⁾.

2.2 Modalités de prescription pour les NP pédiatriques « à la carte »

2.2.1 Règles générales de prescription des NP

2.2.1.1 Mentions légales et contenu de la prescription

La prescription doit contenir des informations obligatoires qui sont spécifiées à l'article R.5194 du Code de la Santé Publique :

- le nom, la qualité du prescripteur, la signature, la date;

- la dénomination du médicament ou en l'occurrence sa composition détaillée dans le cas d'une préparation magistrale ainsi que sa posologie et son mode d'administration;
- la quantité prescrite et/ou la durée du traitement;
- le nom, prénom, sexe et âge du malade.

2.2.1.2 Contenu de la prescription d'une préparation de NP

La prescription doit contenir :

- les mentions générales sur l'identité du patient : nom, prénom, âge;
- le détail du type d'apport avec la composition de la préparation en qualité et quantité;
- des spécifications comme :
 - ☞ le volume final de la préparation;
 - ☞ Le nombre total de calories;
 - ☞ L'ajout ou non de vitamines, oligo-éléments électrolytes et éventuellement de médicaments;
- la voie d'administration (voie centrale ou périphérique);
- la durée du traitement.

2.2.1.3 Particularités de la prescription de préparation de NP

La prescription d'une nutrition parentérale (NP) est complexe, elle doit tenir compte de l'état du patient, de ses besoins nutritionnels et des contraintes liées à la fabrication. Elle doit de plus considérer les apports complémentaires par voie entérale (sonde) et per os (laits maternels ou commerciaux).

Enfin, les prescriptions tenant compte du bilan biologique et de l'état clinique de l'enfant, ne peuvent être anticipées.

2.2.2 Supports de prescriptions

Deux supports de prescriptions sont possibles : la prescription écrite transmise et la prescription informatique.

La prescription orale retranscrite doit être définitivement exclue.

2.2.2.1 Prescription écrite

Si la prescription écrite reste très majoritairement utilisée, ses inconvénients n'en restent pas moindres.

Même si le document de prescription est standardisé et pré-rempli, les erreurs de lecture sont possibles (illisibilité, erreurs d'interprétation...), ces erreurs peuvent : soit retarder la prise en charge de la prescription, soit de façon plus problématique conduire à des erreurs de préparation si elles ne sont pas détectées.

Par ailleurs, la prescription de nutrition parentérale fait appel à de nombreux calculs qui peuvent conduire à des erreurs, d'autant plus probables que la composition du mélange est complexe.

Les modalités écrites de prescription posent le problème des retranscriptions qui peuvent dans certains cas, être multiples :

- retranscription de la prescription sur une fiche de fabrication;
- retranscription de la fiche de fabrication en programmation d'un automate de fabrication.

Plus le nombre de retranscriptions augmente, plus le risque d'erreur croît.

Un tel mode de fonctionnement n'est ni compatible avec un système de préparation centralisée et délocalisée des lieux de prescription, ni avec un système de fabrication performant au risque que le processus général de fabrication soit totalement déséquilibré.

La validation de la prescription d'une nutrition parentérale par le pharmacien est complexe au même titre que sa prescription par le médecin.

La prescription informatisée semble être un outil fortement facilitateur de ces prescriptions complexes et de leur vérification et apparaît devoir s'imposer de plus en plus à ce titre.

2.2.2.2 Prescription informatisée

2.2.2.2.1 Avantages de la prescription informatisée

La prescription informatisée :

- standardise les prescriptions;
- garantit la lisibilité;
- sécurise la prescription :
 - ☞ limite les erreurs de saisie des données par le système informatique (limite de poids, limite de volume prédéfinies, unités fixes pour les composants...);
 - ☞ réserve l'accès aux médecins spécialistes par exemple avec l'utilisation d'un code d'accès;
 - ☞ peut intégrer des grilles de calcul automatique en fonction du bilan biologique limitant ainsi les erreurs de calcul;

- ☞ supprime les retranscriptions.
- facilite la transmission des prescriptions vers l'unité de préparation au moyen d'un fichier informatique par exemple;
- s'interface avec des outils de fabrication informatiques;
- constitue un support pédagogique;
- rationalise la charge de travail à la pharmacie.

2.2.2.2 Logiciels commerciaux

Les logiciels commerciaux de préparation de nutrition parentérale associent souvent outil de prescription et outil de programmation d'un automate.

Si l'unité de fabrication est automatisée, ces logiciels sécurisent totalement le processus puisque les erreurs de retranscription sont impossibles.

De manière générale, si ces logiciels présentent de nombreux avantages, il faut noter néanmoins que :

- leur compatibilité ne concerne que quelques logiciels pour un automate;
- leur langue d'exploitation est majoritairement l'anglais;
- la convivialité des logiciels est globalement médiocre, ce qui nuit à leur utilisation.

2.2.2.3 Validation pharmaceutique de la prescription médicale

Que la prescription soit écrite ou informatisée, la validation pharmaceutique de l'ordonnance est obligatoire^(45, 46, 47,48) et impérative.

Le pharmacien doit contrôler la prescription et vérifie :

- la présence des mentions légales nécessaires à l'identification claire de la prescription;
- l'indication;
- la durée du traitement;
- la composition du mélange;
- les possibles interactions médicamenteuses;
- la compatibilité avec le mode d'administration;
- la faisabilité galénique.

L'analyse est parfois difficile car le pharmacien doit prévoir les risques liés à la formulation. Les risques de déstabilisation ou d'interactions sont nombreux.

Le risque de déstabilisation dépend de l'émulsion lipidique de départ et des paramètres environnementaux tels que le pH, la charge électrolytique, les autres

constituants du mélange, la présence d'oxygène, la dilution. Les principaux phénomènes d'instabilité des émulsions sont :

- le crémage : systématique et sans danger. Il est dû à la différence entre les deux phases. Il se traduit par un rassemblement des globules huileux à la surface de l'émulsion. Il est réversible par simple agitation;
- la floculation : il y a agrégation de plusieurs globules en floculats, chaque globule garde cependant son intégrité. Il est réversible par simple agitation;
- la coalescence : elle est dangereuse puisqu'elle correspond à la formation de gros globules lipidiques (5 à 50µm). Elle résulte de la rupture du film interfacial continu. Il y a fusion de plusieurs globules huileux entraînant un grossissement des globules et la séparation irréversible en deux phases. Le mélange ne peut pas être perfusé.

Concernant les risques d'interactions, ils sont d'autant plus nombreux que l'on complexifie le système (ajout d'oligo-éléments, de vitamines). Les interactions dépendent du pH, des concentrations, des sels utilisés, de la température, de l'ordre d'introduction, des autres constituants.

Il peut y avoir des interactions entre le contenant/produit ou entre produit/produit. Le risque le plus fréquent est la formation de précipité entre deux substances incompatibles avec apparition de particules insolubles. Le précipité phospho-calcique est l'exemple le plus redouté. Dès que les limites de solubilité sont dépassées, un sel insoluble peut se former avec risque de perfusion de particules insolubles pouvant entraîner des micro-embolies au niveau pulmonaire avec hypertension et risque vital. Dans ce cas, l'ordre de mélange des composants doit être validé pour limiter les risques d'interactions.

2.3 Préparation des NP pédiatriques « à la carte »

2.3.1 Conditions de préparation : les locaux, l'habillement, les contrôles

2.3.1.1 Locaux de préparation et atmosphère de travail : aspects généraux

2.3.1.1.1 Définition des zones à atmosphère contrôlée

Conformément aux Bonnes Pratiques de préparation et à la norme NF S-90-351⁽⁴⁹⁾, les préparations de nutrition parentérale doivent être réalisées en atmosphère contrôlée.

Les zones d'atmosphère contrôlée sont constituées de locaux et d'équipements dont les qualités microbiologiques et particulières sont maîtrisées.

Pour la fabrication de médicaments stériles, quatre classes de zones d'atmosphère contrôlée sont distinguées (tableau 15).

Tableau 15 : Nombre maximal de particules/m³ dans chaque zone⁽⁵⁰⁾.

	Au repos		En activité	
	Nombre maximal autorisé de particules par m ³ , de taille égale ou supérieure à			
	0.5 µm	5 µm	0.5 µm	5 µm
A	3 520	20	3 520	20
B	3 520	29	352 000	2 900
C	352 000	2 900	3 520 000	29 000
D	3 520 000	29 000	Non défini	Non défini

Les indications données concernant le nombre maximal de particules au repos correspondent approximativement aux classifications de l'ISO : classe A : ISO 4.8, B : ISO 5, C : ISO 7 (au repos) et ISO 8 (en activité), classe D : ISO 8.

2.3.1.1.2 Zone d'atmosphère contrôlée équipée d'un flux d'air laminaire

Cette zone d'atmosphère contrôlée est constituée de locaux dont le renouvellement d'air associé à un système de filtration haute efficacité pour les particules de l'air (HEPA) permet de répondre aux classes d'empoussièrement définies précédemment.

Les locaux sont placés en surpression par rapport à l'environnement extérieur. Les écarts de pression entre locaux adjacents relevant de classes différentes sont de 10 à 15 Pascals et sont surveillés. Les zones entre lesquelles il est important de maintenir une différence de pression sont équipées d'un indicateur de gradient de pression. Ce gradient est régulièrement relevé ou consigné de toute autre manière et si possible relié à un système d'alarme.

Une gradation de la qualité particulaire et microbiologique est respectée entre les différents locaux afin que la zone de préparation située sous un flux laminaire présente les qualités particulaires et microbiologiques les plus élevées (classe A). Une circulation d'air par rapport aux zones voisines de classe inférieure et un balayage efficace de la zone sont maintenus.

L'entrée dans ces zones se fait par des sas réservés au matériel, aux matières premières et/ou personnel. Les zones d'atmosphère contrôlée sont maintenues à un niveau de propreté approprié et sont alimentées en air filtré sur des filtres d'efficacité correspondant au niveau de propreté requis. Pour atteindre les classes B, C et D, le nombre de renouvellement d'air est adapté à la taille du local ainsi qu'aux équipements et effectifs qui y sont présents. Le système de traitement d'air est muni de filtres appropriés, tel que des filtres HEPA pour les classes A, B et C et conçu pour que la totalité des effluents gazeux soient rejetés à l'extérieur de la pièce à distance de présence humaine et doivent protéger les opérateurs et l'environnement.

Les vestiaires sont conçus et utilisés comme des sas en vue de fractionner physiquement les différentes phases de l'habillage et de diminuer ainsi la contamination microbienne et particulaire des vêtements protecteurs. Les différentes portes d'un sas ne peuvent pas être ouvertes en même temps.

Pendant la préparation, une alimentation en air filtré maintient une pression positive en toutes circonstances. Tout dysfonctionnement du système de traitement d'air est détecté et signalé par une alarme.

2.3.1.1.3 Fabrication en isolateur

L'isolateur est un système clos stérile qui n'échange pas d'air non filtré ou de contaminants avec l'environnement adjacent et dont la stérilité est à assurer à l'intérieur. Il réalise une barrière physique étanche entre la préparation, le manipulateur et l'environnement. Il correspond à une zone de classe A.

Les isolateurs peuvent être constitués d'une paroi souple ou rigide dont le maintien de l'intégrité (étanchéité, absence de fuites) est régulièrement vérifié. L'isolateur est équipé d'un système de ventilation autonome, pourvu en amont et en aval de filtre HEPA. Le système de ventilation permet de placer l'isolateur en surpression ou en dépression avec un différentiel de pression correspondant aux recommandations du fabricant. Les isolateurs permettant de préparer des médicaments stériles sont essentiellement en pression positive (surpression) par rapport à l'environnement externe.

L'entrée dans le local, s'il est soumis à une classe d'atmosphère contrôlée, se fait par un sas permettant l'accès à l'isolateur situé à l'intérieur de ce local.

Les opérations de transfert vers l'intérieur et vers l'extérieur de l'isolateur sont les plus importantes sources potentielles de contamination microbiologique. Ces opérations d'entrée et de sortie font l'objet de procédures validées et mises en application, prenant en compte les demandes urgentes éventuelles.

Les dispositifs de préparation et l'ensemble du matériel nécessaire à la préparation ou au contrôle dans l'isolateur sont obligatoirement soumis à un cycle de stérilisation.

Les entrées dans l'isolateur de travail sont réalisées stérilement selon un processus validé, soit par mise en œuvre d'une technique de stérilisation chimique, soit à l'aide de dispositifs de transfert étanches.

2.3.1.1.4 Critères de choix de la ZAC

Les préparations de nutrition parentérale sont à risque de contamination microbiologique élevé. De ce fait et d'après les bonnes pratiques de préparation, la zone de préparation et l'environnement immédiat doit répondre aux critères suivants (tableau16) :

Tableau 16 : Critères des ZAC pour la préparation des mélanges de nutrition parentérale

	Zone de préparation	Environnement immédiat
Isolateur en surpression	Classe A	Classe D
Salle à atmosphère contrôlée avec hotte à flux laminaire	Classe A	Classe B

2.3.1.2 Entretien et contrôles des locaux, matériels et équipements

2.3.1.2.1 Hygiène et habillage

A l'intérieur de l'unité de préparations stériles, outre l'environnement (locaux, air) et les processus de fabrication (machines, récipients), le personnel travaillant à l'intérieur des locaux est la principale source de contamination. En effet, la quantité de particules inertes et de microorganismes émis par personne est considérable. Elles proviennent essentiellement de la peau (particules porteuses ou non de germes) et de la respiration (gouttelettes microbiennes).

De plus, cette contamination augmente avec l'activité et le nombre de personnes présentes à l'intérieur d'une même pièce. C'est pourquoi le personnel doit être en nombre limité et autorisé par le pharmacien responsable. Il doit revêtir un habillage adéquat (pyjama ou surblouse, charlotte, sabots ou couvre-chaussures) visant à limiter l'introduction de particules en zone propre et observer les règles concernant l'hygiène et tout spécialement le lavage des mains.

2.3.1.2.2 Nettoyage

L'entretien des surfaces, matériel et équipement dans la salle de préparation conditionne le maintien de bonnes conditions de travail.

Le bionettoyage des zones à atmosphère contrôlée se fait selon un programme écrit, les enregistrements doivent être établis et conservés.

2.3.1.2.3 Contrôles

Les contrôles de l'environnement de travail doivent être réalisés par le service d'hygiène hospitalière ou tout autre organisme prestataire. Ces contrôles comprennent :

- un comptage particulière dans la salle;
- un contrôle de contamination (écouvillonnage et contact-test) avant ou après nettoyage, pendant ou hors activité.

Les méthodes d'échantillonnage pendant l'activité ne doivent pas interférer avec la protection des zones à atmosphère contrôlée.

Tableau 17 : Limites recommandées de contamination microbiologique⁽⁵⁰⁾.

Limites recommandées de contamination microbiologique				
Classe	Echantillon d'air UFC*/4 heures	Gélose de contact (diamètre 90 mm) UFC*/4 heures	Géloses de contact (diamètre 55 mm) UFC*/ plaque	Empreintes de gant (5 doigts) UFC*/gant
A	<1	<1	<1	<1
B	10	5	5	5
C	100	50	25	-
D	200	100	50	-

2.3.2 Modalités de préparation

Les préparations de nutrition parentérale doivent respecter quatre principes :

- la préparation se fait à partir d'une fiche de fabrication prédéfinie pour cette préparation qui en définit la composition exacte;
- la fabrication se fait dans les conditions d'asepsie requise;
- la fabrication se fait par transfert des différentes solutions (solutions d'acides aminés et de glucides) et émulsions (lipides) dans un contenant final (une poche ou un flacon);
- la préparation finale est stérile, apyrogène, homogène et stable.

2.3.2.1 Différentes méthodes de préparations

2.3.2.1.1 Méthodes traditionnelles

Il existe deux grandes méthodes de préparations des mélanges de nutrition parentérale : la filtration stérilisante et le transfert stérile.

▲ La filtration stérilisante :

La filtration stérilisante comprend trois opérations : le mélange binaire aqueux, la filtration stérilisante et le transfert stérile des lipides

- le mélange binaire aqueux : ceci correspond au mélange des acides aminés et des glucides;
- la filtration stérilisante : c'est un transfert sous pression positive d'azote du mélange binaire au travers d'une ligne de filtration stérile et apyrogène dans une poche ou

un flacon stérile. Cette opération nécessite une unité filtrante : filtre stérile de 0.22µm et des tubulures. Elle se réalise sous une hotte à flux laminaire;

- le transfert stérile des lipides : c'est l'introduction de manière stérile des lipides dans la poche ou le flacon sans passage par l'unité filtrante sous pression positive d'azote ou par pompe péristaltique (remarque : les lipides sont des émulsions et ne sont pas filtrables).

Une tubulure secondaire à adapter sur la ligne principale est alors nécessaire. Cette technique est adaptée aux formulations à la carte, cependant l'entretien du matériel est lourd et le risque de contamination par des pyrogènes existe.

▲ Le transfert stérile :

Le transfert stérile des solutions et des émulsions se réalise en système clos et en une étape. Cette technique nécessite des poches souples, seringues et lignes de remplissage stériles. Cette technique se réalise sous une hotte à flux laminaire ou sous isolateur.

Il existe plusieurs techniques de remplissage :

- remplissage par gravité;
- remplissage sous pression positive d'azote : l'azote, filtré sur un filtre à 0.22µm, pousse les nutriments et accélère le remplissage des poches;
- remplissage par dépression;
- remplissage par pompe péristaltique.

Le transfert stérile est un système de fabrication complètement clos, rapide et simple. Il est adapté à la fabrication des poches en série, en revanche ce système s'adapte difficilement à des posologies réduites car la mesure des volumes est approximative.

2.3.2.1.2 Automates de préparation

2.3.2.1.2.1 Description et principe de fonctionnement

Un automate de fabrication est un appareil composé d'une unité de contrôle informatique et d'une pompe permettant le transfert de matières premières de leur conditionnement vers une poche vide. L'unité de contrôle est équipée d'un logiciel informatique contenant toutes les informations concernant la nature et le volume des matières premières à mesurer, en fonction de la prescription médicale.

La pompe est équipée d'une valve sur laquelle sont branchées les différentes tubulures reliées aux flacons de matières premières.

Chaque tubulure est numérotée et doit être toujours reliée à la même matière première correspondant à ce numéro. La qualité du montage du dispositif comprenant la valve, les

tubulures et les raccords entre la tubulure et la poche conditionne la fabrication et fait l'objet d'une procédure détaillée.

Les automates de fabrication permettent de respecter les recommandations en vigueur, à savoir la préparation par répartition aseptique en milieu clos, c'est-à-dire sans contact entre la préparation effectuée et le milieu extérieur. Le système clos est en effet recommandé puisqu'il réduit fortement le risque de contamination microbiologique des préparations.

2.3.2.1.2.2 Avantages des automates de préparation ⁽⁵¹⁾

▲ Temps de fabrication et productivité :

L'utilisation de ces automates apporte :

- un gain de temps significatif : la confection d'une poche par un automate dure 3 à 8 minutes selon le volume contre 25 à 34 minutes par méthodes traditionnelles;
- une réduction du nombre de personnes nécessaire à la fabrication;
- une diminution des coûts de production;
- une augmentation globale de la productivité.

▲ Précision et exactitude :

Une étude réalisée en Allemagne ⁽⁵²⁾ a montré que l'utilisation des automates augmentait la précision de +3.3% et une amélioration globale de la qualité.

L'exactitude peut atteindre 2.5% pour certains systèmes.

▲ Sécurité d'utilisation :

- une moindre manipulation des contenants et de la poche finale, limitant ainsi les risques de contamination
- les systèmes intégrés de contrôles finaux des poches;
- moins d'erreurs sur les branchements de matières premières, grâce à l'identification par code barre;
- le logiciel de programmation de l'automate peut être couplé à un logiciel de prescription et de validation pharmaceutique. Ceci évite les erreurs dues aux retranscriptions.

2.3.2.1.2.3 Inconvénients des automates de préparation ⁽⁴⁷⁾

▲ Investissement coûteux :

L'achat du matériel (automate et logiciel) et la formation du personnel requiert un certain investissement.

⚠ Contaminations particulières possibles :

Des résidus de silicone provenant des sets de transfert ou des particules provenant des bouchons peuvent contaminer la préparation finale. Ce phénomène est réduit par l'utilisation d'adaptateurs sur les percuteurs de flacons.

⚠ Les pannes et la maintenance :

Les dysfonctionnements et pannes peuvent avoir une incidence très importante sur l'activité. Sur le plan médical, un arrêt de fabrication de préparation de nutriments parentéraux destinés à des enfants prématurés peut avoir un retentissement clinique immédiat et grave. Sur le plan technique, ces automates étant complexes, les opérations de maintenance et de réparations ne peuvent généralement pas être assurées par le service biomédical du centre hospitalier et peuvent nécessiter un délai.

2.4 Contrôle des préparations de NP pédiatrique « à la carte »

2.4.1 Principes généraux des contrôles

2.4.1.1 Exigences

Les contrôles des préparations imposent :

- des locaux adaptés afin d'éviter les confusions et les contaminations croisées;
- une procédure d'échantillonnage validée;
- du matériel vérifié, qualifié et entretenu;
- des méthodes d'analyse validées;
- un enregistrement rigoureux des analyses effectuées;
- des agents formés aux techniques de contrôles.

2.4.1.2 Echantillonnage

Le prélèvement d'échantillons s'effectue selon des procédures qui définissent :

- la méthode d'échantillonnage (systématique sur chaque préparation ou aléatoire);
- le matériel à utiliser;
- le type de contenant pour prélever l'échantillon;
- les instructions de nettoyage et de stockage du matériel d'échantillonnage;
- la quantité d'échantillon à prélever (nombre d'échantillons et volume);
- les précautions particulières à observer pour éviter les contaminations;
- les conditions de stockage des échantillons.

Les échantillons doivent être représentatifs de la journée de fabrication et doivent être en quantité suffisante pour permettre une analyse complète.

Les échantillons sont stockés dans une échantillothèque, les entrées et les sorties d'échantillons de l'échantillothèque doivent être mentionnées sur un document d'enregistrement.

2.4.1.3 Analyses

Quelles que soient les méthodes de contrôle, celles-ci doivent être validées et les résultats doivent être enregistrés. L'enregistrement doit au moins comprendre :

- le numéro de lot de la préparation dont est issu l'échantillon traité;
- les références des réactifs utilisés;
- les références de la méthode d'analyse utilisée;
- les résultats des analyses;
- la date de l'analyse;
- le nom de l'opérateur;
- la validation ou le cas échéant le refus de l'analyse.

Toutes ces informations doivent être datées et signées.

2.4.2 Contrôles qualitatifs et quantitatifs

L'aspect de la préparation et son conditionnement (intégrité, étiquetage, compatibilité avec la voie d'administration...) devront être systématiquement contrôlés.

Le volume et/ou le poids de la préparation sont également vérifiés et constituent le contrôle quantitatif minimum obligatoire. D'autres contrôles quantitatifs peuvent être réalisés : teneur en sodium, teneur en potassium et osmolarité par exemple.

2.4.3 Contrôle de stérilité

La garantie de la stérilité doit être assurée par le respect d'un ensemble de conditions et de paramètres incluant en particulier :

- la qualification des équipements;
- la qualité des matières premières et des articles de conditionnement;
- la maîtrise de la méthode de fabrication;
- les contrôles systématiques de l'environnement sur le plan microbiologique;
- la formation du personnel.

L'essai de stérilité appliqué à la préparation achevée est le dernier maillon d'une série de procédés permettant de garantir la stérilité. Ce contrôle peut être réalisé en tant qu'élément

de validation des méthodes de travail et/ou *a posteriori* en cas d'épisode fébrile du patient destinataire.

Compte tenu du statut magistral des préparations et de leur courte durée de conservation les résultats des tests de stérilité ne sont pas attendus pour la libération des préparations.

Le contrôle de stérilité consiste à prélever un échantillon de la préparation magistrale et à l'ensemencer sur des milieux de culture.

Pour que les tests de stérilité soient conformes, aucune colonie ne doit apparaître sur les milieux ensemencés.

A noter que pour les préparations de nutrition parentérale fabriquées à partir de spécialités pharmaceutiques, la recherche d'endotoxines n'est pas nécessaire.

2.5 Analyse et gestion des risques au CHU de Rouen

2.5.1 Présentation de l'unité de NP du CHU de Rouen

Les locaux de l'unité de nutrition parentérale (figure 2) répondent aux exigences des bonnes pratiques de préparation et sont disposés suivant le principe de la marche en avant, selon les niveaux de propreté requis.

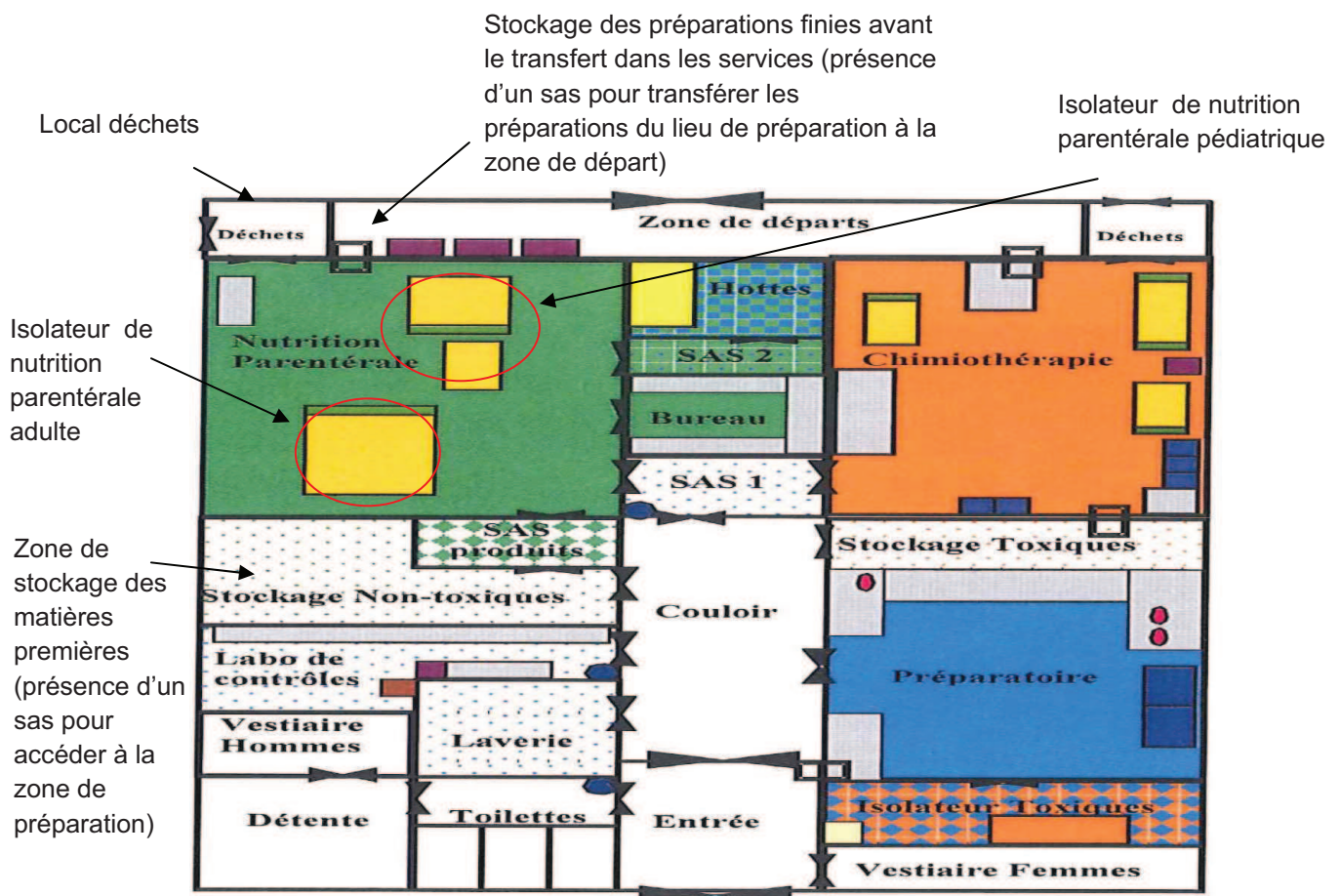


Figure 2 : Locaux de l'unité de nutrition parentérale du CHU de Rouen.

L'unité de préparation de nutrition parentérale produit 4000 poches pédiatriques par an. La préparation se fait sous isolateur stérile type scaphandre de classe A, au sein d'une atmosphère contrôlée de classe D. L'isolateur est équipé d'un automate de préparation BAXA aidé d'un système informatique.

Les ordonnances de pédiatrie arrivent dans l'unité par E-mail. Elles sont ensuite validées et transcrites sur le logiciel TPN-PC+®. Ce logiciel permet d'éditer une fiche de fabrication et de générer une disquette de données qui servira à piloter l'automate de fabrication. Le mélange des nutriments est assuré par l'automate sous la surveillance active d'un préparateur.

Les poches sont ensuite sorties des isolateurs. Avant leur libération, elles sont pesées (comparaison au poids théorique) et un contrôle visuel est effectué. L'échantillon prélevé sur chaque poche en fin de remplissage, est conservé pendant 1 mois pour des contrôles complémentaires en cas de réclamation. Les mélanges nutritifs sont ensuite transportés dans les services de soins.

2.5.2 Analyse des risques par le diagramme d'ISHIKAWA

La gestion des risques est une démarche dynamique, composante essentielle de la qualité, qui responsabilise et valorise le travail. Sa mise en place est indispensable au bon fonctionnement de l'activité.

Le diagramme d'ishikawa est une méthode graphique permettant de schématiser les causes qui sont à l'origine d'un ou plusieurs effets. Cette méthode est aussi appelée diagramme de causes à effets ou encore en arrête de poisson. Elle utilise la règle des 5 M pour classer les causes (Matériel, Main d'œuvre, Méthode, Matière, et Milieu).

Nous utiliserons le diagramme d'ishikawa (figure 3) réalisé par P. Bonnabry, pharmacien aux HUG, pour analyser le processus de fabrication des poches de nutrition parentérale pédiatrique « à la carte » au CHU de Rouen.

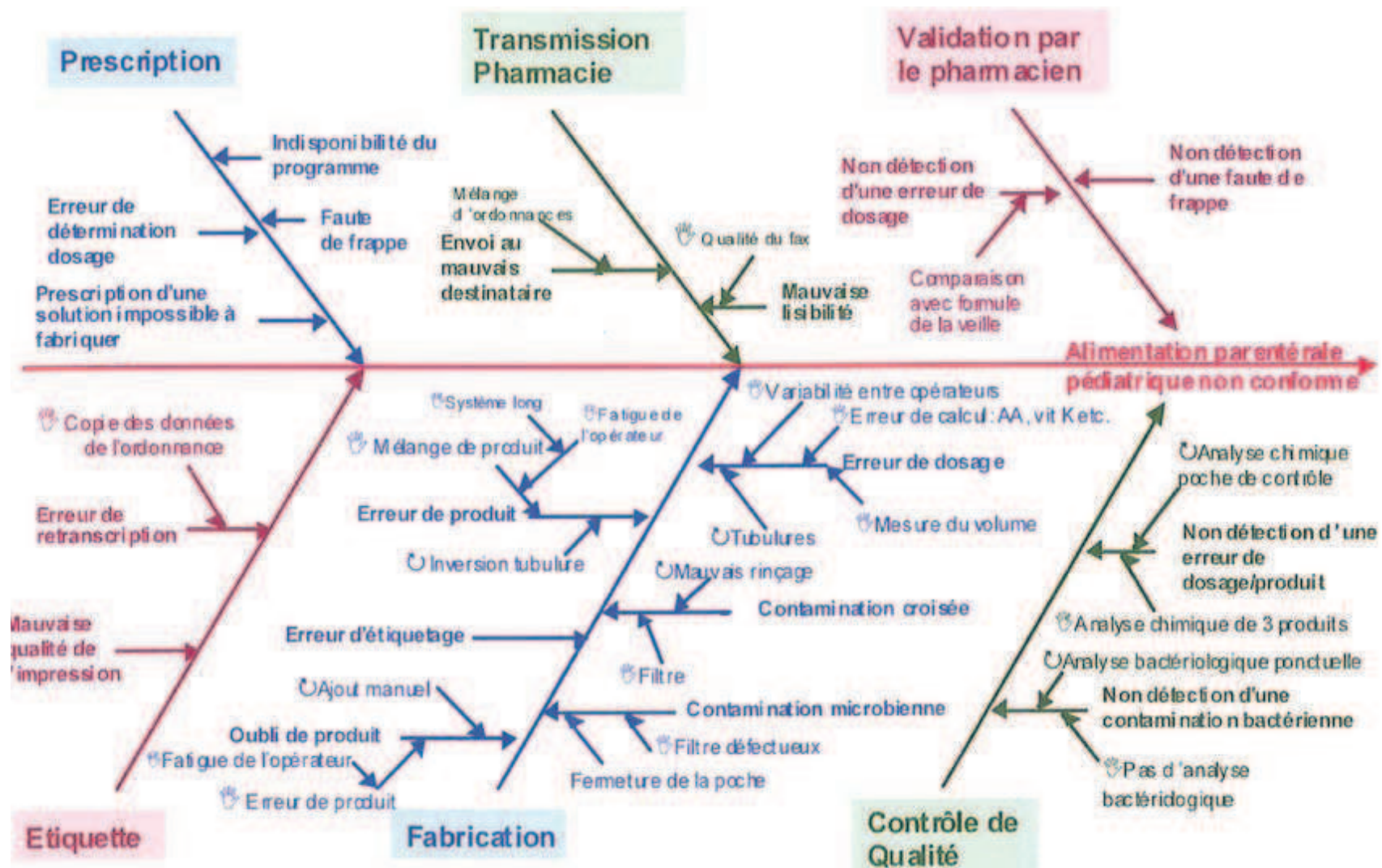


Figure 3 : Diagramme d'Ishikawa : arbre des causes et des conséquences appliqué au processus de fabrication des nutriments parentéraux pédiatriques⁽⁵³⁾.

2.5.3 Prescription

2.5.3.1 Réalisation de la prescription

Le CHU de Rouen fabrique environ 4000 poches de nutrition parentérale pédiatrique « à la carte » par an. Deux services sont prescripteurs :

- la néonatalogie/réanimation pédiatrique, qui accueille essentiellement les prématurés;
- la réanimation chirurgicale (unité C2est), qui accueille les enfants à pathologie digestive.

Ces deux services ont chacun un fichier informatisé de prescription type « Excel » qui leur est propre. Ces fichiers ont été créés par leur chef de service.

2.5.3.1.1 Service de réanimation pédiatrique/néonatalogie

Pour chaque élément, le prescripteur définit la dose en unité usuelle (g, mmol ou ml/kg/j) à administrer à l'enfant. Puis, grâce à une formule « excel » le volume à ajouter dans la poche se calcule automatiquement. Un message d'alerte s'affiche en cas de dépassement des doses maximales recommandées.

Service de Pédiatrie Néonatale et Réanimation : Réa

NOM : **Prénom :** **Date de prescription :** 3-mai-12 09h14 **Poids enfant (en Kg) :** 0,97

PRESCRIPTEUR : **Voie d'abord :** ktn **Perf préparée par :** pharmacie **Pompe :** AV-MS10-AMBRE ms10

NUTRITION PARENTERALE			ENTERALE		
Apports hyd. en ml/Kg/j = 160,0			L de F en ml/Kg/j = 0		
Purge en ml = 60,0			Eprotine en % = 0		
Lait Pré en ml/Kg/j = Prémodil 0			Dextrine maltose (g/Kg/j)		
Lipocil (g/Kg/j)			L de F		
Lait Pré			L de F		
Glucides (g/Kg/j) = 18,0	Glucosé à 50 %	48,0	Gluc. (g/Kg/j) =	0,0	0,0
Protides (g/Kg/j) = 4,0	Primene 10% en ml	53,8	Prot. (g/Kg/j) =	0,0	0,0
Lipides (g/Kg/j) = 3,6	Medialipides 20%	24,2	Lipides (g/Kg/j) =	0,0	0,0
Na meq/Kg/j = 8,0	NaCl 20% en ml (1ml=3,6meq)	1,8	Na (meq/Kg/j) =	0,0	0,0
K (meq/Kg/j) = 2,0	KCl 10% en ml (1ml=1,3meq)	2,0	K (meq/Kg/j) =	0,0	0,0
Calcium (mg/Kg/j) = 60,0	Gluc. de Ca 10% en ml	8,9	Ca (mg/Kg/j) =	0	0,0
Phosphore (mg/Kg/j) = 60,0	Phocytan en ml	6,7	Phos. (mg/Kg/j) =	0	0,0
Magnésium (mg/Kg/j) = 8,0	MgCl10% (flacons pharma 250ml) en ml	0,4			
Vitamines (non=0, ou=1)	Cernevit (1 flacon IGSP Ext EPP)	1,7			
Oligoéléments (ml/Kg/j) = 1,0	Oligoéléments prémas	1,3			
Zinc (ml/Kg/j) = 0,0	Oligoéléments aguantant	0,0			
	Zinc	0,0			
Héparine (U/ml de perf) = 1,0	Hépar. Dakota (1ml=100U) en ml	2,2			
L. Carnitine (mg/Kg/j) = 3,0	Levocarnil (1ml=200mg +19ml EPP) ml	0,4			
	Eau distillée en ml	63,3			
cc de la perf en Gluc(%) = 11,1	TOTAL en ml	215,2	TOTAL en ml/jour =	0	
apports cal total(cal/Kg/j) = 120,4	Dont Purge en ml	60,0	CAL/Kg/j =	0,0	
	Volume à perfuser (ml) =	155,2			
	Durée de perf =	24h	Perf vérifiée et posée le :		
	DEBIT en ml/h =	6,5	Par (IDE):		

En résumé

Apports perf en ml/Kg/j = 160,0
 Apports per os en ml/Kg/j = 0,0
 Autres entretiens = 0,0
 Drogues = 0,0

APPORTS TOTAUX (IV + per os) en ml/kg/j = 160,0
en Cal/Kg/j = 120,4

DANGER!!!
 Une des composantes de cette perf a été prescrite en dehors des limites usuelles : si cette action est volontaire faire valider par le médecin en contre-signant la case ci-dessous.

Calcul automatique des volumes à ajouter lors de la fabrication de la poche

Message d'alerte en cas de dépassement des doses maximales recommandées

Figure 4 : Fiche de prescription du service de néonatalogie/réanimation pédiatrique.

2.5.3.1.2 Réanimation chirurgicale

La méthode de prescription est différente du service précédent. Le prescripteur effectue sa prescription en quantité à administrée (ml ou g) et la dose en unité usuelle se calcule automatiquement. Le prescripteur doit donc ajuster les volumes prescrits jusqu'à ce que les doses en unités usuelles soient adaptées.

En nutrition parentérale pédiatrique, toute la poche fabriquée n'est pas administrée. En effet, il existe toujours ce qu'on appelle « un volume de purge », non administré au patient qui sert à purger la tubulure. Dans le service de néonatalogie/réanimation pédiatrique, ce volume de purge est pris en compte dans le calcul automatique des volumes alors que pour ce service, la prescription s'effectuant en volume administré, cette purge n'est pas directement imputée à la prescription. C'est pourquoi, pour ce second service, la prescription se décompose en 2 feuilles : une pour la prescription (figure 5) et une pour la pharmacie où le volume de purge est pris en compte (figure 6).

NOM	Prénom	Né (e) le	Date commande	Date perfusion	Tub IMED	Tub Fresenius	Poids/Kg	Volume parentérale :				
		13-avr-12	03-mai-12	2-mai-12		X	3,2	198 ml	Purge :	41 ml	Volume poche	239 ml

ALIMENT	Qté (ml)	Qté (g ou %)	Calories	Protides	Lipides	Glucides	Na(meq)	K(meq)	Ca(mg)	P(mg)	Mg(mg)
Lait de mère(ml)	180		117	2,16	6,3	12,78	1,08	2,52	61,2	27	7,2
Peptiju(ml, %)(13)											
Prégest(ml, %)(13,5)											
Lait préma (ml)(16)											
Lait 1A(ml, %)(13)											
Lait 2A(ml, %)(15)											
Eoprotine(g)											
Lipocil											
Aminige											
Dex-Maltose(g)											
Sondalis(ml)											
NaCl 20%(g)											
KCl 10%(g)											
TOT ENT	180		117	2,2	6,3	12,8	1,1	2,5	61	27	7,2
TOT ENT/Kg	56		36,6	0,7	2,0	4,0	0,3	0,8	19	8	2,3
ALIM PAR	Qté (ml)	Qté (g ou %)	Calories	Protides	Lipides	Glucides	Na(meq)	K(meq)	Ca(mg)	P(mg)	Mg(mg)
Primène(10%)	60		24,0	6,0							
Dipeptiven1,5-2ml/kg											
G 50%	80		160,0			40,0					
Eau											
Médialipide(20%)	30		59,0		6,0						
NaCl 20%											
KCl 10%	4,0	0,40						5,2			
Glu Ca 10%	7,0	0,70							62,58		
Phocytan	7,0						4,62			70	
Mg Cl 10%	1,0										25
TOT. PAR.	198		243	6,0	6,0	40,0	4,6	5,2	63	70	25,0
TOT. PAR./Kg	62		76,0	1,9	1,9	12,5	1,4	1,6	20	22	7,8
TOT. E+P/Kg	118		113	2,6	3,8	16,5	1,8	2,4	39	30	10,1

Oligo enf/nou(ml)	4,0	
Oligo Préma(ml)		
Decan ml-flo40ml		
Zinc 1mg/ml (ml)		

Ranitidine(mg)	40	
Cernévit	1,6	
Héparine1000i(ml)	2,0	

Unité	
Levocarnil 8mg/kg	24

Calcul automatique des doses en unités usuelles

Quantité prescrite en ml ou g

Figure 5 : Fiche de prescription du service C2est.

Nom	Prénom	Date	Né (e) le	Poids Kg	Durée
		03-mai-12	13-avr-12	3,2	

Alimentation parentérale poste 64601

Glucosé 50%	96,5	ml
Primène 10%	72,4	ml
Médialipides(20%)	36,2	ml
NaCl 20%		ml
KCl 10%	4,8	ml
Glu Ca 10%	8,4	ml
Phocytan	8,4	ml
Mg Cl 10%	1,2	ml

Date Prescription : 03-mai-12
Date Perfusion : 2-mai-12

Cernévit	1,9	ml
Oligo Préma		ml
Oligo ent/nou(ml)	4,8	ml
Zinc 1mg/ml (ml)		ml
Decan ml-flc40ml		ml

Héparine 100 ui/ml	2,4	ml
Ranitidine(mg) 50 mg /2ml	1,9	ml
Dipeptiven 20%		ml
Eau		ml

Levocarnil 1g / 20 ml		ml

Calcul automatique des volumes à ajouter lors de la fabrication de la poche :
Volumes administrés (calculés dans la figure 2) + volume de purge

Volume poche:	239	ml
dont Purge :	41	ml

Pompe Imed : _____
Pompe Fresenius **x**

Nom du Médecin: _____

Signature: _____

Volume total de la poche et volume de purge

Figure 6 : Fiche pharmacie de la prescription du service C2est.

2.5.3.2 Transmission de la prescription à la pharmacie

Une fois la prescription faite par le médecin, la prescription parvient à l'unité de préparation par mail. Une fois la prescription reçue, un préparateur l'imprime et la retranscrit sur le logiciel de fabrication TPN-PC+®. Le préparateur saisit les informations suivantes :

- une fiche "patient" avec le nom et le prénom du patient, la tubulure de perfusion utilisée, le service, la date de perfusion, le poids et le sexe de l'enfant;
- une fiche de composition de la poche avec le volume total, la durée de perfusion et la composition de la poche.

Après enregistrement des données dans le logiciel, une fiche de fabrication et des étiquettes (figure 7) s'impriment pour chaque poche à fabriquer et toutes ces informations sont reprises sur une disquette qui servira à la production lors de l'utilisation de l'automate de fabrication.

En parallèle, le préparateur établit « une feuille de route » avec toutes les poches à fabriquer indiquant le nom et le prénom du patient, le numéro d'ordonnancier, le service prescripteur et le volume de la poche.

C.H.U. DE ROUEN
POLE PHARMACIE
UNITE D'ALIMENTATION PARENTERALE

Hygiene poche ad ID#: Acct:
3.05.12 10:05 Location: Volume: 2000 ml IV#: 1312
Charge code: Adulte Solution due: 0:51 4.05.12

=====

Pump	Product	Volume(ml)	Lot number	Exp date	Charge code
#10	G 50% en ml ...	300			
#2	Vintene	300			
#12	Clinoleic 20% .	250			
#4	NaCl 20 % ml ..	10			
#6	KCl 10% ml	10			
#3	Glu Ca 10% ml .	10			
#5	MgCl10%25.5mgml	10			
#9	Phocytan ml ...	10			
#1	Cernevit ml ...	5			
#12	Eau ppi	1095			

Cost = 103,06 Entered by: dv 10:04 3.05.12

Etiquette à accoler sur la poche fabriquée

Etiquette des concentrations en éléments dans la poche (pour le contrôle biochimique)

Mixed by: _____
Checked by: _____

*** SOLUTION FORMULA ***

===== C.H.U de ROUEN =====
Pharmacie, Alimentation Parentérale

Patient: Hygiene poche enf U.F.: N°ord.: 00157703
Date de perfusion: 4.05.12 Tubulure: Poche N°:1751

Composition pour 250 ml:

#10 G 50% en m 80	#9 Phocytan m 6
#1 Primene 10 100	#5 MgCl10%25. 4
#1 Medialipid 34	#1 Cernevit m 2
#4 NaCl 20 % 2	#6 OLIGO PRN 2
#6 KCl 10% ml 4	#8 Heparine 1 2
#3 Glu Ca 10% 6	#12 Eau ppi .. 8

Volume total: 250 ml Energie totale: 227 kcal
Osmolarité: 1608 mosmol/l Saisi par: dv
Conservation (4-8 °C) A utiliser avant: 19.05.12

===== C.H.U de ROUEN =====
Pharmacie, Alimentation Parentérale

Patient: Hygiene poche ad U.F.: N°ord.: 00157649
Date de perfusion: 4.05.12 Tubulure: Poche N°:1312

Contrôle de biochimie

Na: 23.625 mmol/l k: 6.7 mmol/l Cl: 31.7 mmol/l
Ca: 1.615 mmol/l Mg: 2.5 mmol/l Glu: 75 g/l
Osmolarité: 796 mosmol/l

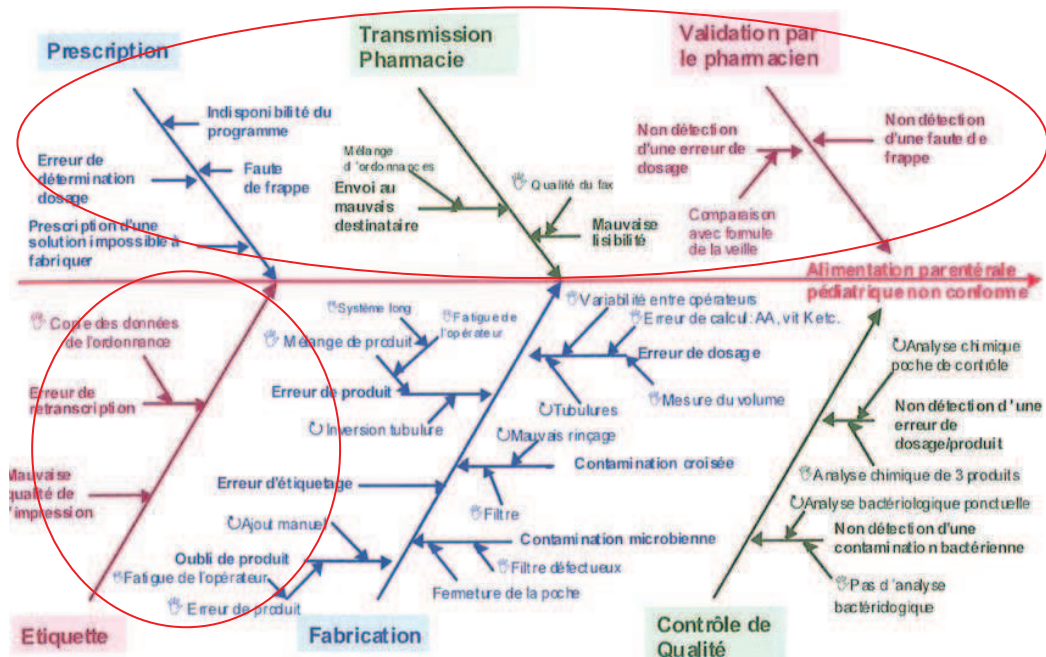
Figure 7 : Fiche de fabrication et étiquettes des poches de nutrition parentérale pédiatrique.

2.5.3.3 Analyse pharmaceutique

La prescription est ensuite analysée par un interne ou un pharmacien de l'unité. Il vérifie :

- la présence des mentions légales nécessaires à l'identification claire de la prescription (identification du patient, du prescripteur, posologies, date et durée de traitement);
- l'indication;
- la composition du mélange : il analyse les posologies, les interactions médicamenteuses, la compatibilité avec le mode d'administration, la faisabilité galénique.

2.5.3.4 Risques liés à la prescription



2.5.3.4.1 Prescription, transmission à la pharmacie, étiquettes

Pour une meilleure sécurisation du circuit des nutriments parentéraux pédiatriques « à la carte », le CHU de Rouen a choisi de mettre en place des fiches de prescriptions informatisées transmises vers l'unité de préparation par mail. Cette informatisation a un triple intérêt :

- une garantie de lisibilité;
- une standardisation des prescriptions limitant ainsi les erreurs;
- une transmission vers l'unité de préparation facilitée;

Cependant, ces prescriptions ne sont pas interfacées avec le logiciel de fabrication. Les préparateurs doivent donc resaisir la prescription dans ce logiciel.

Ayant bien conscience du risque engendré par une telle retranscription, un double contrôle est effectué. En effet, un deuxième préparateur vérifie que la fiche de fabrication et les étiquettes imprimées suite à la saisie de la prescription dans le logiciel de fabrication correspondent bien à la prescription envoyée par mail et imprimée.

De plus, il existe un troisième point de contrôle car la préparation est délivrée au service seulement après vérification que l'originale de la prescription signée par le prescripteur et reçue dans un second temps correspond bien à la version informatique qui a été transmise et fabriquée.

2.5.3.4.2 Analyse pharmaceutique

L'analyse pharmaceutique a pour but de détecter les erreurs présentes dans la prescription. Les prescriptions de nutrition parentérale sont tellement complexes, qu'il est parfois difficile de les détecter.

C'est donc pour aider l'analyse et dans un but d'amélioration constante de la qualité que nous avons souhaité mettre en place un outil informatisé d'aide à l'analyse pharmaceutique. Depuis janvier 2011, une feuille de contrôle annexée à la prescription a été conçue et permet au pharmacien :

- une analyse posologique avec la mise en place d'alertes lors du dépassement des doses maximales recommandées;
- une analyse de faisabilité galénique de la préparation avec la mise en place d'alerte en cas de non faisabilité;
- un calcul des poids théoriques acceptables pour une libération de la préparation.

Afin d'évaluer l'intérêt de cet outil, une étude comparative avant/après la mise en place de cette feuille de contrôle a été effectuée (cf partie 3).

2.5.4 Préparation

2.5.4.1 Processus de préparation

La fabrication des poches de nutrition parentérale pédiatrique « à la carte », s'effectue à l'aide d'un automate de fabrication BAXA au sein d'un isolateur type scaphandre.

Avant toute production, le préparateur qui a saisi les données sur le logiciel TPN-PC+® rentre dans le scaphandre pour préparer l'automate. Pour chaque nutriment, entre l'automate et le flacon à prélever, il monte une tubulure de diamètre adapté au volume à prélever (gros diamètre : protéines, lipides, glucose, eau ; petit diamètre : sodium, potassium, calcium, phosphore) ou lorsqu'il s'agit de très petits volumes (vitamines, oligoéléments prématurés, héparine), il monte une seringue (figure 8).

Dix-huit nutriments différents peuvent être ajoutés lors du remplissage de la poche. Notre automate de fabrication peut effectuer une administration directe dans la poche pour seulement douze produits. Pour six nutriments : certaines protéines, certaines vitamines, la ranitidine, le zinc, les oligoéléments enfants, nous n'utilisons donc pas l'automate, l'ajout s'effectuant manuellement à l'aide d'une seringue et d'une aiguille.



Figure 8 : Automate de fabrication des poches de nutrition parentérale pédiatrique BAXA.

Une fois les tubulures en place, il faut les purger et calibrer l'automate. Un deuxième préparateur situé en dehors de l'isolateur surveille l'ensemble du site de production tout en pilotant l'automate de fabrication via un ordinateur (figure 9).



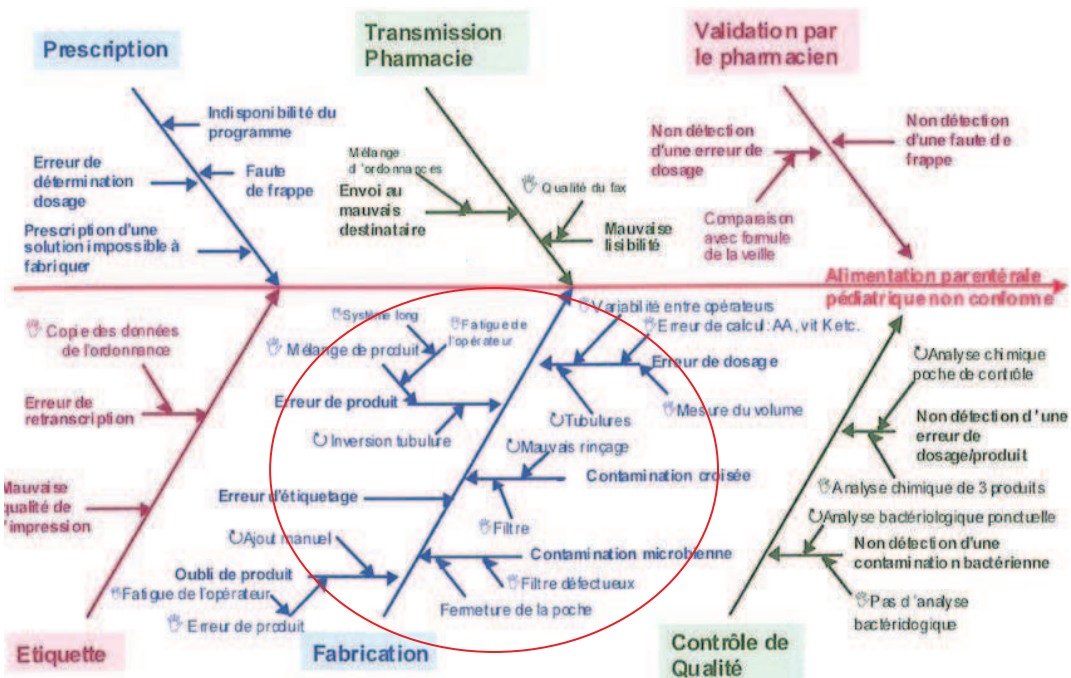
Figure 9 : Manipulation de l'automate de fabrication BAXA.

Une fois l'automate prêt (purgé et calibré) le deuxième préparateur reprend la disquette générée lors de la saisie des prescriptions sur TPN-PC+® afin d'effectuer la fabrication des poches.

Pour chaque poche identifiée au préalable (nom et prénom du patient, service, volume total de la poche, numéro d'ordonnancier), le préparateur situé dans le scaphandre effectue les ajouts manuels, connecte la poche à l'automate et une fois la poche fabriquée, monte la tubulure de perfusion.

Il est également en charge d'effectuer les changements de flacons lorsqu'ils sont vides, de réaliser les prélèvements pour le contrôle qualité et le nettoyage de l'isolateur en fin de production.

2.5.4.2 Risques liés au processus de fabrication



Pour une meilleure productivité et sécurité de fabrication des poches de nutrition parentérale pédiatrique « à la carte », le CHU de Rouen a souhaité investir dans un automate de fabrication. Cette acquisition permet de réduire les manipulations effectuées par les préparateurs et ainsi de diminuer les risques d'erreurs tant d'un point de vue des quantités et produits prélevés que des risques de contamination.

Cependant, les risques ne demeurent pas nuls. En effet, nous ne sommes pas à l'abri d'une faute lors du branchement des tubulures de l'automate ou des ajouts manuels dans la poche. Mais comme nous l'avons indiqué précédemment, la fabrication reste sous la responsabilité de deux préparateurs : le premier dans le scaphandre pour manipuler et le

second à l'extérieur pour diriger l'automate. Le second préparateur a donc pour rôle de contrôler les manipulations faites à l'intérieur de l'isolateur minimisant ainsi le risque d'erreur.

Malgré ces précautions, il peut subsister certaines erreurs. Elles peuvent être dues au préparateur ou tout simplement à l'automate de fabrication. Dans ce cas là, elles sont moins facilement détectables. C'est pour cela, qu'un contrôle qualité doit être mis en place à la sortie de la production.

2.5.5 Contrôle qualité

Une fois la poche fabriquée, le pharmacien ou l'interne reprend la poche, appose l'étiquette imprimée par le logiciel TPN-PC PLUS (figure 10) et effectue le contrôle qualité.

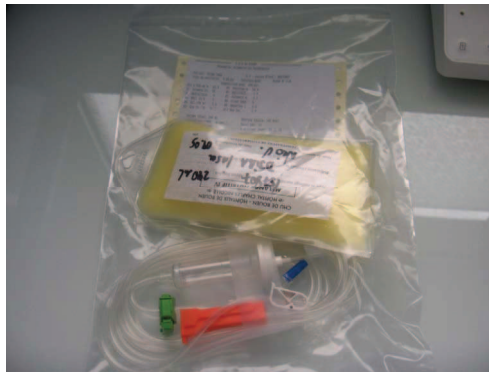


Figure 10 : Poche de nutrition parentérale pédiatrique.

2.5.5.1 Contrôles qualitatifs et quantitatifs

L'interne ou le pharmacien vérifie l'aspect de la préparation et son conditionnement : l'intégrité (absence de précipité, tubulure adaptée et clampée, absence de fuite) et l'étiquetage (nom, prénom, date, service, composition, numéro d'ordonnancier, date de péremption)

A partir de la feuille de contrôle obtenue lors de l'analyse pharmaceutique, il vérifie également que le poids de la poche ne dépasse pas les limites autorisées. Au sein de notre unité, l'écart toléré entre la valeur théorique et la valeur mesurée a été fixé à $\pm 3.5\%$. Toute poche en dehors des bornes devra être refaite et contrôlée à nouveau.

2.5.5.2 Contrôle de stérilité

Chaque jour, une poche dont le contenu a été spécialement étudié pour refléter l'activité de l'unité de préparation et permettre également le développement de micro-organisme s'ils sont présents est spécifiquement fabriquée pour le laboratoire d'hygiène. L'ensemble des poches est apporté une fois par semaine au laboratoire pour analyse. Celui-

ci effectuée une filtration sur membrane des poches de nutrition parentérale pédiatrique puis incubée dans des milieux thioglycolate à 30°C et trypticase soja à 22°C pendant 14 jours en vérifiant qu'aucun micro-organisme ne pousse.

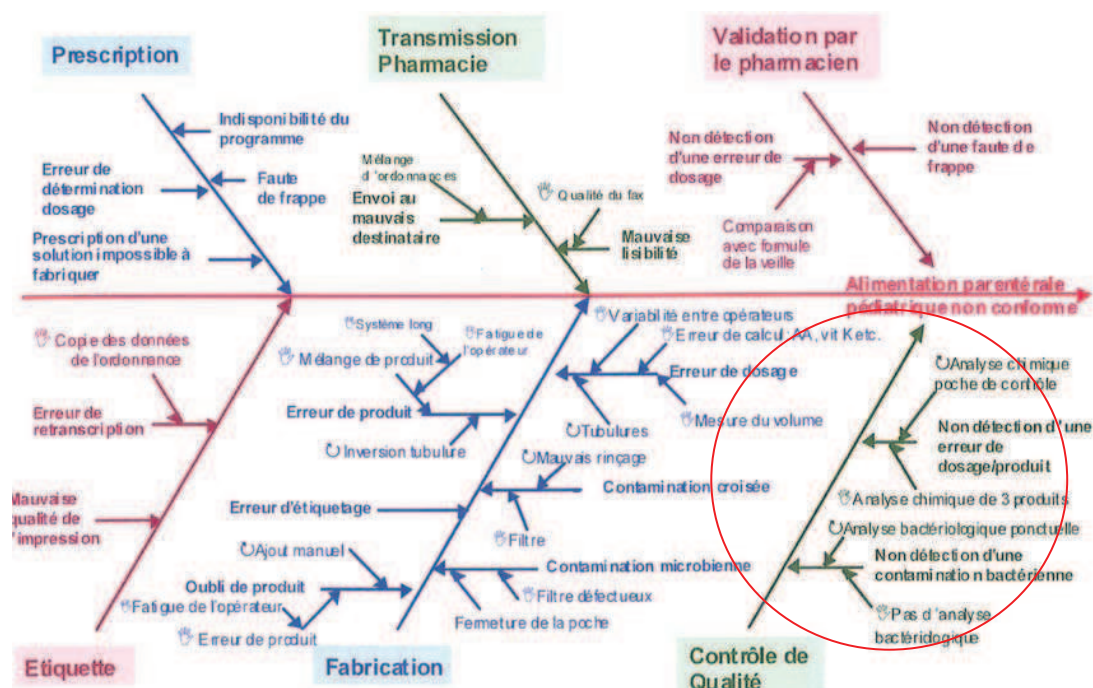
Nous effectuons également un contrôle particulière et microbiologique de l'unité de fabrication. En collaboration avec l'hygiène, des prélèvements sont effectués régulièrement dans la ZAC (tableau 18).

Tableau 18 : Contrôles d'air et de surface effectués dans l'isolateur de nutrition parentérale pédiatrique.

Type de contrôle	Equipe responsable	Fréquence	Conditions	Normes
Ecouvillonnage (9 à 12 points)	Laboratoire d'hygiène hospitalière	Bimestriel	Hors activité	Classe A
Prélèvements d'air				
Ecouvillonnage (5 points)	Nutrition parentérale pédiatrique	Hebdomadaire	En activité	
Ecouvillonnage (1 point)		Quotidien		

Par ailleurs, chaque jour, nous prélevons un échantillon sur toutes les poches de nutrition parentérale pédiatrique fabriquées. En cas de prélèvement positif, 10% des échantillons du jour du prélèvement positif sont envoyés au laboratoire d'hygiène pour analyse.

2.5.5.3 Risques liés au contrôle qualité



Le contrôle qualité a pour but de détecter les dernières erreurs qui n'ont pu être mises en évidence lors des étapes précédentes.

A l'heure actuelle, l'étroite collaboration entre l'équipe d'hygiène et l'unité de préparation des NP permet de détecter très rapidement les problèmes de contaminations dues aux erreurs d'asepsie et mettre en place les mesures correctives qui s'imposent (nettoyage, non utilisation de l'isolateur, suivi des patients...)

Concernant les erreurs de dosage/produit, seul le contrôle visuel de la poche et la pesée sont là pour nous alerter.

Ayant bien conscience que ce contrôle n'est pas suffisant pour détecter toutes les erreurs qui peuvent survenir lors de la fabrication, le CHU de Rouen souhaite mettre en place un dosage des électrolytes et du glucose présents dans les poches. C'est dans cette perspective que nous avons évalué la faisabilité d'une sous-traitance de ces dosages par le laboratoire de biochimie situé au sein de notre établissement (cf partie 4).

TROISIEME PARTIE – MISE EN PLACE D’UN OUTIL INFORMATISE D’AIDE A L’ANALYSE PHARMACEUTIQUE DES PRESCRIPTIONS AU CHU DE ROUEN, EVALUATION DE L’OUTIL

3.1 Objectif du travail

L'unité centralisée de nutrition parentérale du CHU de Rouen assure la production annuelle d'environ 4000 poches de nutrition parentérale pédiatrique « à la carte ». Les prescriptions émanent de deux services différents : la réanimation pédiatrique/néonatalogie et le service de réanimation chirurgicale (C2est). Ces prescriptions sont des documents conçus avec le logiciel excel et sont différents entre les deux services (cf partie 2.5.2). C'est donc une étape critique de notre processus. Pour une meilleure sécurisation du circuit, il nous a paru nécessaire de mettre en place un outil informatique d'aide à l'analyse pharmaceutique de ces prescriptions.

3.2 Elaboration de l'outil informatisé d'aide à l'analyse pharmaceutique

3.2.1 Détermination des doses maximales

L'intérêt premier de cet outil était d'établir pour chaque élément, des doses maximales à ne pas dépasser. A partir des recommandations établies par l'ESPGHAN, ESPEN et ESPR¹ (cf partie 1), des doses maximales ont été proposées aux chefs des services prescripteurs de la nutrition parentérale pédiatrique « à la carte ». Selon les pratiques des services, les doses maximales ont été revues, celles retenues pour les différents composants utilisés lors de la fabrication des poches sont synthétisées dans le tableau suivant (tableau 19).

Comme indiqué précédemment, les deux services prescripteurs utilisent la nutrition parentérale dans des indications bien différentes. Cela explique les différences de doses maximales retenues pour les deux services.

Tableau 19 : Doses maximales des éléments de nutrition parentérale pédiatrique « à la carte ».

nutriment	Dose maximale	
	C2est	Réanimation pédiatrique/néonatalogie
Glucose (g/kg)	19	18
Protides (g/kg)	3.5	4
Lipides (g/kg)	3	3.5
Sodium (mmol/kg)	6	6
Potassium (mmol/kg)	4	2
Calcium (mg/kg)	50	80
Phosphore (mg/kg)	50	60
Magnesium (mg/kg)	15	8
Cernevit® (ml/kg)	1	1
Oligoéléments (ml/kg)	1.5	1.5
Zinc (mg)	5	5
Heparine (ml/volume de la poche)	1.5	1.5
Ranitidine (mg/kg)	20	
Dipeptiven® (ml/kg)	2.5	
Levocarnil® (mg/kg)	8	3

3.2.2 Mise en place de l'outil informatisé

Une fois les doses maximales fixées, nous avons élaboré une feuille de contrôle annexée à l'ordonnance sur le fichier excel de chaque service (figure 11).

Cette feuille de contrôle a un triple intérêt :

- le contrôle des doses prescrites;
- une évaluation de la faisabilité de la préparation;
- le contrôle de pesée.

Pharmacie : contrôles

Nom	Prénom	Date	Né (e) le	Poids Kg	Durée	Date Prescription	Date Perfusion
0	0	18-juil-12		1.94	24h	18-juil-12	08-juil-12
PREPARATION IRRÉALISABLE							
Ordonnance			Poids théorique en g	Commentaires		Dose administrée	Doses max
Glucose 50%	14.6 ml		17.38 g			3.86 g	34.92 18.00
Primène 10%	73.1 ml		75.28 g			3.86 g	7.76 4.00
Médialipides(20%)	9.1 ml		8.92 g			0.97 g	6.79 3.50
NaCl 20%	0.8 ml		0.90 g			3.50 mmol	11.64 6.00
KCl 10%	8.1 ml		8.62 g			5.78 mmol	3.88 2.00
Glu Ca 10%	8.0 ml		8.43 g			37.56 mg	155.20 80.00
Phocytan	5.8 ml		6.20 g			31.04 mg	116.40 60.00
Mg Cl 10%	0.7 ml		0.77 g			9.65 mg	15.52 8.00
Cemévit	0.0 ml		0.00 g				
Oligo Préma	0.0 ml		0.00 g			0.00 ml	1.94 1.00
Oligo enfincou(m)	0.0 ml		0.00 g			0.00 ml	2.91 1.50
Zinc 1mg/ml (ml)	0.0 ml		0.00 g			0.00 mg	5.00 2.58

Héparine 100 ui/ml	1.3 ml		1.26 g			67.90 UI	101.85 1.50

Diploce 50 mg/ml						0.00 mg	36.50
Eau	6.3 ml		6.26 g			0.00 ml	8.75

Levocamil 200 mg / 20 ml	0.0 ml		0.00 g			0.00 mg	5.82 3.00

Message d'alerte en cas de préparation irréalisable

Dose administrée au patient

Dose maximale à administrer au patient

Dose maximale/poids à administrer au patient

Alerte en cas de dépassement de la dose maximale (la case devient rouge)

manque cemévit

Message d'alerte en cas d'absence de cernevit malgré la présence de lipides

Poche	250 ml	21.32 g
Tubulure	MS10	41 g
Sac	Sac JCE 320	12.3 g
Etiquette	Mél. Nutritif	1.5 g
Bio	4ml mélange	4.19 g

poche ternaire	
Poids du mélange :	134.04 g
Poids théorique total	205.96 g
Poids théorique total ± 3,5%	198.76 - 213.17

Poids théorique de la poche et intervalle de pesée acceptable

Nom	0	Volume de la poche (ml)	127.9
Prénom	0	Dont purge (ml)	60
Poids	1.94	Poids théorique total (g)	205.96
Date de prescription	18-juil-12	Poids total - 3,5% (g)	198.76
Date de perfusion	08-juil-12	Poids total + 3,5% (g)	213.17

Volume administré	67.9
-------------------	------

Nom du manipulateur	Nom et signature du responsable du contrôle :

Indication sur le type de préparation (binaire ou ternaire)

Agrapper ici

le ticket de pesée

Figure 11 : Feuille de contrôle de nutrition parentérale pédiatrique « à la carte ».

3.2.2.1 Contrôle des doses prescrites

Sur la feuille de contrôle, à partir des volumes prescrits, une formule excel prenant en compte le volume de purge permet de calculer la dose administrée à l'enfant. A chaque dépassement de dose et quelque soit l'élément, si la dose administrée est supérieure à la dose maximale fixée par les chefs de service, la dose devient rouge permettant ainsi d'alerter la pharmacie sur un possible surdosage. Le prescripteur est ensuite contacté et la dose prescrite discutée.

3.2.2.2 Evaluation de la faisabilité de la préparation

Sur la feuille de contrôle, il est indiqué le type de préparation à réaliser : s'il s'agit d'une poche binaire (sans lipides) ou ternaire (avec lipides).

En cas de non faisabilité de la préparation, un bandeau rouge s'affiche en haut de la feuille en indiquant « préparation irréalisable ». Les causes de non faisabilité permettant l'affichage de ce bandeau sont :

- l'absence de Cernevit lors de présence de lipides : pour limiter la peroxydation des lipides, il est recommandé d'ajouter également des vitamines;

- une quantité insuffisante de glucose ou d'eau : pour fonctionner, l'automate nécessite un minimum de 25 ml d'eau ou de glucose pour exécuter le rinçage final;

- des quantités négatives pour certains composants : il existe du sodium dans le Phocytan[®] et le NaCl que nous utilisons pour la fabrication des poches. Lorsque la quantité de Phocytan[®] est trop importante, il peut arriver que la dose de sodium prescrite soit totalement couverte par le Phocytan[®] voire même supérieure à la dose souhaitée d'où parfois des quantités négatives prescrites pour le NaCl. Ces quantités négatives sont également sur l'ordonnance donc visualisées par le médecin.

3.2.2.3 Contrôle final de pesée

Sur la feuille de contrôle, grâce à une formule excel prenant en compte les densités de chaque nutriment, le poids de la tubulure et de la poche, nous avons intégré une case indiquant le poids théorique de la poche qui doit être retrouvé en fin de fabrication. Comme il a été expliqué dans la partie 2.5.4.1, l'écart de poids toléré au sein du CHU de Rouen est de $\pm 3.5\%$, nous avons donc également souhaité intégrer deux autres cases qui indiquent la valeur maximale et minimale de poids à ne pas dépasser.

3.3 Evaluation de l'outil informatisé d'aide à l'analyse pharmaceutique

3.2.1 Etude rétrospective des prescriptions avant la mise en place de l'outil

3.2.1.1 Matériel et méthode

Avant la mise en place de la feuille de contrôle au sein de l'unité centralisée de nutrition parentérale, nous avons souhaité faire un état des lieux des prescriptions. Pour cela nous avons analysé rétrospectivement, avec l'outil informatisé d'aide à l'analyse pharmaceutique, 6 mois de prescriptions : de juillet à décembre 2010.

3.2.1.2 Résultats

1460 prescriptions ont été analysées : 1182 en réanimation pédiatrique/néonatalogie et 278 en réanimation chirurgicale (C2est).

Il en ressort que 79 % des prescriptions contenaient un dépassement de dose de 1 ou plusieurs élément(s). Sur les 1182 prescriptions provenant du service de réanimation pédiatrique/néonatalogie, 1062 (90%) avaient des doses prescrites supérieures aux doses maximales fixées par le chef de service alors que sur les 278 prescriptions du service de réanimation chirurgicale (C2est), 93 (33%) contenaient 1 ou plusieurs dépassement(s) de dose (figure 12).

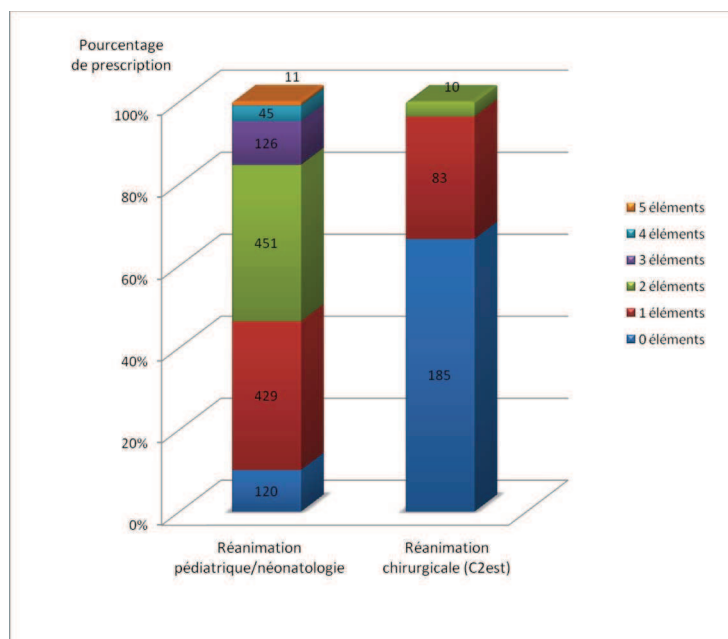


Figure 12 : Nombre d'éléments par prescription avec dépassement de dose maximale avant la mise en place de l'outil informatisé d'aide à l'analyse pharmaceutique.

3.2.1.2.1 Service de réanimation pédiatrique/néonatalogie

Au sein du service de réanimation pédiatrique/néonatalogie, dix éléments étaient concernés par les dépassements de dose maximale. L'élément le plus fréquemment rencontré était le magnésium pour 945 prescriptions puis venaient ensuite les oligoéléments (452), le lévocarnil (313), le KCl (101), le NaCl (43), les lipides (38), le glucose (35), le phosphore (15), les protides (3) et l'héparine (1) (figure 13).

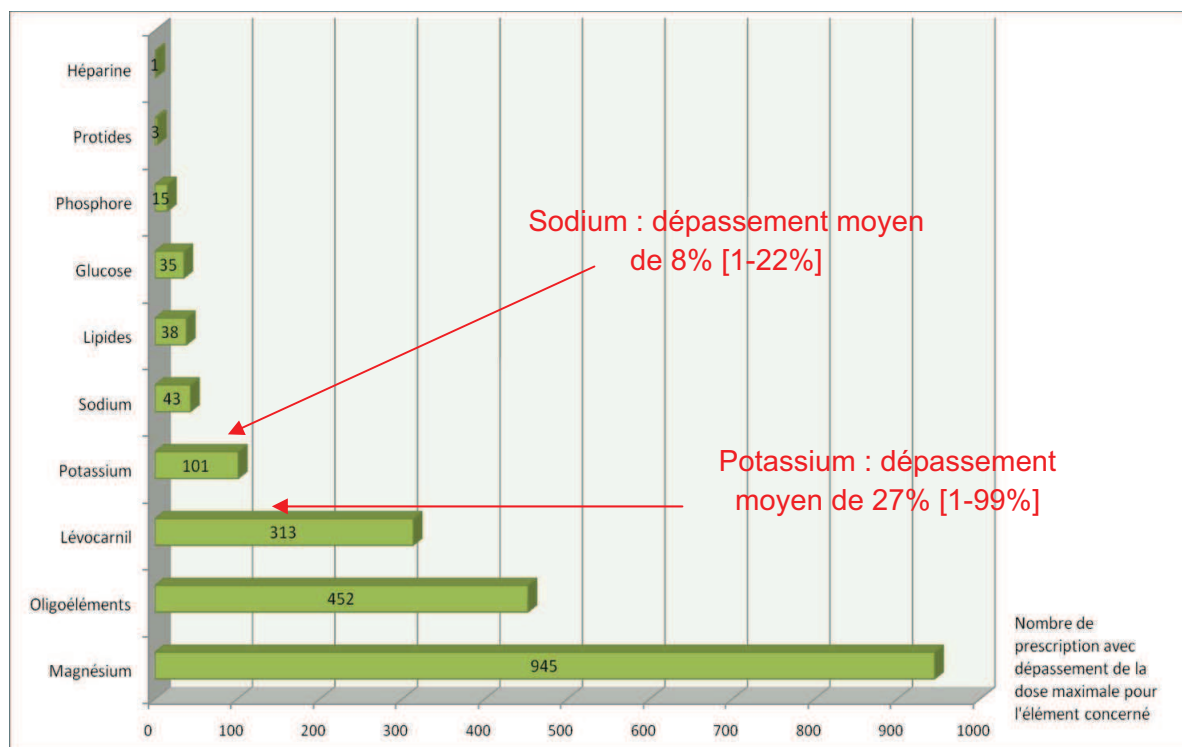


Figure 13 : Eléments concernés par les dépassements de dose maximale dans le service de réanimation pédiatrique/néonatalogie avant la mise en place de l'outil informatisé d'aide à l'analyse pharmaceutique.

3.2.1.2.2 Service de réanimation chirurgicale (C2est)

Au sein du service de réanimation chirurgicale, seulement cinq éléments étaient concernés par les dépassements de dose maximale. L'élément le plus concerné était l'héparine pour 71 prescriptions puis suivaient les oligoéléments (15), le calcium (8), les lipides (7), le NaCl (2) et le KCl (1) (figure 14).

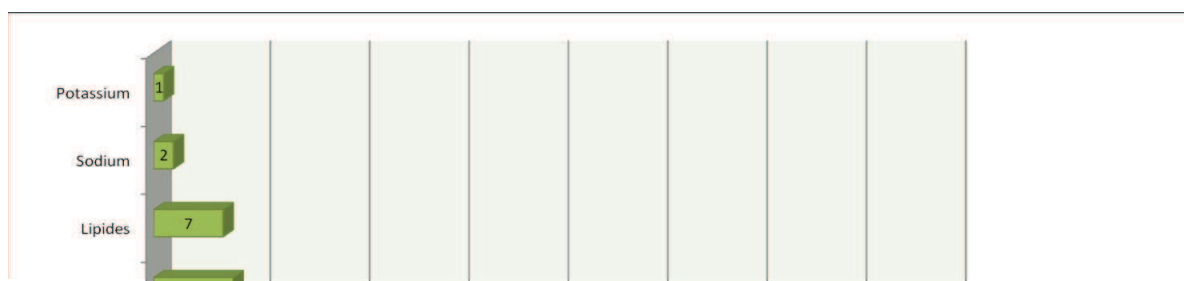


Figure 14 : Eléments concernés par les dépassements de dose maximale dans le service de réanimation chirurgicale (C2est) avant la mise en place de l'outil informatisé d'aide à l'analyse pharmaceutique.

3.2.2 Etude prospective des prescriptions après la mise en place de l'outil

3.2.2.1 Matériel et méthode

La mise en place de l'outil informatisé d'aide à la prescription au sein de l'unité centralisée de nutrition parentérale a débuté en janvier 2011. Après un an d'utilisation, nous souhaitons à nouveau analyser les prescriptions afin d'évaluer l'impact de notre outil sur les habitudes des prescripteurs. Pour cela nous avons analysé prospectivement, avec l'outil informatisé, 6 mois de prescriptions : de janvier à juin 2012.

3.2.2.2 Résultats

1904 prescriptions ont été analysées : 1637 en réanimation pédiatrique/néonatalogie et 267 en réanimation chirurgicale (C2est).

Sur ces 2 services, 7 % des prescriptions contenaient un dépassement de dose de 1 voire 2 éléments au maximum, soit une baisse de 82% par rapport à notre première évaluation.

C'est surtout le service de réanimation pédiatrique/néonatalogie qui a permis une amélioration, car sur les 1637 prescriptions analysées avec l'outil informatisé d'aide à l'analyse pharmaceutique, seulement 92 (6%) avaient des doses prescrites supérieures aux doses maximales fixées par le chef de service. Concernant le service de réanimation chirurgicale (c2est), il n'y avait plus que 39 prescriptions (15%) qui contenaient un dépassement de

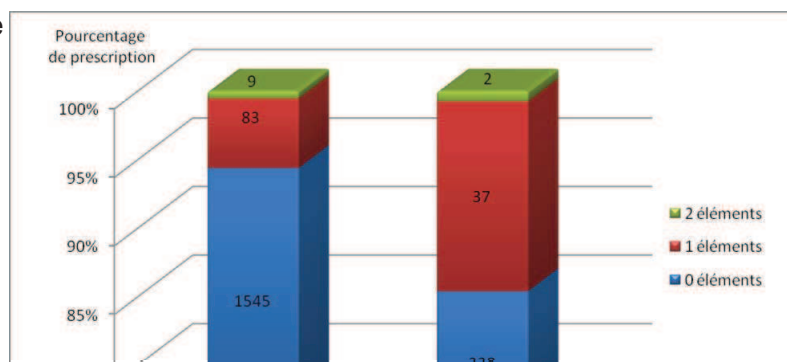


Figure 15 : Nombre d'éléments par prescription avec dépassement de dose maximale après la mise en place de l'outil informatisé d'aide à l'analyse pharmaceutique.

Le nombre d'éléments concernés a également baissé, de 10 concernés par le dépassement lors de notre première évaluation dans le service de réanimation pédiatrique/néonatalogie, nous passons à sept éléments, avec un changement de répartition puisque l'élément le plus fréquemment rencontré est à présent le KCl pour 44 prescriptions puis le NaCl (31), les lipides (18), le MgCl (2), le glucose (2), le levocarnil (2), le phosphore (2).

Pour le second service, les changements semblent moins marqués car nous passons de 6 à 5 éléments concernés, avec une répartition qui n'a pas réellement changée : dipeptiven pour 15 prescriptions puis l'héparine (14), le Nacl (7), les lipides (7) et les oligoéléments (5) (Figure 16).

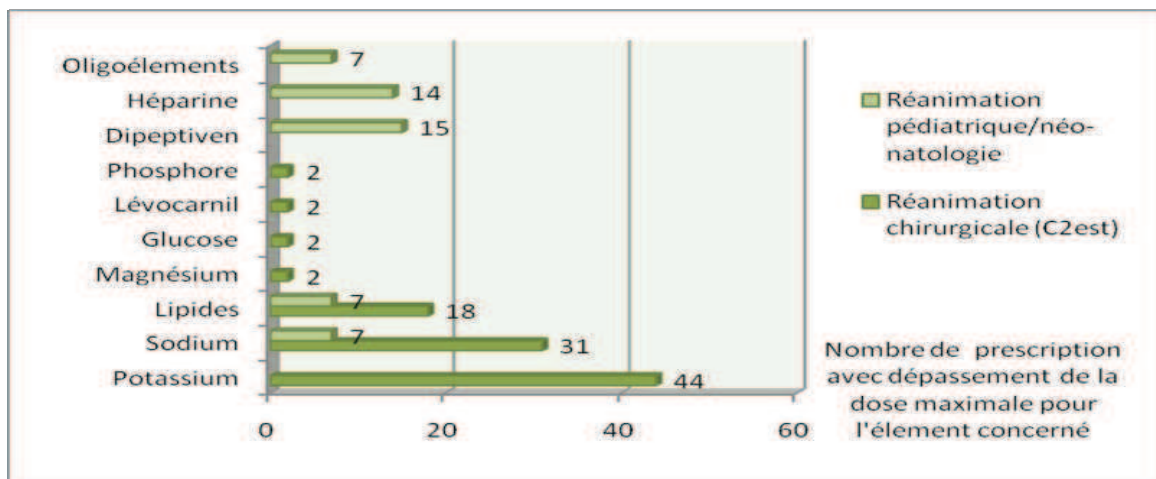


Figure 16 : Eléments concernés par les dépassements de dose maximale dans le service après la mise en place de l'outil informatisé d'aide à l'analyse pharmaceutique.

3.3 Discussion

Les prescriptions de nutrition parentérale pédiatrique "à la carte" sont complexes. En effet, le nombre important d'éléments prescrits augmente considérablement le risque d'erreurs, liées à un surdosage ou à la présence d'incompatibilité physico-chimique.

Quelque soit le type de prescription, le pharmacien se doit d'effectuer une analyse pharmaceutique, cependant du fait de la complexité des mélanges de nutrition parentérale "à la carte", elle est souvent difficile. C'est donc pour la rendre plus facile et l'améliorer que nous avons souhaité mettre au point un outil d'aide informatisé.

Avant la mise en place de l'outil d'aide informatisé, l'analyse pharmaceutique s'axait essentiellement sur la faisabilité de la préparation (compatibilités physico-chimiques, stabilité) au détriment de l'analyse posologique. L'intégration des doses maximales à notre feuille de contrôle a donc permis une analyse pharmaceutique plus approfondie.

Suite aux mauvais résultats (79% de dépassement des doses maximales) obtenus lors de l'analyse rétrospective, il nous a semblé nécessaire de réévaluer les fichiers de prescriptions utilisés par les services de réanimation pédiatrique/néonatalogie et de réanimation chirurgicale (C2est). Pour chaque élément, nous avons repris toutes les formules de calcul des volumes prescrits. Cela nous a permis de mettre en évidence la présence de deux erreurs dans le fichier de prescription du service de réanimation pédiatrique/néonatalogie.

La première erreur portait sur le magnésium, les quantités prescrites étaient deux à trois fois plus élevées que celles voulues. Pour la production de nos poches, nous utilisons du chlorure de magnésium de l'AP-HP pour lequel il est indiqué sur le flacon "chlorure de magnésium 10%", les prescripteurs ont donc fait les calculs de volume à prescrire en considérant qu'il y avait 10% de magnésium dans nos flacons de production, comme pour les ampoules disponibles dans les unités de soins.

Les spécialités de chlorure de magnésium 10% présentées en ampoules font référence à une masse de chlorure de magnésium hexahydraté $MgCl_2 \cdot 6H_2O$ (12mg/ml de Mg), la masse des molécules d'eau étant comprise dans les 10 grammes pour 100ml. Alors que pour les flacons, les 10% font référence à une masse chlorure de magnésium anhydre $MgCl_2$ (25.5mg/ml de Mg). Les flacons sont donc beaucoup plus concentrés en magnésium que les ampoules, il faut alors le prendre en compte lors de la prescription.

Suite à cela, nous en avons informé l'AP-HP ainsi que CRPV de Rouen qui a souhaité attirer l'attention des autres CRPV et de l'AFSSAPS sur l'ambiguïté de l'étiquetage. Par la suite, le fournisseur a adressé une lettre à l'AFSSAPS proposant des mesures correctives sur

l'étiquetage (annexe1). Depuis, la mention 10% n'apparaît plus sur les flacons de chlorure de magnésium.

La seconde erreur impliquait le sodium. A cause d'une erreur présente dans la formule excel du calcul de volume de chlorure de sodium à prélever, les volumes prescrits étaient légèrement supérieures à ceux souhaités par le prescripteur (de l'ordre de 8%).

La détection de ces erreurs dans les fichiers de prescription de nutrition parentérale pédiatrique "à la carte" montre qu'il est indispensable de réévaluer régulièrement les outils de prescriptions et d'analyse pharmaceutique. Les modifications des fichiers de prescriptions doivent se faire en binôme médecin/pharmacien afin qu'il y ait un double contrôle pour les valider.

La mise en place de cet outil a également permis d'améliorer la communication entre les services prescripteurs de nutrition parentérale pédiatrique "à la carte" et la pharmacie. En effet, la mise en place de ce fichier a demandé une collaboration entre les médecins et pharmaciens afin de fixer les doses maximales à ne pas dépasser.

Les interventions pharmaceutiques sont donc devenues plus pertinentes car en adéquation avec les protocoles des services. Lors de notre seconde étude sur les 7% de dépassement de dose retrouvé, 7 dépassements (5.3%) n'étaient pas souhaités impliquant alors un changement de prescription.

Pour le reste des prescriptions, le dépassement était toujours justifié par les résultats du ionogramme du patient. Parfois, la justification était directement indiquée sur le mail de la prescription sans que la pharmacie n'ait besoin d'appeler le prescripteur, sur les 6 mois d'étude, le dépassement des doses maximales a nécessité 103 appels aux services.

Du point de vue des prescripteurs, ce fichier semble les sécuriser. Au cours de ce travail, nous avons remarqué que la période la plus critique au dépassement de dose correspond au moment du changement des internes en médecine dans les services de soins (mai et novembre). Fréquemment, ce sont les internes en médecine qui prescrivent. Au début de leur semestre, ils ne connaissent pas toujours les protocoles du service. Lors des appels téléphoniques de la pharmacie pour les dépassements de dose, les internes en médecine interrogés se disent rassurés de l'analyse pharmaceutique effectuée en aval de leur prescription et prennent ainsi conscience du rôle du pharmacien.

QUATRIEME PARTIE – ETUDE DE FAISABILITE D'UNE SOUS TRAITANCE DU CONTRÔLE PHYSICO-CHIMIQUE DES POUCHES DE NUTRITION PARENTERALE PEDIATRIQUE PAR LE LABORATOIRE DE BIOCHIMIE

4.1 Objectif de l'étude

A l'heure actuelle, le contrôle final des poches de nutrition parentérale pédiatrique du CHU de Rouen comporte un contrôle visuel et une pesée de la poche.

Ayant bien conscience que ce contrôle n'est pas suffisant pour détecter toutes les erreurs qui peuvent survenir lors de la fabrication, nous souhaitons mettre en place un dosage des électrolytes et du glucose présents dans les poches. Ce type de contrôle est fait couramment pour des poches binaires⁽⁵⁴⁾ mais nous n'avons pas connaissance à ce jour d'expériences avec les poches ternaires. Nous avons souhaité développer et valider une technique de dosage. Ne possédant pas de moyen actuellement pour faire ces dosages, nous avons souhaité sous-traiter au service de biochimie du CHU.

4.2 Matériel et méthodes

4.2.1 Evaluation les performances de l'automate du laboratoire de biochimie pour le contrôle physico-chimique des préparations de NP pédiatriques.

Pour réaliser le contrôle physico-chimique des préparations de nutrition parentérale pédiatrique, nous utiliserons l'automate du laboratoire de biochimie : le COBAS® 8000. Il est capable de doser six éléments constituant la poche : le sodium (Na^+), les chlorures (Cl^-), le potassium (K^+), le calcium (Ca^{2+}), le magnésium (Mg^{2+}) et le glucose. Les mesures sont réalisées en mode de dosage urinaire car la composition de nos préparations de NP ternaires s'apparente d'avantage à l'urine qu'au sérum.

4.2.1.1 Principe du dosage du Na^+ , K^+ et Cl^-

Une électrode sélective d'ions (ISE) utilise des propriétés spécifiques du matériau d'une membrane pour créer un potentiel électrique (force électromotrice, FEM) et déterminer la concentration d'ions en solution. L'électrode possède une membrane sélective en contact avec la solution à analyser et une solution de remplissage interne. Cette solution de remplissage interne contient l'analyte à une concentration constante. Du fait de la nature particulière de la membrane, les ions du test se répartissent de part et d'autre de celle-ci. La FEM de la membrane est déterminée par la différence entre la concentration de l'ion testé

dans la solution analysée et celle de la solution interne. La FEM se développe pour un ion spécifique en solution selon l'équation de Nernst :

$$E = E_0 + RT / nF \cdot \ln (f \cdot C_t) / (f C_i)$$

E = FEM de l'électrode, E_0 = FEM du standard, R = constante, T = température, n = charge de l'ion, F = constante de Faraday, ln = logarithme naturel (base e), f = coefficient d'activité, C_t = concentration de l'ion dans la solution test, C_i = concentration de l'ion dans la solution interne.

Pour le Na^+ , K^+ , Cl^- , qui sont tous trois des ions à charge unique, R, T, n et F sont combinés dans une valeur unique représentant la pente (P). Pour les déterminations sur le module ISE COBAS[®] 8000, l'échantillon est dilué à 1/31; la force ionique et donc les coefficients d'activité sont essentiellement constants.

La concentration de l'ion testé dans la solution interne est également constante. Ces constantes peuvent être regroupées en une seule valeur E_0 . La valeur E_0 est spécifique du type d'électrode de référence utilisée. L'équation de Nernst peut donc être reformulée afin de refléter ces conditions :

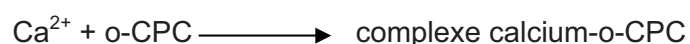
$$E = E_0^I + S \cdot \ln (C_t)$$

Le système de mesure complet pour un ion particulier comprend l'ISE, une électrode de référence et des circuits électroniques permettant de mesurer et de générer la FEM de manière à fournir la concentration de l'ion mesuré.

Le principe des électrodes Na^+ et K^+ repose sur des porteurs de charges neutres et celui de l'électrode Cl^- sur un échangeur d'ions.

4.2.1.2 Principe du dosage du Ca^{2+}

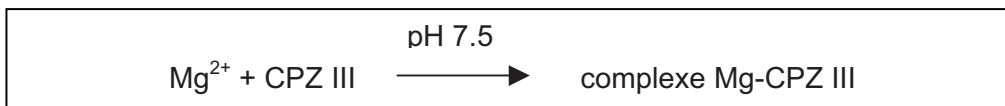
Il s'agit de la méthode selon Schwarzenbach avec l'o-crésolphtaléine-complexon. Les ions calcium réagissent avec l'o-crésolphtaléine-complexon (o-CPC) en milieu alcalin pour former un complexe coloré violet. L'addition d'hydroxy-8quinoléine permet d'éviter les interférences du magnésium et du fer.



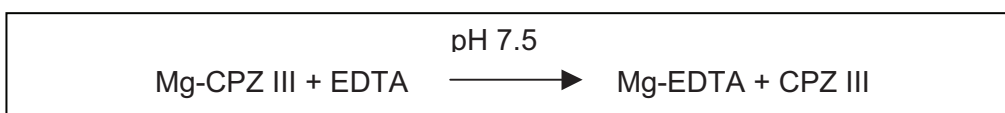
L'intensité de la coloration du complexe développé est directement proportionnelle à la concentration en calcium et mesurée par photométrie.

4.2.1.3 Principe du dosage du Mg^{2+}

Il s'agit d'une méthode colorimétrique utilisant le Chlorophosphonazo III. Le chlorophosphonazo III (CPZ III) se lie au magnésium et conduit à une augmentation d'absorbance. L'EGTA (acide éthylène-di(oxy-éthylènenitrilo)tétracétique) sert à inhiber la fixation du calcium sur le CPZ III.



Les interférences d'absorbance non spécifiques sont réduites par l'addition d'EDTA (acide éthylènediaminetétracétique) qui élimine le magnésium du complexe magnésium-CPZ III et permet de doser le blanc avec exactitude.



La différence d'absorbance entre le complexe magnésium-CPZ III et le complexe traité par EDTA correspond à l'absorbance due au magnésium seul.

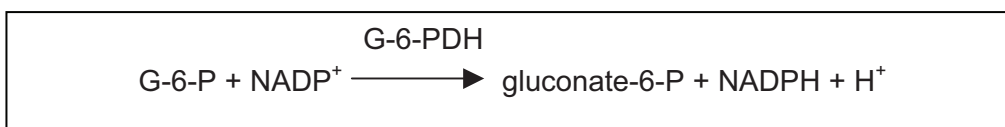
4.2.1.4 Principe du dosage du glucose

Il s'agit d'un test UV, c'est une méthode de référence à l'hexokinase. Le glucose est phosphorylé en glucose-6-phosphate par l'action de l'ATP et de l'hexokinase.



Le glucose-6-phosphate est oxydé en gluconate-6-phosphate par la glucose-6-phosphate-déshydrogénase en présence de NADP.

Les autres hydrates de carbone ne sont pas oxydés. La vitesse de l'augmentation du NADPH est directement proportionnelle à la concentration en glucose et mesurée par photométrie.



4.2.1.5 Validation des dosages

Pour la validation des dosages, nous avons déterminé les concentrations minimales et maximales à doser pour les six éléments en effectuant un relevé des concentrations des poches fabriquées dans le secteur de NP pédiatrique sur deux mois. Puis nous avons choisi, en fin de production, de réaliser sept préparations de concentrations croissantes et linéaires en ces six éléments pendant cinq jours de production consécutifs.

Le dosage des six éléments a été réalisé sur les sept préparations produites chaque jour avec notre automate BAXA. La reproductibilité a été testée en analysant le coefficient de variation pour chaque paramètre mesuré pendant cinq jours par rapport aux sept préparations réalisées le premier jour. La répétabilité a été évaluée en calculant le coefficient de variation après dosage cinq fois de suite le même jour du contenu des sept préparations réalisées le deuxième jour. L'exactitude globale de notre procédé de fabrication (BAXA) et de contrôle (COBAS® 8000) est l'expression du biais (%) selon l'équation $([m - \text{valeur cible}] \times 100 / \text{valeur cible})$; avec m : moyenne des valeurs mesurées chaque jour sur les préparations réalisées pendant cinq jours (soit n = 5).

4.2.1.5.1 Compositions des poches

La préparation des poches de NP pédiatrique se fait à l'aide d'un automate de fabrication BAXA. Cet automate fonctionne selon un mode volumétrique, c'est à dire qu'il mesure directement le volume de produit à prélever dans les flacons, avec un volume minimal pouvant être prélevé de 0.5ml. Pour des raisons pratiques et de faisabilité, nous choisissons donc :

- volume minimal : 0.5ml;
- arrondi : +/- 0.5ml;
- volume total de la poche : 250ml;
- quantités croissantes d'élément de la poche 1 à 7.

Pour atteindre le volume total de 250ml sur chaque préparation, nous décidons d'adapter en premier le volume d'eau, en deuxième celui du glucose et en troisième celui des lipides car la majorité des poches fabriquées dans l'unité sont des poches ternaires, nous souhaitons donc être dans la situation la plus représentative de notre production pour effectuer ces dosages (tableau 20). De plus, la présence des lipides peut rendre le mélange instable d'où le dosage difficile. Cela nous permet donc également d'être dans la situation la plus critique.

Tableau 20 : Composition des poches de NP pédiatrique pour la validation des dosages.

	Poche 1 (ml)	Poche 2 (ml)	Poche 3 (ml)	Poche 4 (ml)	Poche 5 (ml)	Poche 6 (ml)	Poche 7 (ml)
Glucose 50%	5	29	53	77	101	125	150
Primène®	100	100	100	86.3	50	12.8	0
Medialipides®	34	34	34	34	34	34	9
NaCl	0	1.5	2.5	4	5	6.5	8
KCl	0.5	2	4	6	7.5	9.5	11
Gluconate de Ca	0.5	9.5	18.5	28	37	46	55
MgCl	0.5	1.2	2	2.7	3.5	4.2	5
Phocytan®	6	6	6	6	6	6	6
Cernevit®	2	2	2	2	2	2	2
Oligo préma	2	2	2	2	2	2	2
Héparine	2	2	2	2	2	2	2
eau	97.5	60.8	24	0	0	0	0

4.2.1.5.2 Concentrations des poches

Les poches sont constituées d'un mélange de produits utilisés quotidiennement dans notre unité. Certains éléments comme le sodium ou le glucose peuvent être présents dans différents produits (tableau 21). Il faut donc être vigilant lors du calcul des concentrations. Les domaines de concentrations des poches de NP utilisés pour la validation des dosages sont synthétisés dans le tableau 22.

Tableau 21 : Composition en éléments des différents produits utilisés en NP pédiatrique.

	Glucose (mmol/ml)	Na ⁺ (mmol/ml)	K ⁺ (mmol/ml)	Ca ²⁺ (mmol/ml)	Mg ²⁺ (mmol/ml)	Cl ⁻ (mmol/ml)
Glucose 50%	2.775					
Primène®						0.019
Medialipides®						
NaCl		3.42				3.42
KCl			1.34			1.34
Gluconate de Ca				0.22		
MgCl					1.05	2.10
Phocytan®	0.33	0.66				
Cernevit®						
Oligo préma						
Héparine						
Eau						

Tableau 22 : Domaines de concentrations des poches pour la validation des dosages.

	Glucose (mmol/l)	Na ⁺ (mmol/l)	K ⁺ (mmol/l)	Ca ²⁺ (mmol/l)	Mg ²⁺ (mmol/l)	Cl ⁻ (mmol/l)
Poche 1	63.42	15.84	2.68	0.44	2.1	14.48
Poche 2	329.82	36.36	10.72	8.36	5.04	48.92
Poche 3	596.22	50.04	21.44	16.28	8.4	80.04
Poche 4	862.62	70.56	32.16	24.64	11.34	116.11
Poche 5	1129.02	84.24	40.2	32.56	14.7	141.8
Poche 6	1395.42	104.76	50.92	40.48	17.64	176.09
Poche 7	1672.92	125.28	58.96	48.4	21	210.4

4.2.2 Evaluation de la méthode de prélèvement

Après validation des dosages, nous souhaitons trouver une méthode de prélèvement efficace pour effectuer les dosages physico-chimiques. Au sein de notre unité de production, nous disposons d'un site de prélèvement directement relié à la tubulure de l'automate BAXA (figure 17). Ce site est déjà utilisé pour réaliser un échantillon de chaque poche destiné à l'échantillonnage. Nous souhaitons donc l'utiliser pour effectuer nos prélèvements destinés à l'analyse biochimique.

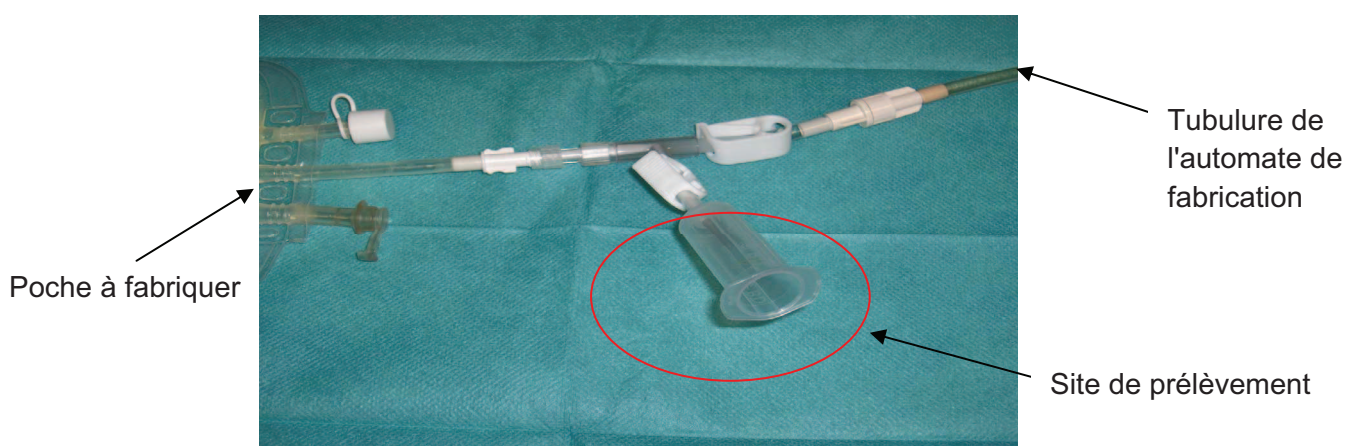


Figure 17 : Site de prélèvement des poches de nutrition parentérale pédiatrique.

Pour effectuer ces tests, nous avons décidé de fabriquer une poche pour laquelle les concentrations mesurées lors des essais de validation des dosages étaient les plus proches des valeurs cibles. Après homogénéisation non standardisée de cette poche, nous avons effectué six prélèvements via le site de prélèvement à la suite. Puis nous avons analysé les résultats afin d'évaluer à partir de quel prélèvement, la concentration mesurée devenait représentative de la composition de la poche.

4.2.3 Etude de faisabilité en routine

Après avoir montré que le dosage des poches de NP pédiatrique par le laboratoire de biochimie était possible et après avoir mis au point la méthode de prélèvement, nous souhaitons évaluer sa faisabilité en routine. Sur une semaine de production, du 16 au 20 juillet 2012, nous avons donc prélevé un échantillon sur chaque poche produite au sein de notre unité, puis nous les avons portés au laboratoire de biochimie pour effectuer le contrôle physico-chimique. Cela nous a permis de rediscuter des méthodes de prélèvement des poches ainsi que des marges d'acceptation définies lors de l'évaluation des performances de l'automate du laboratoire de biochimie.

4.3 Résultats

4.3.1 Evaluation des performances de l'automate du laboratoire de biochimie pour le contrôle physico-chimique des préparations de NP pédiatriques.

4.3.1.1 Analyse de la reproductibilité et de la répétabilité

Les variations d'une même grandeur dans des conditions aussi différentes que possible (analyse de la reproductibilité) et les variations de la mesure d'une même grandeur dans des conditions aussi stables que possible (analyse de la répétabilité) sont décrites pour chaque élément dans le tableau 23 avec m : moyenne et S.D. : écart-type et CV : coefficient de variation.

Avec un CV toujours inférieur à 3.5%, la répétabilité est excellente (annexe 2). S'agissant de la reproductibilité, les résultats (annexe 3) sont moins bons car nous remarquons que pour les faibles concentrations des différents éléments (poches 1 à 3) le CV peut dépasser très largement les 3.5%.

Tableau 23 : Analyse de la reproductibilité et de la répétabilité.

		Valeur cible	Répétabilité		Reproductibilité	
			m (S.D.)	CV (%)	m (S.D.)	CV (%)
Poche 1	Glucose (mmol/l)	63.42	59.844 (0.38)	0.64	61.71 (2.8)	4.54
	Ca ²⁺ (mmol/l)	0.44	0.46 (0)	0	0.438 (0.04)	8.29
	Mg ²⁺ (mmol/l)	2.1	1.814 (0.005)	0.3	1.872 (0.11)	5.9
	Na ⁺ (mmol/l)	15.84	15.8 (0.44)	2.83	17 (0.7)	4.15
	K ⁺ (mmol/l)	2.68	2.59 (0.02)	0.88	2.7 (0.14)	5.2
	Cl ⁻ (mmol/l)	14.48	14 (0)	0	14.2 (0.83)	5.89
Poche 2	Glucose (mmol/l)	329.82	352.3 (2.1)	0.59	351.1 (1.78)	0.5
	Ca ²⁺ (mmol/l)	8.36	7.796 (0.06)	0.8	7.682 (0.17)	2.21
	Mg ²⁺ (mmol/l)	5.04	4.772 (0.04)	0.9	4.624 (0.15)	3.18
	Na ⁺ (mmol/l)	36.36	32.4 (0.54)	1.69	33.2 (1.79)	5.3
	K ⁺ (mmol/l)	10.72	10.528 (0.04)	0.4	10.758 (0.3)	2.51
	Cl ⁻ (mmol/l)	48.92	44.8 (0.45)	1	43.6 (1.14)	2.6
Poche 3	Glucose (mmol/l)	596.22	627.1 (3.2)	0.51	633.8 (9.4)	1.5
	Ca ²⁺ (mmol/l)	16.28	15.416 (0.215)	1.4	15.398 (0.24)	1.6
	Mg ²⁺ (mmol/l)	8.4	7.636 (0.08)	1.02	7.678 (0.08)	1.1
	Na ⁺ (mmol/l)	50.04	44.4 (0.54)	1.23	44.6 (1.95)	4.4
	K ⁺ (mmol/l)	21.44	21.726 (0.07)	0.32	21.612 (0.7)	3.1
	Cl ⁻ (mmol/l)	80.04	74 (0)	0	72.4 (2.07)	2.86
Poche 4	Glucose (mmol/l)	862.62	906 (5.3)	0.6	918.3 (12.7)	1.4
	Ca ²⁺ (mmol/l)	24.64	24.364 (0.33)	1.35	24.22 (0.48)	1.98
	Mg ²⁺ (mmol/l)	11.34	9.954 (0.16)	1.6	10.4 (0.25)	2.4
	Na ⁺ (mmol/l)	70.56	63 (0)	0	63.2 (1.48)	2.3
	K ⁺ (mmol/l)	32.16	33.088 (0.15)	0.43	32.898 (1.19)	3.5
	Cl ⁻ (mmol/l)	116.11	108.21 (0.45)	0.41	108.2 (1.3)	1.2
Poche 5	Glucose (mmol/l)	1129.02	1187.74 (8.2)	0.69	1209.48 (17.3)	1.4
	Ca ²⁺ (mmol/l)	32.56	33.116 (0.33)	1	32.972 (0.5)	1.6
	Mg ²⁺ (mmol/l)	14.7	13.108 (0.09)	0.74	13.486 (0.3)	2.26
	Na ⁺ (mmol/l)	84.24	76.6 (0.55)	0.7	76.2 (2.28)	3
	K ⁺ (mmol/l)	40.2	41.24 (0.18)	0.44	41.306 (1.4)	3.4
	Cl ⁻ (mmol/l)	141.8	134.2 (0.44)	0.33	133.8 (1.64)	1.23
Poche 6	Glucose (mmol/l)	1395.42	1470 (16.5)	1.12	1471.7 (28.7)	1.9
	Ca ²⁺ (mmol/l)	40.48	42.888 (0.18)	0.42	42.32 (0.9)	2.12
	Mg ²⁺ (mmol/l)	17.64	15.85 (0.1)	0.6	16.09 (0.28)	1.77
	Na ⁺ (mmol/l)	104.76	97.4 (0.55)	0.56	97.6 (2.9)	2.95
	K ⁺ (mmol/l)	50.92	52.648 (0.05)	0.1	53.082 (1.6)	3.05
	Cl ⁻ (mmol/l)	176.09	170.6 (0.55)	0.3	169 (2)	1.18
Poche 7	Glucose (mmol/l)	1672.92	1754.92 (5.4)	0.3	1784.9 (31.3)	1.75
	Ca ²⁺ (mmol/l)	48.4	51.31 (0.5)	0.97	51.605 (1.2)	2.3
	Mg ²⁺ (mmol/l)	21	18.572 (0.13)	0.68	19.315 (0.54)	2.82
	Na ⁺ (mmol/l)	125.58	118.6 (0.55)	0.46	117.25 (3.3)	2.81
	K ⁺ (mmol/l)	58.96	61.55 (0.06)	0.1	61.115 (0.95)	1.6
	Cl ⁻ (mmol/l)	210.4	206.4 (0.55)	0.3	211.6 (3.41)	1.6
				Max : 2.83 Min : 0 Moy : 0.7		Max : 8.29 Min : 0.5 Moy : 2.8

4.3.1.2 Analyse de l'exactitude

L'exactitude (annexe 3) globale de notre procédé de fabrication et de contrôle est l'expression du biais (%) selon l'équation $[(m\text{-valeur cible}) \times 100 / \text{valeur cible}]$, les résultats obtenus sont résumés dans le tableau ci-dessous (tableau 24) :

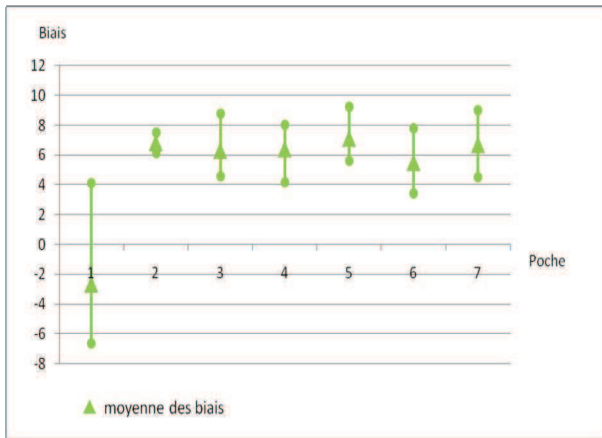
Tableau 24 : Analyse de l'exactitude.

		Exactitude (biais) %		
		m (S.D.)	max	mini
Poche 1	Glucose (mmol/l)	-2.69 (4.41)	4.11	-6.63
	Ca ²⁺ (mmol/l)	-0.45 (8.26)	11.3	-9.09
	Mg ²⁺ (mmol/l)	-10.8 (5.25)	-4.2	-17.1
	Na ⁺ (mmol/l)	7.3 (4.46)	13.6	1.01
	K ⁺ (mmol/l)	0.74 (5.25)	7.08	-5.2
	Cl ⁻ (mmol/l)	-1.93 (5.8)	3.6	-10.2
Poche 2	Glucose (mmol/l)	6.83 (0.63)	7.5	6.1
	Ca ²⁺ (mmol/l)	-6.74 (0.8)	5.86	-7.8
	Mg ²⁺ (mmol/l)	-5.3 (0.88)	-4.1	-5.9
	Na ⁺ (mmol/l)	-10.89 (1.5)	-9.24	-11.99
	K ⁺ (mmol/l)	-1.79 (0.39)	-1.11	-2.14
	Cl ⁻ (mmol/l)	-8.42 (0.9)	-8.01	-10.05
Poche 3	Glucose (mmol/l)	6.3 (1.6)	8.8	4.6
	Ca ²⁺ (mmol/l)	-5.4 (1.49)	-2.9	-6.7
	Mg ²⁺ (mmol/l)	-8.6 (1)	-7.1	-10
	Na ⁺ (mmol/l)	-10.87 (3.89)	-4.1	-14.1
	K ⁺ (mmol/l)	0.8 (3.13)	5.83	-1.91
	Cl ⁻ (mmol/l)	-9.54 (2.6)	-6.3	12.5
Poche 4	Glucose (mmol/l)	6.4 (1.5)	8	4.14
	Ca ²⁺ (mmol/l)	-1.7 (1.95)	-1.6	-3.2
	Mg ²⁺ (mmol/l)	-8.3 (2.25)	-6.4	-11.3
	Na ⁺ (mmol/l)	-10.43 (2.1)	-7.88	-13.5
	K ⁺ (mmol/l)	2.29 (3.7)	7.8	-1.7
	Cl ⁻ (mmol/l)	-6.8 (1.12)	-5.2	-7.8
Poche 5	Glucose (mmol/l)	7.12 (1.5)	9.23	5.6
	Ca ²⁺ (mmol/l)	1.2 (1.58)	3.43	-0.55
	Mg ²⁺ (mmol/l)	-8.2 (2.1)	-5.3	-11.1
	Na ⁺ (mmol/l)	-9.54 (2.7)	-6.2	-13.3
	K ⁺ (mmol/l)	2.75 (3.5)	7.73	-1.56
	Cl ⁻ (mmol/l)	-5.6 (1.16)	-4.8	-7.6
Poche 6	Glucose (mmol/l)	5.5 (2.1)	7.8	3.4
	Ca ²⁺ (mmol/l)	4.5 (2.21)	7.6	1.8
	Mg ²⁺ (mmol/l)	-8.8 (1.6)	-6	-10.4
	Na ⁺ (mmol/l)	-6.83 (2.7)	-3.6	-11.2
	K ⁺ (mmol/l)	4.2 (3.2)	9.44	1.4
	Cl ⁻ (mmol/l)	-4.02 (1.13)	-2.9	-5.7
Poche 7	Glucose (mmol/l)	6.69 (1.8)	9	4.5
	Ca ²⁺ (mmol/l)	6.62 (2.5)	9.1	3.2
	Mg ²⁺ (mmol/l)	-8.02 (2.6)	-5.8	-11.8
	Na ⁺ (mmol/l)	-6.4 (2.6)	3.4	-9.8
	K ⁺ (mmol/l)	3.6 (1.6)	5.5	1.96
	Cl ⁻ (mmol/l)	-2.8 (1.6)	-1.1	-4.9

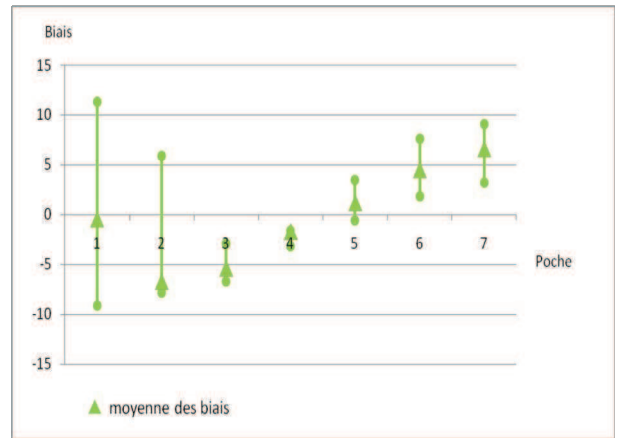
Dans le tableau 23 sur l'analyse de l'exactitude, m correspond à la moyenne des écarts entre la valeur théorique et la valeur observée ce qui correspond à la moyenne des biais, S.D. à l'écart type et max et mini aux maximum et minimum des biais retrouvés.

Nous pouvons constater que les moyennes des biais (dont la valeur cible est 0%) sont relativement bonnes car sur les 42 moyennes calculées, 38 sont inférieures à 10%, seules 4 sont supérieures à 10% mais restent tout de même inférieures à 11%. Cependant, il est à noter que l'on retrouve parfois des écarts-types importants avec des intervalles entre le minimum et le maximum atteignant parfois les 20 points (figure 18).

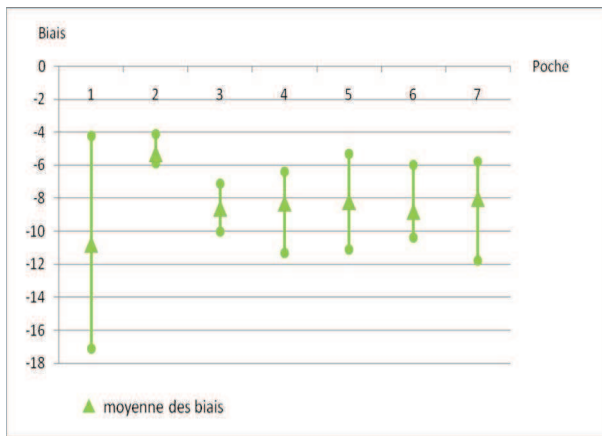
Glucose



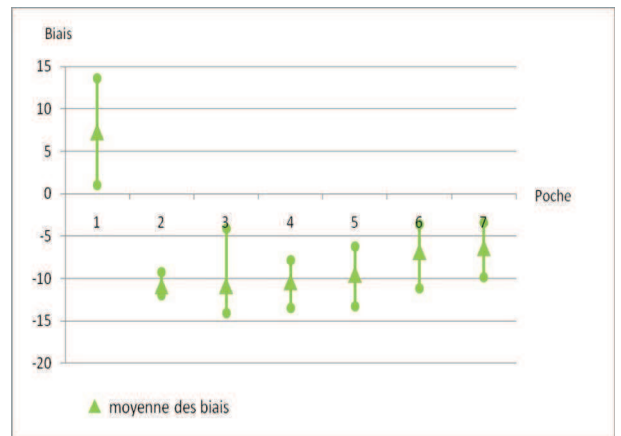
Ca²⁺



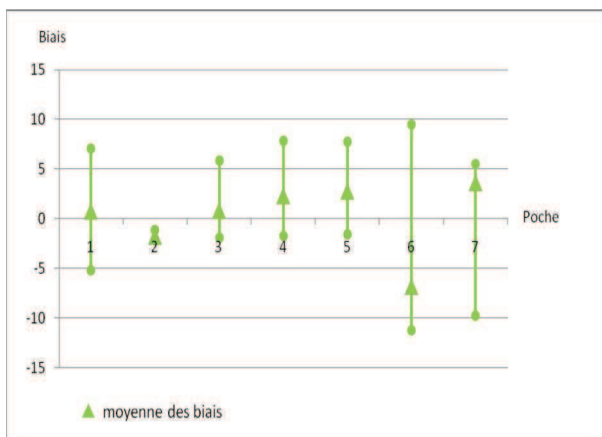
Mg²⁺



Na⁺



K⁺



Cl⁻

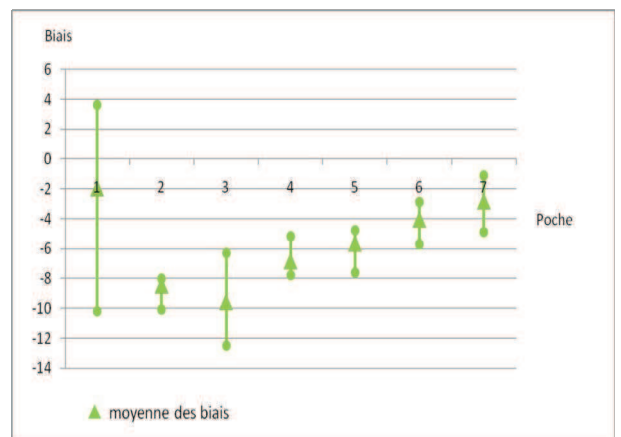


Figure 18 : Moyennes et intervalles des biais en fonction des poches et des éléments.

4.3.2 Evaluation de la méthode de prélèvement

Pour les six prélèvements effectués à la suite, les résultats sont synthétisés sur la figure 19. On peut constater qu'à partir du 3^{ème} prélèvement, nous atteignons une phase de plateau, cela indique que les concentrations retrouvées en électrolytes et glucose sont représentatives de la composition de la poche et égales aux concentrations des trois prélèvements suivants. Pour le reste des dosages, nous utiliserons donc le 3^{ème} prélèvement.

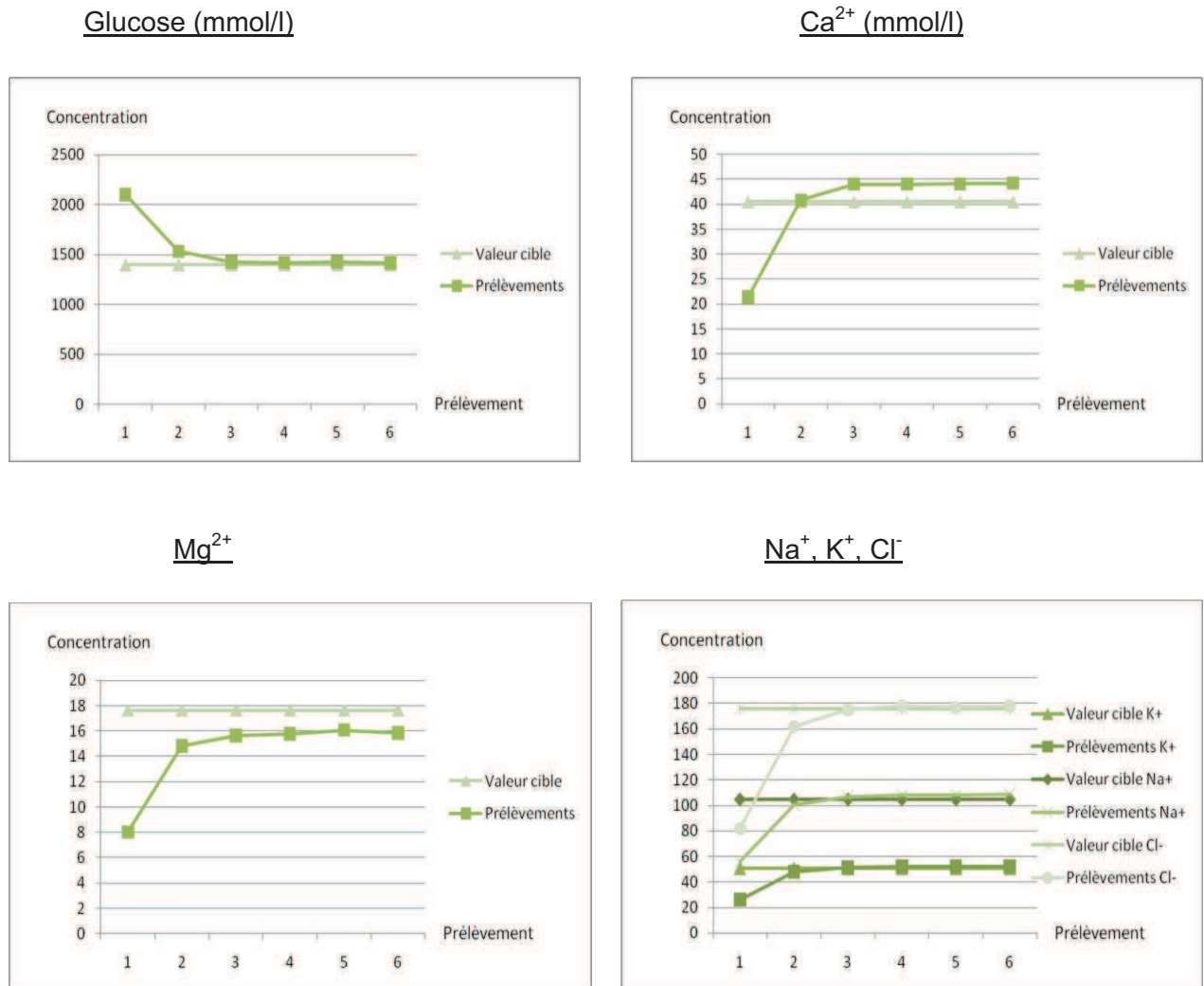


Figure 19 : Concentrations en électrolytes et glucose en fonction du prélèvement.

4.3.3 Evaluation de la faisabilité en routine

4.3.3.1 Dosages des trois premiers jours de production

Nous observons que dans les résultats obtenus lors du premier jour des dosages (annexe 4), les biais dépassent très souvent les 10%. En effet sur les 13 poches fabriquées ce jour là, toutes ont au moins deux éléments dépassant les 10% (figure 20).

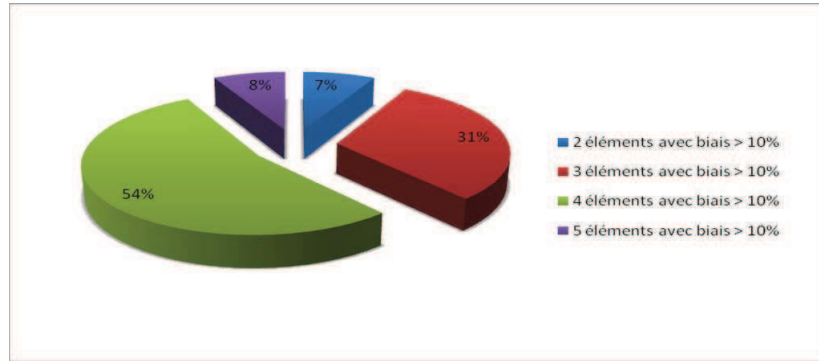


Figure 20 : Pourcentage de poches dont les éléments dosés ont un biais > 10% au 1^{er} jour de dosage.

Devant ces mauvais résultats, nous supposons que le type de prélèvement choisi pour effectuer les dosages en routine n'est pas adapté. Pour le confirmer, lors du deuxième jour, au vu de la faible production (5 poches), nous décidons de refaire la moitié de nos poches en double afin de comparer les résultats entre le prélèvement que nous faisons habituellement et le dosage de la poche entière. Au vu des résultats obtenus (annexe 5), l'hypothèse s'est confirmée puisque le nombre d'éléments avec un biais > 10% est nettement inférieur sur la poche entière que sur le prélèvement (figure 21).

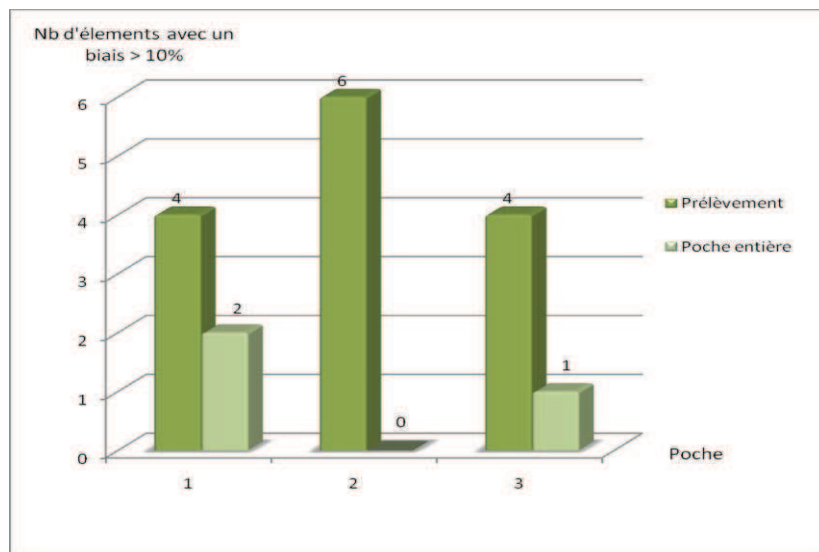


Figure 21 : Comparaison du nombre d'éléments avec biais >10% entre le dosage du prélèvement et de la poche entière.

Au 3^{ème} jour des dosages, nous décidons donc d'agiter plus longtemps la poche afin d'obtenir une meilleur homogénéisation et un prélèvement plus représentatif de la poche. Les résultats obtenus (annexe 6) semblent nettement s'améliorer mais toutes possèdent encore au moins 1 élément avec un biais > 10% (figure 22).

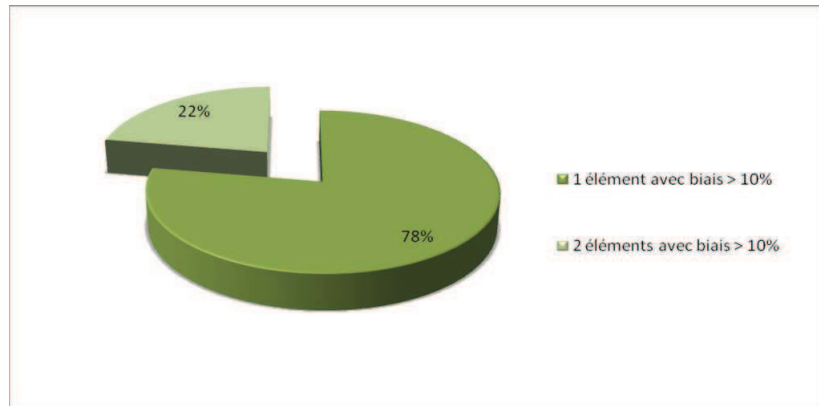


Figure 22 : Pourcentage de poches dont les éléments dosés ont un biais > 10% au 3^{ème} jour de dosage.

Ces dépassements concernent différents éléments : Cl⁻ (4/9), Mg²⁺ (3/9), glucose (2/9), Na⁺ (1/9) et K⁺ (1/9). Devant ces résultats non satisfaisants, nous décidons pour les jours suivants de changer de site de prélèvement.

4.3.3.2 Dosages des deux derniers jours de production

Pour les derniers jours de production, nous décidons d'effectuer une homogénéisation longue de la poche puis de réaliser le prélèvement au niveau de la tubulure de la poche (figure 23) et non plus au niveau de celle de l'automate. Nous choisissons également de conserver le fait d'utiliser le 3^{ème} prélèvement pour effectuer les dosages.

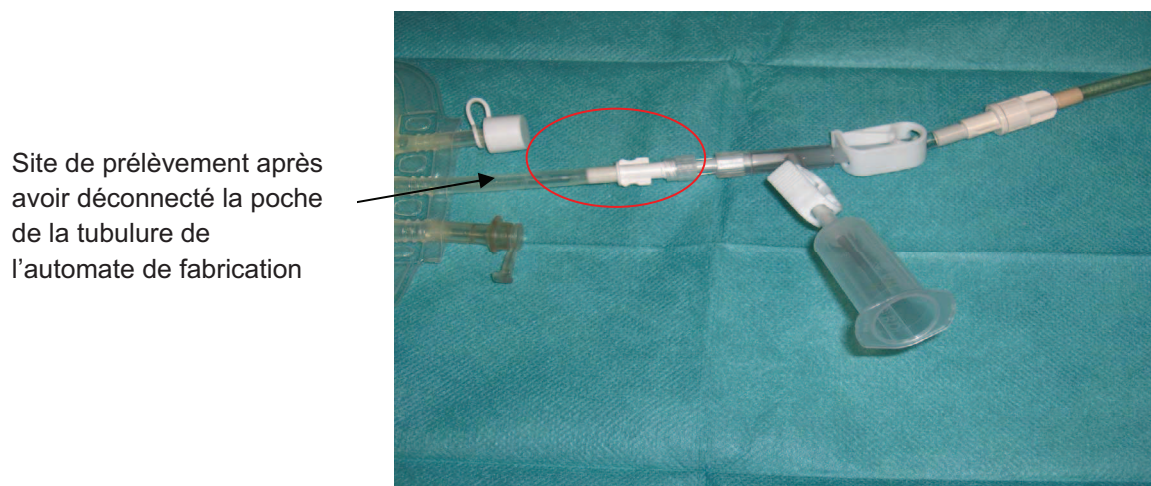


Figure 23 : Site de prélèvement pour les deux derniers jours de production.

Sur les 45 poches produites (annexe 7), malgré le changement de site de prélèvement, certains éléments ont un biais qui dépasse toujours les 10% (figure 24).

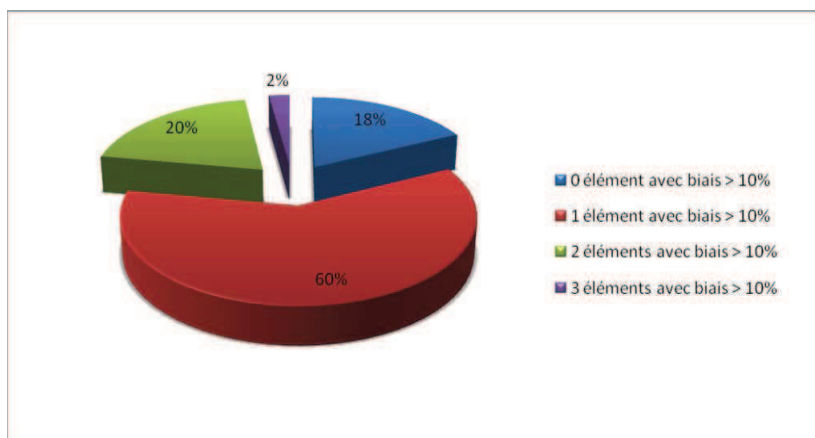


Figure 24 : Pourcentage de poches dont les éléments dosés ont un biais > 10% au 4^{ème} et 5^{ème} jour de production.

Cependant, nous remarquons que seuls trois éléments sont concernés par des biais > 10% : le Cl⁻ (23/45), le Mg²⁺ (13/25) et le Na⁺ (10/45).

4.3.3.3 Dosages complémentaires

4.3.3.3.1 Changement d'opérateur

Afin de s'assurer que ce nouveau site de prélèvement fonctionne quelque soit l'opérateur, nous décidons de compléter les dosages en réalisant à nouveau des tests avec 2 préparateurs différents.

Il en ressort que sur les 9 prélèvements réalisés par le préparateur n°1 (annexe 8), tous avaient au moins un élément avec un biais supérieur à 10% et que le K⁺ qui n'était pas concerné lors des précédents dosages, l'était à présent avec 4 dépassements sur 9.

Concernant le préparateur n°2 (annexe 9), sur les 16 prélèvements réalisés, 14 avaient au moins un élément avec un biais supérieur à 10%, étaient concernés également le K⁺ pour 3 prélèvements mais aussi le Ca²⁺ dans 3 autres.

Devant ces résultats qui restent insatisfaisants, nous en déduisons qu'il faut protocoliser la méthode d'homogénéisation et de prélèvement afin que les résultats soient reproductibles d'un opérateur à l'autre.

4.3.3.3.2 Mise en place d'un protocole de prélèvement

Afin de déterminer le temps, la méthode d'homogénéisation et la méthode de prélèvement, nous décidons de réaliser une poche ternaire d'essai dans laquelle nous ajoutons un produit colorant (le carmin indigo). Nous remarquons que la coloration de la poche devient homogène à partir de 6 à 7 bascules de la poche. Pour la suite des dosages nous décidons donc d'effectuer 10 retournements délicats pour homogénéiser la préparation puis d'effectuer le prélèvement au niveau du site d'injection (figure 25). Le prélèvement est réalisé à l'aide d'une seringue et d'une aiguille avec laquelle il faut effectuer 2 rinçages avant d'effectuer le prélèvement définitif de 4ml correspondant au volume des tubes de prélèvement de biochimie.

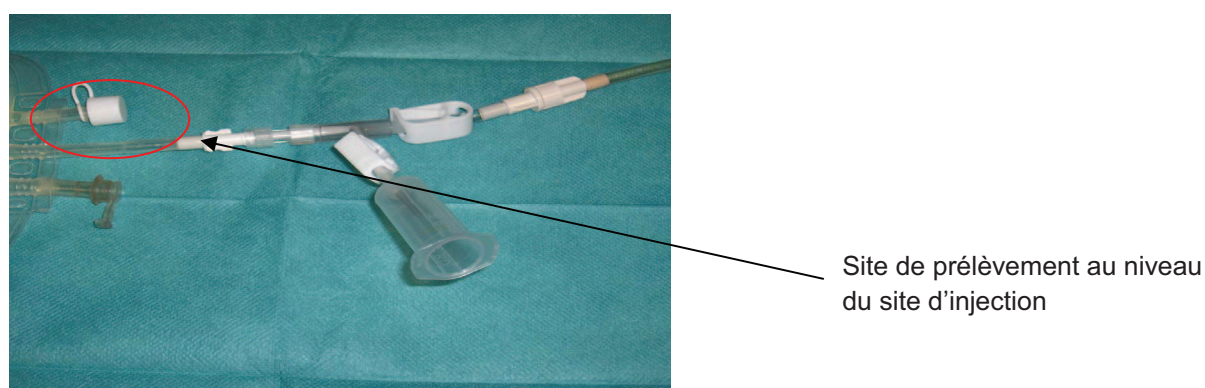


Figure 25 : Site de prélèvement suite à la protocolisation de la méthode de prélèvement.

4.3.3.3.3 Dosages après mise en place du protocole de prélèvement

Suite au changement de la méthode de prélèvement, nous décidons de refabriquer toutes les poches avec un biais > 10% sur le Ca^{2+} , K^+ , glucose et Na^+ réalisées lors des 2 derniers jours de la semaine de production et lors du changement d'opérateur.

Sur les 23 poches refabriquées (annexe 10), 21 avaient encore au moins 1 nutriment avec un biais > 10% (figure 26).

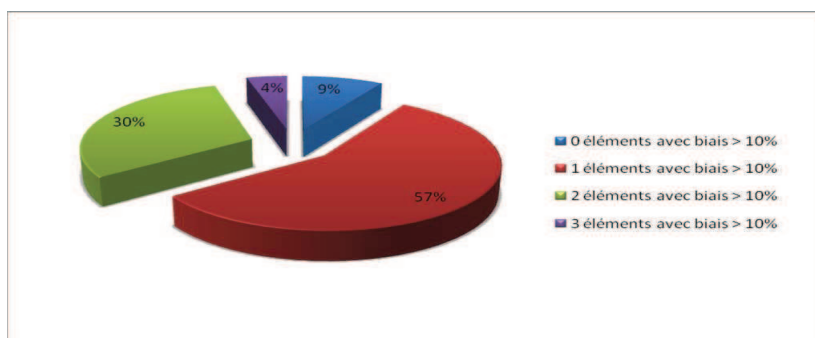


Figure 26 : Pourcentage de poches dont les éléments dosés ont un biais > 10% après refabrication.

Les éléments concernés étaient : le Cl⁻ (14/23), Mg²⁺ (7/23), Na⁺ (8/23) et K⁺ (1/23).

Pour le Ca²⁺, K⁺ avec un biais > 10% lors des premiers prélèvements, nous pouvons constater qu'après protocolisation les biais retombent en dessous de 10%, alors que pour le Cl⁻, Mg²⁺ et le Na⁺, cela ne change rien (tableau 25)

Tableau 25 : Biais des éléments avant et après la mise en place du protocole de prélèvement.

Poche	Ca ²⁺		Glucose		K ⁺		Na ⁺		Mg ²⁺		Cl ⁻	
	Avant	Après	Avant	Après	Avant	Après	Avant	Après	Avant	Après	Avant	Après
1	0.4	-3.55	1.8	4	-7.8	-7.3	12	28	65.7	63.75	1.1	1.06
2	5.2	1.61	0.9	4.46	-3.9	-5.5	18.9	18.9	-5	-1.4	-5.6	-5.6
3	1.8	-0.1	0	0.8	-10.1	-8.2	8.9	6.8	-6.5	-19.3	-14.1	-14.1
4	4.2	2.6	0	3.5	-13.8	-8.5	10.9	8.8	-9	-15.2	-9.1	-13.6
5	8.2	5.6	0.8	-0.2	-5.1	-6	11.1	9.1	-2.9	-4.6	-9.3	-13.9
6	10.4	5.3	2.6	1.4	-7.9	-4.7	9	9	-1.4	8.3	-11	-9.1
7	9.2	4	0.6	2.7	-7.7	-7	11.8	5.9	-10.7	2	-12	-10.1
8			1.9	1.8	-6.6	-5.4	10.6	5.8	-13.1	-7.2	-9.2	-10.9
9	4.8	6.5	0.5	2.8	-8.6	-5.5	14.5	14.5	-6.8	-15.3	-8.5	-8.5
10	6.5	2.8	3.5	3.7	-7	-9.6	11.1	5.9	5.2	8.9	-17.3	-12.5
11	3.7	0.7	3.4	3.2	-5.8	-10.2	21.2	21.2	91.25	48.7	2.6	-2.6
12	7.1	1.6	0.7	3	-2.1	-7.5	10.7	14.6	-3.5	6.1	-7.3	-10.5
13	8.5	3.5	0.4	1.6	-12	-8.6	9.4	9.4	-5.1	-3.3	-16.7	-10.2
14	6.1	5.4	1.4	0.6	-5.6	-6	11.1	8.6	-17.2	-2.3	-18.3	-8.5
15	4.7	2	0.7	2.6	-2.6	-2.5	15.1	27.3	5.6	4.4	-4.4	-8.4
16	8.5	4.2	1.4	0.6	-10.2	-2.8	7	9.5	-6.4	-10.2	-20.3	-11.5
17	10.3	6.2	-1.4	0.3	-8.3	-4.8	11.6	7.3	0.3	-4.5	-16.2	-10.2
18	7.3	6.5	-2.8	-0.5	-10.2	-6.8	8.2	8.2	1.1	0.8	-14.9	-10.3
19	1.2	0.8	1	2.5	-12.6	-9.3	11.6	9.4	2	-4.1	-14.8	-10.7
20	11.7	6.1	-3.4	3.9	-8	-6.1	9.2	5.5	-2.4	1.9	-15.1	-11.1
21	12.2	7.2	1.6	1.7	-8.6	-4	6.4	6.4	3.3	4.6	-17.2	-12.5
22	5.8	1.5	2	3.9	-7.8	-8.7	18.2	12.1	-0.7	5.7	-16.7	-6.9
23	3.5	0.8	3	2	-9.9	-8.3	11.1	17.3	17.5	30.8	-12.3	-7.9

4.3.3.4 Biais en fonction des concentrations en

éléments

Pour le Cl^- , Mg^{2+} et Na^+ , quelque soit le type de prélèvement, les biais dépassent très souvent 10%. Afin d'adapter les marges d'acceptation lors du contrôle physico-chimique, nous souhaitons analyser ces biais en fonction des concentrations en éléments.

Pour cette analyse, nous avons repris tous les résultats obtenus lors de l'évaluation des performances de l'automate de biochimie ainsi que ceux lors de l'évaluation de faisabilité en routine pour lesquels le prélèvement était correct, cela représente un total de 124 poches.

Nous constatons que pour de faibles concentrations en éléments, les biais sont élevés avec des intervalles importants (figure 27)

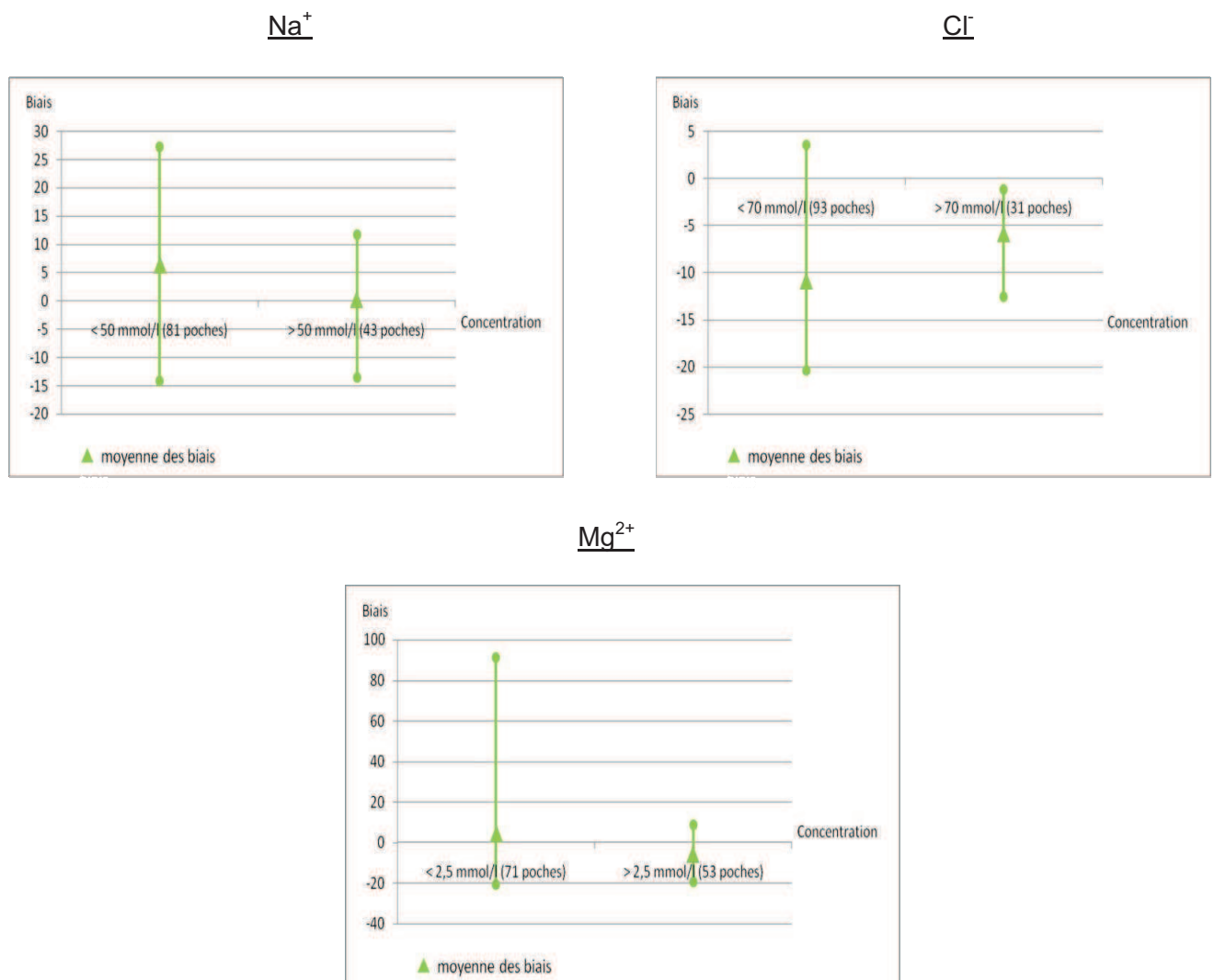


Figure 27 : Moyenne et intervalle des biais en fonction des concentrations en éléments.

4.4 Discussion

4.4.1 Intérêt du contrôle physico-chimique

La conception de mélanges de nutrition parentérale est complexe et associée à un haut risque d'erreurs tant au niveau de la prescription que de la préparation. Dans notre unité, l'automatisation de la préparation diminue les risques d'oubli ou d'erreur de quantité préparée et permet aussi un gain de temps.

Le contrôle de masse est une étape très utile pour le contrôle des préparations. Chaque préparation étant individuelle en composition et en volume, ce contrôle permet de mettre en évidence l'oubli d'un produit. Cependant, il ne permet pas de détecter une inversion de solution au cours de la préparation. Le contrôle de masse vient donc en complément d'autres contrôles. La présence de deux préparateurs lors de la préparation permet de limiter ce risque d'erreur. Cependant, le contrôle du contenu des préparations demeure indispensable. D'autant plus que ne nous sommes pas à l'abri d'une défaillance ou d'une mauvaise calibration de l'automate.

D'après une enquête sur la préparation et le contrôle des mélanges nutritifs parentéraux dans les PUI des centres hospitaliers universitaires ⁽⁵⁴⁾, le dosage des électrolytes est réalisé dans 70% des PUI, par spectrométrie de flamme dans 57% ou par potentiométrie dans 14%. Les concentrations en sodium et potassium sont presque systématiquement contrôlées sur chaque poche. Ce dosage est partagé entre les PUI et les laboratoires de biochimie.

Le CHU de Rouen, en s'appuyant sur les recommandations ⁽⁵⁵⁾ et l'expérience des autres PUI, souhaite donc à son tour mettre en place ces dosages.

4.4.2 Sous-traitance du contrôle physico-chimique

La mise en place de tels dosages requiert l'acquisition de locaux et de matériels adaptés aux dosages biochimiques, ce qui sous-entend un lourd investissement. A l'heure actuelle, notre PUI ne possède pas le budget nécessaire pour le faire, c'est pourquoi nous avons souhaité évaluer la faisabilité d'une sous-traitance de ces contrôles par le laboratoire de biochimie de notre établissement.

En choisissant la sous-traitance, cela permet un contrôle plus étendu de chaque préparation fabriquée puisque six paramètres ont pu être dosés simultanément sur l'automate du laboratoire de biochimie.

De plus, du fait de la cadence élevée des automates (jusqu'à 8400 tests/h), le rendu de résultat est plus rapide que pour la spectrométrie de flamme ou la potentiométrie.

Et autre point très important, ces automates sont indispensables à l'activité quotidienne du laboratoire de biochimie, leur maintenance et leur renouvellement sont donc plus fréquents, limitant ainsi les risques de pannes longues ou la détention de matériel obsolète.

Cependant, si cette solution suscite de nombreux intérêts, elle soulève également quelques interrogations. En effet, la mise en place d'un tel contrôle demande du temps personnel : à la PUI, au niveau logistique mais aussi au laboratoire de biochimie.

Lors de la préparation, la mise en place des prélèvements demande 2 minutes supplémentaires par poche. Si nous prenons l'exemple d'une production moyenne de 15 préparations qui dure habituellement 45 minutes, nous passons à 1h15. Cela augmente donc de 67% le temps de production.

Une fois les poches fabriquées, il faut également du personnel qui apporte ces prélèvements au laboratoire de biochimie. Dans ce cas là, doit-il s'agir d'agents hospitaliers présents dans l'unité de production ou d'un magasinier faisant parti de la logistique?

Et pour terminer il faut également du personnel en biochimie disponible pour réceptionner et effectuer les dosages. Lors de notre étude, aucune interférence sur les automates n'a été retrouvée. Théoriquement les prélèvements peuvent donc être analysés en même temps que les prélèvements habituellement traités. Cependant, pour ne pas alourdir la charge de travail du laboratoire, les horaires d'analyses doivent être adaptés à la fois à la pharmacie et à la biochimie. Or la production de la nutrition parentérale s'effectue entre 12h et 14h, au moment où le laboratoire de biochimie est également en pleine activité.

Parallèlement au temps personnel que cela nécessite, nous avons également estimé le coût attribuable au contrôle physico-chimique. Il a été évalué à 9.97€ par poche (tableau 26). Ce dosage étant demandé par la pharmacie, théoriquement cette dépense devrait être attribuée à notre unité puis intégrée au prix des poches. Or, la pharmacie ne facture pas la fabrication des poches aux services de soins, il semblerait donc logique que cette dépense supplémentaire soit imputée aux services, nécessitant ainsi un accord préalable des chefs de service.

Tableau 26 : Coût des contrôles physico-chimiques.

	Glucose	Ca ²⁺	Mg ²⁺	Na ⁺ , K ⁺ , Cl ⁻ (les 3 dosages à la fois)	Total
Dosage	1.35€	1.89€	1.89€	4.05€	9.18€
Consommables	0.06€	0.07€	0.62€	0.04€	0.79€
Total	1.41€	1.96€	2.51€	4.09€	9.97€

4.4.3 Dosages des mélanges ternaires

D'après l'enquête sur la préparation et le contrôle des mélanges nutritifs parentéraux dans les PUI des centres hospitaliers universitaires ⁽⁵⁴⁾, les trois quarts des mélanges nutritifs parentéraux pédiatriques produits sont des mélanges binaires. Par conséquent, la plupart des études retrouvées sur les dosages physico-chimiques des préparations de nutrition parentérale portent sur des mélanges binaires ⁽⁵⁶⁾. Or notre unité fabrique pour 90% des mélanges ternaires. Nous souhaitons donc savoir si ces dosages étaient possibles sur ce type de mélange. Au préalable, nous avons donc évalué les performances de l'automate du laboratoire de biochimie pour le dosage des poches ternaires.

Nos résultats montrent que l'automate du laboratoire de biochimie est adapté au contrôle physico-chimique. En effet, nous avons pu remarquer que la répétabilité était excellente, la reproductibilité un peu moins bonne mais restait acceptable. Cet écart est probablement dû au fait que l'automate de fabrication soit calibré tous les jours avec une éprouvette graduée définie comme du matériel non précis.

Concernant l'exactitude, les performances sont un peu inférieures. C'est vraisemblablement lié au fait que l'expression globale du biais est attribuable à la fois à l'automate de fabrication et à l'automate de contrôle.

Notre étude préalable a donc montré que la présence de lipides ne gêne en rien le contrôle physico-chimique des mélanges nutritifs parentéraux.

4.4.4 Mise en place d'un protocole de prélèvement

Après avoir montré qu'il était possible d'effectuer un contrôle physico-chimique des poches ternaires, nous devons évaluer la possibilité de le réaliser en routine. Suite aux mauvais résultats obtenus lors des premiers jours de dosage, nous nous sommes aperçus que la qualité du prélèvement jouait un rôle essentiel.

En effet, selon le manipulateur et le site de prélèvement, nous avons pu constater que les résultats différaient nettement.

Lors de notre étude sur la méthode de prélèvement, nous souhaitons évaluer à partir de quel nombre de prélèvement, l'échantillon devenait représentatif de la poche. Pour ce faire, nous n'avons pas standardisé la méthode d'homogénéisation. Or, lors des premiers jours de dosage en routine, le manipulateur était différent de celui de l'étude sur la méthode de prélèvement. Devant les mauvais résultats obtenus, nous nous sommes aperçus qu'une bonne homogénéisation était une étape indispensable à la qualité du prélèvement.

De même, selon le site de prélèvement utilisé (tubulure de l'automate, tubulure de la poche, site d'injection de la poche), nous avons pu constater que les résultats pouvaient également différer.

C'est pour cela que nous avons souhaité mettre en place un protocole de prélèvement. Pour ne pas déstabiliser l'émulsion, l'homogénéisation doit se faire doucement ⁽⁵⁷⁾. Après utilisation d'un indicateur coloré pour visualiser la qualité d'homogénéisation de la poche, la méthode retenue est d'effectuer 10 retournements "doux" puis de réaliser le prélèvement au niveau du site d'injection à l'aide d'une seringue et d'une aiguille rincée préalablement 2 fois avec le contenu de la poche avant de prélever l'échantillon final de 4 ml.

Cependant, cette méthode n'a pu être utilisée qu'avec 1 opérateur, pour une validation complète de la méthode, il faudra donc vérifier que les résultats soient identiques pour les autres manipulateurs.

4.4.5 Détermination des intervalles de biais

Une fois la méthode de prélèvement validée, nous devons fixer des intervalles de biais acceptables pour les contrôles physico-chimiques. D'après les données bibliographiques ⁽⁵¹⁾, c'est à l'utilisateur de fixer ces intervalles en fonction de la validation de la méthode de dosage. Après interrogation d'autres établissements, la plupart ont retenu un biais entre +/- 10% et 15%. Parfois dans certaines études ⁽⁵⁶⁾ et selon les concentrations en élément, les biais peuvent même atteindre jusqu'à +/- 30%.

Lors de nos résultats, les intervalles des biais du calcium, potassium et glucose dépassent que très rarement les +/- 10%. Cette marge peut donc être retenue pour le dosage de ces 3 éléments.

Pour les 3 autres éléments, cela semble plus compliqué. En effet il n'est pas rare d'obtenir un dépassement des +/- 10%. En fonction des concentrations, des biais allant jusqu'à -20.3% pour les chlorures, 27.3% pour le sodium et 91.3% pour le magnésium ont été retrouvés. Cela peut s'expliquer par la présence de chlorures dans 2 produits et de sodium dans 4 produits différents utilisés pour la fabrication des mélanges nutritifs parentéraux. Dans les produits commercialisés, la quantité de l'élément présent peut varier en fonction des lots, cela atteint généralement +/- 5%. En cumulant les biais de chaque produit, de l'automate de fabrication et de l'automate de dosage, il semblerait logique que le biais final retrouvé lors du dosage soit plus élevé.

En ce qui concerne le magnésium, l'écart souvent élevé entre la concentration mesurée et la valeur cible est probablement dû aux performances moindres de l'automate de fabrication en raison de très faibles volumes de matière première utilisés. Ainsi pour les faibles concentrations, l'écart des doses réellement reçues par le patient demeure faible et sans incidence clinique. Par conséquent, il n'est peut être pas judicieux d'effectuer ce dosage en routine.

Nos résultats montrent que le contrôle physico-chimique peut s'effectuer en routine. Hormis le magnésium, le dosage des éléments peut être validé avec une marge acceptable. Dans un premier temps, à partir des résultats obtenus lors de l'analyse des biais en fonction des concentrations en éléments, nous pourrions proposer une validation du contrôle physico-chimique à partir l'arbre décisionnel figurant sur la figure 28. Cependant, une fois le contrôle mis en place, afin d'affiner les critères d'acceptation, nous pourrions faire un relevé des biais en fonction des concentrations. Cela permettrait d'ajuster au mieux les marges d'acceptation.

Ecart entre la concentration théorique (retrouvée sur l'étiquette de biochimie (cf figure 7)) et la concentration mesurée par le laboratoire de biochimie
 En cas d'un seul élément non validé, toute la préparation est non validée

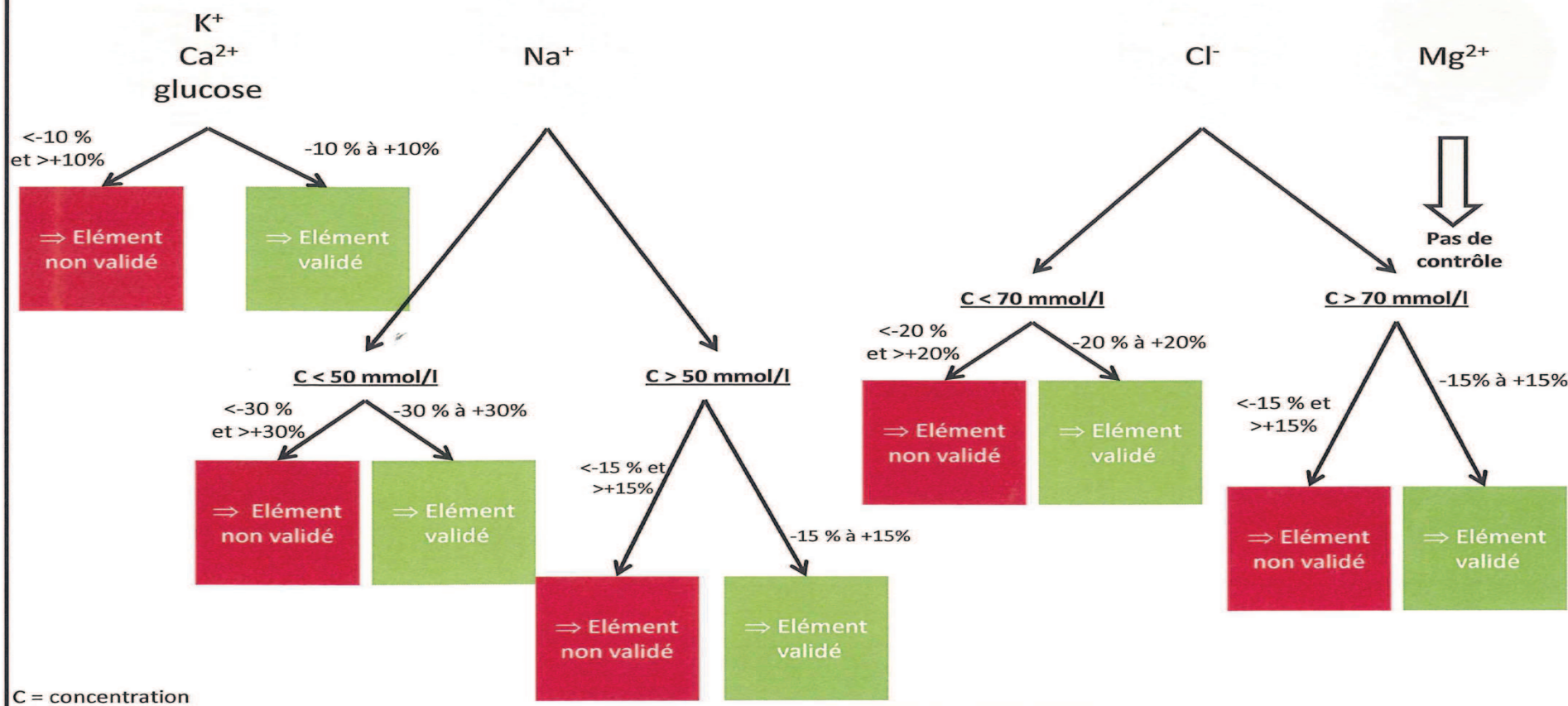


Figure 28 : Arbre décisionnel de validation du contrôle physico-chimique.

4.4.6 Organisation

La mise en place de ces contrôles sous-entend une augmentation du temps de mise à disposition des préparations. A l'heure actuelle, les prescripteurs ont jusqu'à 12h pour nous faire parvenir la prescription adaptée au bilan du jour. Ensuite, notre production peut commencer pour se terminer le plus souvent avant 14h. La délivrance s'effectue en début d'après-midi pour que l'administration puisse débuter entre 15h et 16h30. Avec le contrôle physico-chimique, nous ne pourrions plus tenir ces délais. Dès lors, il faut envisager une réorganisation du circuit avec une anticipation des prescriptions, cela veut dire qu'elles ne seraient plus adaptées au bilan biologique du jour. Néanmoins, en cas de non validation du contrôle, nous aurions la préparation à disposition et le temps nécessaire pour effectuer un nouveau prélèvement afin de confirmer ou infirmer les premiers résultats. Cela permettrait d'éviter la libération de préparation non conforme et laisserait du temps aux préparateurs pour recommencer la préparation.

Cependant, d'autres alternatives peuvent être envisagées. Nous pourrions effectuer un contrôle non libérateur de la préparation, le contrôle se ferait *a posteriori* de la délivrance. Dans ce cas là, en cas de non validation du contrôle (dépassement des biais tolérés), nous en informerions le prescripteur pour qu'il puisse adapter sa prescription le jour suivant.

Nous pourrions également envisager de nous munir d'un automate de contrôle. Sur le marché, il existe des modules de COBAS® plus petits et moins chers que celui utilisé en biochimie, ainsi que l'Olympus AU400® déjà testé sur des mélanges binaires par la pharmacie de l'hôpital Cochin-Saint Vincent de Paul ⁽⁵⁶⁾. En faisant l'acquisition d'un tel équipement, nous pourrions faire le contrôle de teneur dans nos locaux et donc effectuer le contrôle physico-chimique en temps réel.

4.4.7 Perspectives

Dans un second temps, afin d'aller encore plus loin dans notre démarche qualité, nous pourrions envisager de compléter ce contrôle physico-chimique en faisant (ou faisant faire) une étude granulométrique de nos mélanges ternaires, étude recommandée du fait de la mauvaise stabilité des émulsions ⁽⁵⁵⁾. Le risque le plus fréquemment rencontré lors de la fabrication des mélanges nutritifs parentéraux est la formation de précipités phosphocalciques. En présence d'une émulsion lipidique, la détection des particules de phosphate dicalcique devient très difficile, même après un déphasage provoqué de l'émulsion. Pour plus de sécurité, il est donc recommandé d'utiliser des filtres de porosité de 1.2 µm afin de retenir les précipités qui n'ont pu être détectés à l'œil nu. Cependant il n'est pas rare qu'ils puissent se reformer en aval. C'est pour cela qu'il faut effectuer une analyse préliminaire du risque de précipitation phosphocalcique. Nous pourrions donc également

développer cette analyse dans notre outil informatisé d'aide à l'analyse pharmaceutique en intégrant à la feuille de contrôle des concentrations maximales en calcium et phosphore à ne pas dépasser. En cas de dépassement, nous pourrions mettre au point une alerte qui permettrait d'informer le pharmacien du risque élevé de formation de précipités phosphocalciques.

D'autre part, le contrôle de l'osmolalité fait également parti des recommandations ⁽⁵⁵⁾. La mesure de l'osmolalité est une méthode globale de contrôle et utile pour détecter des inversions de flacon lors de la fabrication. Le calcul de valeurs théoriques est délicat et il est parfois nécessaire de mettre en place des abaques permettant le calcul d'une osmolalité mesurée à partir d'une osmolalité théorique ⁽⁵⁸⁾. Cependant, le calcul de l'osmolalité se faisant à partir des concentrations en électrolytes et en glucose, il ne semble pas nécessaire de mettre en place ce type de contrôle.

CONCLUSION

La grande variabilité des besoins des enfants dont l'état clinique et biologique nécessite une assistance nutritionnelle parentérale impose une fabrication "à la carte" des préparations de nutrition parentérale.

Pour garantir la qualité de ces préparations, le pharmacien joue un rôle essentiel dans la sécurisation de ce processus. Lors de l'analyse du circuit des préparations de nutrition parentérale pédiatrique "à la carte" du CHU de Rouen, nous avons pu constater que deux points pouvaient être améliorés.

Le premier point concerne l'analyse pharmaceutique. Une détection des incompatibilités physico-chimiques, des erreurs de posologie ou de non faisabilité de la prescription est essentielle au bon déroulement du reste du processus (de la préparation à l'administration). La mise en place d'un outil d'aide informatisé à l'analyse pharmaceutique nous a permis d'affiner l'analyse posologique et par conséquent de diminuer de 82% le nombre de dépassements des doses maximales recommandées et ainsi les risques liés au surdosage.

Le second point concerne le contrôle physico-chimique. Devant les hauts risques d'erreurs liés à la complexité des mélanges, nous souhaitons mettre en place un contrôle en teneur pour la libération de nos préparations. Ne possédant pas les moyens pour effectuer ces dosages, nous souhaitons les sous-traiter au laboratoire de biochimie de notre établissement. Ce travail a montré qu'il était possible de réaliser ce contrôle en routine sur nos mélanges ternaires, les lipides n'interférant pas dans les dosages. Nous avons également pu constater que pour validation du contrôle, les marges d'erreurs doivent être adaptées à la fois aux concentrations et à l'élément dosé.

L'intégration de ces deux travaux au sein de notre unité permettrait de sécuriser d'avantage le processus de préparation des mélanges de nutrition parentérale pédiatrique "à la carte", réduisant ainsi considérablement les risques d'erreurs.

INDEX DES FIGURES

Figure 1 :	Changement de la composition corporelle en fonction de l'âge.	23
Figure 2 :	Locaux de l'unité de nutrition parentérale du CHU de Rouen.	54
Figure 3 :	Diagramme d'Ishikawa : arbre des causes et des conséquences appliqué au processus de fabrication des nutriments parentéraux pédiatriques.	56
Figure 4 :	Fiche de prescription du service de néonatalogie/réanimation pédiatrique.	57
Figure 5 :	Fiche de prescription du service C2est.	58
Figure 6 :	Fiche pharmacie de la prescription du service C2est.	59
Figure 7 :	Fiche de fabrication et étiquettes des poches de nutrition parentérale pédiatrique.	60
Figure 8 :	Automate de fabrication des poches de nutrition parentérale pédiatrique BAXA.	63
Figure 9 :	Manipulation de l'automate de fabrication BAXA.	63
Figure 10 :	Poche de nutrition parentérale pédiatrique.	65
Figure 11 :	feuille de contrôle de nutrition parentérale pédiatrique « à la carte ».	70
Figure 12 :	Nombre de nutriments par prescription avec dépassement de dose maximale avant la mise en place de l'outil informatisé d'aide à l'analyse pharmaceutique.	72
Figure 13 :	Nutriments concernés par les dépassements de dose maximale dans le service de réanimation pédiatrique/néonatalogie avant la mise en place de l'outil informatisé d'aide à l'analyse pharmaceutique.	73
Figure 14 :	Nutriments concernés par les dépassements de dose maximale dans le service de réanimation chirurgicale (C2est) avant la mise en place de l'outil informatisé d'aide à l'analyse pharmaceutique.	74
Figure 15 :	Nombre de nutriments par prescription avec dépassement de dose maximale après la mise en place de l'outil informatisé d'aide à l'analyse pharmaceutique.	75
Figure 16 :	Nutriments concernés par les dépassements de dose maximale dans le service après la mise en place de l'outil informatisé d'aide à l'analyse pharmaceutique.	75
Figure 17 :	Site de prélèvement des poches de nutrition parentérale pédiatrique.	83
Figure 18 :	Moyennes et intervalles des biais en fonction des poches et des éléments.	88
Figure 19 :	Concentrations en électrolytes et glucose en fonction du prélèvement.	89
Figure 20 :	Pourcentage de poches dont les éléments dosés ont un biais supérieur à 10% au 1 ^{er} jour de dosage.	90
Figure 21 :	Comparaison du nombre d'éléments avec biais supérieur à 10% entre le dosage du prélèvement et de la poche entière.	90
Figure 22 :	Pourcentage de poches dont les éléments dosés ont un biais supérieur à 10% au 3 ^{ème} jour de dosage.	91
Figure 23 :	Site de prélèvement pour les deux derniers jours de production.	91

Figure 24 :	Pourcentage de poches dont les éléments dosés ont un biais supérieur à 10% au 4 ^{ème} et 5 ^{ème} jour de production.	92
Figure 25 :	Site de prélèvement suite à la protocolisation de la méthode de prélèvement.	93
Figure 26 :	Pourcentage de poches dont les éléments dosés ont un biais supérieur à 10% après refabrication.	93
Figure 27 :	Moyenne et intervalle des biais en fonction des concentrations en éléments.	95
Figure 28 :	Arbre décisionnel de validation du contrôle physico-chimique.	101

INDEX DES TABLEAUX

Tableau 1 :	Composition moyenne en principaux nutriments du lait maternel.	25
Tableau 2 :	Indications à la NP en pédiatrie.	25
Tableau 3 :	Résumé des utilisations de NE et de la NP en pédiatrie.	26
Tableau 4 :	Apports liquidiens nécessaires durant la première semaine de vie.	27
Tableau 5 :	Equations pour calculer le métabolisme de base (MB) et la dépense énergétique de repos (DER) en kcal/j chez les enfants de 0 à 3 ans et de 3 à 10 ans.	29
Tableau 6 :	Apports énergétiques conseillés en nutrition parentérale en fonction de l'âge et de la phase de stabilité.	29
Tableau 7 :	Classement des acides aminés.	30
Tableau 8 :	Apports en acides aminés recommandés en NP.	31
Tableau 9 :	Apports recommandés en glucose en NP.	33
Tableau 10 :	Besoins estimés en oligo-éléments chez le nourrisson.	35
Tableau 11 :	Apports en vitamines recommandés chez l'enfant.	35
Tableau 12 :	Résumé des posologies des divers composants de NP pédiatriques.	36
Tableau 13 :	Mélanges ternaires pédiatriques industriels disponibles sur le marché.	38
Tableau 14 :	Gamme Pediaven® développée par l'AP-HP et Frésenius.	39
Tableau 15 :	Nombre maximal de particules/m ³ dans chaque zone.	46
Tableau 16 :	Critères des ZAC pour la préparation des mélanges de nutrition parentérale	48
Tableau 17 :	Limites recommandées de contamination microbiologique.	49
Tableau 18 :	Contrôles d'air et de surface effectués dans l'unité de nutrition parentérale pédiatrique.	66
Tableau 19 :	Doses maximales des nutriments de nutrition parentérale pédiatrique « à la carte ».	69
Tableau 20 :	Composition des poches de NP pédiatrique pour la validation des dosages.	82
Tableau 21 :	Composition en éléments des différents produits utilisés en NP pédiatrique.	82
Tableau 22 :	Domaines de concentrations des poches pour la validation des dosages .	83
Tableau 23 :	Analyse de la reproductibilité et de la répétabilité.	85
Tableau 24 :	Analyse de l'exactitude.	86
Tableau 25 :	Biais des éléments avant et après la mise en place du protocole de prélèvement.	94
Tableau 26 :	Coût des contrôles physico-chimiques.	97

BIBLIOGRAPHIE

1. Koletzko B et al. 1. 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:S1-87
2. Koo WWK et al. Parenteral Nutrition in Neonates, in *Clinical Nutrition : Parenteral Nutrition*. 3^e Ed, Philadelphia: W.B. Saunders, 2001; 463-475
3. Anderson DM et al. Nutritional implications of Premature Birth, birth Weight, and Gestational Age Classification, in *Nutritional care for High-Risk Newborns*. 3e Ed, Chicago: Precept Press, 2000; 3-10
4. Katrine KF et al. Anthropometric Assessment, in *Nutritional Care for High-Risk Newborns* Chicago, 2000; 11-22
5. Bouchaud Bertholet L. Pharmacie des hôpitaux universitaires de Genève Diplôme d'études Supérieures Spécialisées en Pharmacie Hospitalière 2005-2007
6. Tucker J et al. Epidemiology of preterm birth. *Bmj* 2004; 329:675-8
7. Wen SW et al. Epidemiology of preterm birth and neonatal outcome. *Semin Fetal Neonatal Med* 2004; 9:429-35
8. Puntis JW et al. Nutritional support in the premature newborn. *Postgrad Med J* 2006; 82:192-8
9. McGuire W et al. Feeding the preterm infant. *Bmj* 2004; 329:1227-30
10. Neu J et al. Gastrointestinal development and meeting the nutritional needs of premature infants. *Am J Clin Nutr* 2007; 85:629S-634S
11. Sapsford AL et al. Human Milk and Enteral Nutrition products, in *Nutritional Care for High-Risk newborns*. 3e Ed, Chicago: Press, Precept, 2000; 265-302
12. Schanler RJ et al. Feeding strategies for premature infants: beneficial outcomes of feeding fortified human milk versus preterm formula. *Pediatrics* 1999; 103:1150-7
13. Schanler RJ et al. Randomized trial of donor human milk versus preterm formula as substitutes for mothers' own milk in the feeding of extremely premature infants. *Pediatrics* 2005; 116:400-6
14. Vohr BR et al. Beneficial effects of breast milk in the neonatal intensive care unit on the developmental outcome of extremely low birth weight infants at 18 months of age. *Pediatrics* 2006; 118: Abstract
15. Quigley MA et al. Formula milk versus donor breast milk for feeding preterm or low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2007:CD002971

16. Price PT et al. Parenteral nutrition : administration and monitoring, in Nutritional Care for High Risk Newborns. 3e Ed, Chicago: Press, Precept, 2000
17. Falcon RA et al. Pediatric Parenteral Nutrition, in Clinical Nutrition : Parenteral Nutrition. 3e Ed, Philadelphia: W.B. Saunders, 2001; 476-496
18. Marinier E et al. Nutrition parentérale du nourrisson : 4-002-J-50
19. Koletzko B. et al. Early nutrition and its later consequences : new opportunities. Perinatal Programming of Adult Health-EC Supported Research Series : Advances in Experimental Medicine and Biology, (Vol 569). New York : Springer; 2005 (237p)
20. Heird WC et al. Intravenous alimentation in pediatric patients. J Pediatr 1972;80:351-72
21. WHO. World Health Organization. Energy and protein requirements, Report of a joint FAO/WHO/UNU expert consultation. Geneva : World Health Organization; 1985
22. Schofield WN. Predicting basal metabolic rate, new standards and review of previous work. Hum Nutr Clin Nutr 1985;39:5-41
23. Guidelines on paediatric Parenteral nutrition of the European society of paediatric gastroenterology, hepatology and nutrition (ESPGHAN) and the European society of clinical nutrition and metabolism (ESPEN), supported by the European society of paediatric research (ESPR). J Pediatr Gastroenterol Nutr 2005;41 (suppl2):S5-S11
24. Chambrier C et al. Emulsions lipidiques : indications des différentes émulsions lipidiques. Nutr Clin Metab. 2006; 20 : 73-78
25. Driscoll DF et al., Hepatic indicators of oxidative stress and tissue damage accompanied by systemic inflammation in rats following a 24-hour infusion of an unstable lipid emulsion admixture. JPEN J Parenter Enteral Nutr. 2009;33: 327-35.
26. Jalabert A et al. Evaluation des phénomènes de peroxydation lipidique dans les solutés de nutrition parentérale administrés aux enfant prématurés. Nutr Clin Metab. 2006; 20 : 61-67
27. Krohn K et al. Parenteral lipid emulsion in paediatrics. Curr Opin Clin Nutr Metab Care 2006; 9 : 319-23
28. Gobel Y et al. Parenteral fat emulsions based on olive and soybean oils : a randomized clinical trial in preterms infants. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2003; 37 : 161-7
29. Lehner F et al. Metabolic effects of intravenous LCT or MCT/LCT lipid emulsions in preterm infants. J Lipid Res 2006; 47 : 404-11
30. Polonovski C et al Nutrition et renutrition en pratique pédiatrique-Ed.Expansion Scientifique Française
31. Groh-Wargo S et al. Cox Nutritional Care for High-Risk Newborns. Revised 3e ed, Chicago : Precept Press, 2000
32. Rombeau JL et al. Parenteral Nutrition : Parenteral Nutrition. 3e ed, Philadelphia : W.B. Saunders, 2001

33. Chapiro B et al Adéquation des apports en macronutriments en nutrition parentérale de l'adulte : comparaison entre les poches souples industrielles et les flacons séparés. J Pharm Clin 2001;20:7-11
34. Résumé des caractéristiques de produit Oliclinomel®
35. Résumé des caractéristiques de produit Kabiven®
36. Résumé des caractéristiques de produit Nutriflex®
37. Colomb V et al. Cours "nutrition parentérale".
<http://www.educ.necker.fr/cours/pole2nutrition/alimparenteral.pdf>
38. Résumé des caractéristiques de produit Numetah®
39. Résumé des caractéristiques de produit NP100®
40. Résumé des caractéristiques de produit NP2®
41. Rey JB thèse : standardisation des mélanges pour nutrition parentérale pédiatrique : stabilité physico-chimique et impact médico-économique, université de Reims 2008-2009
42. Résumé des caractéristiques de produit. Pediaven®
43. Décret n° 2000/1316 du 26 décembre 2000 relatif aux pharmacies à usage intérieur et modifiant le code de la santé publique (deuxième partie : Décrets en conseil d'Etat). Journal officiel de la République Française du 30 décembre 2000 : 20954-63
44. Bonnes pratiques de préparation, bulletin officiel du ministère de la santé n°2007/7 bis ; 2008
45. Article R.5203 du Code de la Santé Publique
46. Article R.5015-60 du Code de la Santé Publique
47. Article 6 de l'Arrêté du 31 mars 1999 relatif à la prescription, à la dispensation et à l'administration des substances vénéneuses dans les établissements de santé, les syndicats inter-hospitaliers et les établissements médicaux sociaux disposant d'une pharmacie à usage intérieur mentionnés à l'article L.595-1 du Code de la Santé Publique
48. Article R.5015-48 du Code de la Santé Publique relatif à l'acte de dispensation (livre 5, titre 2 du Code de la Santé Publique)
49. NF S-90-351 : Les établissements de santé : salle propre et environnement
50. Bonnes pratiques de préparation, Affsaps, novembre 2007
51. Combeau D et al. : Automates et fabrication de poches de nutrition parentérale pédiatrique : analyse des systèmes actuels. Journal de Pharmacie Clinique, vol 18, n°2, juin 1999
52. Heide PE : Mashinelle Herstellung von Mischinfusionen : Erfahrungen mit deb Geräten Automix 3 + 3 Compounder, Medimix 2001 und Vacumat SB. Krankenhauspharmazie 1992 ; 12 : 596-600
53. Bonnabry P. Application de l'AMDEC en nutrition parentérale pédiatrique-Certificat qualité de soins ; Genève, 2 juin 2004

54. Rucart PA et al. : Enquête sur la préparation et le contrôle des mélanges nutritifs parentéraux dans les pharmacies à usage intérieur des centres hospitaliers universitaires. *Nutr Clin Metab*, vol 22, issue 1, mars 2008 ; 27-32
55. Corriol O et al. : Recommandations pour la préparation des mélanges de nutrition parentérale. *Nutr Clin Metab*, 19 (2005), pp. 30-55
56. Magne S : Préparation centralisée des poches de nutrition parentérale : intérêt de l'utilisation d'un automate de laboratoire pour le contrôle physico-chimique ; le pharmacien hospitalier, vol 45, n°3, septembre 2010
57. Linossier R et al : Préparation de mélanges ternaires pour nutrition parentérale : agitées, mais pas secouées, *Nutr Clin Metabo*, vol 22, supplément 1, novembre 2008 ; 115-116
58. Lestreit JM et al : Programme d'assurance qualité en nutrition parentérale pédiatrique, *J Pharm Clin*, 16 (1997); 197-198

ANNEXES

Annexe 1 : Lettre à l'AFSSAPS de l'AP-HP proposant des mesures correctives sur l'étiquetage du chlorure de magnésium.



**ASSISTANCE
PUBLIQUE HÔPITAUX
DE PARIS**

**AGENCE GÉNÉRALE
DES ÉQUIPEMENTS ET PRODUITS DE SANTÉ**



7, rue du Fer à Moulin - B.P. 09
75221 PARIS Cedex 05
Standard : 01 46 69 13 13

13, rue Lavoisier
92023 NANTERRE Cedex
Standard : 01 46 69 13 13

**AFSSAPS
Madame Angélique ARNOUX
Cellules Erreurs Médicamenteuses
Service de l'évaluation et de la Surveillance du Risque
et de l'information sur le Médicament
143/147, bd Anatole France
93285 Saint-Denis cedex**

**ETABLISSEMENT PHARMACEUTIQUE
DE L'AP-HP**

Information médico-pharmaceutique
☎ : 01 46 69 90 63 Fax : 01 46 69 15 29

**DEPARTEMENT
AFFAIRES RÉGLEMENTAIRES,
PHARMACEUTIQUES ET MÉDICALES**

CHEF DE SERVICE
Pr. François GUYON
☎ : 01 46 69 14 01

PRATICIENS HOSPITALIERS
Marie-Pierre BERLEUR
☎ : 01 46 69 14 26 Fax : 01 46 69 14 20

Marie-Caroline HUSSON
☎ : 01 46 69 14 52 Fax : 01 46 69 14 53

Philippe MOUGENOT
☎ : 01 46 69 13 40 Fax : 01 46 69 15 29

**MÉDECIN
CHARGE DE PHARMACOVIGILANCE**
Yvette BRASSEUR
☎ : 01 46 69 90 78 Fax : 01 46 69 15 29

**PHARMACIEN ASSISTANT
SPECIALISTE**
Alice RICHARD
☎ : 01 46 69 13 31

INTERNE EN PHARMACIE
Delphine PALLLOT
☎ : 01 46 69 92 35
✉ : interne.af-reg@eps.aphp.fr

**INGÉNIEUR HOSPITALIER
PRINCIPAL**
Jean-Jacques HOURI
☎ : 01 46 69 92 27

**TECHNICIEN SUPÉRIEUR
HOSPITALIER**
Laila ADOUNI
☎ : 01 46 69 14 38

CADRE
Jean-Pierre FREMOND
☎ : 01 46 69 94 58

SECRETARIAT
Karima BOURASSI
☎ : 01 46 69 92 25
☎ : 01 46 69 13 84
✉ : secretariat.af-reg@eps.aphp.fr

ARCHIVISTE
Odile MABUT
☎ : 01 46 69 92 41
Depuis l'étranger : 33 1 46 69
Email : prenom.nom@eps.aphp.fr

Paris, le 25 mai 2011

Réf : PhM-MPB-FG11-091

Objet : mentions de l'étiquetage de la préparation hospitalière
CHLORURE DE MAGNESIUM AP-HP 10 % (m/V)
solution à diluer pour perfusion réservée à la nutrition parentérale - Flacon 250 mL

Madame,

Nous avons été alertés d'un risque d'erreur d'interprétation de l'étiquetage de notre préparation hospitalière de chlorure de magnésium, présentée en flacon de verre de 250 mL et exclusivement réservée à la préparation de poches de nutrition parentérale par les pharmacies des hôpitaux.

En effet, l'étiquetage de cette préparation indique 10 % (m/V) en faisant référence à une masse de chlorure de magnésium anhydre $MgCl_2$ (25,5 mg/mL de Mg), alors que des spécialités de CHLORURE DE MAGNESIUM 10 % présentées en ampoules (Renaudin, Aguettant, Lavoisier..) font référence à une masse de chlorure de magnésium hexahydraté $MgCl_2 \cdot 6H_2O$ (12 mg/mL de Mg).

A notre avis, l'utilisation de l'expression 10 % pour les spécialités en ampoules de 10 mL est ambiguë dans la mesure où cela correspond à l'expression en m/V du sel hexahydraté, la masse des molécules d'eau étant comprise dans les 10 grammes pour 100 mL. Le calcul des apports, à partir de la seule dénomination CHLORURE DE MAGNESIUM 10 % induirait une erreur par l'absence de prise en compte de la masse des molécules d'eau entrant dans cette expression.

Nous proposons les mesures correctives suivantes :

- 1) Compte tenu du délai nécessaire pour modifier les spécialités pharmaceutiques, nous proposons de supprimer l'expression **10 % (m/V)** des mentions de l'étiquetage de notre préparation hospitalière qui sera dénommée : **CHLORURE DE MAGNESIUM AP-HP - solution à diluer pour perfusion réservée à la nutrition parentérale - Flacon 250 mL.**

- 2) Néanmoins, concernant les spécialités en ampoules, nous pensons que l'expression 10 % exprimée pour un sel de chlorure de magnésium hexahydraté est une source d'erreur pour le calcul des apports en magnésium et en chlorure par un professionnel ne disposant que de l'étiquetage. Il serait souhaitable d'harmoniser les mentions de l'étiquetage des spécialités pour éviter tout risque d'erreur d'interprétation, une grande hétérogénéité étant en outre constatée dans les RCP exprimant la composition qualitative et quantitative.

Nous précisons qu'il n'est pas souhaitable de modifier la composition quantitative de notre préparation hospitalière en flacons de 250 mL, les automates de nutrition des PUI utilisateurs étant paramétrés pour notre référence $MgCl_2$ 10 % anhydre qui permet un apport élevé de magnésium dans un petit volume, nécessaire pour les patients en restriction hydrique.

Soucieux de mettre à disposition des produits de santé assurant la sécurité sanitaire des patients traités, nous sommes dans l'attente de vos conseils afin d'améliorer l'étiquetage actuel et nous restons à votre disposition pour tout échange à ce sujet. Nous vous prions de croire, Madame, à l'assurance de nos salutations distinguées.



Marie-Pierre BERLEUR



Philippe MOUGENOT

Copie : Annie LORENCE, Vima COHEN-TOLEDANO, Cellule Préparations Hospitalières, DEMEB, Afssaps
Antoine SAWAYA, DEMEB, Afssaps
Aude COQUARD, Bernard DIEU, Pharmaciens, PUI - CHU de Rouen

PJ : Etiquetage en vigueur de la préparation hospitalière :
CHLORURE DE MAGNESIUM AP-HP 10 % (m/V)
solution à diluer pour perfusion réservée à la nutrition parentérale – Flacon 250 mL

Annexe 2 : Résultats de répétabilité.

solution 1

	CA	CL	GLU	K	NA	MG
1	0,46	14	59,84	2,61	16	1,81
2	0,46	14	59,98	2,61	16	1,81
3	0,46	14	60,25	2,59	16	1,82
4	0,46	14	59,94	2,56	15	1,81
5	0,46	14	59,21	2,57	16	1,82

solution 2

	CA	CL	GLU	K	NA	MG
1	7,87	45	354,61	10,6	33	4,81
2	7,82	44	350,53	10,52	32	4,74
3	7,83	45	354,01	10,49	32	4,83
4	7,71	45	349,86	10,51	33	4,74
5	7,75	45	352,75	10,52	32	4,74

solution 3

	CA	CL	GLU	K	NA	MG
1	15,56	74	625,15	21,84	45	7,64
2	15,29	74	622,78	21,71	45	7,64
3	15,16	74	630,7	21,73	44	7,58
4	15,7	74	627,2	21,69	44	7,76
5	15,37	74	629,55	21,66	44	7,56

solution 4

	CA	CL	GLU	K	NA	MG
1	24,38	108	908,73	33,2	63	9,72
2	24,07	108	911,42	33,15	63	9,87
3	24,92	108	902,96	33,09	63	10,12
4	24,2	108	908,67	32,84	63	10,01
5	24,25	109	898,39	33,16	63	10,05

solution 5

	CA	CL	GLU	K	NA	MG
1	33,51	134	1195,2	41,48	77	13,12
2	33,11	134	1183,6	41,1	76	13,02
3	33,39	134	1192,5	41,22	77	13,07
4	32,8	134	1175,3	41,04	76	13,27
5	32,77	135	1192,1	41,37	77	13,06

solution 6

	CA	CL	GLU	K	NA	MG
1	42,83	171	1489,8	52,67	98	15,89
2	42,89	171	1473,5	52,6	97	15,94
3	43,19	171	1472,1	52,59	97	15,92
4	42,72	170	1470,8	52,7	97	15,69
5	42,81	170	1443,9	52,68	98	15,81

solution 7

	CA	CL	GLU	K	NA	MG
1	50,89	207	1750,8	61,66	119	18,41
2	51,63	207	1756,8	61,56	119	18,53
3	51,1	206	1759,8	61,49	119	18,65
4	50,9	206	1759,4	61,52	118	18,74
5	52,03	206	1747,8	61,56	118	18,53

Annexe 4 : Résultats du premier jour de dosage en routine.

	ca			cl			glucose			k			na			mg		
	théorique	observé	écart	théorique	observé	écart	théorique	observé	écart	théorique	observé	écart	théorique	observé	écart	théorique	observé	écart
prélèvement 1	0	0.17		34.1	29	14.9560117	1257.1	1346.6	7.11956089	21.5	18.71	12.9767442	21.3	22	-3.28638498	3.5	2.68	-23.4285714
prélèvement 2	8.6	7.95	7.55813953	44.8	37	17.4107143	605.5	752.48	24.2741536	15.5	13.72	11.483871	33.6	32	4.76190476	2	1.6	-20
prélèvement 3	0	0.08	100	105.5	93	11.8483412	1419.7	1519.6	7.03669789	11.1	9.85	11.2612613	98.6	95	3.65111562	0	0.59	
prélèvement 4	13.9	12.67	8.84892086	44	34	22.7272727	806.2	1057.3	31.1461176	21.4	17.32	19.0654206	35.5	36	-1.4084507	3.6	3.86	7.22222222
prélèvement 5	13.2	12.9	2.27272727	19.4	17	12.371134	846	948.83	12.1548463	9.2	8.25	10.326087	27	26	3.7037037	2.5	2.92	16.8
prélèvement 6	1.4	1.57	-12.1428571	23.2	19	18.1034483	777.9	1002.1	28.8211852	2	1.78	11	19.3	20	-3.62694301	5.4	3.68	-31.8518519
prélèvement 7	12.9	11.84	8.21705426	34.8	27	22.4137931	751.9	974.69	29.63027	19.8	16.55	16.4141414	26.5	27	-1.88679245	3.7	3.21	-13.2432432
prélèvement 8	13.4	12.14	9.40298507	34.4	27	21.5116279	782.4	1067.7	36.4647239	20.2	16.14	20.0990099	27.5	27	1.81818182	3.8	2.97	-21.8421053
prélèvement 9	13	12.12	6.76923077	38.9	31	20.3084833	645.9	858.71	32.9478247	14.1	12.01	14.822695	38.2	37	3.14136126	2.4	2.19	-8.75
prélèvement 10	10.4	10.18	2.11538462	33.2	28	15.6626506	645.7	737.25	14.178411	14	12.66	9.57142857	28.1	31	-10.3202847	4.4	3.82	-13.1818182
prélèvement 11	15.6	15.23	2.37179487	45.1	36	20.1773836	806.2	964.75	19.6663359	14	12.05	13.9285714	42.7	45	-5.38641686	4.4	3.85	-12.5
prélèvement 12	17.2	15.88	7.6744186	44.7	34	23.9373602	811.3	1064.4	31.1968446	21.2	17.57	17.1226415	44.9	46	-2.44988864	4.5	3.82	-15.1111111
prélèvement 13	16	15.09	5.6875	43	35	18.6046512	756.2	982.24	29.8915631	19.4	16.66	14.1237113	42.1	43	-2.13776722	4.3	4.1	-4.65116279

Annexe 5 : Résultats du deuxième jour de dosage en routine.

	ca			cl			glucose			k			na			mg		
	théorique	observé	écart	théorique	observé	écart	théorique	observé	écart	théorique	observé	écart	théorique	observé	écart	théorique	observé	écart
prélèvement 1	13.8	14.26	3.33333333	35.7	33	-7.56302521	730.7	767.25	5.00205283	10.3	9.87	-4.17475728	42.8	46	7.47663551	4.4	3.6	-18.1818182
prélèvement 2	12.1	12.53	3.55371901	41.1	37	-9.9756691	645.3	687.79	6.58453433	13.9	12.76	-8.20143885	35.5	40	12.6760563	4.3	3.95	-8.13953488
prélèvement 3	14.8	15.19	2.63513514	46.1	40	-13.2321041	976.6	1041.7	6.66598403	15	13.6	-9.33333333	44.3	48	8.35214447	5	4.56	-8.8
prélèvement 4	16.1	16.22	0.74534161	44.7	39	-12.7516779	742.8	816.77	9.95826602	16.1	14.75	-8.38509317	46.6	49	5.15021459	4.2	3.95	-5.95238095
prélèvement 5	9.7	9.72	0.20618557	25	23	-8	675.9	734.95	8.73649948	6.7	6.43	-4.02985075	30.2	31	2.64900662	2	1.61	-19.5
prélèvement 6	9.6	9.73	1.35416667	31	28	-9.67741935	638.9	704.65	10.2911254	13.2	11.89	-9.92424242	29.5	30	1.69491525	2.2	1.97	-10.4545455
prélèvement 7	8.4	8.44	0.47619048	44.2	39	-11.7647059	636.2	726.41	14.1795033	15.3	14.1	-7.84313725	33.2	34	2.40963855	1.9	1.71	-10
prélèvement 8	0	0		100.8	92	-8.73015873	1463.4	1548.8	5.83572502	10.8	9.63	-10.83333333	93.8	92	-1.91897655	0	0.34	
prélèvement 9	14.1	14.23	0.92198582	44.9	40	-10.9131403	798.7	865.31	8.33980218	16.5	15.14	-8.24242424	41.2	43	4.36893204	2.9	2.75	-5.17241379

Annexe 6 : Résultats du troisième jour de dosage en routine.

	ca			cl			glucose			k			na			mg		
	théorique	observé	écart	théorique	observé	écart	théorique	observé	écart	théorique	observé	écart	théorique	observé	écart	théorique	observé	écart
prélèvement 1	15.4	14.21	-7.72727273	45.6	35	-23.245614	718.7	979.39	36.2724363	14.3	11.94	-16.5034965	45.8	42	-8.29694323	2.9	2.35	-18.9655172
poche entière 1	15.4	15.89	3.18181818	45.6	40	-12.2807018	718.7	739.72	2.9247252	14.3	13.5	-5.59440559	45.8	48	4.80349345	2.9	2.59	-10.6896552
prélèvement 2	9.6	8.61	-10.3125	25.5	20	-21.5686275	766.5	1018.4	32.863666	7.8	6.2	-20.5128205	31.6	28	-11.3924051	2.7	1.95	-27.7777778
poche entière 2	9.6	9.97	3.85416667	25.5	24	-5.88235294	766.5	770.35	0.50228311	7.8	7.42	-4.87179487	31.6	33	4.43037975	2.7	2.67	-1.11111111
prélèvement 3	15.9	14.93	-6.10062893	52.5	43	-18.0952381	806.2	1000.1	24.0511039	21.4	17.65	-17.5233645	42.7	43	0.70257611	4.4	3.61	-17.9545455
poche entière 3	15.9	16.73	5.22012579	52.5	48	-8.57142857	806.2	811.81	0.69585711	21.4	20.15	-5.8411215	42.7	47	10.0702576	4.4	4.05	-7.95454545
prélèvement 4	0	0		105.9	92	-13.1255902	1409.5	1512.1	7.27917701	11.2	9.58	-14.4642857	98.6	94	-4.6653144	0	0.42	
prélèvement 5	8.4	7.24	-13.8095238	44.2	34	-23.0769231	636.2	955.29	50.1556114	15.3	12.53	-18.1045752	33.2	30	-9.63855422	1.9	1.42	-25.2631579

Annexe 8 : Résultats après changement de préparateur n°1.

	ca			cl			glucose			k			na			mg		
	théorique	observé	écart	théorique	observé	écart	théorique	observé	écart	théorique	observé	écart	théorique	observé	écart	théorique	observé	écart
prélèvement 1	18.4	20.14	9.45652174	49	41	-16.3265306	938.8	957.29	1.96953558	17.9	16.17	-9.66480447	49.3	53	7.50507099	4	3.84	-4
prélèvement 2	18.2	19.75	8.51648352	33.9	27	-20.3539823	786.6	797.79	1.42257818	13.2	11.85	-10.2272727	41.1	44	7.05596107	4.8	4.49	-6.45833333
prélèvement 3	13.1	13.85	5.72519084	36	29	-19.4444444	737.7	745.61	1.07225159	14.5	14.24	-1.79310345	34.2	36	5.26315789	2.4	2.48	3.33333333
prélèvement 4	15.8	17.15	8.5443038	31.2	26	-16.6666667	786.9	790.24	0.42445037	15.8	13.9	-12.0253165	39.3	43	9.41475827	3.9	3.7	-5.12820513
prélèvement 5	10.7	11.3	5.60747664	20.1	17	-15.4228856	619.4	632.2	2.06651598	11.3	10.25	-9.2920354	21.9	24	9.5890411	2.5	2.54	1.6
prélèvement 6	14.1	14.53	3.04964539	58.4	51	-12.6712329	659.9	661.4	0.22730717	9.8	9.6	-2.04081633	57.4	61	6.271777	5.4	4.88	-9.62962963
prélèvement 7	10.9	11.1	1.83486239	51.2	44	-14.0625	671	670.7	-0.04470939	25.3	22.74	-10.1185771	49.6	54	8.87096774	5.8	5.42	-6.55172414
prélèvement 8	15.3	16.52	7.97385621	39.4	33	-16.2436548	881.6	887.5	0.66923775	15.5	14.28	-7.87096774	42.9	47	9.55710956	3.5	3.46	-1.14285714
prélèvement 9	14.7	15.78	7.34693878	43.5	37	-14.9425287	677.1	657.97	-2.8252843	22.1	19.84	-10.2262443	38.8	42	8.24742268	3.6	3.64	1.11111111

Annexe 9 : Résultats après changement de préparateur n°2.

	ca			cl			glucose			k			na			mg		
	théorique	observé	écart	théorique	observé	écart	théorique	observé	écart	théorique	observé	écart	théorique	observé	écart	théorique	observé	écart
prélèvement 1	17.8	18.88	6.06741573	30.6	25	-18.3006536	774.2	785.35	1.44019633	12.9	12.18	-5.58139535	39.6	44	11.11111111	4.7	3.89	-17.2340426
prélèvement 2	18.8	21	11.7021277	49.5	42	-15.1515152	966.3	932.99	-3.44716962	16.3	14.99	-8.03680982	53.1	58	9.22787194	4.1	4	-2.43902439
prélèvement 3	12.1	12.74	5.2892562	60	52	-13.33333333	791.1	822.22	3.93376311	8.4	8.55	1.78571429	56.1	61	8.73440285	6.6	5.84	-11.5151515
prélèvement 4	20.2	22.29	10.3465347	33.4	28	-16.1676647	743.1	732.8	-1.38608532	11.2	10.27	-8.30357143	46.6	52	11.5879828	5.6	5.62	0.35714286
prélèvement 5	13	13.85	6.53846154	42.3	35	-17.2576832	779.5	806.69	3.48813342	15.3	14.22	-7.05882353	38.7	43	11.11111111	2.7	2.84	5.18518519
prélèvement 6	18.1	20.32	12.2651934	42.3	35	-17.2576832	883.8	898.18	1.62706495	15.1	13.8	-8.60927152	49.8	53	6.42570281	3.9	4.03	3.33333333
prélèvement 7	8	8.34	4.25	67.1	61	-9.09090909	627.6	627.59	-0.00159337	33	28.43	-13.8484848	48.7	54	10.8829569	5.8	5.28	-8.96551724
prélèvement 8	9.1	9.63	5.82417582	20.4	17	-16.6666667	680.1	693.93	2.03352448	12.6	11.61	-7.85714286	33	39	18.1818182	3	2.98	-0.66666667
prélèvement 9	10.7	10.83	1.21495327	49.3	42	-14.8073022	762.2	770.27	1.05877722	24.7	21.59	-12.5910931	44.8	50	11.6071429	3.9	3.98	2.05128205
prélèvement 10	10.4	10.77	3.55769231	22.8	20	-12.2807018	797	821.01	3.01254705	14.5	13.07	-9.86206897	16.2	18	11.11111111	1.2	1.41	17.5
prélèvement 11	0	0		97.9	94	-3.98365679	1512.7	1487.4	-1.67250611	10.5	9.58	-8.76190476	91.2	95	4.16666667	0	0.5	
prélèvement 12	0	0		97.9	94	-3.98365679	1512.7	1519.1	0.42308455	10.5	9.7	-7.61904762	91.2	97	6.35964912	0	0.26	
prélèvement 13	13	13.87	6.69230769	60	51	-15	1220.3	1244.5	1.98311891	21.1	18.96	-10.1421801	52.9	55	3.96975425	4.1	3.44	-16.097561
prélèvement 14	13	13.76	5.84615385	60	51	-15	1220.3	1238.2	1.46685241	21.1	19.06	-9.66824645	52.9	56	5.86011342	4.1	3.81	-7.07317073
prélèvement 15	0	0.19		29.4	24	-18.3673469	1333.6	1334.4	0.059988	19	17.18	-9.57894737	18.7	19	1.60427807	2.9	2.51	-13.4482759
prélèvement 16	13.2	14.07	6.59090909	31.5	26	-17.4603175	518.5	529.66	2.15236258	13.8	12.61	-8.62318841	35.7	38	6.44257703	3.1	3.25	4.83870968

Annexe 10 : Résultats après protocolisation du prélèvement.

	ca			cl			glucose			k			na			mg		
	théorique	observé	écart	théorique	observé	écart	théorique	observé	écart	théorique	observé	écart	théorique	observé	écart	théorique	observé	écart
prélèvement 1	7.6	7.33	-3.55263158	18.8	19	1.06382979	561.2	583.68	4.00570207	12.7	11.77	-7.32283465	12.5	16	28	0.8	1.31	63.75
prélèvement 2	11.2	11.38	1.60714286	28.6	27	-5.59440559	674.7	704.81	4.46272417	13.1	12.38	-5.49618321	26.9	32	18.9591078	2.2	2.17	-1.36363636
prélèvement 3	10.9	10.89	-0.09174312	51.2	44	-14.0625	671	676.17	0.7704918	25.3	23.22	-8.22134387	49.6	53	6.85483871	5.8	4.68	-19.3103448
prélèvement 4	8	8.21	2.625	67.1	58	-13.561848	627.6	649.79	3.53569152	33	30.2	-8.48484848	48.7	53	8.82956879	5.8	4.92	-15.1724138
prélèvement 5	19.5	20.6	5.64102564	43	37	-13.9534884	871.9	870.24	-0.19038881	16.5	15.51	-6	51.3	56	9.16179337	5.2	4.96	-4.61538462
prélèvement 6	22.1	23.27	5.29411765	52.8	48	-9.09090909	829.1	840.71	1.40031359	17.5	16.67	-4.74285714	56.9	62	8.96309315	6.4	6.93	8.28125
prélèvement 7	18.1	18.83	4.03314917	53.4	48	-10.1123596	803.9	825.5	2.68690136	16.9	15.71	-7.04142012	51	54	5.88235294	5.4	5.51	2.03703704
prélèvement 8	0	0.18		60.6	54	-10.8910891	653	664.69	1.79019908	16.7	15.8	-5.38922156	41.6	44	5.76923077	5.1	4.73	-7.25490196
prélèvement 9	4.8	5.11	6.45833333	59	54	-8.47457627	675.5	694.42	2.80088823	16.3	15.4	-5.52147239	39.3	45	14.5038168	6.8	5.76	-15.2941176
prélèvement 10	13	13.37	2.84615385	42.3	37	-12.5295508	779.5	808.48	3.7177678	15.3	13.83	-9.60784314	38.7	41	5.94315245	2.7	2.94	8.88888889
prélèvement 11	9.6	9.67	0.72916667	19.5	19	-2.56410256	672.6	694.43	3.24561404	12.9	11.58	-10.2325581	13.2	16	21.2121212	0.8	1.19	48.75
prélèvement 12	14	14.22	1.57142857	31.3	28	-10.543131	867.3	893.25	2.99204428	19.4	17.95	-7.4742268	25.3	29	14.6245059	2.3	2.44	6.08695652
prélèvement 13	15.8	16.36	3.5443038	31.2	28	-10.2564103	786.9	799.5	1.60121998	15.8	14.44	-8.60759494	39.3	43	9.41475827	3.9	3.77	-3.33333333
prélèvement 14	17.8	18.77	5.4494382	30.6	28	-8.49673203	774.2	778.99	0.61870318	12.9	12.13	-5.96899225	39.6	43	8.58585859	4.7	4.59	-2.34042553
prélèvement 15	12.2	12.44	1.96721311	25.1	23	-8.36653386	655.7	672.61	2.57892329	16.2	15.8	-2.4691358	16.5	21	27.2727273	1.6	1.67	4.375
prélèvement 16	18.2	18.97	4.23076923	33.9	30	-11.5044248	786.6	790.99	0.55809814	13.2	12.83	-2.8030303	41.1	45	9.48905109	4.8	4.31	-10.2083333
prélèvement 17	20.2	21.45	6.18811881	33.4	30	-10.1796407	743.1	745.37	0.30547706	11.2	10.66	-4.82142857	46.6	50	7.29613734	5.6	5.35	-4.46428571
prélèvement 18	14.7	15.66	6.53061224	43.5	39	-10.3448276	677.1	673.94	-0.4666962	22.1	20.59	-6.83257919	38.8	42	8.24742268	3.6	3.63	0.83333333
prélèvement 19	10.7	10.79	0.8411215	49.3	44	-10.7505071	762.2	781.25	2.499344	24.7	22.4	-9.31174089	44.8	49	9.375	3.9	3.74	-4.1025641
prélèvement 20	18.8	19.95	6.11702128	49.5	44	-11.1111111	966.3	1003.8	3.88078237	16.3	15.31	-6.07361963	53.1	56	5.4613936	4.1	4.18	1.95121951
prélèvement 21	18.1	19.4	7.18232044	42.3	37	-12.5295508	883.8	898.49	1.66214076	15.1	14.49	-4.0397351	49.8	53	6.42570281	3.9	4.08	4.61538462
prélèvement 22	9.1	9.24	1.53846154	20.4	19	-6.8627451	680.1	706.52	3.88472283	12.6	11.5	-8.73015873	33	37	12.1212121	3	3.17	5.66666667
prélèvement 23	10.4	10.48	0.76923077	22.8	21	-7.89473684	797	813.02	2.01003764	14.5	13.29	-8.34482759	16.2	19	17.2839506	1.2	1.57	30.8333333

RESUME

Titre : Sécurisation du circuit des préparations de nutrition parentérale pédiatrique "à la carte" au CHU de Rouen : analyse pharmaceutique sécurisée et contrôle physico-chimique des mélanges ternaires.

Résumé : La grande variabilité des besoins nutritionnels de l'enfant peut demander la réalisation de mélanges de nutrition parentérale "à la carte". En analysant le processus de préparation de ces mélanges pédiatriques au CHU de Rouen, nous avons pu constater que deux points étaient à sécuriser. Le premier concerne l'analyse pharmaceutique. La mise en place d'un outil d'aide informatisé à l'analyse pharmaceutique a permis d'affiner l'analyse posologique et par conséquent de diminuer le nombre de dépassements des doses maximales recommandées et ainsi limiter les risques liés à un surdosage. Le second concerne le contrôle physico-chimique. Nous souhaitons mettre en place un contrôle en teneur de nos mélanges ternaires. Notre étude a montré que ces dosages étaient réalisables en routine par le laboratoire de biochimie. Pour le valider, il suffit d'adapter les marges d'acceptation en fonction des concentrations et de l'élément.

Mots clés : Nutrition parentérale pédiatrique, processus, sécurisation, analyse pharmaceutique, contrôle physico-chimique.

Nom – Prénom de l'étudiant :

Nom du Président de Jury :

Date de soutenance de la thèse :

Mention :

VU, le Président de Jury,

**VU, le Directeur de la Section Pharmacie
de l'U.F.R. Médecine-Pharmacie de Rouen,**

RESUME

Titre : Sécurisation du circuit des préparations de nutrition parentérale pédiatrique "à la carte" au CHU de Rouen : analyse pharmaceutique sécurisée et contrôle physico-chimique des mélanges ternaires.

Résumé : La grande variabilité des besoins nutritionnels de l'enfant peut demander la réalisation de mélanges de nutrition parentérale "à la carte". En analysant le processus de préparation de ces mélanges pédiatriques au CHU de Rouen, nous avons pu constater que deux points étaient à sécuriser. Le premier concerne l'analyse pharmaceutique. La mise en place d'un outil d'aide informatisé à l'analyse pharmaceutique a permis d'affiner l'analyse posologique et par conséquent de diminuer le nombre de dépassements des doses maximales recommandées et ainsi limiter les risques liés à un surdosage. Le second concerne le contrôle physico-chimique. Nous souhaitons mettre en place un contrôle en teneur de nos mélanges ternaires. Notre étude a montré que ces dosages étaient réalisables en routine par le laboratoire de biochimie. Pour le valider, il suffit d'adapter les marges d'acceptation en fonction des concentrations et de l'élément.

Mots clés : Nutrition parentérale pédiatrique, processus, sécurisation, analyse pharmaceutique, contrôle physico-chimique.