



HAL
open science

Cartographie des risques associés au circuit de préparation de nutrition parentérale au CHU de Grenoble

Sylvain Kotzki

► **To cite this version:**

Sylvain Kotzki. Cartographie des risques associés au circuit de préparation de nutrition parentérale au CHU de Grenoble. Sciences pharmaceutiques. 2015. <dumas-01254680>

HAL Id: dumas-01254680

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01254680v1>

Submitted on 12 Jan 2016

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.



HAL Authorization

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il n'a pas été réévalué depuis la date de soutenance.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact au SICD1 de Grenoble : **thesebum@ujf-grenoble.fr**

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

<http://www.cfcopies.com/juridique/droit-auteur>

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

**UNIVERSITÉ JOSEPH FOURIER
FACULTÉ DE PHARMACIE DE GRENOBLE**

Année : 2015

**CARTOGRAPHIE DES RISQUES ASSOCIES AU CIRCUIT DE
PREPARATION DE NUTRITION PARENTERALE AU CHU DE
GRENOBLE**

**MEMOIRE DU DIPLOME D'ETUDES SPECIALISEES DE
PHARMACIE HOSPITALIERE - PRATIQUE ET RECHERCHE**

Conformément aux dispositions du décret N° 90-810 du 10 septembre 1990, tient lieu de
THESE

Sylvain KOTZKI

Né le : 22/07/1983 à : Saint-Etienne (Loire)

PRESENTEE A LA FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE

ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 21/10/2015

DEVANT LE JURY COMPOSÉ DE

Président du jury :

Monsieur Christophe RIBUOT, Professeur, Pharmacien, Doyen de l'UFR de
Pharmacie de Grenoble

Membres :

Monsieur Patrice TROILLER, Professeur, Pharmacien, Praticien
Hospitalier, Directeur de thèse

Madame Marie-reine MALLARET, Docteur, Médecin, Praticien Hospitalier

Madame Valérie SAUTOU-MIRANDA, Professeur, Pharmacien, Praticien
Hospitalier

*La Faculté de Pharmacie de Grenoble n'entend donner aucune approbation ni improbation aux
opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.*

Doyen de la Faculté : M. le Pr. Christophe RIBUOT
 Vice-doyen et Directrice des Etudes : Mme Delphine ALDEBERT

Année 2014-2015

ENSEIGNANTS A L'UFR DE PHARMACIE

STATUT	NOM	PRENOM	DEPARTEMENT**	LABORATOIRE
MCU	ALDEBERT	Delphine	D4	LAPM_UMR SNRS 5163
PU-PH	ALLENET	Benoit	D5	THEMAS TIMC-IMAG (UMR CNRS 5525)
PU	BAKRI	Aziz	D5	TIMC-IMAG
MCU	BATANDIER	Cécile	D1	LBFA, Inserm U1055
MCU-PH	BEDOUCHE	Pierrick	D5	THEMAS TIMC-IMAG (UMR CNRS 5525)
MCU	BELAIDI-CORSAT	Elise	D5	HP2-Inserm U1042
PAST	BELLET	Béatrice	D5	-
PU	BOUMENDJEL	Ahcène	D3	DPM, UJF/CNRS UMR 5063
MCU	BOURGOIN	Sandrine	D1	CRI Inserm/UJF U823, équipe 5
MCU	BRETON	Jean	D1	L.C.I.B. - UMR E3 CEA/UJF
MCU	BRIANCON-MARJOLLET	Anne	D5	HP2-Inserm U1042
MCU	BUDAYOVA SPANO	Monika	D4	IBS
PU	BURMEISTER	Wim	D4	UVHCI, UMI 3265 UJF-EMBL-CNRS
MCU-PH	BUSSER	Benoit	D1	CRI Inserm/UJF U823, équipe 5
Professeur Emérite	CALOP	Jean	D5	-
MCU	CAVAILLES	Pierre	D1	LAPM
MCU	CHOISNARD	Luc	D2	DPM, UJF/CNRS UMR 5063
PU-PH	CORNET	Murielle	D4	THEREX, TIMC-IMAG
PU-PH	DANEL	Vincent	D5	SMUR SAMU
PU	DECOUT	Jean-Luc	D2	DPM, UJF/CNRS UMR 5063
MCU	DELETRAZ-DELPORTE	Martine	D5	Equipe SIS « Santé, Individu, Société »-EAM 4128) UCB

MCU	DEMEILLIERS	Christine	D1	LBFA, Inserm U1055
PU	DROUET	Christian	D4	AGIM - CNRS 3405
PU	DROUET	Emmanuel	D4	UVHCI, UMI 3265 UJF-EMBL-CNRS
MCU	DURMORT-MEUNIER	Claire	D1	I.B.S
PU-PH	FAURE	Patrice	D1	HP2-Inserm U1042
PRCE	FITE	Andrée	D6	-
PRAG	GAUCHARD	Pierre-Alexis	D3	-
MCU-PH	GERMI	Raphaëlle	D4	UVHCI, UMI 3265 UJF-EMBL-CNRS
MCU	GEZE	Annabelle	D2	DPM, UJF/CNRS UMR 5063
MCU	GILLY	Catherine	D3	DPM, UJF/CNRS UMR 5063
PU	GODIN-RIBUOT	Diane	D5	HP2-Inserm U1042
PRCE	GOUBIER MATHYS	Laurence	D6	-
Professeure Emérite	GRILLOT	Renée	D4	-
MCU	GROSSET	Catherine	D2	DPM, UJF/CNRS UMR 5063
MCU	GUIEU	Valérie	D2	DPM, UJF/CNRS UMR 5063
MCU	HININGER-FAVIER	Isabelle	D1	LBFA, Inserm U1055
MCU	JOYEUX-FAURE	Marie	D5	HP2-Inserm U1042
MCU	KHALEF	Nawel	D5	TIMC-IMAG
MCU	KRIVOBOK	Serge	D3	IRTSV
PU	LENORMAND	Jean Luc	D1	THEREX, TIMC-IMAG
PU	MARTIN	Donald	D1	TIMC-IMAG, UMR 5525 UJF-CNRS
MCU	MELO DE LIMA	Christelle	D4	L.E.C.A
PU-PH	MOSSUZ	Pascal	D4	THEREX, TIMC-IMAG
MCU	MOUHAMADOU	Bello	D3	L.E.C.A
MCU	NICOLLE	Edwige	D3	DPM, UJF/CNRS UMR 5063
MCU	OUKACINE	Farid	D2	DPM, UJF/CNRS UMR 5063
MCU	PERES	Basile	D3	DPM, UJF/CNRS UMR 5063
MCU	PEUCHMAUR	Marine	D3	DPM, UJF/CNRS UMR 5063
PU	PEYRIN	Éric	D2	DPM, UJF/CNRS UMR 5063
MCU	RACHIDI	Walid	D1	L.C.I.B - UMR E3 CEA/UJF

MCU	RAVELET	Corinne	D2	DPM, UJF/CNRS UMR 5063
PU	RIBUOT	Christophe	D5	HP2-Inserm U1042
PAST	RIEU	Isabelle	D5	-
Professeure Emérite	ROUSSEL	Anne-Marie	D1	-
PU-PH	SEVE	Michel	D1	CR INSERM / UJF U823 Institut Albert Bonniot
MCU	SOUARD	Florence	D3	DPM, UJF/CNRS UMR 5063
MCU	TARBOURIECH	Nicolas	D4	UVHCI, UMI 3265 UJF-EMBL- CNRS
PAST	TROUILLER	Patrice	D5	-
MCU	VANHAVERBEKE	Cécile	D2	DPM, UJF/CNRS UMR 5063
PU	WOUESSIDJEWE	Denis	D2	DPM, UJF/CNRS UMR 5063

**** D1 : Département « Mécanismes Biologiques des Maladies et des Traitements (DMBMT) »**

D2 : Département « Bases Physicochimiques du Médicament »

D3 : Département « Origine, Obtention et Optimisation des Principes Actifs des Médicaments » (O3-PAM)

D4 : Département « Bases immunologiques, Hématologiques et Infectieuses des Maladies et Médicaments associés »

D5 : Département « Médicaments et Produits de Santé »

D6 : Département « Anglais »

ATER : Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherches
CHU : Centre Hospitalier Universitaire
CIB : Centre d'Innovation en Biologie
CRI : Centre de Recherche Institut
CNRS : Centre National de Recherche Scientifique
DCE : Doctorants Contractuels
DPM : Département de Pharmacochimie Moléculaire
et de Cognition et Ontogenèse »
HP2 : Hypoxie Physiopathologie Respiratoire et Cardiovasculaire
IAB : Institut Albert Bonniot, Centre de Recherche « Oncogenèse
IPB :
IBS : Institut de Biologie Structurale
JR : Jean Rogot
LAPM : Laboratoire Adaptation et Pathogenèse des Microorganismes
LBFA : Laboratoire Bioénergétique Fondamentale et Appliquée

LCBM : Laboratoire Chimie et Biologie des Métaux
LCIB : Laboratoire de Chimie Inorganique et Biologie
LECA : Laboratoire d'Ecologie Alpine
LR : Laboratoire des Radio-pharmaceutiques
LR : Laboratoire des Radio-pharmaceutiques
MCU : Maîtres de Conférences des Universités
MCU-PH : Maîtres de Conférences des Universités et Praticiens Hospitaliers
PAST : Professeur Associé à Temps Partiel
PRAG : Professeur Agrégé
PRCE : Professeur certifié affecté dans l'enseignement
PU : Professeurs des Universités
PU-PH : Professeurs des Universités et Praticiens Hospitaliers
TIMC-IMAG : Laboratoire Technique de l'Imagerie, de la Modélisation
UMR : Unité Mixte de Recherche
UVHCI : Unit of Virus Host Cell Interactions

Remerciements

Aux membres du jury, pour avoir accepté de juger ce travail. Veuillez trouver ici l'expression de mes remerciements les plus sincères ainsi que toute ma reconnaissance ;

Au Professeur Christophe Ribuot, qui a accepté de présider ce jury de thèse ;

Au Professeur Patrice Trouiller, qui m'a proposé ce sujet de thèse et qui a accepté de me diriger dans cet exercice ;

Au Docteur Marie-reine Mallaret, qui m'a formé à la gestion des risques et qui a accepté de faire partie de mon jury et de juger mon travail ;

Au Professeur Valérie Sautou, qui a accepté d'être membre de mon jury et de juger mon travail ;

A toute l'équipe de pharmacotechnie que j'ai côtoyé pendant toutes ces années d'internat ;

Au Professeur Patrice Trouiller ; qui m'a beaucoup appris pendant mon internat et qui m'a toujours encouragé ;

Au Docteur Marie-dominique Desruet, qui m'a souvent fait confiance et qui s'est toujours préoccupée de savoir ce que je devenais au fil des années ;

Au Docteur Marie-josé Robein-Dobremez, qui m'a également fait confiance et avec qui j'ai apprécié travailler ;

Au Docteur Roseline Mazet, avec qui j'ai partagé de bons moments d'abord au cours de notre master puis sous ses ordres au laboratoire,

A toute l'équipe de préparateurs et de techniciens, **Valérie, Meyline, Elodie, Nicole, Laure, Michelle, Caroline, Hélène, Emilie, Armelle, Céline, Gaëlle, Delphine et Olivier ;**

A toutes les équipes avec qui j'ai travaillé durant ces cinq années passé au CHU et plus particulièrement à l'équipe du CIC, **Jean-Luc, Matthieu, Adeline, Claire, Kheila, Matty, Dominique, Anne, Nicolas, Christophe** et les autres ;

A tous les co-internes avec qui j'ai travaillé et à tous les internes en général, qui m'ont fait confiance pour les défendre pendant ces deux années de présidence de l'AIPBG ;

A mes amis de Montpellier, **Pierre-André, Guillaume, Julie, Anaïs, Sophie, Romain ;**

A mes amis de Grenoble, **Matéo, Jojo, Yvan, Marion, Laura, Sevag, les deux Anne-Laure, les Rouveure, Charles, la team des polacks, Prudence, Karine, Rolland, Pierre-Alex, Nathalie, Delphine, Adrien ;**

A ma mère, à mon père et à ma petite sœur, pour leur amour et leur soutien indéfectibles ;

A mes beaux-parents, **Ascens et Jean-Marc,** qui nous soutiennent depuis le début et qui nous aiment ;

Et bien sûr à mes deux amours, **Mélanie** et **Emma,** qui partagent ma vie, qui me rendent heureux tous les jours et que j'aime infiniment;

Table des matières

Remerciements	5
Liste des Tables et des Figures	9
Liste des abréviations	11
Introduction	13
Partie 1. Le contexte	16
A. La dénutrition	16
1. Généralités	16
2. Comités de Liaison Alimentation Nutrition	18
3. Mécanismes de la dénutrition	19
4. Prise en charge de la dénutrition	20
5. La nutrition parentérale	21
B. La sécurité des soins	27
C. La culture de gestion du risque	32
1. Démarche a posteriori et démarche a priori	35
2. La gestion du risque en pharmacie hospitalière	36
3. Erreurs de préparations pharmaceutiques: faits historiques marquants	39
4. La nutrition parentérale pédiatrique : une pratique à risque pour une population à risque	44
Partie 2. Le circuit de préparation des poches de nutrition parentérale au CHU de Grenoble	51
A. Généralités	51
B. Les formules de PNP	53
C. L'environnement	56
D. La préparation	59
1. Généralités	59
2. Le processus de préparation	60
Partie 3. Méthodologie	76
A. Méthodologie de la cartographie des situations à risque	76
1. Description du système en processus	78
2. Identification des risques associés à chaque processus	78
3. Evaluation de la criticité des risques bruts	79
4. Identification des moyens de maîtrise des risques	81
5. Evaluation de la criticité des risques nets	81
6. Hiérarchisation des risques nets	82

B. Etude sur le positionnement de l'unité de préparation pédiatrique du CHU de Grenoble dans le contexte national	83
Partie 4. La cartographie des situations à risque au cours du processus de préparation	84
A. Description du circuit en processus élémentaires	84
B. Identification des risques et estimation de la criticité brute	99
C. Identification des moyens de maîtrise et calcul de la criticité nette	103
D. Des situations à risque « inacceptable »	106
Partie 5. Analyse de l'enquête nationale de l'IGAS sur la préparation des PNP en pédiatrie	110
A. Le positionnement de l'unité de préparation du CHU de Grenoble	110
1. <i>Typologie des poches prescrites et mode d'approvisionnement</i>	110
2. <i>Choix de l'environnement et du processus de fabrication</i>	111
3. <i>Analyse pharmaceutique et outils de sécurisation</i>	113
4. <i>Contrôles de l'environnement et des produits finis</i>	115
5. <i>Transport, stockage et durée de conservation</i>	119
6. <i>Les contrats et les audits en cas de sous-traitance</i>	120
B. Les recommandations du rapport de l'INVS applicables à l'unité de préparation du CHU de Grenoble	121
Bibliographie	128
Annexes	131

Liste des Tables et des Figures

Figure 1. Indice de masse corporelle moyen en fonction de la durée d'hospitalisation....	17
Figure 2. Pourcentage de CLAN par région par rapport aux établissements de santé en 2008	19
Figure 3. Type de poches utilisées en nutrition parentérale en fonction de la population hospitalisée au CHU de Grenoble, tous services confondus hors HAD, données sur l'année 2013.....	24
Figure 4. Risques identifiés lors de l'étape de préparation susceptibles d'entraîner des erreurs.....	39
Figure 5. a) Nombre de poches prescrites en fonction du type de poches ; b) Répartition du nombre de poches préparées selon le mode d'approvisionnement	46
Figure 6. Réglementation applicable pour les préparations	47
Figure 7. Répartition de l'activité de préparation des PNP au CHU de Grenoble.....	52
Figure 8. Composition des trois formules de préparation hospitalières les plus prescrites en 2013.....	54
Figure 9. Répartition du type de poches préparées pour la pédiatrie en 2013, tous services confondus.	56
Figure 10. Tableau récapitulatif des caractéristiques particulières et microbiologiques des différentes zones d'atmosphères contrôlées	57
Figure 11. Plan de l'unité de préparation de poches de nutrition parentérale.....	58
Figure 12. Exemple d'étiquettes générées pour la préparation d'une poche pédiatrique ..	64
Figure 13. Automate de préparation des poches pédiatriques Exacta-Mix 2400.....	67
Figure 14. Organigramme de l'activité quotidienne de préparation des poches de nutrition parentérale	71
Figure 15. Schéma de l'organisation de la préparation des PNP pédiatriques (a) et adultes (b).	72
Figure 16. Description systémique de l'activité préparatoire dans un établissement de santé.....	77
Figure 17. Cartographie du circuit de préparation des poches de nutrition parentérale adulte et pédiatrique du CHU de Grenoble.	86
Figure 18. Répartition du nombre de risques par processus (en % du nombre total de risque).....	100
Figure 19. Evènements indésirables ayant fait l'objet d'une déclaration CREX entre 2013 et 2015	101

Figure 20. Répartition des situations à risque en fonction de leur niveau de criticité brute (en haut) et nette (en bas).	104
Figure 21. Niveaux de criticité brute (en haut) et nette (en bas) des sept principaux processus à risque (moyenne, maximum, minimum).....	105
Figure 22. Recommandations concernant les principales situations à risque à haut niveau de criticité nette et présentant un moyen de maîtrise insuffisant	108
Figure 23. Typologie des PNP pédiatriques prescrites au niveau national (en haut) et au CHU de Grenoble (en bas).....	111
Figure 24. Outils utilisé par les PUI pour éditer une fiche de fabrication à partir de la prescription.....	114
Figure 25. Fréquence des contrôles environnementaux par rapport aux recommandations PIC/S pour les hottes à flux d'air laminaire	116
Figure 26. Lien entre niveau d'équipement de la PUI et nombre de contrôles du produit fini	118
Figure 27. Nombre de PUI réalisant des contrôles quantitatifs systématiques d'éléments dans les poches de NP pédiatriques préparées	118
Figure 28. Application des recommandations du rapport de l'INVS concernant l'amélioration de la maîtrise des risques au cours de la préparation des poches de nutrition parentérale	124
Figure 29. Réalisation des critères de bonnes pratiques déduits des BPP 2007 et des PIC/S 2008 dans l'unité de préparation des poches du CHU de Grenoble.....	125
 Table 1. Récapitulatif des principaux textes de loi dans le domaine de la sécurité en santé	 30

Liste des abréviations

AC : Article de Conditionnement
AMM : Autorisation de Mise sur le Marché
ANAES : Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé
APR : Analyse *a Priori* des Risques
BPF : Bonnes Pratiques de Fabrication
BPP : Bonnes Pratiques de Préparation
CH : Centre Hospitalier
CHU : Centre Hospitalier Universitaire
CLAN : Comité de Liaison Alimentation Nutrition
CCLIN : Centre de Coordination de la Lutte contre les Infections Nosocomiales
CME : Commission Médicale d'Etablissement
CREX : Comité de Retour d'EXpérience
DGOS : Direction Générale de l'Offre de Soins
DHOS : Direction de l'Hospitalisation et de l'Organisation des Soins
DLU : Date Limite d'Utilisation
DM : Dispositif Médical
DP : Date de Péréemption
EIG : Evènements Indésirables Graves
ES : Etablissement de Santé
ESPIC : Etablissement de santé privé d'intérêt collectif
GERPAC : Groupe d'Evaluation et de Recherche sur la Protection en Atmosphère Contrôlé
HAD : Hospitalisation A Domicile
HAFL : Hotte A Flux Laminaire
HAS : Haute Autorité de Santé
IGAS : Inspection Générale des Affaires Sociales
INVS : Institut National de Veille Sanitaire
LCQ : Laboratoire de Contrôle Qualité
MP : Matière Première
NP : Nutrition Parentérale
NPD : Nutrition Parentérale à Domicile
PH : Préparations Hospitalières
PM : Préparations Magistrales
PNP : Poche de Nutrition Parentérale

PUI : Pharmacie à Usage Intérieur

SFPC : Société Française de Pharmacie Clinique

SLF : Selon La Formule (à la carte, sur-mesure)

UTNC : Unité Transversale de Nutrition Clinique

VVC : voie veineuse centrale

Introduction

Les troubles nutritionnels touchent 25 à 50 % des patients (adultes et enfants) accueillis dans les établissements de santé, qu'il s'agisse des établissements de court séjour de médecine, chirurgie et obstétrique mais également des établissements de soins de suite et de longue durée. L'impact délétère de ces troubles nutritionnels est aujourd'hui largement connu mais la prise de conscience des enjeux médico-économiques liés à ces troubles ne s'est opérée que depuis une quinzaine d'années. Les premières missions sur l'«Alimentation en milieu Hospitalier» ont été menées à la fin des années 1990 et dans le début des années 2000. Jusqu'à cette période aucun cadre réglementaire ne prévoyait la prise en compte des troubles nutritionnels dans les ES. Ce n'est qu'en 2002 que la première circulaire appelant à «l'organisation, au sein des centres hospitaliers régionaux, d'une activité de nutrition clinique, autour d'un médecin nutritionniste reconnu et animateur d'une Unité Transversale de Nutrition Clinique (UTNC)» a été diffusée [Circulaire DHOS/E1 n°2002-186 du 29 mars 2002 relative à l'alimentation et à la nutrition dans les établissements de santé]. Depuis lors, les patients dénutris sont systématiquement pris en charge et peuvent bénéficier d'un diagnostic nutritionnel par un médecin nutritionniste, d'une proposition d'assistance nutritionnelle adaptée aux capacités fonctionnelles du tube digestif, d'une organisation de la prise en charge ambulatoire de l'assistance nutritionnelle et enfin d'un suivi régulier en ambulatoire ou à l'hôpital.

Dans les cas les plus sévères, c'est-à-dire lorsque la voie entérale n'est pas recommandée ou tout simplement inaccessible, la prise en charge nutritionnelle se fait par nutrition parentérale. Il s'agit d'une méthode d'administration de nutriments par voie intraveineuse destinée à apporter les ressources vitales à un patient. La décision d'instaurer ce type de nutrition est prise collégialement entre le médecin nutritionniste et l'équipe médicale, et fait généralement office de dernier recours. Lorsqu'un tel traitement est envisagé, le choix du type

de poches de nutrition parentérale est une question essentielle. En effet, le médecin prescripteur peut choisir entre une poche industrielle à la composition standardisée ou une poche personnalisée dont la composition est ajustée en fonction des besoins ? Chacune de ces deux solutions présentent ses avantages et ses inconvénients. Dans le cas des poches standardisées, le prescripteur dispose de peu de choix en termes de combinaisons des apports et sera probablement amené à supplémenter extemporanément le patient en fonction de ses carences, ce qui supposera la pose de lignes d'administrations parallèles. L'avantage majeur étant qu'il peut prescrire la nutrition comme il prescrit un médicament injectable reconstitué ou « non-préparées en pharmacotechnie » comme les antibiotiques ou les antalgiques. Dans le second cas, celui des poches « sur-mesure » ou « selon la formule » ou encore « à la carte », le prescripteur dispose d'un plus grand choix de combinaisons entre les différents nutriments et peut ainsi établir la formule la plus adaptée à son patient. En revanche, la production de ces poches n'étant pas « industrielle », le prescripteur doit faire appel aux services de la Pharmacie à Usage Intérieur pour faire préparer les poches. Dans la majorité des Centres Hospitaliers Universitaires, la PUI dispose d'une unité dédiée à la préparation des médicaments stériles injectables, tandis que dans les centres plus petits, le pharmacien responsable fait généralement appel à un fournisseur extérieur pour remplir cette mission. Depuis une quinzaine d'années le recours aux préparations magistrales n'a cessé d'augmenter, d'une part grâce au travail des médecins nutritionnistes des UTNC qui cherchent à proposer des solutions de mieux en mieux adaptées, et d'autre part grâce au développement de structures de préparations dédiées à ce type d'injectables très spécifiques au sein des PUI.

La préparation centralisée des PNP, qu'elle soit proposée en interne ou qu'elle soit externalisée chez un prestataire, est une activité hautement réglementée. Elle ne peut être assurée que dans le cadre des Bonnes Pratiques de Préparations (1) et sous la responsabilité d'un pharmacien qui assure la sécurité du circuit de préparation et la qualité des poches libérées. Ce dernier doit garantir : 1) que les poches préparées correspondent bien aux

demandes des prescripteurs ; et 2) qu'elles sont exemptes de tout risque pour les patients. Pour assurer cette mission, un certain nombre de contrôles sur produits finis ont été rendus obligatoires. Cependant ils sont souvent insuffisants pour certifier à 100% l'absence de risque. Aussi, à l'instar de ce qui se pratique dans le monde industriel au sens large, les pharmaciens ont opté pour un contrôle et une maîtrise des processus plutôt que pour un contrôle du produit finis. Cette démarche présente l'avantage de permettre au pharmacien de libérer un produit très rapidement juste après sa préparation sans avoir à produire une unité spécialement dédiée aux contrôles finaux. En revanche, l'approche par processus impose une excellente maîtrise des paramètres de production et requiert obligatoirement la mise en place d'un programme de gestion des risques afin d'identifier les forces et les faiblesses du système. La préparation des PNP est une activité à risque et des accidents graves conduisant aux décès des patients peuvent survenir. Le cas au Centre Hospitalier de Chambéry en décembre 2013 où trois nouveau-nés sont probablement décédés du fait d'avoir reçus une PNP contaminée par une bactérie, a rappelé à quel point le recours à la NP doit être surveillé et contrôlé (2; 3).

L'objectif de ce travail est de présenter le programme de gestion des risques mis en place au sein de l'unité de préparation des poches de nutrition parentéral du CHU de Grenoble. Ce programme comprend une cartographie des risques susceptibles de survenir au cours du processus de préparation des poches ainsi qu'une analyse des principales recommandations publiées par l'INVS dans son rapport définitif rendu publique en Janvier 2015 sur les pratiques professionnelles en matière de NP pédiatrique (4).

Partie 1. Le contexte

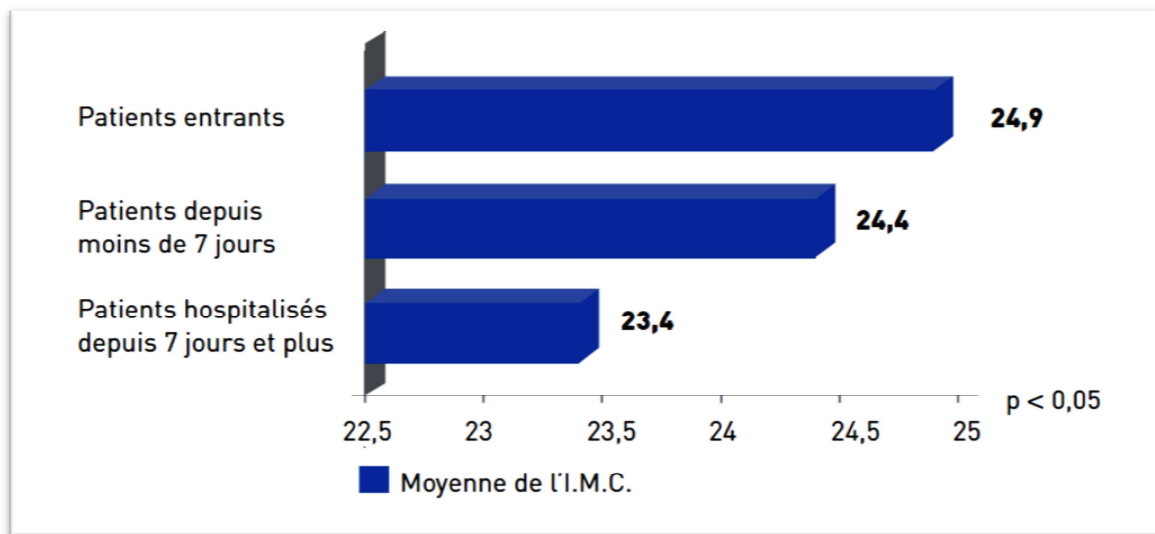
A. La dénutrition

1. Généralités

La dénutrition n'est pas uniquement le problème des pays en voie de développement, elle atteint également la population des pays développés souffrant de maladies aiguës ou chroniques, les individus en situation économique précaire et touche aussi bien les enfants que les adultes. On estime entre 5 et 10 % la prévalence de la dénutrition en Europe. En France, elle est supérieure dans la population âgée et ne cesse d'augmenter. Selon l'INSEE la proportion des personnes de plus de 75 ans dénutris pourrait atteindre une personne sur cinq en 2050. Mais c'est dans les établissements de santé que l'on observe le plus de patients dénutris. En 2003, l'enquête de consommation Énergie 4+, menée par l'AP-HP, a révélé que dans les établissements de court séjour pour enfants, adultes ou personnes âgées, la dénutrition pouvait s'élever à 20 %, 45 % et 60 % respectivement (5). Cette proportion varie évidemment en fonction du type de pathologie traitée et de la durée du séjour hospitalier. A titre illustratif, il a été montré qu'une hospitalisation supérieure à une semaine était souvent associée de façon significative à une perte de poids (Figure 1).

Figure 1. Indice de masse corporelle moyen en fonction de la durée d'hospitalisation

(source: Enquête Energie 4+ (5))



Chez le patient hospitalisé, les conséquences de la dénutrition peuvent être multiples avec des effets sur la courbe de croissance, sur l'évolution de la maladie, sur la rapidité de cicatrisation, sur la tolérance des médicaments et leur pharmacocinétique, sur les défenses immunitaires et le risque de survenue de complications infectieuses nosocomiales, voire même sur la mortalité. La perte de masse musculaire associée à la dénutrition conduit rapidement à une dépendance pour les gestes de la vie quotidienne, à une perte d'autonomie tant à l'hôpital qu'à domicile notamment chez la personne âgée. Cette perte d'autonomie est à l'origine de chutes, d'un état dépressif, d'une altération de la qualité de vie et surtout de la pérennisation d'un déséquilibre alimentaire aggravant la dénutrition déjà présente. Lorsqu'un patient continue de perdre du poids pendant le mois qui suit sa sortie de l'hôpital, le risque d'y retourner en urgence augmente rapidement. Dans les établissements de soins de suite et de réadaptation, l'état de dénutrition à l'admission est élevé, de même que, dans les établissements hébergeant des personnes âgées, les problèmes nutritionnels sont souvent au premier plan.

Paradoxalement, les causes de la dénutrition observée dans les ES ne sont pas uniquement médicales mais également logistiques et organisationnelles. D'une part, il semblerait que les patients dénutris soient rarement identifiés en partie à cause de l'absence dans le dossier médicale d'informations sur le poids, la taille et l'indice de masse corporelle. D'autre part, la maladie a tendance à induire une modification des besoins nutritionnels qui n'est généralement pas prise en compte par le personnel médicale dans la stratégie de soin.

Dans le cas particulier du nouveau-né, qu'il soit prématuré ou atteint d'une pathologie à la naissance, une nutrition insuffisante peut entraîner en plus des complications déjà évoquées plus haut, un retard majeur de croissance et de développement du fait de l'absence de réserve en masse grasse et en masse maigre. A ce titre la population pédiatrique fait généralement l'objet d'une surveillance accrue et rares sont les cas de dénutritions qui passent inaperçus.

2. *Comités de Liaison Alimentation Nutrition*

Suite à de nombreux rapports parus à la fin des années 1990 et au début des années 2000, les autorités de santé ont créé le premier « Programme National Nutrition Santé » en 2002. Son rôle était de fixer les objectifs prioritaires aux ES dans le domaine du dépistage et de la prise en charge de la dénutrition. Ce programme a été accompagné par la diffusion d'une circulaire publiée en mars 2002 dans laquelle il était recommandé aux hôpitaux de se doter d'un « Comité de Liaison Alimentation Nutrition » regroupant une représentation des professionnels concernés (médecins, pharmaciens, soignants, diététiciens, personnel de cuisine, direction) et dont les missions seraient de promouvoir la prise en charge des problèmes nutritionnels. La circulaire prévoyait également la mise en place à titre expérimental d'« Unités Transversales de Nutrition Clinique », sorte d'unités mobiles dédiées au diagnostic, au suivi et à la prise en charge des patients dénutris au sein d'un ES. La création des CLAN a rencontré un véritable succès puisqu'en 2008 environ 73% des ES et

plus de 96% des CHU en possédaient un (Figure 2). Les effets positifs de cette stratégie se sont rapidement fait sentir avec des améliorations notables dans l'utilisation de la nutrition entérale vs. parentérale, une baisse des complications de la NP, une réduction de la durée de séjour et même une baisse de la mortalité dans certaines pathologies (6).

Figure 2. Pourcentage de CLAN par région par rapport aux établissements de santé en 2008 (source: (7))



3. Mécanismes de la dénutrition

D'installation lente ou rapide selon les circonstances et les pathologies associées, la dénutrition est le plus souvent masquée. Elle est la conséquence d'un déséquilibre entre les besoins de l'organisme et des apports nutritionnels insuffisants en quantité et/ou en qualité. On distingue généralement : 1) la dénutrition par carence d'apport qui peut être d'origine

médicale mais pas seulement (précarité, manque de ressources, isolement, régimes injustifiés, ...); 2) la dénutrition par augmentation des besoins liée à une pathologie (chronique ou aiguë), à un geste chirurgical ou à une situation d'agression; et 3) la dénutrition par augmentation des pertes associée à une mauvaise absorption digestive (résection du grêle, gastrectomie, déficit pancréatique, mucoviscidose). De nombreuses situations pathologiques présentent les trois mécanismes à la fois, en plus ou moins grande proportion, ce qui rend la prise en charge bien plus délicate. Pour instaurer un projet thérapeutique il est essentiel d'identifier le ou les mécanismes impliqué(s) afin de limiter l'aggravation dans un premier temps, puis de restaurer les fonctions métaboliques une fois la pathologie responsable contrôlée.

4. Prise en charge de la dénutrition

La prise en charge diététique est la première étape du traitement de la dénutrition lorsque la prise alimentaire orale reste possible. Elle est d'autant plus efficace qu'elle est réalisée précocement dans un but de prévention ou dès les premiers signes de dénutrition. Après une évaluation quantitative et qualitative de l'état nutritionnel, des besoins et de la situation clinique du patient, le médecin (nutritionniste ou non) ou le diététicien définit des objectifs nutritionnels et propose des mesures diététiques correctives adaptées. Selon son cas le patient pourra se voir prescrire un régime spécifique : alimentation fractionnée – alimentation enrichie – alimentation à texture modifiée – compléments nutritionnels oraux.

Chez le patient dont le tube digestif est fonctionnel mais dont l'alimentation par voie orale est impossible ou insuffisante, une alimentation entérale par sonde peut être envisagée. La pose de la sonde nasogastrique et l'instauration du traitement doivent obligatoirement être réalisées à l'hôpital sous la responsabilité du médecin soignant et du médecin nutritionniste lorsqu'une UTNC existe dans l'établissement. En cas de traitement prévu sur plusieurs

semaines l'alimentation entérale à domicile pourra être mise en place, à condition que la situation médicale et environnementale du patient le permette. Le rythme d'administration dépend de l'indication, du site d'administration et de la tolérance digestive. Elle pourra être proposée en continue sur 24h ou en discontinue. Chez l'enfant, la surveillance de la nutrition entérale est renforcée et l'intervention à domicile de personnels qualifiés est largement recommandée.

Enfin, lorsqu'un patient apparaît dénutris et qu'il présente un tractus gastro-intestinal peu ou pas fonctionnel, l'ultime solution dont disposent les médecins pour l'aider à s'alimenter est de lui administrer les nutriments par voie intraveineuse. La nutrition parentérale consiste à injecter un mélange contenant un ou plusieurs macronutriments (glucides, lipides, acides aminés) et certains micronutriments (électrolytes, oligo-éléments, vitamines). Selon le contexte clinique, la nutrition parentérale peut être exclusive, c'est-à-dire qu'elle assurera la totalité des apports, ou prescrite en complément d'une nutrition entérale lorsque cette dernière n'est pas capable d'apporter plus de 50% des besoins théoriques. Les indications de prescription exclusives de la NP peuvent être regroupées en trois catégories : 1) les malabsorptions anatomiques ou fonctionnelles ; 2) l'obstruction intestinale (aigüe ou chronique) ; et 3) l'échec de nutrition entérale. La voie parentérale peut être proposée comme solution temporaire mais dans certains cas elle peut devenir la voie d'alimentation définitive

5. *La nutrition parentérale*

a) *Généralités*

Il s'agit d'une méthode complexe, coûteuse et à haut risque requérant un haut niveau d'expertise médicale et l'intervention d'une équipe multidisciplinaire entraînée (médecin, infirmier, pharmacien, diététicien, services logistiques). Avant de mettre en place la NP, l'équipe médicale doit définir le type de poche, la composition du mélange et la voie

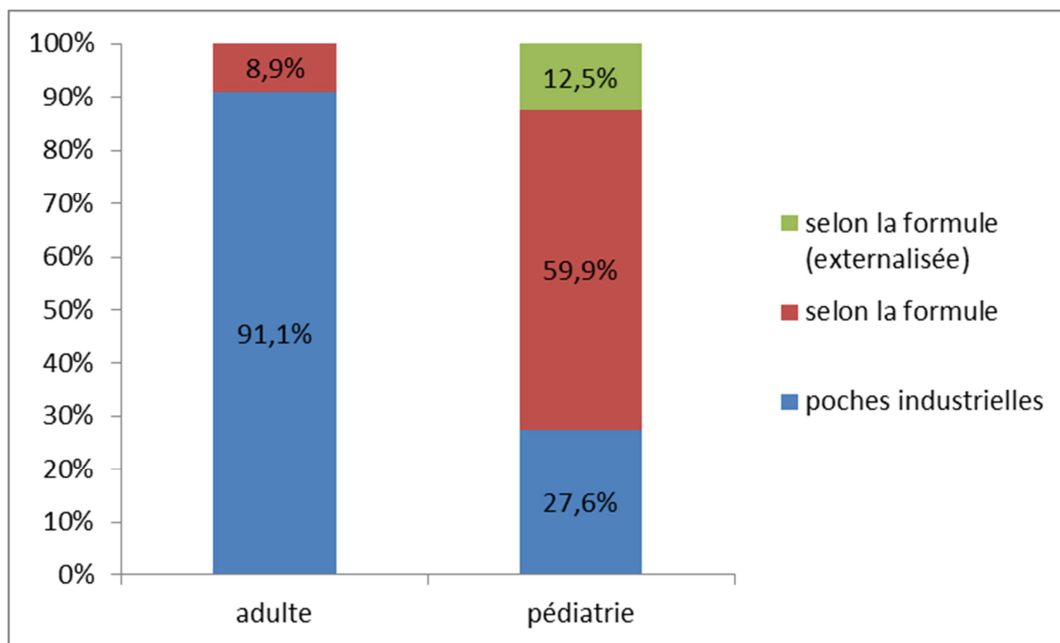
d'administration, en fonction des besoins du patient, mais aussi de la durée du traitement et de son capital veineux. En théorie, les besoins sont évalués à partir du métabolisme de base, lui-même calculé à partir du poids, de la taille, de l'âge et du sexe, puis ajusté en fonction des risques de pertes de poids et de la dépense énergétique de repos du patient, elle-même corrigée par un coefficient fonction de son activité et de la présence ou non d'une d'agression (fracture, infections, brûlure, état postopératoire). Dans la réalité, toutes ces équations compliquées sont souvent insuffisantes pour prédire avec exactitude les besoins réels d'un patient et sont incapables de prévoir l'impact des pathologies annexes ou sous-jacentes. En outre, lorsque le patient est un enfant, voire un nouveau-né prématuré, les règles de calculs utilisés chez l'adultes ne sont plus applicables car les apports doivent également prendre en compte les besoins liés à la croissance de l'enfant, qui elle-même peut être étroitement liée à la présence d'une pathologie. Face à une telle complexité, la nutrition artificielle (entérale ou parentérale) est devenue une discipline à part-entière qui requiert à la fois des connaissances fondamentales importantes et une expérience de terrain tout aussi importante. Pour le médecin non formé, prescrire une PNP est devenue un acte trop élaboré pour être décider seul. La supervision par un spécialiste en nutrition est devenue essentielle. Grâce aux CLAN et aux UTNC dont disposent les ES, la décision d'instaurer une nutrition parentérale chez un patient est de plus en plus souvent prise collégialement entre le médecin nutritionniste, les médecins du service, les pharmaciens et bien sûr le patient.

Le choix de la composition du mélange et la durée du traitement conditionnent le type de poche et la voie d'administration. Une fois les objectifs de nutrition définis, le prescripteur a la possibilité de s'orienter soit vers une poche industrielle préfabriquée de composition standardisée, soit vers une préparation hospitalière standardisée, soit vers une préparation magistrale (8). Les poches industrielles sont généralement présentées comme ayant l'avantage d'être plus simples à prescrire car elles engendrent moins d'erreur de dosage ou de

formulation et moins de problème d'instabilité. En outre, la logistique associée aux commandes des poches et à leur administration est largement simplifiée. En contrepartie ces poches sont calibrées pour correspondre aux besoins d'une population générale et sont donc moins adaptées aux besoins d'un patient donné. Les PM sont préparées en mélangeant des quantités exactes de nutriments, ce qui permet de contrôler le volume et l'ensemble des apports avec une grande précision (calories, protéine, lipide, glucides, vitamines, électrolytes, oligo-éléments). Presque toutes les combinaisons peuvent être proposées pour couvrir les besoins réels du patient. Les PM sont toujours préparées par la PUI mais peuvent aussi être sous-traitées lorsque l'hôpital ne dispose pas de locaux, de l'équipement et du personnel dédiés. La préparation fait l'objet d'un processus complexe et doit suivre des recommandations précises (1) (9) . Le recours aux PM est beaucoup plus contraignant que pour les poches industrielles car chaque prescription et chaque lot libéré doivent être validés par un pharmacien hospitalier. Pour faire le meilleur choix entre poches industrielles, préparations hospitalières et préparations magistrales, le prescripteur prend en compte le contexte clinique du patient, les risques liés à la préparation, la durée du traitement et enfin le coût. A notre connaissance, seulement quelques études se sont intéressées à la proportion de poches industrielles administrées dans les ES par rapport aux PM. La première, réalisée en 2012 dans les services de néonatalogie des hôpitaux de l'AP-HP par le Groupe d'Etude en Néonatalogie d'Ile de France, a montré qu'environ 38% des poches de NP administrées en service de réanimation et/ou en services de soins intensifs étaient des poches industrielles (10). D'autres données provenant des centres agréés en nutrition à domicile, montrent que les mélanges industriels représentent environ 50% des poches administrés aux adultes à domicile et moins de 1% pour les enfants, toujours à domicile. L'enquête de l'Inspection Générale des Affaires Sociales de 2014, menée sur 188 établissements de santé publics et privés a montré que 26% des poches prescrites en pédiatrie étaient des poches industrielles (4). Enfin, selon

notre propre rapport d'activité pour l'année 2013, les poches industrielles représentaient environ 91% des poches administrées aux patients adultes hospitalisés au CHU de Grenoble (tous services confondus hors HAD) et 28% des poches administrées en pédiatrie (Figure 3). Les données d'activité pour l'année 2014, bien que non présentées dans ce rapport, confirment cette tendance. Toutes ces études montrent que le choix d'un mélange à la carte est largement préféré pour les enfants et les nouveau-nés alors que pour les adultes les poches à composition standardisée semblent le plus souvent convenir aux besoins.

Figure 3. Type de poches utilisées en nutrition parentérale en fonction de la population hospitalisée au CHU de Grenoble, tous services confondus (hors HAD et NPD), données sur l'année 2013



b) La préparation des PNP : aspect réglementaire

Le décret du 26 décembre 2000 relatif aux PUI a rendu obligatoire la préparation des mélanges de NP par les pharmacies (11). 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 ». Les mélanges SLF répondent bien à la définition de préparation magistrale puisqu'il s'agit d'une préparation pour un patient précis au vu d'une ordonnance nominative. Ainsi, la fabrication des PM dans les ES ne peut se faire que si la PUI dispose de locaux dédiés, de personnel formé et d'équipements qualifiés, conformément à ce décret. Le décret ne décrit pas dans le détail comment doit être réalisée cette préparation, pour cela il faut se référer aux Bonnes Pratiques de Préparation (1).

Les Bonnes Pratiques de Préparation

La préparation des PM est soumise aux mêmes exigences que pour la préparation et la reconstitution des médicaments stériles à usage humain au regard de la directive européenne 2003/94/CE. La directive est le premier document officiel qui précise les bonnes pratiques à respecter pour la préparation des médicaments sans considération d'échelle. Elle établit le cadre réglementaire et fixe l'ensemble des concepts relatifs du processus de préparation : respect de l'autorisation de mise sur le marché, système d'assurance qualité, personnel requis, locaux et équipements dédiés, système documentaire, organisation de la production, réalisation du contrôle qualité, validation et libération des lots. En France, la directive européenne a servi de support à la rédaction de deux guides. Le premier, destiné à la production de grande échelle (plus de 300 unités galéniques par lot libéré), est intitulé « Bonnes Pratiques de Fabrication ». Les BPF détaillent les conditions de fabrication des médicaments à usage humains au niveau industriel. Le second guide est destiné aux productions de petite échelle comme les productions magistrales, officinales et hospitalières, il s'intitule les « Bonnes Pratiques de Préparation ». Les BPP établissent des recommandations pour la mise en place dans une petite structure d'un processus de préparation de qualité, c'est-à-dire dont le produit fini peut être administré au patient en toute sécurité. Il s'agit du document de référence et opposable pour les PUI qui préparent des

médicaments à petite échelle. A côté des BPF et des BPP, il existe d'autres documents d'envergure internationale. Les deux plus reconnus et probablement les plus utilisés sont le « Guide To Good Manufacturing » et le « Guide To Good Practices For The Preparation Of Medicinal Products In Healthcare Establishments » (12) (13), équivalents internationaux des BPF et des BPP respectivement. Ces deux documents sont édités et régulièrement mis à jour par le PIC/S (Pharmaceutical Inspection Co-Operation Scheme), une structure internationale qui comprend 46 autorités compétentes réparties sur toute la planète et qui a été créé pour harmoniser les pratiques de fabrication pharmaceutique. Concernant la préparation des PNP, le seul ouvrage international qui fait office de référence est le « Standards for Practice for Nutrition Support Pharmacists » rédigés par l'ASPEN, la société américaine de nutrition artificielle. Parmi tous ces documents, seuls les BPF et les BPP sont considérés comme des références officielles au niveau national et en aucun cas les guides internationaux ne peuvent se substituer à eux. En revanche leur utilisation est largement répandue car ils présentent un caractère « universel » et permettent par moment de compléter ou de préciser certaines recommandations.

Les bonnes pratiques ont été établies pour guider les pharmaciens dans la mise en place d'un processus de préparation sûre qui garantit la qualité et la sécurité d'utilisation des poches libérées. L'objectif de ces recommandations n'est pas de garantir l'absence totale de risque lié à la perfusion d'une poche mais d'accroître la sécurité des soins liés à l'introduction de la nutrition parentérale.

B. La sécurité des soins

Il est courant de dire que toute activité humaine présente toujours un risque, comme si toute action exposait systématiquement à une forme d'inconvénient ou de danger plus ou moins probable. Ceci paraît assez exagéré si l'on y réfléchit bien. En revanche, dans le cas de la santé cet adage semble plus juste puisque chaque soin apporté à un patient présente toujours son lot de dangers potentiels. En médecine, lorsque que le risque est pris par le patient, on parle de risque iatrogène. La iatrogénie constitue l'ensemble des conséquences néfastes de tout acte ou de toute mesure pratiquées par un professionnel de santé habilité qui vise à préserver, améliorer ou rétablir la santé. Depuis l'Antiquité nous savons au moins que « soigner c'est prendre un risque » et qu'il appartient au médecin d'évaluer le rapport entre le bénéfice apporté par le soin et le danger qu'il est susceptible de générer. Au IV^{ème} siècle avant J.-C., Hippocrate écrivait dans son traité des *Epidémies* : « *primum non nocere* », traduit par « d'abord, ne pas nuire ». Etrangement, et malgré cette injonction du « père de la médecine », la notion de risque restera longtemps associée au risque commerciale. Ce n'est qu'à partir du XVII^e siècle que la notion de risque va commencer à s'appliquer à tous les domaines de la vie, en partie grâce au développement des premières compagnies d'assurance. En 1788, la première compagnie d'assurance vie est créée à partir des premières tables de mortalité. Le concept de gestion du risque iatrogène n'émergera véritablement que deux siècles plus tard, d'abord aux Etats-Unis puis partout en Europe. Les compagnies d'assurance ont commencé à s'y intéresser, non pas pour contribuer à l'amélioration de la qualité des soins mais plutôt pour contrer l'augmentation des actions en justice entreprises par des particuliers contre des professionnels de santé « pour erreur ou négligence » et par voie de conséquence pour pallier à l'augmentation vertigineuse du montant des primes d'assurances. Enfin, la véritable prise de conscience par les pouvoirs publics américains (FDA) et européen (Communauté Européen), s'est faite entre les années 1960 et 1980. Ce sont notamment les

affaires de la poudre Baumol (1952), du Stalinon (1954), du Thalidomide (1960) et du Distilbène (1971) qui ont conduit les autorités à considérer les produits de santé comme des produits à risque. En France, l'évènement le plus traumatisant a certainement été l'affaire du sang contaminé, révélée en 1985. Dans les années 1950-1960, la succession de drames liés à l'utilisation de médicaments tératogènes avait déjà conduit à l'élaboration d'un système de veille des médicaments opérationnel dans les années 1970, mais les déclarations auprès des premiers centres de pharmacovigilance (Centre National de Pharmacovigilance, Centres Hospitaliers de Pharmacovigilance, 1973-1976) était encore largement anecdotiques. Entre 1980 et la fin des années 1990, plusieurs textes sont parus en France pour réglementer l'utilisation et la surveillance des produits de santé : premier décret d'application relatif à la pharmacovigilance rendant obligatoire les déclarations des effets indésirables des médicaments (1984), première loi relative à la sécurité en matière de transfusion sanguine et de médicament (14), loi de renforcement de la veille sanitaire et du contrôle de la sécurité sanitaire des produits destinés à l'homme (15). Pourtant, malgré ces textes précurseurs, la mise en place d'une politique globale de prise en compte des déclarations a pris plusieurs années, et rares étaient les orientations réellement prises pour améliorer la qualité des soins. C'est en 2000, que le véritable tournant a eu lieu et que le concept de risque iatrogène a pris un sens global (médicaments, soins, environnement). L'élément déclencheur a été la parution d'un rapport déterminant, « To Err Is Human : Building a Safer Health System », un ouvrage emblématique de 312 pages publiés par la « Committee on Quality Of Health Care in America of the Institute of Medicine » qui révélait pour la première fois l'impact des évènements iatrogènes évitables dans le système de santé américain (16). Ce rapport, produit à partir de l'analyse des résultats de plusieurs études épidémiologiques menées dans les années 1980 et 1990, a permis de dresser une typologie exhaustive des risques iatrogènes, d'estimer les taux d'incidences des évènements indésirables, d'estimer les proportions des évènements évitables,

d'identifier les facteurs de risques directs ou indirects, mais aussi d'évaluer les conséquences des événements iatrogènes sur le plan humain et financier. Cette étude a conduit à l'élaboration des fondements de la gestion des risques en matière de santé: 1) Supervision et développement d'outils adaptés au contexte de la santé ; 2) Développement d'un système de déclaration ascendante pour recueillir les événements ; 3) Accroissement des normes de qualité avec participation d'experts et mise en place de systèmes de certification et d'accréditation ; et 4) développement de la culture de la gestion du risque à tous les niveaux d'organisation du système de santé. Le livre a rencontré un tel succès que, suite à sa parution, le sénat américain a fait voter une loi pour créer une agence dédiée à la rédaction de recommandations dans le domaine de la santé, la célèbre « Agency for Healthcare Research and Quality ». Avec la sortie du rapport et la création de l'AHRQ, la prise de conscience s'est diffusée tellement rapidement que l'on considère aujourd'hui qu'ils sont à l'origine du tournant observé dans toutes les autres nations au début du XXI^{ème} siècle. Et la France n'a pas manqué le virage puisque dès 2002, nous nous sommes dotés coup sur coup de la première loi relative aux droits du malade et à la qualité du système de santé (loi N°2002-303 du 4 mars 2002) qui prévoyait entre autre l'encadrement des activités médicales à risque et la déclaration des événements indésirables, et de la loi relative à la politique de santé (loi n° 806-2004 du 9 Aout 2004). Ces deux textes, complétés par la publication des « Recommandations pour l'élaboration et la mise en œuvre d'un programme de gestion des risques dans les établissements de santé » éditées par la Direction de l'Hospitalisation et de l'Organisation des Soins, ont lancé la politique générale du management de la qualité et de sécurité des soins en France. C'est dans ce contexte, que la Direction Générale de la Santé et la DHOS, ont fait réaliser deux enquêtes nationales sur les événements indésirables graves, dite « Eneis 1 » et « Eneis 2 » en 2004 et 2009 respectivement, afin de connaître l'incidence des EIG dans les ES et leur part d'évitabilité et d'analyser leurs causes immédiate (17). Ce

changement radical de paradigme a amené le système de santé français à se restructurer et a conduit à la promulgation de la loi « Hôpital, Patients, Santé et Territoires » du 21 Juillet 2009 dont l'objectif affiché été d'instaurer une modernisation globale du système de santé (Table 1). Avec la nouvelle organisation décentralisée du système de santé autour des Agences Régionales de Santé, la politique de qualité et de gestion des risques associés aux soins est passée du statut de missions prioritaires nationales au statut de missions prioritaires d'établissements. C'est maintenant à chaque ES de démontrer ses compétences auprès des l'ANAES pour obtenir les certifications (ex-accréditations) dans tous les domaines.

Table 1. Récapitulatif des principaux textes de loi dans le domaine de la sécurité en santé

Loi	Contexte	Objectifs	Principales structures créées
La loi 93-5 du 4 janvier 1993 relative à la sécurité en matière de transfusion sanguine et de médicament	C'est la première loi de sécurité sanitaire adoptée suite à l'affaire du sang contaminé	Elle réforme l'organisation de la transfusion sanguine et pose les bases d'un dispositif de veille et de police sanitaire.	-L'agence du médicament -L'agence française du sang.
La loi 98-535 du 1er juillet 1998 relative au renforcement de la veille sanitaire	Elle correspond à la mise en œuvre de la méthodologie de la sécurité sanitaire Elle étend notamment le dispositif à la veille épidémiologique face à la complexité croissante des crises sanitaires.	L'ensemble de ces différentes structures a pour mission d'anticiper, surveiller, alerter, agir et évaluer.	-L'agence nationale du médicament devient l'agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (AFSSAPS) -Le comité national de sécurité sanitaire (CNSS) -L'institut de veille sanitaire (INVS) -L'agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (AFSSPS) -L'agence française de sécurité sanitaire des aliments (AFSSA) -L'agence française de sécurité sanitaire environnementale (AFSSE), par décret du 1er mars

			2002.
Loi 2002-303 du 4 mars 2002 relative aux droits des malades et à La qualité du système de santé	Cette loi pose les bases d'un dispositif de réparation des risques sanitaires avec des garanties pour améliorer la qualité du système de santé dont la sécurité sanitaire est pour la première fois consignée dans le code de santé publique.	Elle formalise le principe d'évaluation. Des objectifs de transparence du système de santé et de démocratisation sont définis.	
Loi n° 2004-806 relative à la politique de santé publique du 9 août 2004		Elle reprecise le rôle de veille et de surveillance sanitaire et le dispositif de gestion de crise au niveau régional.	
Loi HPST du 21 juillet 2009	Elle vient renforcer ce système d'évaluation des risques	<p>Renforcement du pouvoir du directeur général des ARS avec un rôle accru en matière d'autorisation sanitaire, de contractualisation et de police sanitaire</p> <p>Renforcement du dispositif de toxicovigilance</p> <p>Déclaration obligatoire des effets toxiques d'un produit sur l'homme par tous les professionnels de santé, les responsables de la mise sur le marché de substances sont tenus d'établir une déclaration unique comportant toutes les indications sur ces substances. L'organisation de la toxicovigilance sera assurée par l'INVS</p> <p>Renforcement du dispositif de vigilance sanitaire. Avec notamment la surveillance épidémiologique en imposant aux professionnels de santé de transmettre à l'INVS, les données individuelles nécessaire à l'exercice de ses missions</p> <p>Le président de la cme devient vice-président du directoire (décret 2009-1762 du 30 décembre 2009)</p> <p>Elaboration de la politique de gestion des risques, analyse des évènements indésirables par la CME (Décret</p>	

		<p>2010-439 du 30 avril 2010)</p> <p>Le président de la CME désigne un coordonnateur de la gestion des risques associés aux soins (Décret 2010-1408 du 12 novembre 2010), et un responsable du système de management de la qualité de la prise en charge médicamenteuse (Circulaire n°DGOS/PF2/2012/72 du 14 février 2012)</p>
--	--	--

La première version du manuel de certification des établissements de santé a été publiée en 2003 (18). Ce manuel a été élaboré pour aider les établissements de santé à mettre en œuvre leur démarche de certification. Pour permettre l'évaluation externe réalisée par les experts visiteurs de la Haute Autorité de Santé dont le rapport sert de support à la décision de la HAS, l'établissement procède à une auto évaluation à partir des exigences décrites dans les références contenues dans le manuel. Le manuel a régulièrement été réédité avec de plus en plus de références en rapport à l'organisation de la sécurité des soins. La parution du manuel a rapidement été complétée par la mise à disposition d'outils pratiques pour aider les établissements dans leur démarche d'accréditation, dont un guide sur les principes méthodologiques pour la gestion des risques en établissement de santé, paru dès 2003. En une quinzaine d'années, la sécurité du soin et la gestion des risques sont passées d'une discipline à la marge du système de santé à une forme de culture intrinsèque à toute activité de soin et que l'on retrouve aussi bien dans les unités cliniques, dans les blocs chirurgicaux que dans les unités de préparation des médicaments.

C. La culture de gestion du risque

Le terme risque peut s'entendre comme « toute situation non souhaitée ayant des conséquences négatives résultant de la survenue d'un ou plusieurs évènements dont l'occurrence est incertaine » ; ou encore comme « tout évènement redouté qui réduit

l'espérance de gain et/ou d'efficacité dans une activité humaine » (19). Dans la seconde assertion, la notion d'activité humaine a été ajoutée pour signifier que l'on peut considérer le risque comme faisant partie de la vie. Plus précisément la prise de risque est généralement considérée comme étant une condition de la performance, une condition à la recherche de bénéfice. C'est cette recherche du gain, de l'efficacité qui pousse l'homme à prendre volontairement des risques, mais parfois aussi involontairement. La distinction entre risque volontaire et risque involontaire est essentielle car dans le premier cas le risque est considéré comme identifié, voire même quantifié, alors que dans le second cas il est absolument invisible, imprévisible. Il est également important de faire la distinction entre risque et danger, en effet tout risque n'est pas forcément dangereux. Le niveau de danger du risque est directement corrélé aux dommages qu'il peut engendrer, c'est-à-dire aux conséquences négatives. Celles-ci peuvent être très variables, allant du simple désagrément au danger extrême. La prise de décision face à une situation à risque est conditionnée par plusieurs critères qui vont entrer dans l'appréciation et l'évaluation du risque. Le plus important est sans doute la manière dont est perçu le risque au-delà de sa réalité objective. Le niveau de perception conditionne l'appréciation du risque et son acceptabilité et dépend à la fois des données objectives scientifiques mais aussi de la construction sociale.

L'objectif de la gestion des risques tient dans l'identification rationnelle d'un maximum de risque afin de minimiser l'existence de risques inconnus, de définir parmi les risques connus ceux que l'on accepte et ceux qui ne peuvent pas être pris. Mais la notion de risque acceptable n'est pas une donnée objective, elle dépend beaucoup de la sociologie de l'époque et surtout elle n'est pas toujours corrélée à l'intensité du risque. Par exemple, dans notre société occidentale moderne, les risques subis sont souvent perçus comme inacceptables alors que les risques choisis sont beaucoup mieux tolérés même lorsque nous les savons plus dangereux. L'enjeu principal est donc d'aider les individus singuliers à se détacher des

considérations subjectives issues de leur propre psychologie ou de la sociologie à laquelle ils appartiennent afin d'établir une évaluation objective du risque. Dans ce contexte, une définition simplifiée de la gestion du risque peut être proposée: « tout système qui vise à réduire l'ensemble des risques qui peuvent survenir » ou une version plus complexe : « toute démarche qui vise à concilier la prise de risque avec la maîtrise des dangers qui l'accompagnent et donc à rendre le risque acceptable » (18).

La démarche repose sur le recensement de la totalité des risques, sur élimination de la partie évitable et enfin sur la prévention et la protection vis-à-vis de la partie inéluctable. Selon le contexte ou le domaine d'activité on peut assigner différents objectifs à la gestion des risques. Par exemple dans l'aviation, il s'agira de garantir la sécurité des personnes, dans une banque ce sera la sécurité financière et la pérennité de l'entreprise qui primera, etc. Chaque secteur d'activité a ainsi progressivement développé ses propres outils et ses propres méthodes afin d'améliorer toujours un peu plus la sécurité du système. A force de mettre en place de nouvelles méthodes ou de nouveaux outils, la plus part des activités professionnelles à risque ont atteint une forme de limite minimale d'occurrence, une forme de niveau de croisière ou de plateau de sécurité comme le nomme le Pr. René Amalberti, spécialiste du risque industriel et médical (20). Le Pr. Amalberti a montré qu'il était possible de classer les activités à risque selon 3 typologies différentes en fonction de ce plateau de sécurité. A/ Les systèmes amateurs ou artistiques qui présentent une limite supérieure à 10^{-3} (1 accident sur 1000 mises en jeu), il s'agit de processus peu réglés et pour lesquels l'appréciation du risque acceptable est principalement individuelle. B/ Les systèmes professionnels sûrs qui présentent une limite comprise entre 10^{-3} et 10^{-5} , il s'agit de systèmes d'avantage réglés mais dont la modélisation du processus à contrôler reste incomplète et pour lesquels la prise de risque peut être très élevée si l'objectif est la performance. Et enfin, C/ Les systèmes professionnels extra-sûrs qui présentent une limite inférieure à 10^{-5} , il s'agit de systèmes ultra-réglés pour lesquels

la modélisation du système est complète ou presque et la prise de risque quasiment nulle. Cependant, le Pr. Amalberti souligne que certaines de ces activités, comme la médecine, se sont stabilisées à des niveaux de risque encore très polémiques. En effet, peu de méthodes ont été spécifiquement développées dans les premiers temps en raison de la prise tardive de conscience dans ce secteur comme nous l'avons vu plus haut. Toutefois le retard commence à être rattrapé depuis le tournant des années 2000 et de plus en plus de méthodes et d'outils adaptés aux objectifs de la politique de santé ont fait leur apparition.

1. Démarche a posteriori et démarche a priori

L'ensemble des outils et des méthodes peut être divisé en deux catégories différentes selon la nature de la démarche et le type de risque identifié. La première approche, probablement le plus intuitive est l'approche corrective, c'est-à-dire qui s'intéresse *a posteriori* aux évènements indésirables survenus ou avérés. Cette approche vise à limiter le nombre d'évènements ou à réduire les conséquences dommageables de ceux-ci par la mise en place d'actions correctives. Ces actions sont proposées sur la base d'analyses de recherches approfondies des causes. Il s'agit d'exploiter des données d'évènements qui ont eu lieu pour apprendre à les gérer en cas de nouvelle survenue, et dans un second temps à les prévenir. Cette démarche est la plus simple puisque le risque est identifié *de facto*, cependant elle nécessite qu'existe un système organisé de remontée d'informations. En santé, la pharmacovigilance en est une illustration parfaite. Grâce aux déclarations des effets indésirables par les praticiens et surtout à l'exhaustivité des détails fournis, les pharmaciens peuvent procéder à l'analyse des causes en se basant sur des bases de données qui recensent tous les cas déjà déclarés. Chaque nouvelle déclaration permet d'améliorer la qualité de la base d'informations. La seconde approche, qui vient en complément de la première, est dite préventive. Cette fois-ci le risque de survenue d'un évènement redouté doit être identifié *a priori* par une analyse du système et de ses dangers.

Cette approche vise à identifier des situations dangereuses et les vulnérabilités du système pour mettre en place des mesures de prévention du risque. Ici les mesures ne sont plus élaborées à partir de données réelles mais sur la base d'une cartographie des processus et d'une analyse détaillée de ceux-ci afin de s'assurer de la pertinence du système au regard du contexte, des risques identifiés mais aussi des références existantes et des résultats attendus. Il existe un grand nombre de méthodes pour réaliser une analyse *a priori*. On peut citer la méthode APR (Analyse Préliminaire du Risque), la méthode AMDEC (Analyse des Modes de Défaillances et de leur Criticité) ou encore la méthode HACCP (Hazard Analysis Control Critical Point). Tous ces outils présentent leur spécificité et leur originalité. Par exemple, l'AMDEC est une méthode issue du secteur de l'aéronautique et qui permet la réalisation d'une analyse quantitative de la fiabilité du système et des causes possibles de défaillances. La majorité des méthodes *a priori* suit une même démarche opérationnelle : 1) identification des situations à risque; 2) analyse de la situation et identification des risques ; 3) évaluation et hiérarchisation des risques ; 4) traitement des risques ; et 5) mise en place d'un système de suivi et d'évaluation des résultats. Dans ce schéma simplifié, les parties identification et analyse sont généralement sous la responsabilité du chef de projet, c'est-à-dire la personne qui supervise et gère l'activité de soins ou de production, tandis que le reste des parties est confié à un groupe de travail composé de représentants des acteurs concernés.

2. La gestion du risque en pharmacie hospitalière

Dans le domaine pharmaceutique et plus précisément en pharmacie hospitalière, le risque est omniprésent et les objectifs sont les mêmes que dans le reste des secteurs de la santé. Les principales sources de risques proviennent d'abord du circuit du médicament mais aussi des activités intrinsèques à la PUI comme la préparation des cytotoxiques, la pharmacotechnie, la gestion des inflammables, les gaz médicaux, les stupéfiants et la préparation des dispositifs médicaux stériles. Pour avoir une estimation du type de d'évènements indésirables rencontrés

dans le secteur de la pharmacie hospitalière, nous avons réalisé une recherche bibliographique sur la base MEDLINE avec l'équation (« risk management » AND « pharmacy service, hospital »). Sur les 291 articles identifiés, environ 60% traitent d'erreurs médicamenteuses au sens large, 12% traitent d'effets indésirables et 10% traitent de préparations. En France, les événements indésirables sont systématiquement recensés et font généralement l'objet d'une analyse en interne au sein de comité de retour d'expérience ou en commission pluridisciplinaire d'établissements. Ce travail est utile tant pour la gestion *a posteriori* du risque que pour la gestion *a priori* puisqu'il permet à la fois de mettre en place des mesures correctives mais aussi d'accumuler de l'expérience très utile à la détection des risques *a priori*. En plus des activités propres à la PUI, le « Référentiel de pharmacie hospitalière » édité par la Société Française de Pharmacie Clinique recommande d'élargir le champ d'intervention des pharmaciens à la gestion de toutes les erreurs liées à l'utilisation des produits de santé gérés par la PUI (approche pluridisciplinaire). La SFPC recommande aussi aux pharmaciens d'intégrer les organisations de vigilances sanitaires (pharmacovigilance, matériovigilance, ...) et plus généralement tous les dispositifs de prise en charge des situations de crises comme les plans d'urgences.

Dans la gestion des risques liés aux médicaments, « l'affaire du médiateur » a probablement joué un rôle décisif dans la déclaration et la prise en charge des effets indésirables. Suite à cette prise de conscience, la DGOS a fait paraître en avril 2011 un arrêté « relatif au management de la qualité de la prise en charge médicamenteuse et aux médicaments dans les établissements de santé » dont l'une des principales nouveautés a été la désignation par la direction de l'ES, et après concertation avec le président de la CME, d'un responsable du système de management de la qualité de prise en charge médicamenteuse. Cet arrêté a été suivi par une circulaire et la publication d'un guide « Qualité de la prise en charge médicamenteuse. Outils pour les établissements de santé » en février 2012. Ce guide rappelle

que la prise en charge médicamenteuse est un processus combinant des étapes pluridisciplinaires et interdépendantes visant à garantir une utilisation sécurisée, appropriée et efficiente du médicament chez le patient pris en charge. En outre, il s'agit du premier guide qui consacre une partie entière sur les risques liés à la préparation magistrale ou hospitalière et qui propose des règles de sécurité basées entre autres sur les BPP et les Bonnes Pratiques de Pharmacie Hospitalière. En particulier, ce guide fait la liste des principaux domaines à risques au cours de la préparation: 1) l'organisation du processus, l'hygiène, la protection et la formation du personnel ; 2) les opérations de préparation, de conditionnement et de contrôle ; 3) les opérations de division, de conditionnement et d'étiquetage de toute matière première ou de préparation ; 4) la qualification des équipements et des installations de préparation ou de contrôle ; 5) la validation de la méthode de préparation et de contrôle ; et 6) l'identification des matières premières, des matériels utilisés et des préparations. Enfin, ce guide précise pour la première fois une liste des principaux risques identifiés susceptibles d'entraîner des erreurs (Figure 4). Cette liste, bien qu'encore trop peu exhaustive, ouvre la voie de la gestion des risques dans le domaine de la préparation pharmaceutique et aidera sûrement à réduire le nombre d'erreurs.

Figure 4. Risques identifiés lors de l'étape de préparation susceptibles d'entraîner des erreurs

(source : (21))

- Erreur de dosage ;
- Faute d'asepsie ;
- Erreur sur la feuille de fabrication ;
- Risques de contaminations croisées ;
- Erreurs sur la matière première : absence d'identification qualitative et quantitative ;
- Erreurs de pesée et absence de traçabilité ;
- Erreurs de préparation (ex : incompatibilité physico-chimique non détectée) ;
- Erreurs sur la nature ou le choix des excipients ;
- Erreurs de calculs ;
- Erreur sur le dosage d'un ou des produits ;
- Erreur de dilution ou sur le volume ;
- Erreur de conditionnement ;
- Erreur de lecture de la procédure ;
- Erreur d'interprétation de la procédure de préparation ;
- Erreur d'utilisation ou de qualification des équipements et des installations de préparation ou de contrôle ;
- Non-respect des conditions de préparation (humidité, lumière...) ;
- Erreur d'étiquetage.

3. *Erreurs de préparations pharmaceutiques: faits historiques marquants*

Historiquement, les pharmacies ont toujours joué un rôle prépondérant dans la production des médicaments. Dans les années 1950, aux Etats-Unis, jusqu'à 80% des prescriptions étaient préparées en pharmacie. On y préparait toutes les formes galéniques (gélules, comprimés, gels, crème, lotions, etc). Avec le développement de l'industrie pharmaceutique, l'activité des officines s'est éloignée de la préparation pour se recentrer principalement sur l'activité de dispensation et de validation. Puis dans les années 1980-1990, la préparation de médicament est revenue à l'officine pour pallier à certaines production qui n'étaient plus assurée par l'industrie, mais aussi à l'hôpital où une nouvelle discipline a connu un véritable essor : la pharmacotechnie. Les pharmacies hospitalières se sont rapidement mises à préparer des formes injectables et des médicaments avec des posologies ou des formes galéniques

particulières non disponibles sur le marché industriel et que les officines n'avaient pas les moyens de produire. Progressivement les ES se sont dotés de moyens techniques avancés et de personnel qualifié ce qui leur a permis d'élargir leur champ d'activité et de répondre à de plus en plus de demandes spécifiques pour les patients. En particulier, la préparation des médicaments injectables à stabilité courte et à risques professionnels comme les cytotoxiques ; des produits radiopharmaceutiques ; et des poches de nutrition est devenue une activité importante pour beaucoup de PUI en France. Une étude menée sur 1403 hôpitaux aux Etats-Unis a montré que pour assumer ces préparations, 65% des hôpitaux américains se sont équipés d'au moins une salle propre de classe 1 (selon les critères de la pharmacopée des Etats-Unis) destinée à la préparation des médicaments, ce chiffre atteignant même 88% des hôpitaux de plus de 600 lits (22) (23). Selon les chiffres de l'ANSM publiés en 2010, 186 PUI étaient autorisées à faire des préparations sur les 947 hôpitaux publiques du territoire (Centres Hospitaliers, Hôpitaux locaux et autres établissements), soit un peu plus de 19% du parc. Concernant les CHU ce taux monte même à 58%. Une autre étude américaine publiée en 2011, dans le magazine *Pharmacy purchasing & products*, a montré que malgré cette montée en puissance des structures hospitalières, près de 66% des hôpitaux avaient recours à des sous-traitants pour la préparation de tout ou partie des médicaments injectables. En France, la seule enquête sérieuse à ce sujet est celle menée en 2014 par l'IGAS, mais elle ne concernait que la nutrition parentérale pédiatrique. Selon leur résultat, environ 25% du total des poches préparées en France proviennent d'un sous-traitant. Plus généralement, selon certaines sources environ un tiers des PUI seraient donneurs d'ordre pour tout ou partie de leur préparation. Ce taux a rapidement progressé en partie à cause de la parution des recommandations spécifiques aux petites structures comme les BBP 2007 en France ou le chapitre <797> de la pharmacopée des Etats-Unis. En effet, de nombreuses pharmacies hospitalières n'ont pas eu les moyens de répondre à la demande croissante des prescripteurs

tout en respectant les nouvelles instructions et ont été obligées de faire appel à un établissement extérieur : soit une autre PUI, soit un façonnier. Bien que nous ne disposions pas de données publiées sur la mise en conformité des pharmacies, nous pouvons penser que certains établissements se sont équipés depuis. Il n'en reste pas moins que c'est depuis cette période que la tendance à l'externalisation s'est le plus développée. Le recours à un fabricant extérieur pour la préparation des PNP signifie que l'acte préparatoire est réalisé dans un autre laboratoire ou établissement. La sous-traitance fait toujours l'objet d'un contrat entre le donneur d'ordre et le sous-traitant afin de définir les responsabilités de chacun. En l'occurrence, lorsqu'une PUI fait appel à un sous-traitant, le pharmacien de la PUI reste le pharmacien responsable de la dispensation en cas de problème. La préparation des PNP fait partie des activités de préparations les plus complexes d'un point de vue stérilité, compatibilité et stabilité du produit fini. Elle requiert donc un haut niveau d'expertise et de technique et même si la grande majorité des ES proposent des services de qualité et respectent largement les recommandations, certains évènements survenus outre-Atlantique mais aussi dans notre pays ces dernières années ont fortement contribué à jeter le doute sur ce type de préparation à la carte.

C'est en octobre 2006 que le premier cas américain de décès consécutif à l'administration d'une poche de nutrition parentérale préparée par une pharmacie hospitalière a été déclaré (24). Il s'agit d'un très grand prématuré, né à 26 semaines, qui est décédé à la suite d'un surdosage en zinc de 1000 fois la dose dans la poche de nutrition administrée. L'analyse du cas a montré que le pharmacien a commis une erreur de transcription de l'ordonnance sur le logiciel de formulation en sélectionnant « mg/kg » à la place de « mcg/kg ». Un second pharmacien, chargé de la vérification, ne s'est pas aperçu de l'erreur et a validé la formulation. Plus grave encore, au cours de la préparation ni le préparateur ni le troisième pharmacien ne se sont inquiétés du nombre exorbitant de flacons de zinc ajoutés

manuellement à la poche, soit une douzaine. Finalement, c'est le second préparateur qui s'est rendu compte de l'erreur mais malheureusement la poche avait déjà été administrée et l'enfant est décédé d'un arrêt cardiaque. En 2010, un second cas similaire a été révélé (25). Cette fois-ci, l'enfant né prématurément et âgé de 6 semaines, est décédé à la suite d'un surdosage en sodium de plus de 60 fois la dose prescrite. L'analyse du cas a montré que l'erreur a été commise par un préparateur qui a entré la dose de calcium (982 mg) à la place de la dose de sodium (14,7 mEq) sur le logiciel de formulation. L'automate a ainsi préparé une poche contenant 982 mEq de sodium, une dose mortelle pour l'enfant. L'erreur n'a pas été détectée par le pharmacien qui a validé la poche et surtout une étiquette affichant la concentration théorique de sodium a été collée par-dessus l'étiquette qui affichait la concentration réelle rendant l'erreur indétectable. L'analyse des causes a montré qu'un défaut du système d'alerte du logiciel sur le dépassement des limites de concentration en sodium était probablement en cause. Enfin, le cas le plus grave est survenu en 2011, avec les morts de 9 patients dans 6 hôpitaux différents survenues après administration des poches de nutrition (26). Après enquête, des traces de *Serratia marcescens*, une bactérie retrouvée dans les plantes, le tube digestif des rongeurs ou encore dans l'eau, a été isolé dans les salles de préparations du façonnier. L'analyse a montré que la contamination est survenue à cause d'un défaut de stérilisation et de filtration dans la procédure de nettoyage de la cuve et de l'agitateur. Il s'agit du premier cas déclaré de décès consécutif à l'administration de poches préparées par un prestataire et non par une pharmacie hospitalière. Cette affaire a montré que les poches préparées par des prestataires pouvaient aussi présenter des problèmes, et ce malgré leur grande expertise dans le domaine. En France, c'est au Centre Hospitalier de Chambéry que le premier cas grave de décès est survenu. En décembre 2013, 4 enfants ont présenté un choc septique deux heures après la pose d'une poche de nutrition parentérale fabriquée le 28 novembre 2013, par un façonnier. Trois des quatre enfants sont décédés. En dehors de

l'administration des poches d'alimentation parentérale, la mission d'inspection n'a pas mis en évidence d'autres éléments communs aux quatre enfants pouvant expliquer la dégradation rapide de leur état de santé. Les poches des trois enfants décédés n'ont pas pu être analysées, par contre la poche du quatrième enfant a été directement envoyée au laboratoire d'analyse. L'analyse a montré que la poche présentait un aspect trouble et de nombreux bacilles gram négatifs ont été retrouvés à l'examen direct. Après enquête au centre hospitalier, une mission d'inspection a conclu qu'aucun lien ne pouvait être établi entre les pratiques de l'établissement et un risque de contamination des poches de nutrition parentérales utilisées (3). Trois inspections ont alors été conduites dans l'établissement du façonnier. La première a étudié les conditions de fabrication des poches, en particulier celles du 28 novembre 2013. La seconde a porté sur les contrôles environnementaux (air, surface, gants des préparateurs,...) et de préparation du transport des poches. La troisième inspection a procédé à des prélèvements complémentaires. Selon le dernier rapport de l'ANSM, les trois inspections n'ont pas permis d'identifier une cause certaine ni même probable de la contamination des poches utilisées a centre hospitalier de Chambéry. En revanche, une contamination microbienne par une entérobactérie d'un nouveau genre ainsi qu'un taux très élevé d'endotoxines ont été observée sur 6 poches fabriquées le 28 novembre par le façonnier et récupérées au CH de Chambéry (27). Aux vues de l'ensemble des conclusions des différents rapports, l'ANSM a décidé de suspendre à titre conservatoire pour une durée de 6 mois la fabrication de préparations magistrales ou hospitalières par le façonnier. Même si toute la lumière sur le cas de Chambéry n'a pas été faite, cet épisode, le plus grave que la France ait connu en matière de contamination de poches de nutrition parentérale, a conduit l'IGAS à procéder à une enquête nationale sur les pratiques en matière de nutrition parentérale pédiatrique. Le rapport définitif, publié en Janvier 2015, a notamment proposé des solutions pour améliorer la maîtrise des risques au cours de la préparation des PNP (4).

Au CHU de Grenoble, un épisode de contamination bactérienne de PNP pédiatrique par *Pseudomonas fluorescens* est survenu en 2009 sans qu'aucun décès n'ait été déploré. L'analyse des causes n'a pas pu isoler la source de contamination exacte, mais le circuit d'alimentation en eau a été incriminé et des mesures ont été prises pour améliorer le système de purification de l'eau de nettoyage du matériel utilisé pour la préparation des poches (28).

4. La nutrition parentérale pédiatrique : une pratique à risque pour une population à risque

La survenue en décembre 2013 de plusieurs cas de chocs septiques chez des nourrissons ayant entraîné leur décès au CH de Chambéry, a mis en lumière des risques liés à la nutrition parentérale pour les enfants hospitalisés ou à domicile.

Depuis les années 1960, la NP pédiatrique est prescrite aux nouveau-nés, souvent prématurés et aux enfants qui ne peuvent pas être totalement alimentés par voie orale ou entérale, quelles qu'en soient les causes. Le développement de ce type de nutrition est allé de pair avec la forte évolution de l'incidence des naissances prématurées dans notre pays, avec les progrès dans la connaissance des besoins nutritifs des prématurés en néonatalogie et en réanimation néonatale, et avec la mise sur le marché de solutions nutritives de mieux en mieux adaptées aux besoins nutritionnels de ces enfants.

En 2014, l'IGAS a conduit une enquête auprès de 247 établissements de santé publics et privés pour évaluer les pratiques professionnelles à chaque étape du processus depuis la prescription jusqu'à l'administration des poches (4). Tous les services prescrivant de la nutrition parentérale ainsi que les PUI correspondantes ont été amenés à répondre à un questionnaire de 35 pages les interrogeant sur : la prescription médicale de nutrition parentérale, la préparation, le stockage et la réception dans le service des poches de nutrition parentérales, l'administration des poches parentérales, les cas particuliers des situations non

programmées et la gestion des évènements indésirables liés à la nutrition parentérale. A partir des réponses obtenues (76% des établissements sollicités), l'IGAS a établi un bilan des pratiques et a proposé 40 recommandations dont 22 concernent la préparation des poches.

Synthèse de l'enquête IGAS 2014

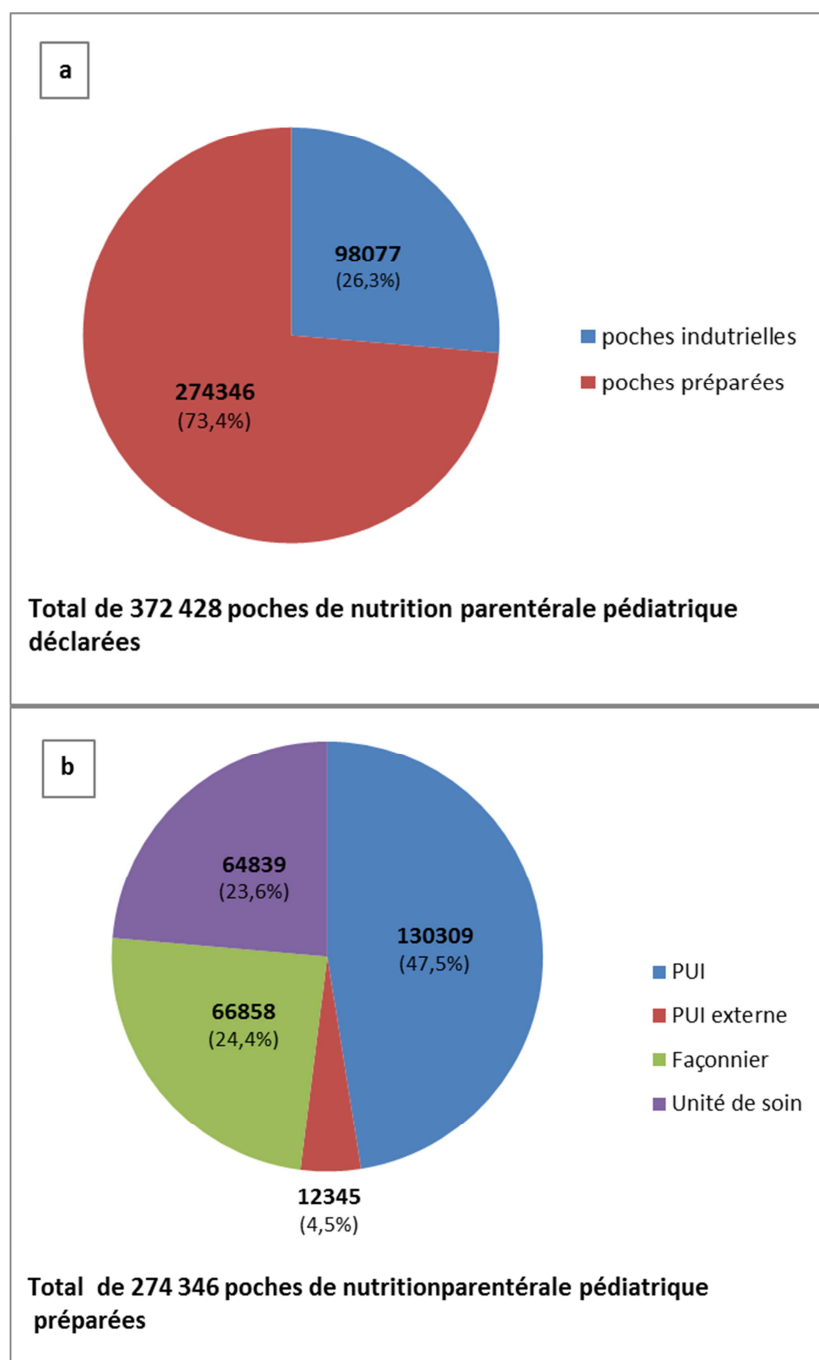
Concernant la prescription des PNP, l'IGAS a constaté qu'il existait une hétérogénéité des prescriptions d'un établissement à l'autre probablement due à l'absence d'indication et d'arbre de décision stratégique concernant le choix du type de poche. Le rapport note en particulier que les PM sont d'avantages prescrites que les poches industrielles possédant une AMM. Pour améliorer la qualité du processus de prescription l'IGAS préconise : 1) une informatisation sécurisée et intégrant toutes les étapes de la nutrition parentérale y compris celle de la préparation ; 2) un rapprochement du clinicien et du pharmacien dans le service de soin.

Concernant l'administration des poches, la mission a constaté que les équipes étaient régulièrement amenées à compléter les poches voire à ajouter des médicaments directement dans le mélange nutritif ce qui constitue une pratique à fort risque de contamination. L'IGAS proscrit cette pratique et fait par ailleurs le constat qu'il n'existe aucune recommandation sur l'administration des poches et sur la formation spécifiques des soignants.

Concernant le type de poches préparées, l'enquête montre que 74 % du total des poches prescrites sont des poches préparées (Figure 5a). Dans 47% des cas, ces poches sont préparées au sein d'une unité de production gérée par la PUI de l'établissement, dans 29% des cas la préparation des poches est réalisée à l'extérieur de l'établissement, en générale chez un façonnier (85% des poches externalisées) et parfois chez une PUI externe (15% des poches externalisées), enfin dans environ 24% des cas ces poches sont directement préparées dans

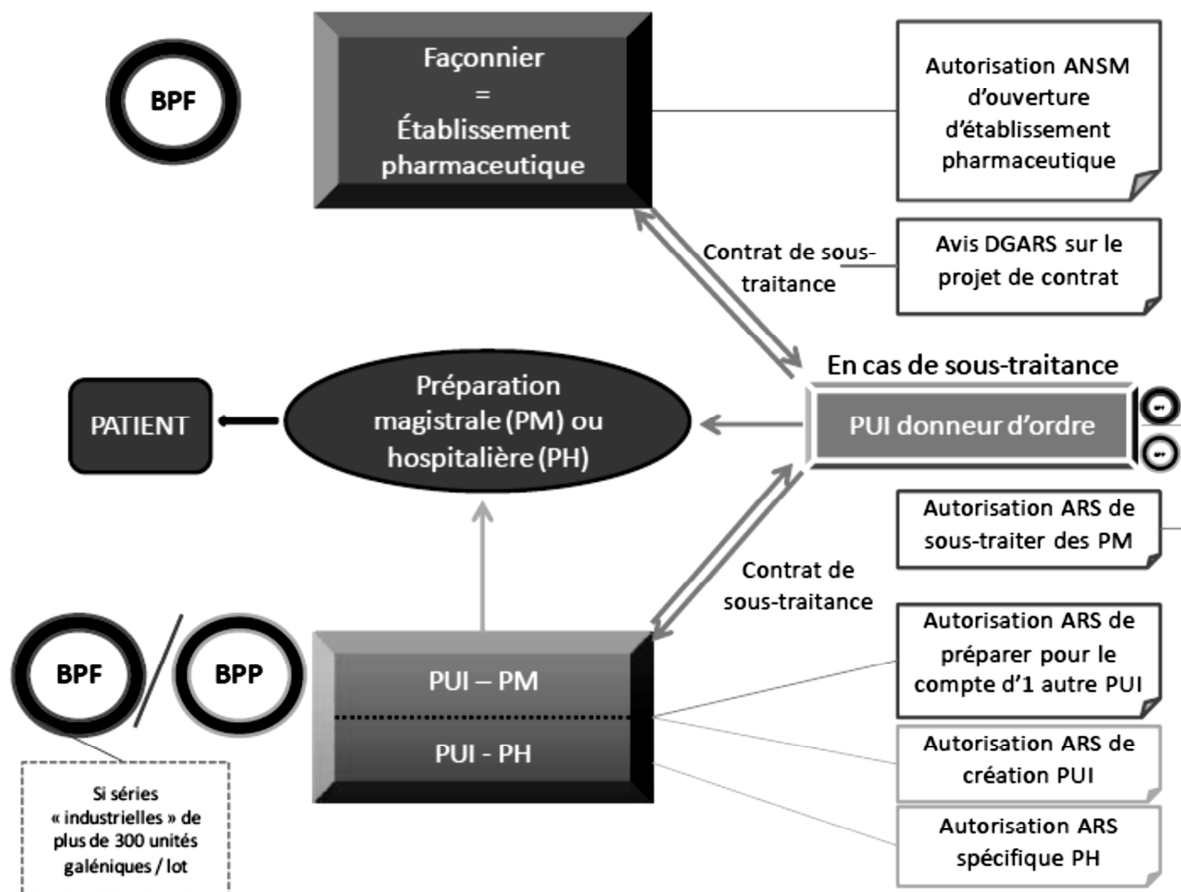
l'unité de soin (Figure 5b). Selon l'IGAS cette dernière situation serait totalement à proscrire étant donné les conditions dans lesquelles sont préparées ces poches (mesure des volumes manuellement, pas de contrôle de l'atmosphère, absence de double-contrôle).

Figure 5. a) Nombre de poches prescrites en fonction du type de poches ; b) Répartition du nombre de poches préparées selon le mode d'approvisionnement (adapté de la source : Enquête IGAS (4))



En outre, l'enquête de l'IGAS révèle une certaine incohérence d'un point de vue juridique entre la réglementation applicable aux PUI et celle applicable aux façonniers. Comme expliqué plus haut, les premières sont soumises aux BPP tandis que les secondes sont soumises au BPF puisqu'il s'agit d'une production de type industrielle. Or, selon l'IGAS il ne semble pas pertinent de qualifier d'industrielle la préparation des poches par les façonniers. En effet, dans la mesure où la notion même de lot de production n'a pas de sens étant donné que chaque poche est, par définition, préparée individuellement à partir de spécialités pharmaceutiques stériles. Et de souligner que la complexité des réglementations applicables pour des préparations de mêmes catégories destinées aux mêmes types de patients contribue certainement à l'hétérogénéité des pratiques (Figure 6).

Figure 6. Réglementation applicable pour les préparations (source : Enquête IGAS (4))



Enfin, concernant le processus de préparation sous la responsabilité du pharmacien, l'IGAS relève plusieurs limites. Le premier constat majeur est qu'il existe une disparité évidente entre le type d'environnement choisi pour la préparation (hotte ou isolateur, classification différentes des ZAC), reflet selon la mission, de l'imprécision des BPP en la matière. En effet, selon les BPP, le choix de l'équipement et de l'environnement doit se faire sur la base d'une évaluation du niveau de risque microbiologique des préparations. Cette évaluation dépend intrinsèquement de la définition du « système clos » qui elle-même fait débat. En particulier, des points de vue divergents existent au sujet du prélèvement d'une solution stérile à partir d'une ampoule. Or il s'agit d'une pratique quotidienne dans la plupart des unités de préparations. Selon les BPP, cette technique de prélèvement relève du transfert aseptique si celui-ci est effectué immédiatement et dans un environnement de classe A. En revanche selon les recommandations du PIC/S un tel transfert est un système ouvert et donc une source de contamination. L'IGAS suggère à ce propos que des critères plus précis sur la définition du transfert aseptique devraient être introduits pour une meilleure analyse du risque microbiologique. Il existe bien un test, appelé « Test de Répartition Aseptique » qui permet de simuler un procédé de remplissage aseptique pour évaluer si le procédé est bien un transfert aseptique. Ce test, assez simple dans son principe, consiste en la mise en œuvre du procédé présumé aseptique en substituant un produit par un milieu de culture rendu préalablement stérile et en l'assemblant avec un article de conditionnement rendu lui aussi stérile. Il suffit de démontrer que le milieu de culture reste stérile pour démontrer que le procédé est bien aseptique. Toutefois, l'IGAS ne fait pas référence à ce test dans son rapport. Le second constat majeur est qu'une retranscription de la prescription est nécessaire dans 64% des établissements et même si cette retranscription fait l'objet d'un double contrôle dans près de 80% des cas elle n'en reste pas moins une source potentielle d'erreur. L'IGAS préconise à ce niveau une informatisation complète de l'ensemble du processus allant de la prescription

jusqu'à l'administration en passant par la préparation et la mise en relation, le cas échéant, avec l'automate de préparation. A propos du contrôle de l'environnement, l'enquête montre encore une forte disparité d'un établissement à l'autre et met à nouveau en cause l'absence de recommandation claire sur la fréquence de ces contrôles. Un constat similaire, bien que moins important, est fait autour des contrôles qualitatifs et quantitatifs du produit finis. Par exemple, moins de 50% des poches sont contrôlés sur leur teneur en calcium, magnésium ou glucose alors que 95% d'entre elles le sont pour le sodium et le potassium. Concernant l'osmolalité, seulement 50% des poches préparées en France sont contrôlées pour ce paramètre. Ici encore c'est l'absence de recommandation sur le type de contrôles à réaliser et sur la validation des méthodes de contrôles qui est montrée du doigt par la mission. D'autres limites ont été révélées comme les conditions de surveillance de température de conservation qui ne sont pas majoritairement réunies ou encore les dates limites d'utilisation qui ne s'appuient pas toujours sur des études de stabilité physico-chimique et de stérilité.

En somme, compte tenu des résultats de l'enquête, l'IGAS considère qu'il est indispensable de sécuriser d'avantage le processus de préparation des poches de nutrition parentérale en mettant notamment toute activité de préparation de NP sous responsabilité pharmaceutique dans le respect des normes et bonnes pratiques en vigueur. Afin d'améliorer significativement la qualité du processus de préparation des poches et surtout pour harmoniser les pratiques à l'échelle du territoire, l'IGAS a établi un certain nombre de recommandations que les établissements ainsi que les autorités compétentes devront prendre en compte au plus tard d'ici la fin de l'année 2016.

Le rapport publié par l'IGAS révèle l'existence de nombreuses lacunes dans le système de production des poches de nutrition parentérale pédiatrique en France. Or chacune de ces défaillances est une source potentielle de risque pour le patient comme l'a démontré le cas des enfants de Chambéry. Cet important travail réalisé au niveau national doit servir d'exemple

pour tous les établissements qui produisent ou commandent des poches de nutrition parentérale, que ce soit pour des patients adultes ou enfants, qu'ils soient hospitalisés ou à domicile. Afin de connaître les limites et les forces de son propre système de préparation ou d'approvisionnement des poches, chaque établissement a été incité à produire sa propre cartographie des risques. C'est dans ce contexte que nous avons entrepris la réalisation d'une cartographie des risques associées à la production des poches de nutrition parentérale adultes et pédiatrique au sein de l'unité de préparation du CHU de Grenoble.

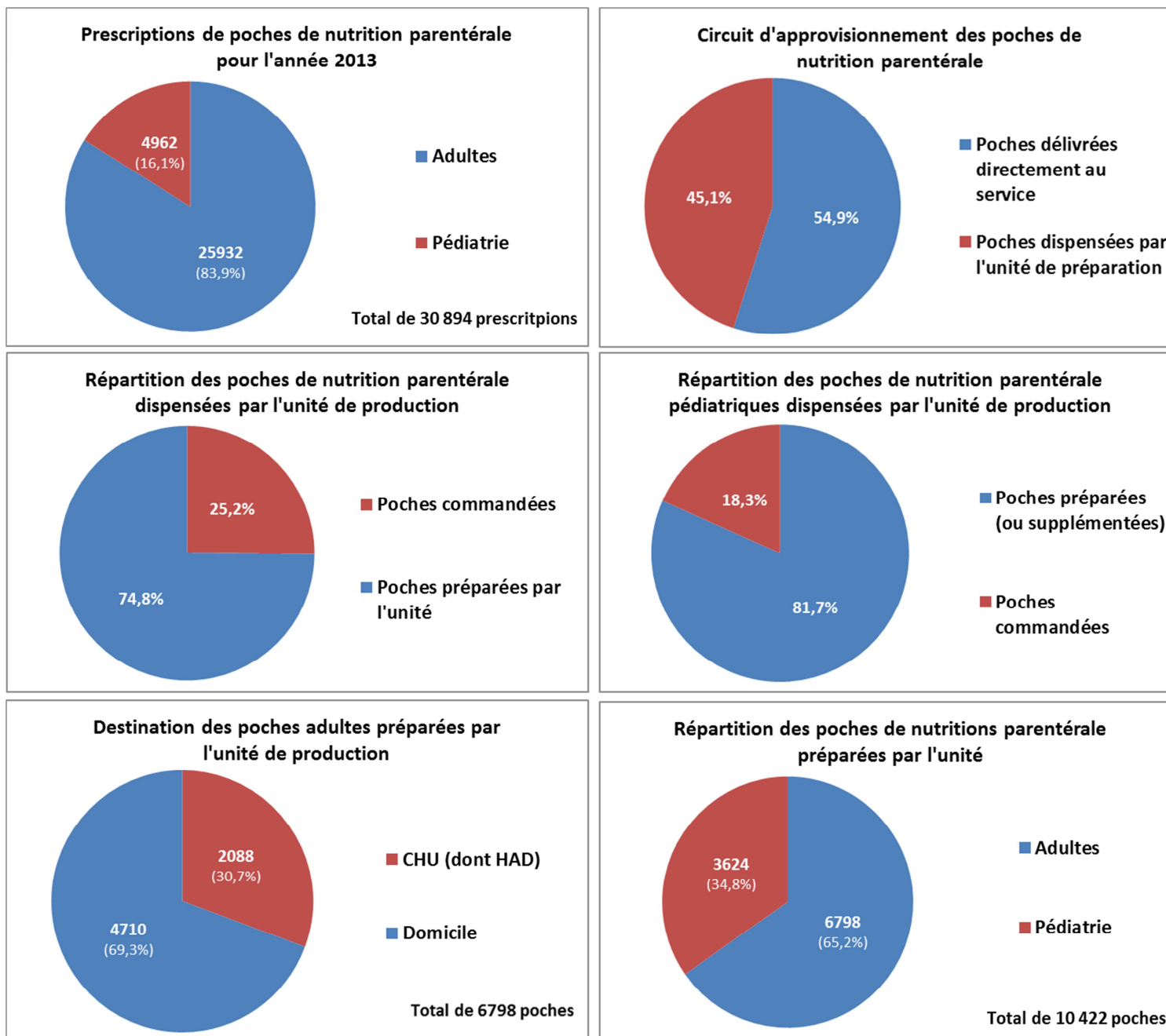
Partie 2. Le circuit de préparation des poches de nutrition parentérale au CHU de Grenoble

A. Généralités

Au CHU de Grenoble, la pharmacie à usage intérieure du CHU de Grenoble détient une autorisation pour la préparation des poches de nutrition parentérale destinées aux patients hospitalisés, adultes et enfants. Le CHU est également agréé pour délivrer des poches de nutrition parentérale aux patients adultes à domicile.

En 2013, 30894 poches dont 25932 poches adultes et 4962 poches pédiatriques ont été prescrites. 56 % des prescriptions concernaient des poches industrielles directement délivrées dans l'unité de soin par la PUI et 44 % des prescriptions ont été envoyées à l'unité de préparation des PNP. Au total, 9488 poches adultes et 4436 poches pédiatriques ont été dispensées par l'unité, soit 37 % des prescriptions adultes et 89 % des prescriptions pédiatriques de tout l'hôpital. Sur les 9488 PNP adultes, 72% ont été entièrement préparées par l'unité dont 31% destinés aux patients hospitalisés (y compris en HAD) et 69% envoyés au domicile des patients. Les autres PNP adultes dispensées sont des poches industrielles plus ou moins supplémentées (ajout d'une ampoule de vitamine par exemple) destinées au service de l'HAD ou au domicile du patient. Pour la pédiatrie et la néonatalogie, 82 % des 4436 PNP ont été préparées ou supplémentées par l'unité. Les autres poches ont été commandées au laboratoire Fresenius-Kabi de l'AP-HP ou au laboratoire Fasonut, un façonnier sous contrat avec le CHU de Grenoble. 100 % des PNP pédiatriques étaient prescrites pour des enfants hospitalisés. Toutes les données sont présentées dans la figure 7.

Figure 7. Répartition de l'activité de préparation des PNP au CHU de Grenoble (données 2013)



B. Les formules de PNP

L'activité de préparation se divise entre les PNP destinées aux adultes pour deux tiers et celles de pédiatrie pour le tiers restant. En NP adulte, il existe deux grandes catégories de poches : les poches « préparées », qu'elles soient hospitalières ou magistrales et les poches industrielles. Les poches préparées, et notamment les PH, représentent 72% de l'activité totale. Grâce à un effort important de standardisation, l'unité de nutrition artificielle et l'unité de préparation se sont accordés à limiter le nombre de formules différentes de PH. Ainsi, près de 33% des poches préparées pour la NP adulte correspondent à seulement trois formules différentes : la 16.14ML, la 15.14ML et 10.13ML (Figure 8). Ce taux monte même à 70% si l'on ne prend pas en compte les poches d'hydratation décrites plus bas. Ces formules de PH ont été élaborées pour couvrir un maximum de besoins au niveau calorico-azoté et en termes d'apports en glucoses, lipides et protéines et ont été validés par des essais de stabilité. Chaque formule est actuellement identifiée selon une nomenclature qui donne une information sur le volume, l'apport calorique de la poche et la présence ou non de lipide. Par exemple, si on prend la poche la plus couramment prescrite, la formule « 16.14 ML » correspond à une poche de 1600 ml apportant environ 1400 kcal et avec une fraction lipidique sous forme de MédiaLipide. Ces PH servent, dans la grande majorité des cas, de « base de formulation » et font l'objet d'une supplémentation en électrolytes, en oligo-éléments ou en vitamines presque systématiquement. Dans d'autres situations plus spécifiques, le médecin peut demander la préparation d'une poche de formule magistrale (PM). Cependant sa demande devra, *a minima*, faire l'objet d'une analyse théorique de stabilité et de faisabilité par le pharmacien, qui décidera ou non de valider la prescription. Pour compléter l'offre de PNP adultes, cinq références de poches industrielles de la gamme OLICLINOMEL (Clintec Parenteral S.A) sont proposées. Ces poches peuvent aussi être supplémentées pour couvrir au mieux les besoins du patient. En 2013, 2690 poches industrielles ont été délivrées ce qui représentent

approximativement 28% de l'activité. Par ailleurs, certains patients en dénutrition présentent un risque important de déshydratation, pour limiter ce phénomène des poches d'hydratation à base de glucose ou de NaCl 0,9% sont parfois prescrites en complément des PNP. Il ne s'agit pas à proprement parlé de PNP mais elles rentrent dans la catégorie des poches préparées. En 2013, 1027 poches d'hydratation de grand volume et 2533 petites poches d'hydratations de petits volumes servant à l'administration d'électrolytes, d'oligo-éléments ou encore de peptides et appelées « flexs » ont été préparées, ce qui correspond à près de 38 % de l'activité totale.

Figure 8. Composition des trois formules de préparation hospitalières les plus prescrites en 2013

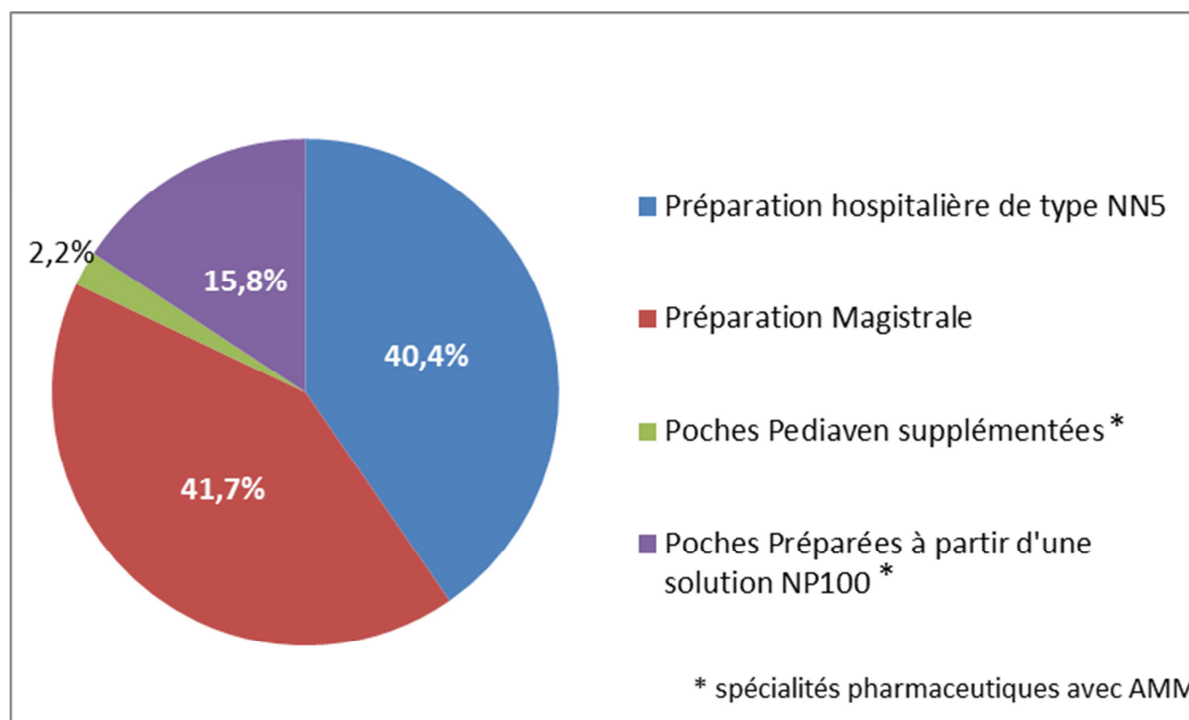
Formules	Ingrédients	Quantité (ml)
16.14 ML	Glucose 30%	1000
	Médialipide 20%	100
	Hyperamine 20,8%	250
	Hyperamine 30%	250
15.14 ML	Glucose 30%	800
	Médialipide 20%	250
	Hyperamine 20,8%	500
10.13 ML	Glucose 30%	250
	Glucose 50%	250
	Médialipide 20%	250
	Hyperamine 30%	250

L'offre de PNP pédiatrique est très différente de celle pour adultes. D'abord parce que chez l'enfant les lipides sont administrés au pousse-seringue pour éviter de préparer des poches ternaires dont les risques d'instabilité sont plus élevés. Ainsi les PNP sont uniquement

préparées à partir de glucides et/ou de protéides. Il existe bien une gamme de formule ternaire produite par le laboratoire BAXTER (NUMETAH) qui se présente sous forme de poche à trois compartiments à mélanger mais ces poches restent peu prescrites au CHU. Ensuite, pour répondre à l'immense diversité des besoins en pédiatrie et en néonatalogie, le catalogue des poches disponibles est beaucoup plus large, voire illimité. Trois possibilités sont offertes aux prescripteurs : les PM, les PH à base de solution de NN5, une formule élaborée localement, et les poches industrielles (plus ou moins supplémentées). Les PM sont préparées à partir des quantités prescrites de chaque ingrédient (glucose, eau pour préparation injectable, électrolytes, oligo-éléments et vitamines). Le prescripteur dispose d'une liberté maximale sur ce type de poche. Les poches NN5 sont préparées à partir d'une solution de NN5, une formule de composition standard en glucose, protéine, électrolytes et oligo-éléments. Ce mélange a été défini avec les médecins et sert le plus souvent de base à la préparation des poches, mais il peut aussi être administré tel quel. Cette solution NN5 est quelques fois préparée par un façonnier et le reste du temps par la PUI. Dans la plus part des prescriptions la solution NN5 est considérée comme une matière première et sert de base à des préparations magistrales. La dernière solution est le recours aux poches de la gamme Pediaven® (NN1, NN2, G15, G20 et G25) ou aux mélanges de types NP 100, préparées par le laboratoire Fresenius-Kabi, le laboratoire associé à l'AP-HP. Toutes ces références disposent d'une AMM depuis au moins 4 ans. Ces gammes ont été mises au point par l'AP-HP pour que les médecins en pédiatrie et en néonatalogie puissent disposer de *spécialités pharmaceutiques* qui couvrent un large éventail de besoins en NP. Tous ces mélanges contiennent du glucose, des acides aminés, des électrolytes et des oligo-éléments dans des proportions variées. Le prescripteur peut décider de les administrer tel quels ou de les faire supplémenter pour compléter les apports.

En 2013, sur les 3624 poches produites par l'unité, 41,7% étaient des PM, 40,4% étaient des PH de type NN5, 15,8% étaient des poches produites à partir d'une solution NP100 et 2,2% étaient des poches de la gamme Pediaven supplémentées (Figure 9).

Figure 9. Répartition du type de poches préparées pour la pédiatrie en 2013, tous services confondus.



C. L'environnement

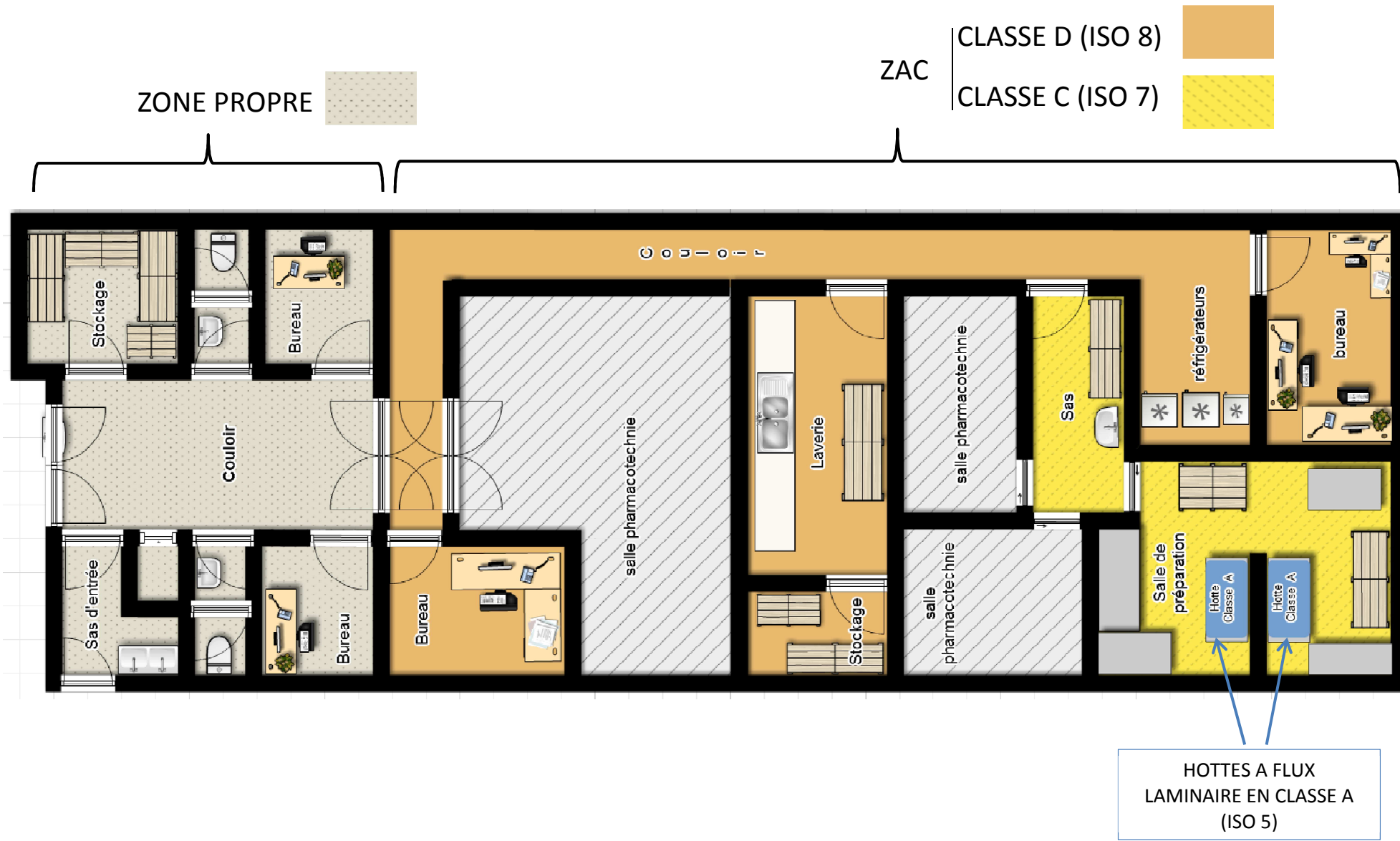
L'unité de préparation de nutrition parentérale est située dans les locaux de pharmacotechnie, toutefois l'ensemble du matériel utilisé pour la préparation des PNP est dédié (hotte, kit de remplissage, chariots, ...). L'unité est divisée en deux parties distinctes et séparées: une zone « propre » par laquelle entre le personnel et qui comprend des bureaux et une salle de stockage ; et une zone à atmosphère contrôlée. La ZAC est elle-même divisée selon le niveau de contamination accepté. La laverie, le bureau, la salle de stockage temporaire, les frigos, le sas d'accès à la salle de préparation et le couloir qui dessert toutes ces pièces sont classés en catégorie D. La salle de préparation dans laquelle sont disposés tous les équipements de

préparation, dont les hottes à flux laminaire, est classée en catégorie C. Enfin l'espace sous les hottes est classé en catégorie A lorsque celles-ci sont en fonctionnement normal (Figure 11). Les caractéristiques particulières et microbiologiques des différentes ZAC sont résumées dans le tableau de la figure 10. Le passage d'une classe à une autre se fait en respectant l'instruction d'entrée/sortie qui précise en particulier les mesures d'hygiène relatives à la classe (port de sarrau, sur-chaussure, charlotte, lavage des mains, frictions des mains au gel hydro-alcoolique, port du masque, ...).

Figure 10. Tableau récapitulatif des caractéristiques particulières et microbiologiques des différentes zones d'atmosphères contrôlées

Nombre de particules $\geq 0,5\mu\text{m}/\text{m}^3$ (environ)	US Fed. Std 209 E SI 1991	US Fed. Std 209 D ANGLAIS 1991	EN ISO 14644-1 1996	AFNOR NF X 44101 France 1981	BPF / GMP Industrie Pharm. 1989	Nombre de particules $\geq 0,1\mu\text{m}/\text{m}^3$ (environ)
			ISO 1			10
1						35
4			ISO 2			100
10	M 1					350
35	M 1.5	1	ISO 3			1 000
100	M 2					3 500
353	M 2.5	10	ISO 4	400		10 000
1 000	M 3					35 000
3 530	M 3.5	100	ISO 5	4 000	A et B	100 000
10 000	M 4					350 000
35 300	M 4.5	1 000	ISO 6	40 000		1 000 000
100 000	M 5					
353 000	M 5.5	10 000	ISO 7	400 000	C	
1 000 000	M 6					
3 530 000	M 6.5	100 000	ISO 8		D	
10 000 000	M 7					
35 300 000			ISO 9			

Figure 11. Plan de l'unité de préparation de poches de nutrition parentérale



D. La préparation

1. Généralités

Le circuit de préparation des poches comprend cinq étapes principales mais l'ensemble du processus prend aussi en compte un certain nombre d'étapes préalables et postérieures à l'activité. La technique de préparation des poches adultes étant différente de celle de poches pédiatriques, deux circuits parallèles ont cours. Chaque jour deux équipes sont définies. La première est affectée à la préparation pédiatrique, elle est constituée d'un seul binôme de préparateur. La seconde est affectée à la préparation des poches adulte et est constituée de deux binômes de préparateurs. Pour rester formé à toutes les pratiques chaque préparateur change régulièrement de binôme et d'équipe. L'activité quotidienne de préparation est divisée en trois séquences:

La préparation des poches destinées aux patients adultes en HAD et en NPD

Le CHU de Grenoble fait partie des 14 centres agréés de nutrition parentérale à domicile pour adulte. A ce titre, l'unité de préparation des poches envoie quotidiennement des PNP au domicile de certains patients dont l'état nutritionnel est suffisamment stable, sous réserve que l'environnement socio-familial et matériel permettent une prise en charge hors ES. Ces poches sont préparées le matin pour qu'elles aient le temps d'être acheminées au domicile du patient. Les patients atteints de pathologies chroniques reçoivent une semaine de traitement en une fois, toutes leurs poches sont préparées le même jour et la prescription est réévaluée de manière hebdomadaire par les médecins nutritionnistes. Pour les patients hospitalisés à domicile, ils reçoivent leurs poches deux fois par semaines car les médecins réévaluent plus fréquemment leur besoin.

La préparation des poches pour adultes hospitalisés au CHU

Les poches sont préparées quotidiennement, après réception et validation de la prescription. A partir de la fin de matinée, les prescriptions pour les adultes hospitalisés sont faxées par les médecins de l'unité de nutrition artificielle. Les patients hospitalisés ont une réévaluation quotidienne de leur besoin, par conséquent les prescriptions changent régulièrement et doivent être validées et préparées tous les jours. Pour le weekend, trois prescriptions sont envoyées le vendredi pour permettre la préparation de trois poches. Ces poches peuvent être les mêmes ou différer dans leur composition.

La préparation des poches pédiatriques

A l'instar des poches pour adultes hospitalisés, les prescriptions pédiatriques sont éditées quotidiennement via un logiciel dédié (REASIC) par les médecins de réanimation, de pédiatrie polyvalente et de soins continus. Les poches sont préparées à partir de midi, au fur et à mesure de la réception et de la validation des prescriptions. Le même système de prescription anticipé est prévu pour les poches du weekend.

2. Le processus de préparation

L'organisation et les processus de préparations pédiatriques et adultes sont représentés par les figures 14 et 15.

a) Préparation du poste de travail

Avant chaque séquence de travail, chaque binôme responsable d'un poste installe son matériel et les matières premières dont il va avoir besoin (poches vierges, flacons de MP, ampoule d'électrolytes, tubes de prélèvements pour échantillon, tubes de prélèvements pour contrôles analytiques, flacons pour analyse bactériologique, seringue, aiguilles, film emballage,...) avant de désinfecter le plan de travail.

b) La validation des prescriptions

Les internes en pharmacie contrôlent la conformité de chaque prescription en vérifiant les données du patient (identités, âge, poids, service d'hospitalisation), les dates prévues d'administration et la signature du médecin. Ils valident avec le pharmacien le contenu et la cohérence de la formulation du jour au regard du contexte clinique du patient et de ses résultats d'analyse biologique.

Adulte

Concernant les patients adultes (hospitalisés ou à domicile), les internes en pharmacie participent une fois par semaine à une réunion avec les infirmières du service de nutrition artificielle. Cette réunion est l'occasion de suivre l'évolution des besoins des patients en fonction de leur état clinique. Ces informations facilitent la validation des prescriptions, cependant en cas de doute ou de suspicion d'erreur, les internes contactent le prescripteur pour avoir confirmation de la formulation ou éventuellement pour la faire modifier. La validation est généralement effectuée la veille de la préparation pour que celle-ci puisse commencer le plus tôt possible.

Pédiatrie

L'analyse des données cliniques est réalisée quotidiennement pour la population pédiatrique car leur état peut évoluer très rapidement. L'analyse prend systématiquement en compte la prescription précédente. Une augmentation de l'apport en sodium dans la poche sera validée si par exemple le bilan biologique montre une natrémie basse ou si l'apport extra-parentéral a diminué. Il est important de noter que les prescripteurs des services de pédiatrie et de néonatalogie ne font que rarement appel aux médecins nutritionnistes et que le rythme des prescriptions est particulièrement élevé. Par conséquent, l'étape de validation est essentielle pour détecter les erreurs.

L'étape de validation permet aux internes d'informer les préparateurs sur l'activité du jour pour la pédiatrie et celle du lendemain pour l'adulte, et de leur donner le programme de préparation. Etant donné la diversité des poches et la complexité des techniques employées, l'activité de préparation requiert une organisation stricte pour respecter le temps de travail et aussi pour disposer d'une marge suffisante en cas d'imprévus (poches non-conforme, modification de prescription de dernières minutes, poches oubliées,...). En règle générale, l'activité peut être plus ou moins anticipée en fonction de celle de la veille, mais ce n'est qu'à la réception des prescriptions du jour que le programme se concrétise.

c) La formulation et l'étiquetage

Après validation de la prescription, les internes génèrent une fiche de fabrication destinée aux préparateurs qui sert de support à la réalisation, une fiche de contrôle destinée au laboratoire de contrôle qualité et des étiquettes d'identifications qui seront collées sur la poches et sur l'emballage secondaire. La formulation consiste à convertir les informations de la prescription, souvent exprimées en mmol ou en gramme, en unités adaptées à la préparation (ml, gramme, nombre d'ampoules ou de flacons). La conversion se fait manuellement puis est retranscrite dans le logiciel de formulation des poches de nutrition parentéral. L'outil informatique utilisé est le logiciel commerciale ABACUS édité par la société BAXA[®]. Ce logiciel est fourni avec l'automate Exacta-Mix 2400. La base de données d'ABACUS contient l'ensemble des ingrédients utilisés dans l'unité ainsi que l'ensemble des formules de bases de préparation (16.14 ML, 15.14 ML, NN5, NP100). Le logiciel sert également d'ordonnancier numérique et à ce titre il fait l'objet d'une sauvegarde régulière et automatisée. D'autres fonctions programmables permettent de faire des extractions de données et des statistiques sur l'activité. Enfin, le logiciel est à accès sécurisé et chaque utilisateur doit s'identifier avant utilisation.

Adulte

La formulation et l'édition des étiquettes adultes sont réalisées en même temps que la validation, c'est-à-dire la veille de la préparation. Le logiciel d'aide à la formulation, ABACUS, est installé sur un poste dédié à la NP adulte. Bien que le logiciel soit théoriquement destiné à être utilisé avec un automate de préparation, il peut tout à fait être exploité pour une préparation manuelle des poches. Tous les patients adultes y sont ajoutés et toutes les prescriptions sont converties en fiche de fabrication, fiche de contrôle et étiquettes. La base de données des ingrédients contient toutes les références nécessaires pour la retranscription des prescriptions. Chaque formulation et chaque édition d'étiquettes fait l'objet d'un double contrôle. Une fois l'ensemble des prescriptions traitées une fiche de salle est éditée. Cette fiche est une forme de feuille de route qui reprend toutes les préparations prévues le lendemain et qui servira pour le contrôle final de l'activité.

Pédiatrie

Le même processus est suivi pour la formulation et l'édition des étiquettes pédiatriques, la différence majeure étant que l'étape se déroule le jour même de la préparation. Ici aussi un poste informatique avec le logiciel ABACUS est prévu spécialement pour la population pédiatrique. Le logiciel est connecté directement à l'automate ce qui permet de lui transmettre automatiquement les formulations. Une fiche de salle est également éditée après validation de du processus (Figure 12).

Figure 12. Exemple d'étiquettes générées pour la préparation d'une poche pédiatrique : A) étiquette de rappel de la prescription qui sera collée directement sur la poche ; B) étiquette résumé de la prescription qui sera collé sur l'emballage secondaire ; C) fiche de contrôle qui fait apparaître les concentrations théoriques des électrolytes et l'osmolarité théorique, qui sera envoyée au laboratoire de contrôle avec un échantillon de la poche ; et D) fiche de fabrication qui sera suivie par les préparateurs pour la préparation de la poche.

A

CHU Grenoble - UF Pharmacotechnie - Tél 65827
MELANGE NUTRITIF PARENTERAL NEONATALOGIE
 N° 28735

Date de fabrication 18/08/2015
 Date de péremption 24/08/2015

TEST, essai NP Moidieu
 Perfuseur: n/a

PRESCRIPTION

NP100	85	ml	Primène 10%	5	ml
Na Cl 20%	2	ml	Ca Glc APHP	2	ml
Cernévit	5	ml			

Volume prescrit à perfuser: 99 ml
 (Volume poche : 149 ml)

Date de Perfusion 18/08/2015 Osmolarité théorique 1 399mOsm/L
 Voie veineuse **CENTRALE - NE RIEN AJOUTER**
 A conserver entre 4 et 8°C

B

CHU Grenoble - UF Pharmacotechnie - Tél 65827
MELANGE NUTRITIF PARENTERAL NEONATALOGIE
 N° 28735

Date de fabrication 18/08/2015 Date de péremption 24/08/2015

TEST, essai NP Moidieu
 Perfuseur: n/a

Volume:99 ml

PRESCRIPTION

NP100	85	ml	Primène 10%	5	ml
Na Cl 20%	2	ml	Ca Glc APHP	2	ml
Cernévit	5	ml			

Date de Perfusion 18/08/2015 Osmolarité théorique 1 399 mOsm/L
 Voie veineuse **CENTRALE - NE RIEN AJOUTER**
 A conserver entre 4 et 8°C

C

CHU de Grenoble - UF Pharmacotechnie
MELANGE NUTRITIF PARENTERAL
 N°: 28735

TEST, essai NP Moidieu
 Poids 15 kg

Date de fabrication 18/08/2015 Date de perfusion 18/08/2015
 Volume prescrit : 99 mL
 Volume poche: 149,00 mL

NP100	85	ml	Primène 10%	5	ml
Na Cl 20%	2	ml	Ca Glc APHP	2	ml
Cernévit	5	ml			

Contrôles

	Calculé	Intervalle	Mesuré
Osmolarité:	1 399 mOsm/L	1259 - 1539
Sodium:	95,353 Mm/L	85,8 - 104,
Potassium:	17,171 Mm/L	15,4 - 18,8
Calcium:	12,171 Mm/L	10,9 - 13,3

Poids de la poche

D

CHU de Grenoble - UF Pharmacotechnie
MELANGE NUTRITIF PARENTERAL
FICHE DE FABRICATION
 N° 28735

TEST, essai NP Moidieu
 Poids 15 kg

Date de fabrication 18/08/2015 Date de perfusion 18/08/2015
 Perfuseur : n/a

Volume prescrit : 99,00 mL
 Volume poche : 149 mL Osmolarité théorique 1 399 mOsm/L

FORMULE

	mL		mL
Cernévit	7,53	Primène 10%	7,53
Na Cl 20%	3,01	NP100	127,93
Ca Glc APHP	3,01		



Date de péremption 24/08/2015



Date de péremption : 24/08/2015 1

d) La préparation des poches adultes

La préparation commence dès que la fiche de formulation est imprimée et que la hotte est prête. Chez l'adulte les poches de nutrition font régulièrement entre 1000 et 2000 ml. Pour que la préparation soit rapide, la technique employée est le transfert aseptique par remplissage manuel en surpression d'azote. Un dispositif réalisé sur mesure, le Nutrikit, permet de connecter la poche vierge au flacon de matière première. Le flacon est lui-même connecté à une tubulure, la Nutriligne, branchée sur une prise murale d'arrivée d'azote. Lorsque le gaz est propulsé dans le flacon il entraîne le transfert aseptique du liquide dans la poche vierge. Ce système permet de transférer rapidement les volumes importants (500ml, 1litre) de matières premières (lipides, glucides, protéines) sans contact avec l'environnement extérieur. Pour les volumes moins importants, le remplissage se fait manuellement par seringue. Pour que l'organisation soit la plus efficace possible, le premier binôme de l'équipe est responsable du Nutrikit et des flacons de grand volume tandis que le second binôme est responsable des ajouts manuels. Chaque binôme est constitué d'un manipulateur et d'un aide-manipulateur. Ce dernier assiste le premier et a pour mission de nettoyer et de faire passer au manipulateur les flacons ou les ampoules de MP. Seuls les deux manipulateurs travaillent simultanément sous la hotte à flux laminaire. Les aides-manipulateurs effectuent également la double vérification des volumes ajoutés. La poche n'est sortie du flux laminaire qu'une fois terminée et fermée. Elle est ensuite homogénéisée, étiquetée et emballée par l'aide-manipulateur. Toutes les poches préparées sont entreposées temporairement dans un réfrigérateur. Pour rationaliser la production les poches sont produites par séries de poches de même composition.

e) La préparation des poches pédiatriques

La majeure partie des poches de pédiatrie présente un volume de l'ordre de quelques centaines de millilitres. Afin de garantir une précision maximale, ces poches sont quasiment toutes préparées par un automate de modèle Exacta-Mix 2400 TM produit par la société Baxa

(Figure 13). La ligne de remplissage de l'automate est connectée d'un côté à un ensemble de ports reliés individuellement aux différents flacons ainsi qu'aux seringues pré-remplies et de l'autre à la poche vierge. Une pompe péristaltique permet de prélever le volume prescrit de chaque matière première et de le transférer vers la poche sans contact avec l'environnement extérieur. Pour la réalisation de la poche, l'automate reçoit un programme de fabrication édité par le logiciel ABACUS. L'automate sélectionne le port correspondant pour chaque ingrédient et transfère le volume prescrit grâce à un système de pompe péristaltique. Au fur et à mesure des ajouts l'automate contrôle le poids de la poche ce qui lui permet de vérifier le volume d'ingrédients transféré à chaque étape. Le dispositif de pesée est suffisamment précis pour permettre le transfert de volume très faible de l'ordre de 500 μ L. En revanche lorsque le volume prescrit est trop petit, l'ajout doit être réalisé manuellement à la seringue juste après le processus automatisé. Le manipulateur du binôme est responsable du remplacement des flacons et des seringues vides. Il est assisté par un aide-manipulateur qui s'occupe de présenter la poche vierge préalablement étiquetée, les flacons et les seringues pré-remplies et récupère la poche à la fin du remplissage. Le manipulateur est responsable de son plan de travail et veille à l'organiser de manière à respecter les règles de conduite en milieu aseptique de manière à garantir au maximum la sécurité de la préparation. Après ajouts manuels des petits volumes, le cas échéant, la poche est homogénéisée puis emballée et stockée temporairement dans un réfrigérateur.

Figure 13. Automate de préparation des poches pédiatriques Exacta-Mix 2400



f) Les contrôles physico-chimiques et bactériologiques

Des contrôles bactériologiques sont réalisés par le laboratoire de bactériologie à l'Institut de Biologie et de Pathologie du CHU. Pour le contrôle physico-chimique, aucune recommandation précise ne stipule le type de contrôles à réaliser sur les poches de nutrition parentérale. Au CHU, nous avons décidé d'analyser les concentrations en sodium, potassium et calcium mais uniquement lorsque les électrolytes ont été ajoutés. Pour compléter l'analyse, un contrôle de l'osmolarité est également réalisé. Toutes les poches pédiatriques et toutes les poches adultes qui ne sont pas d'origine industrielle sont contrôlées dès lors qu'elles ont été supplémentées en électrolytes, en revanche les poches industrielles ne sont jamais contrôlées même supplémentées. Les contrôles sont réalisés par un technicien du laboratoire de contrôle qualité de la pharmacie, sous la responsabilité d'un autre pharmacien hospitalier que le pharmacien responsable de la libération des poches. La concentration en sodium et en potassium est mesurée par analyse photométrique au photomètre de flamme et la concentration en calcium est mesurée par méthode spectroscopique. L'osmolarité n'est pas directement mesurée mais seulement évaluée à partir de la mesure d'osmolalité obtenue par

détection de l'abaissement du point cryoscopique. La mesure d'osmolarité est essentielle car elle conditionne la voie d'administration de la NP. Toute solution de plus de 800 mOSm doit impérativement être perfusée par une voie centrale et l'osmolarité maximale d'une poche ne peut pas excéder 1500 à 2000 mOsm. Pour chaque analyse, un intervalle d'acceptation est fixé à +/- 10 % de la valeur théorique. Cette valeur est calculée par le logiciel de formulation et apparaît sur la fiche de contrôle. En cas d'écart supérieur à 10 %, le pharmacien responsable des contrôles informe le pharmacien responsable de la libération de la non-conformité de la poche. Ce dernier décide alors de déclarer la poche « non valide » s'il estime que l'écart mesuré peut porter préjudice au patient au vue de l'analyse de la prescription. Les prélèvements pour réaliser ces contrôles sont effectués pendant la préparation mais la méthode diffère entre les poches adultes et les poches pédiatriques.

Adulte

Etant donné la quantité importante de poches adultes préparées, il a été convenu que seule la première poche d'une série ferait l'objet du contrôle bactériologique. Le prélèvement est réalisé de manière aseptique directement sur la poche après homogénéisation et avant emballage. Un volume de 30 ml est prélevé : 10 ml sont injectés dans un flacon BD Bactec™ destiné à la recherche de bactérie anaérobie, 10 ml sont injectés dans un second flacon BD Bactec™ destiné à la recherche de bactérie aérobie, 2 à 3 ml sont injectés dans un tube BD Vacutainer® destiné à la réalisation des contrôles physico-chimiques et le volume restant est injecté dans un second tube BD Vacutainer® qui sera conservé dans l'échantillothèque.

Pédiatrie

Pour le contrôle des poches pédiatriques, les 30 ml ne peuvent être directement prélevés sur la poche car ils diminueraient fortement le volume total de la poche. Il a donc été convenu qu'une poche témoin serait spécialement préparée pour le contrôle bactériologique. Plusieurs poches témoins sont préparées. Une au début et une en fin d'activité ainsi qu'une toutes les

dix poches préparées. La composition de cette poche est constante et a été définie pour être représentative d'une préparation traditionnelle. Deux à trois mL sont prélevées sur chaque poche pédiatrique pour réaliser les contrôles physico-chimiques. Les tubes de prélèvements adultes et pédiatriques sont envoyés quotidiennement au laboratoire pour analyse et les résultats ne sont communiqués que si une poche présente une contamination. Ces deux méthodes ont été choisies car elles permettent de garantir la stérilité du processus, à défaut de garantir la stérilité de chaque poche. Les tubes de contrôles physico-chimiques sont envoyés au LCQ au fur et à mesure de la préparation des poches pour que les résultats d'analyse soient rendus le plus rapidement possible.

g) L'échantillonnage

Les analyses physico-chimiques et bactériologiques sont des analyses destructives, aussi il est nécessaire de conserver un échantillon de chaque poche préparée pour refaire une analyse ultérieure en cas de besoin. Les échantillons sont identifiés et conservés à +4°C pendant 15 jours avant destruction.

h) Stocks, commandes et réapprovisionnement

L'activité de préparation consomme de grandes quantités de petits matériels à usage unique comme les seringues, les aiguilles, les tubes de prélèvement, les matériels de conditionnement ainsi que d'importantes quantités de matières premières. Une gestion assidue des stocks est donc nécessaire pour éviter les ruptures. Les commandes de poches et solutions industrielles pédiatriques auprès du laboratoire Fresenius-Kabi, ainsi que les commandes de poches particulières auprès du façonnier Fasonut, sont réalisées par les internes en pharmacie. L'ensemble des consommables et des matières premières est géré par les préparateurs qui s'organisent à tour de rôle pour faire les commandes. Ils sont assistés par un technicien et les magasiniers pour estimer et compléter les stocks. Mis à part les solutions NP100 et NN5 qui doivent être conservées à +4°C, tous les autres produits et matériels sont stockés à

température ambiante, dans différentes salles dédiées à l'extérieur de la ZAC. Le réapprovisionnement des salles en classe D et C suit une procédure d'entrée du matériel stricte afin de limiter les risques de contamination. En l'occurrence, aucun matériel de transport ne peut entrer dans la ZAC ni aucun emballage ternaire comme les cartons. Tous flacons, ampoules ou autres, matériels en verre ou en plastique, avec ou sans emballage secondaire, fait l'objet d'une décontamination spécifique en fonction de son niveau de stérilité avant d'être transférés en ZAC de classe C.

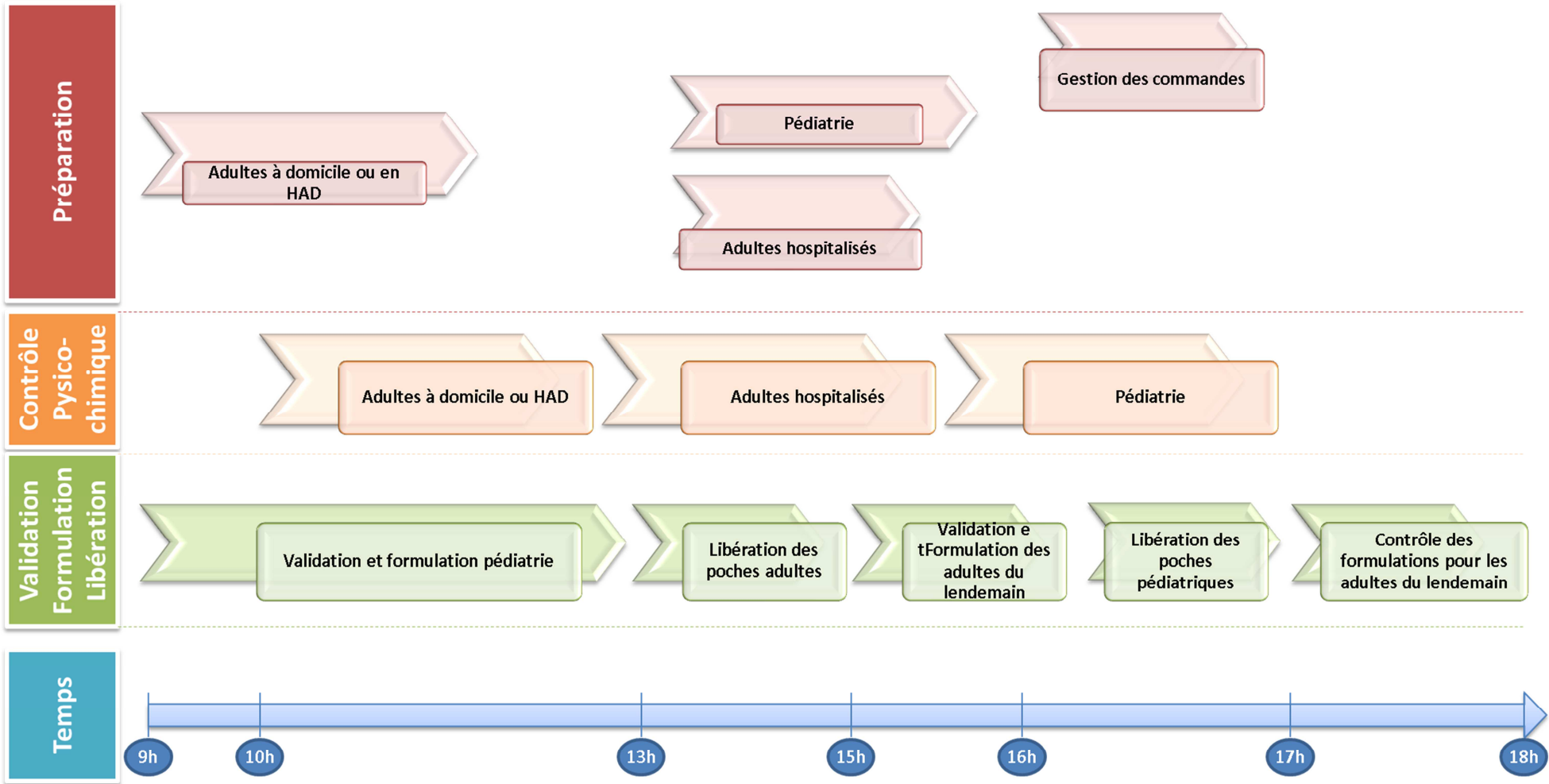
i) L'entretien des locaux

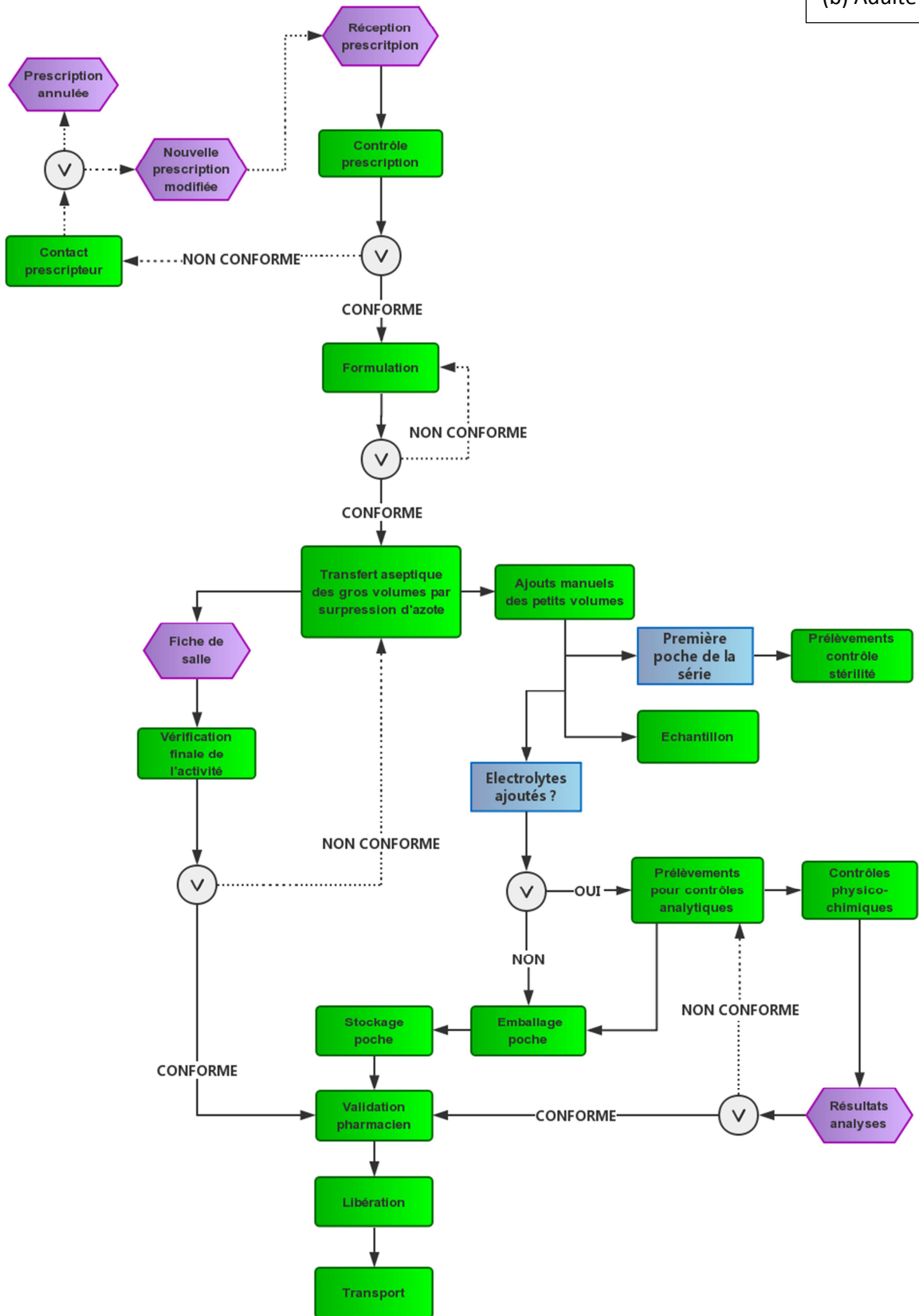
L'entretien des locaux et des hottes à flux laminaire, le nettoyage des matières premières et la gestion des déchets font partie des missions des préparateurs. Ils sont assistés par un technicien pour toutes les activités localisée en ZAC de classe D ou à l'extérieure de la ZAC. Un ensemble d'instructions précisent les modes de nettoyage, les produits à utiliser ou encore les fréquences de nettoyage en fonction des salles et des zones. Un planning de nettoyage est défini et une fiche de traçabilité sert de suivi.

j) La libération des poches

La libération des poches est sous la responsabilité du pharmacien responsable de l'unité. Une fois les résultats des contrôles physico-chimiques rendus, ce dernier donne l'ordre de libérer les lots. Les poches sont alors regroupées par les préparateurs en fonction du service de destination ou par patient pour les poches envoyées à domicile. Un service de transporteur interne (coursiers du CHU) ou externe (société sous-traitante) prend en charge le transport des poches.

Figure 14. Organigramme de l'activité quotidienne de préparation des poches de nutrition parentérale





La préparation des poches, qu'elles soient destinées à des nouveau-nés prématurés, des enfants ou des adultes, apparaît comme une des activités de préparations hospitalières les plus complexes. D'un côté ils existent de réelles difficultés liées à la réalisation pratique des mélanges et à leur stabilité. De l'autre il y a l'ensemble des situations à risques de contamination. Bien que la préparation des poches ne présente aucun risque grave ni même modéré pour le manipulateur, l'administration de solution de nutrition parentérale peut entraîner des complications importantes chez les patients, en particulier chez les patients jeunes.

A l'instar de toutes les préparations de médicaments injectables stériles, la préoccupation principale du pharmacien responsable est de délivrer des poches exemptes de tous pathogènes. En effet, après les complications métaboliques par excès ou déficit d'apport, les complications infectieuses sont la seconde cause d'évènements indésirables associés à la NP et concernent principalement les poches administrées par voie veineuse centrale. Une étude prospective menée en 2006 sur 481 patients adultes recevant de la NP à domicile par VVC a montré que le taux moyen d'infections était de 1,02 par 1000 jours de cathéters (29), tandis que deux autres études épidémiologiques ont montré que les infections liées au cathéter veineux central touchaient entre 63% et 81% des patients traités au long cours (30) (31). Même si c'est avant tout la présence de la VVC au long cours qui est la principale cause de toutes ces infections déclarées, nous avons vu que dans certains cas elles pouvaient être dues à une contamination de la poche de NP. En pédiatrie l'administration d'une poche non stérile peut avoir de graves conséquences et conduit souvent au décès de l'enfant. La première règle pour limiter la survenue d'accident consécutif à l'administration d'une solution de nutrition par voie intraveineuse est de produire des poches exemptes de pathogène. Il est donc important de disposer d'un service de production des poches qui garantisse la stérilité des solutions produites. La maîtrise du processus de production est absolument nécessaire pour atteindre cet

objectif étant donné que les résultats des analyses bactériologiques pratiquées sur les poches ne sont rendus qu'après administration et qu'aucune stérilisation terminale n'est réalisée sur ce type de préparation.

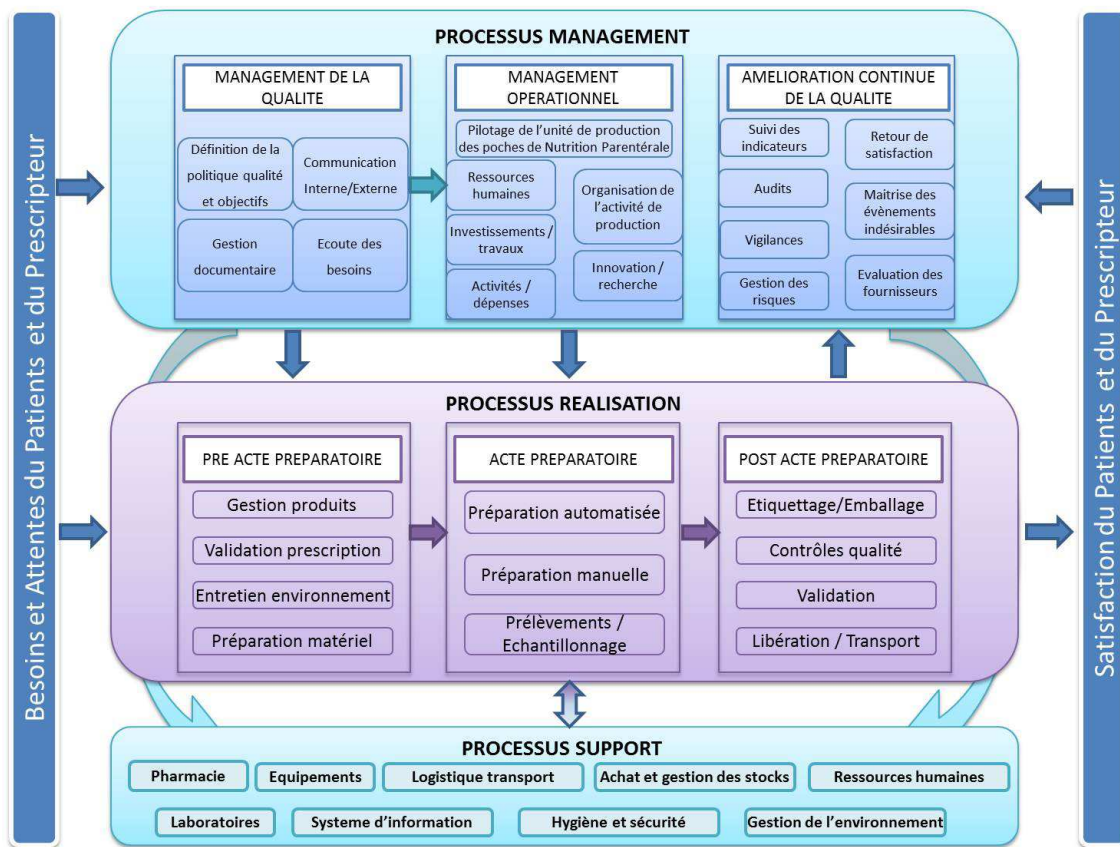
Partie 3. Méthodologie

A. Méthodologie de la cartographie des situations à risque

Pour harmoniser les pratiques entre les établissements de santé, l'HAS (ex-ANAES) a mis en place une politique de certification nationale depuis une quinzaine d'années. Dès la première procédure, le manuel de certification, élaboré pour aider les établissements dans leur démarche, faisait mention de « gestion de la qualité et prévention du risque ». Dans la dernière version, parue en Janvier 2014, l'item a été remplacé par la référence « programme global et coordonné de management de la qualité et de la sécurité des soins » qui accorde une part plus importante à la gestion du risque. Au-delà de donner des objectifs en matières de risque, l'HAS propose une méthodologie adaptée aux processus de soin et aux processus de préparation, par extension. Cette méthode peut se résumer en trois points: 1) Identification des ressources de management disponibles; 2) Identification des étapes de réalisation du processus ; et 3) Identification des processus supports impliqués (Figure 16). Pour notre étude, nous nous sommes concentrés essentiellement sur le second point à savoir la maîtrise du processus de réalisation.

Figure 16. Description systémique de l'activité préparatoire dans un établissement de santé

(source : document support pour la certification des établissements de santé V2010, HAS)



L'objectif principal de cette étude est de fournir une cartographie la plus complète possible des risques liés à la préparation des poches de nutrition parentérale. Pour réaliser ce travail nous avons sollicité l'Unité d'Hygiène et de Gestion des Risques du CHU de Grenoble qui nous a fourni les outils informatiques et nous a formé à la méthode d'analyse. Nous avons réalisé une analyse *a priori* des risques par une méthode inductive, c'est-à-dire à partir d'observations du système pour établir des hypothèses sur les risques susceptibles de survenir. Grâce à l'instauration récente d'un Comité de Retour d'EXpérience au sein de l'unité, nous avons pu compléter l'analyse avec les déclarations d'évènements indésirables remontées par les opérateurs.

L'outil mis à disposition est une matrice Excel[®] spécialement conçue pour réaliser une Analyse Préliminaire des Risques en six étapes :

1. Description du système en processus

La première partie du travail a consisté en la réalisation d'une description fonctionnelle du processus complet avec une identification des différents processus élémentaires. Un processus élémentaire correspond à un groupe d'actions intrinsèquement liées et dont les paramètres d'entrée et de sortie sont facilement identifiables. Par exemple, le premier processus élémentaire est celui de la commande des produits, ce processus est enclenché par un stock faible ou nul et aboutit à une commande validée avec les produits requis. Pour chaque processus élémentaire, les étapes intermédiaires (ou sous-processus) ont été recensées. Un champ a également été prévu pour décrire les processus support, notamment les ressources humaines et le système d'information.

Le principal avantage de cette description en processus élémentaire est de pouvoir suivre l'enchaînement logique de l'ensemble du circuit, en revanche il est difficile d'y faire apparaître la chronologie réelle étant donné la réalisation simultanée d'un certain nombre d'entre eux. Pour obtenir une description complète et fidèle, les acteurs du processus ont été suivis à chaque étape et ont été sollicités pour valider la version définitive du descriptif. Après cette première validation par les acteurs, la description a été successivement présentée au pharmacien responsable de l'unité puis au médecin responsable de l'Unité de Gestion des Risque pour une validation finale.

2. Identification des risques associés à chaque processus

Dans une APR, l'identification des risques n'est possible que par une démarche prospective structurée visant à détecter un maximum de situations dangereuses. Par définition, il s'agit d'une approche subjective dans la mesure où elle est dépendante du niveau d'expertise de l'investigateur et de sa capacité de projection dans le système. Pour s'assurer d'un recensement complet des risques nous avons procédé en deux étapes. Nous avons

commencé par suivre l'ensemble des acteurs du processus pendant plusieurs jours non consécutifs en leur demandant de ne pas changer leurs pratiques habituelles. Au terme de cette première phase, une première liste des risques identifiés a été rédigée puis soumise à un représentant des acteurs pour être complétée et validée. Selon les recommandations de l'HAS, l'implication du personnel est nécessaire pour le recueil des pratiques, mais aussi pour l'analyse et la mise en place des mesures.

3. *Evaluation de la criticité des risques bruts*

Dans une APR, la criticité d'un risque est définie comme le produit de sa gravité propre par sa probabilité de réalisation. En fonction du domaine d'activité mais aussi des recommandations en cours, la cotation de la gravité et de la fréquence peuvent varier. Dans cette étude nous avons choisi d'évaluer la gravité selon une échelle à 5 niveaux : mineure – significative – grave – critique - dramatique. Un score de gravité a été attribué allant de 1 pour mineur à 5 pour dramatique. Nous avons coté la gravité selon l'impact du risque sur la performance du processus ou sur la sécurité du produit fini. Pour cette cotation nous avons suivi les définitions proposées par l'HAS :

Niveau de gravité	Définition de l'HAS
Mineur	Effet négligeable sur la réalisation du processus élémentaire. Aucune perte de temps, solution immédiatement disponible
Significative	Impact sur la performance du processus (partiellement réalisée), entraînant une perte non négligeable de temps ou de moyen
Grave	Impact sur la performance (partiellement réalisée), entraînant une perte importante de temps ou de moyen
Critique	Impact réversible sur la sécurité du produit entraînant un échec du processus.
Dramatique¹	Impact irréversible sur la sécurité du produit entraînant un échec du processus.

¹ Ont été cotées au niveau « dramatique » toutes actions susceptibles d'entraîner une contamination directe de la poche ou une erreur de composition.

La probabilité d'apparition, également appelée vraisemblance de survenue ou encore fréquence, est plus délicate à quantifier dans une analyse prospective. En collaboration avec le préparateur responsable qualité, nous avons commencé par évaluer la fréquence d'un certain nombre de situation déjà survenues par le passé. Puis nous avons évalué la fréquence des risques restants en prenant en compte la fréquence d'occurrence du processus élémentaire associé, c'est-à-dire le nombre de fois que le processus est répété par cycle de préparation. Nous avons procédé à une estimation de la probabilité vraisemblable de survenue de chaque situation à risque. La vraisemblance a été cotée sur une échelle à 5 niveaux : rare – peu fréquent – possible – fréquent – très fréquent. Un score de fréquence a été attribué, allant de 1 pour rare à 5 pour très fréquent. Une fois la gravité et la fréquence évaluée, le score de criticité a été calculé en appliquant la formule :

$$\text{Criticité} = \text{Fréquence} \times \text{Gravité}$$

Le score de criticité a été converti en niveau de criticité en selon 4 tranches:

Score de criticité	Niveau de criticité
De 1 à 3	Faible
De 4 à 7	Modéré
De 8 à 11	Fort
Supérieur à 12	Majeur

A ce stade, les risques identifiés sans prise en considération des moyens de maîtrise sont appelés « risques bruts ». La fréquence moyenne des risques bruts est surestimée puisque dans la réalité un certain nombre de filtres ou de contrôles sont en places justement pour limiter la survenue des situations à risque. Pour corriger cette surestimation nous avons pondéré la

vraisemblance d'apparition en fonction de l'existence ou non d'un moyen de maîtrise et de sa performance.

4. Identification des moyens de maîtrise des risques

Un moyen de maîtrise s'apparente à toute mesure permettant de limiter la survenue d'une situation à risque. Par exemple, la réalisation d'un double contrôle visuel des volumes ajoutés ou encore le contrôle des eaux de nettoyage, sont des moyens de maîtrise. Plus généralement, nous avons considéré que l'existence d'une procédure qualité écrite et connue du personnel pouvait s'apparenter à un moyen de maîtrise à condition qu'elle soit appliquée. Grâce à la matrice de cartographie nous avons pu coter la performance de chaque moyen de maîtrise identifié. Une note allant de 1 pour les moyens peu performants jusqu'à 5 pour les moyens les plus efficaces a été calculé à partir de plusieurs paramètres : la pertinence, la fiabilité, la supervision et la traçabilité. Pour chaque paramètre nous avons attribué une note de 0, ½ ou 1, puis nous avons calculé le score de performance en additionnant les points. Un point supplémentaire a été ajouté au score si le moyen de maîtrise est fréquemment employé, signe d'une « maîtrise du moyen de maîtrise ».

5. Evaluation de la criticité des risques nets

Le risque brut pondéré par le score de performance de son moyen de maîtrise produit le « risque net ». Pour calculer la criticité des risques nets nous avons conservé la valeur du score de gravité et nous avons recalculé le score de fréquence selon la règle logique suivante :

Si [(score de performance > 2) ET (score de fréquence brute > 1)] **alors** (score de fréquence nette = score de fréquence brute – 1) ; **sinon** (score de fréquence nette = score de fréquence brute)

Que l'on peut traduire par : si le moyen de maîtrise présente un score de performance strictement supérieur à 2 alors le score de fréquence est retranché de 1 point mais uniquement si ce dernier était strictement supérieur à 1. Dans tous les autres cas le score de fréquence n'est pas modifié. La matrice a ainsi pu recalculer le score de criticité de chaque risque net.

6. *Hierarchisation des risques nets*

Dans une analyse de gestion des risques, tous les risques identifiés ne peuvent pas conduire à la mise en place de mesures préventives ou correctives dont le but serait de réduire le niveau de criticité. Il convient en effet de définir quels sont les risques acceptables et quels sont les risques inacceptables. Pour ce faire, un « seuil d'acceptabilité » du score de risque net a été fixé à 8. Tout risque net présentant un score supérieur ou égal à 8 a été marqué comme inacceptable, rendant prioritaire sa prise de en charge. Les risques identifiés comme tel devront faire l'objet d'une étude approfondie ultérieure dont le but sera la mise en place d'action(s) corrective(s) ou préventive(s) afin de faire baisser le score en dessous du seuil d'acceptabilité. L'analyse approfondie des cas inacceptables n'a pas été réalisée dans le cadre de ce travail de cartographie car elle doit être traitée indépendant.

B. Etude sur le positionnement de l'unité de préparation pédiatrique du CHU de Grenoble dans le contexte national

Avec la parution, en janvier 2015, du rapport définitif de l'INVS sur « l'évaluation des pratiques en matière de nutrition parentérale pédiatrique », nous avons entrepris de confronter la cartographie des risques réalisée dans la première partie de ce travail avec les données du rapport national. Nous avons procédé en deux étapes.

Dans un premier temps, nous avons étudié toutes les données statistiques du rapport relatives : aux modes de production des poches (mode d'approvisionnement et type de formules utilisées) ; au choix de l'environnement et du processus de préparation ; à l'analyse pharmaceutique et aux outils de sécurisation ; aux techniques de contrôles (environnement, produits finis) ; au transport, au stockage et la durée de conservation. Ces données ont été comparées à nos pratiques locales, identifiées dans la cartographie, afin d'évaluer la position de notre unité par rapport aux moyennes nationales.

Dans un second temps, nous avons recensé les recommandations préconisées par le rapport concernant l'activité de préparation puis nous avons établi un classement de ces recommandations selon quatre catégories définies en fonction de leur « applicabilité » à notre unité : A) déjà appliquée ; B) applicable ; C) non applicable ; et D) unité non concernée. Ce classement nous a conduit à identifier les actions à mettre en place rapidement pour respecter les avis du rapport de l'INVS.

Ce travail a été proposé pour apporter un angle différent à l'analyse de la cartographie. La réalisation de cette étude supplémentaire était nécessaire au vue du contexte nationale et de la prise de conscience qui s'est opérée dans le domaine de la production des poches de nutrition parentérale destinées à la population pédiatrique. En outre, il s'intégrait parfaitement dans la démarche qualité que nous avons initiée avec la réalisation de la cartographie.

Partie 4. La cartographie des situations à risque au cours du processus de préparation

La cartographie est une photographie du processus à un instant donné. Ce travail a été réalisé entre Septembre 2013 et Juin 2014, et certaines pratiques ont pu évoluer depuis le début de la rédaction de ce rapport. La cartographie complète est présentée en annexe du rapport.

A. Description du circuit en processus élémentaires

L'analyse systémique nous a permis de distinguer 19 processus élémentaires constitués de 1 à 8 sous-processus (Figure 17). Nous avons identifié les paramètres d'entrée et de sortie pour chacun ainsi que les procédures et les instructions associées lorsqu'elles existaient. Pour faciliter l'analyse des risques et des moyens de maîtrise nous avons fait apparaître les recommandations des bonnes pratiques qui concernent chaque étape de la préparation. La description fait apparaître deux catégories de processus : les processus centraux, au nombre de 9, qui regroupent toutes les étapes directement associées à l'acte préparatoire; et 10 processus périphériques liés à l'organisation, à l'entretien, aux commandes ou encore au stockage. Les processus centraux suivent la logique chronologique de préparation tandis que les processus périphériques interviennent une ou plusieurs fois de manière ponctuellement en amont, en aval voire en parallèle des processus centraux.

Concernant le système d'information, nous avons identifié 5 procédures et 28 instructions écrites qui couvrent la majorité des processus. Ces documents sont complétés par plusieurs autres documents qualifiés provenant du Laboratoire de Contrôle Qualité et du Comité de Lutte contre les Infections Nosocomiales. Sur les 19 processus recensés, 6 ne disposent

d'aucune procédure ni instruction associée, dont 3 processus centraux : vérification finale de l'activité – validation et libération des poches – conservation des poches.

Par ailleurs, 3 processus ne font pas clairement l'objet de recommandation dont un processus central, la vérification finale de l'activité et 2 processus périphériques, la commande de poches chez un sous-traitant et la livraison des produits. Il s'agit d'une étape de vérification réalisées par les préparateurs et les internes en fin de journée pour s'assurer que les objectifs de préparations ont bien été réalisés, en particulier que toutes les prescriptions ont été traitées. Il n'existe aucune recommandation dans les référentiels concernant cette vérification. En revanche, on peut considérer que la validation pharmaceutique avant libération intègre d'une certaine manière la vérification finale d'activité.

Figure 17. Cartographie du circuit de préparation des poches de nutrition parentérale adulte et pédiatrique du CHU de Grenoble.

Processus centraux						
N°	Processus	Sous-processus	Entrée	Sortie	Procédures / Instructions associées	Recommandations de bonnes pratiques de préparation (BPP 2007 & PIC/S 2008)
P.7	Contrôle des prescriptions & Formulation des fiches de fabrication	<ul style="list-style-type: none"> • Vérification de l'exhaustivité de la prescription • Vérification de la conformité de la prescription • Validation de la prescription • Création fiche de fabrication • Création fiche de contrôle • Création fiche de salle • Création fiche de dispensation 	Réception prescriptions	Edition fiche de fabrication	<ul style="list-style-type: none"> • PHARMA-PHT-INS-012 - Formulation des mélanges parentéraux pour la néonatalogie et la pédiatrie • PHARMA-PHT-INS-034 - Formulation des mélanges de NP adulte sur logiciel Abacus • PHARMA-PHT-INS-013 - Opérations préliminaires en nutrition parentérale adulte • PHARMA-PHT-INS 014 - Opérations préliminaires dans le laboratoire de nutrition parentérale pédiatrique (salle 253) • PHARMA-PHT-INS-016 - Validation des prescriptions de NP pédiatriques 	<ul style="list-style-type: none"> • Le médecin formule ses prescriptions en toute clarté • La prescription comporte la date, le nom, prénom, la date de naissance et le poids du malade, le nom et la signature du prescripteur et du pharmacien • la validation se fait en fonction des apports théoriques maximum • Chaque nutriment est exprimé en grammes, millimoles ou millilitre. La même unité est systématiquement utilisée pour un même ingrédient

<p>P.10</p>	<p>Préparation des poches de nutrition parentérale pédiatrique</p>	<ul style="list-style-type: none"> ● Branchement de la poche vide ● Programmation de l'automate (configuration des ports) ● Remplissage automatisé ● Débranchement de la poche remplie ● Supplémentation manuelle si besoin ● Prélèvements pour échantillonnage et contrôles ● Emballage ● Rangement du matériel ● Envoie du matériel nettoyable à nettoyer ● Envoie du matériel stérilisable à la stérilisation centrale 	<p>Réception fiches de fabrication pédiatrique</p>	<p>Poches préparées</p>	<ul style="list-style-type: none"> ● PHARMA-PHT-PRO-003 - Préparation des mélanges nutritifs parentéraux' ● PHARMA-PHT-PRO-007 - Formation et habilitation pour la préparation des mélanges nutritifs parentéraux ● PHARMA-PHT-INS-018 - Emballage, étiquetage mélanges NP pédiatriques' ● PHARMA-PHT-INS 029 - Préparation des mélanges nutritifs parentéraux pédiatriques avec la pompe automatique "BAXA" EM 2400 ● PHARMA-PHT-INS-019 - Contrôles des mélanges nutritifs parentéraux pédiatriques ● PHARMA-PHT-INS-012 - Formulation des mélanges de NP pour la Néonatalogie et la Pédiatrie ● PHARMA-PHT-INS-011 - "Gestion du matériel avec la stérilisation centrale 	<ul style="list-style-type: none"> ● Une méthode de préparation par transfert aseptique en système clos doit être préférée ● Le matériel utilisé pour les pesées subit un étalonnage régulier (en interne) et des contrôles périodiques (par un organisme agréé), au moins une fois par an. ● Un contrat de maintenance est prévu pour l'automate ● Le prélèvement et le transfert des solutions de glucose, de protéine ou de lipide vers la poche finale se fait sans aucun contact avec l'environnement extérieur ● Le prélèvement et le transfert des solutions de supplémentation conditionnées en flacon ou en ampoule vers la poche finale se fait sans aucun contact avec l'environnement extérieur ● Le conditionnement des nutriments en flacons ou en poches munis de bouchon en élastomère percutable doit être privilégié. ● L'organisation de la préparation doit éviter toute contamination microbienne, particulière et pyrogène ● À tout moment pendant la préparation, tous les produits devraient être identifiés. ● Les étiquettes ou les indications sur les récipients et l'équipement devraient être claires et non ambiguës. ● À tout moment pendant la préparation, le statut opérationnel (par exemple nettoyé, en service) de salles et l'équipement devraient être clairs. ● La conservation d'un produit intermédiaire doit être exclue, le cas échéant il doit être stocké dans de conditions appropriés et clairement identifié comme tel. ● La méthode de mesure des matières premières est choisie en fonction des volumes à mesurer. ● Les volumes des constituants ajoutés à la poche sont contrôlés avant/pendant la préparation ● Le matériel restant après la production devrait être détruit ou retourné en stock uniquement après une vérification
--------------------	---	---	--	-------------------------	--	--

						<p>soigneuse.</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Le matériel restant après la production devrait être détruit ou retourné en stock uniquement après une vérification soigneuse. ● Le dispositif d'emballage et de suremballage doit limiter tout risque lié à la matière du contenant ou au dispositif de fermeture. ● Le dispositif d'emballage et de suremballage devrait protéger la préparation des contaminations et des risques de liés aux chocs. ● Le conditionnement final de la NP est exclusivement stérile à usage unique
--	--	--	--	--	--	---

P.11	<p>Préparation des poches de nutrition parentérale adulte</p>	<ul style="list-style-type: none"> ● Branchement de la poche à la nutriligne ● Remplissage par surpression d'azote ● Débranchement de la poche ● Supplémentation manuelle ● Prélèvements pour échantillonnage et contrôles ● Emballage ● Envoie du matériel nettoyable à nettoyer 	<p>Réception fiches de fabrication adultes</p>	<p>Poches préparées</p>	<ul style="list-style-type: none"> ● PHARMA-PHT-PRO-003- Préparation des mélanges nutritifs parentéraux' ● PHARMA-PHT-PRO-007-Formation et habilitation pour la préparation des mélanges nutritifs parentéraux ● PHARMA-PHT-INS-024 - Préparation des mélanges nutritifs parentéraux pour les patients adultes' ● PHARMA-PHT-INS-025 - emballage et étiquetage des mélanges nutritifs parentéraux adultes' ● PHARMA-PHT-INS 026 - Contrôles des mélanges nutritifs parentéraux adultes ● PHARMA-PHT-INS 027 - Opérations de fin de manipulation en nutrition parentérale adulte ● PHARMA-PHT-INS-011-"Gestion du matériel avec la stérilisation centrale 	<ul style="list-style-type: none"> ● Une méthode de préparation par transfert aseptique en système clos doit être préférée ● Le prélèvement et le transfert des solutions de glucose, de protéine ou de lipides vers la poche finale se fait sans aucun contact avec l'environnement extérieur ● Le prélèvement et le transfert des solutions de supplémentation conditionnées en flacon ou en ampoule vers la poche finale se fait sans aucun contact avec l'environnement extérieur ● Le conditionnement des nutriments en flacons ou en poches munis de bouchon en élastomère percutable doit être privilégié. ● L'organisation de la préparation doit éviter toute contamination microbienne ● L'organisation de la préparation doit éviter toute contamination particulière ● L'organisation de la préparation doit éviter toute contamination pyrogène ● À tout moment pendant la préparation, tous les produits devraient être identifiés. Les étiquettes ou les indications sur les récipients et l'équipement devraient être claires et
-------------	--	--	--	-------------------------	---	--

						<p>non ambiguës.</p> <ul style="list-style-type: none"> • À tout moment pendant la préparation, le statut opérationnel (par exemple nettoyé, en service) de salles et l'équipement devraient être clairs. • La conservation d'un produit intermédiaire doit être exclue, le cas échéant il doit être stocké dans de conditions appropriés et clairement identifié comme tel. • La méthode de mesure des matières premières est choisie en fonction des volumes à mesurer. • Les volumes des constituants ajoutés à la poche sont contrôlés avant/pendant la préparation • Le dispositif d'emballage et de suremballage doit limiter tout risque lié à la matière du contenant ou au dispositif de fermeture. • Le dispositif d'emballage et de suremballage devrait protéger la préparation des contaminations et des risques de liés aux chocs. • Le conditionnement final de la NP est exclusivement stérile à usage unique
--	--	--	--	--	--	--

P.12	Etiquetage	<ul style="list-style-type: none"> • Préparation des étiquettes par le logiciel de prescription en faisant apparaitre: <ul style="list-style-type: none"> - Nom du patient - Service - Nom de produit - Composition - Quantité - N° de lot - Date de péremption - Date d'administration si besoin - Conditions d'utilisation 	Poche préparée	Poche étiquetée	<ul style="list-style-type: none"> • PHARMA-PHT-INS-012 - Formulation des mélanges parentéraux pour la néonatalogie et la pédiatrie • PHARMA-PHT-INS-013 - opérations préliminaires en nutrition parentérale adulte • PHARMA-PHT-INS-018 - Emballage, étiquetage mélanges NP pédiatriques • PHARMA-PHT-INS-025 - emballage et étiquetage des mélanges nutritifs parentéraux adultes' 	<ul style="list-style-type: none"> • L'étiquetage doit être réalisé immédiatement après la production.
-------------	-------------------	---	----------------	-----------------	--	---

		<ul style="list-style-type: none"> - Conditions de conservation • Vérification étiquette • Etiquetage de la poche • Etiquetage de l'emballage si étiquette de poche non visible 				
--	--	---	--	--	--	--

P.13	Vérification finale de l'activité	<ul style="list-style-type: none"> • Vérification rapport d'activité automate • Vérification vidange des flacons • Contrôle des paillasses • Adéquation entre l'activité et la fiche de salle 	Dernière poche préparée	Processus validé		
-------------	--	---	-------------------------	------------------	--	--

<p>P.14</p>	<p>Contrôles physico-chimiques</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Envoi des prélèvements au LCQ • Contrôles des concentrations de Na+, K+ et Ca++ • Contrôle d'osmolarité • Enregistrement des résultats • Validation analytique des résultats par le pharmacien responsable du LCQ • Rendu des résultats au pharmacien responsable de la production des poches • Validation pharmaceutique des résultats 	<p>Tubes de prélèvement</p>	<p>Validation des analyses</p>	<ul style="list-style-type: none"> • PHARMA-PHT-NUT-PRO013-Contrôles des mélanges de nutrition parentérale' • PHARMA-LCQ-INS-0133- Poche de nutrition parentérale • PHARMA-LCQ-INS-037- Photomètre de flamme Sherwood model 425 - Mode d'emploi • PHARMA-LCQ-INS-135- Osmomètre – Utilisation • PHARMA-LCQ-INS-134- Calcium - dosage au spectrophotomètre par la méthode d'Arsenazo III • PHARMA-LCQ-PRO-010- Evaluation de la criticité des non conformités • PHARMA-PHT-INS -032 "Conduite à tenir devant un contrôle non conforme en nutrition parentérale" 	<ul style="list-style-type: none"> • L'activité de contrôle est séparée et indépendante de la préparation. Elle est placée sous l'autorité d'un pharmacien • Les préparations font l'objet d'un contrôle physicochimique adapté, notamment contrôle de la masse et, chaque fois que possible, contrôle de teneur de certains composants représentatifs • La composition physicochimique des NP est vérifiée pour le contrôle de certains éléments, par exemple : le poids, le pH, l'osmolarité, la concentration en glucose, en électrolytes majeurs : sodium, potassium, calcium. Les valeurs mesurées doivent être comprises dans des fourchettes prédéfinies par chaque utilisateur, en fonction de la validation de la méthode. • Pour les mélanges ternaires dont la stabilité n'est pas connue, il est recommandé de faire (ou faire faire) un contrôle de la stabilité de l'émulsion par une étude granulométrique. • Les méthodes d'analyse doivent être validées. Tous les contrôles doivent être effectués conformément aux méthodes approuvées. Le matériel pour les essais doit être adapté • Les résultats doivent être enregistrés et vérifiés en vue de s'assurer de leur cohérence. Tout calcul doit être soigneusement vérifié. • Les contrôles effectués doivent être enregistrés et les enregistrements comprendre au moins les données suivantes : <ul style="list-style-type: none"> -le nom du produit et, le cas échéant, son dosage ; -le numéro de lot et le nom du fabricant et/ou du fournisseur ; -les références aux spécifications correspondantes et aux procédures de contrôle ; -les résultats des analyses, y compris les observations et les calculs -les dates des contrôles ;
--------------------	---	---	-----------------------------	--------------------------------	---	---

						<ul style="list-style-type: none"> -les initiales des opérateurs ; -les initiales des personnes qui ont vérifié les analyses et les calculs ; -une décision claire d'acceptation ou de refus (ou toute autre décision sur le statut du produit), la date et la signature du responsable désigné. • Aucune préparation n'est libérée avant que le contrôle n'ait été jugé conforme aux spécifications. • Les préparations terminées en attente de contrôle, sont maintenues isolées des préparations acceptées et des préparations refusées • Les résultats doivent être conservés pendant un minimum d'une année après la date de péremption
--	--	--	--	--	--	--

P.17	Validation et libération des poches	<ul style="list-style-type: none"> • Les poches sont validées par le pharmacien responsable • Le pharmacien responsable décide de libérer ou non les poches 	Poches emballées et étiquetées	Poches libérées		<ul style="list-style-type: none"> • Un pharmacien désigné de la pharmacie à usage intérieur dans laquelle a été réalisée la préparation et les contrôles, est le seul apte à procéder à la libération (acceptation ou refus) des préparations terminées
-------------	--	---	--------------------------------	-----------------	--	---

P.18	Conservation des poches	<ul style="list-style-type: none"> • Les poches préparées sont conservées dans un réfrigérateur à +4°C, à l'abri de la lumière 	Poches en attente de livraison	Départ des poches		<ul style="list-style-type: none"> • La conservation des préparations doit se faire à 4 °C et à l'abri de la lumière.
-------------	--------------------------------	---	--------------------------------	-------------------	--	--

P.19	Dispensation / Transport des poches	<ul style="list-style-type: none"> • Appel du transporteur • Regroupement des poches de même destination • Sortie des poches de l'unité 	Poches à livrer	Poches livrées	<ul style="list-style-type: none"> • PHARMA-PHT-PRO-012-Dispensation des préparations • PHARMA-PHT-INS-031 "Décontamination des glacières et des pains de glace" 	<ul style="list-style-type: none"> • Le transport est réalisé dans des emballages adéquats, suffisamment solides pour exclure toute altération du contenant et du contenu de la préparation.
-------------	--	--	-----------------	----------------	--	---

Processus périphériques

N°	Processus	Sous-processus	Entrée	Sortie	Procédures / Instructions associées	Recommandations de bonnes pratiques de préparation (BPP 2007 & PIC/S 2008)
P.1	Commande des MP / AC / DM	<ul style="list-style-type: none"> • Estimation du stock • Commande • Accusé réception de la commande 	Dotation faible ou vide	Commande validée		<ul style="list-style-type: none"> • Les MP doivent provenir d'établissements déclarés auprès de l'ANSM ou bien déclarés (ou autorisés) auprès des autorités compétentes des pays de l'Union Européenne et détenteurs d'un certificat de bonnes pratiques délivré par l'ANSM ou par les autorités compétentes des pays de l'Union Européenne, conformément aux textes en vigueur
P.2	Commande de poche en sous-traitance	<ul style="list-style-type: none"> • Information quotidienne sur le stock de poches disponibles dans le service consommateur • Information sur le stock disponible dans l'unité • Commande hebdomadaire auprès du laboratoire sous-traitant (ou commande urgente) • Accusé réception de la commande 	Dotation faible ou vide	Commande validée	<ul style="list-style-type: none"> • PHARMA-PHT-INS-030 " Commande et réception des poches FASONUT et PEDIAVEN" 	

P.3	Livraison des produits	<ul style="list-style-type: none"> • Arrivée livraison • Contrôle du transport • Acceptation de la livraison • Réception dans l'unité 	Ordre de livraison	Livraison acceptée		
P.4	Réception et Stockage	<ul style="list-style-type: none"> • Réception MP / AC / DM / poches sous-traitées • Réception des plateaux stérilisés par la stérilisation centrale • Traçabilité N° lot et DP • Vérification de l'intégrité de l'emballage et du conditionnement • Rangement de chaque produit à son emplacement dédié • Actualisation du stock 	Réception	Mise en stock	<ul style="list-style-type: none"> • PHARMA-PHT-INS-030 " Commande et réception des poches FASONUT et PEDIAVEN" • PHARMA-PHT-INS-011-"Gestion du matériel avec la stérilisation centrale 	<ul style="list-style-type: none"> • Vérification de l'intégrité des produits réceptionnés (système d'inviolabilité, état du récipient) • Contrôle visuelle de qualité • Tenue d'un registre MP / AC / DM • Accès contrôlé au zone de stockage • Surveillance température réfrigérateur de stockage • Contrôle de l'environnement de stockage (propre et sec) • Les zones de stockage devraient être équipées d'enregistreurs ou d'autres dispositifs de surveillance qui indiqueront quand les conditions spécifiques n'ont pas été maintenues • Capacité suffisante des zones de stockage • Optimisation des emplacements dédiés pour limiter les confusions entre récipients se ressemblant, étiquetage des emplacements • MP injectables sont conservées dans récipients originaux • Etiquetage spécifique pour les produits en quarantaine si non encore déstocké • Les zones de stockage séparées des zones de préparation

<p>P.5</p>	<p>Maintien de la Zone à Atmosphère Contrôlée en classe D</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Application des mesures d'hygiène élémentaires • Tenue propre obligatoire • Nettoyage complet et régulier de la zone 	<p>ZAC ISO 8 non conforme</p>	<p>ZAC ISO 8 conforme</p>	<ul style="list-style-type: none"> • CLIN-PRO-013-rév en vigueur- Hygiène des mains • CLIN-FT-124-Liste des produits d'entretien et de désinfection des surfaces et dispositifs médicaux • CLIN-PRO-090-Guide d'entretien et de désinfection des surfaces et dispositifs médicaux • CLIN-FT-013-Détergent désinfectants surfaces et matériels commun • CLIN-FT-137-Traçabilité de l'entretien des locaux • CLIN-FT-114-Technique de lavage des sols à plat • CLIN-FT-161-Entretien des bouches de soufflage et de reprise d'air • CLIN-FT-049-Entretien des réfrigérateurs • CLIN-FT-092-Entretien et détartrage des points d'eau : lavabos, auges et postes de lavage des mains • CLIN-FT-013 Détergent désinfectant surfaces et matériels courants ANIOSURF fraîcheur. 	<ul style="list-style-type: none"> • La formation à l'hygiène pour le personnel permanent mais aussi pour le personnel intérimaire fait l'objet d'une attention particulière; l'observation des règles d'hygiène est surveillée • La conception des locaux devrait permettre le nettoyage complet • Les surfaces intérieures (murs, plafonds et sols) doivent être lisses, exemptes de fissures ou de joints ouverts et ne doivent pas libérer de particules • Des dispositions doivent être prises contre l'entrée des insectes et d'autres nuisibles • Le passage entre deux zones de pression différente se fait par des sas (sas personnel et sas matériel), si possible distincts • Des systèmes empêchent l'ouverture simultanée des portes des sas • Les normes de qualité microbiologiques et particulières requises pour la conformité à la classe D doivent être respectées • Des seuils d'alerte et d'action concernant la qualité particulaire et microbiologique doivent être définis • Les canalisations, les appareils d'éclairage, les conduites de ventilation et les autres équipements devraient être accessibles par l'extérieur de la ZAC pour en assurer l'entretien. • Les filtres HEPA doivent être fréquemment contrôlés • Contrôle des eaux de nettoyage
-------------------	--	--	-------------------------------	---------------------------	--	---

<p>P.6</p>	<p>Préparation MP / AC / DM en classe D avant usage en classe C</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Déconditionnement des MP / AC / DM avant entrée en classe D • Contrôle de la date de péremption du produit • Nettoyage complet spécifique aux matériaux • Séchage complet 	<p>Introduction des produits en ZAC ISO 8</p>	<p>Produit prêt pour emploi</p>	<ul style="list-style-type: none"> • PHARMA-PHT-INS-010-Décontamination des flacons verres et ampoules • PHARMA-PHT-INS-009 - Réapprovisionnement du laboratoire en produits et matériels • CLIN-FT-124-Liste des produits d'entretien et de désinfection des surfaces et dispositifs médicaux • CLIN-FT-013-Détergent désinfectant surfaces et matériels courants ANIOSURF fraîcheur. 	<ul style="list-style-type: none"> • Les produits doivent être en conditionnement primaire stérile pour l'entrée en classe C • L'eau utilisée pour le nettoyage doit être filtrée et contrôlée régulièrement • Contrôle du séchage • Utilisation de DM préférentiellement stériles, à usage unique et apyrogènes. • Le stockage temporaire doit être optimisé pour éviter les risques de confusions
<p>P.8</p>	<p>Maintien de la Zone à Atmosphère Contrôlée en classe C</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Application des mesures d'hygiène spécifiques • Tenue supplémentaire obligatoire • Nettoyage complet de la zone 	<p>ZAC ISO 7 non conforme</p>	<p>ZAC ISO 7 conforme</p>	<ul style="list-style-type: none"> • PHARMA-PHT-INS-008 - Entrées et sorties dans les différentes zones de la ZAC • CLIN-PRO-013-rév en vigueur- Hygiène des mains • CLIN-FT-124-Liste des produits d'entretien et de désinfection des surfaces et dispositifs médicaux • CLIN-PRO-090-Guide d'entretien et de désinfection des surfaces et dispositifs médicaux • CLIN-FT-013-Détergent désinfectants surfaces et matériels commun • CLIN-FT-137-Traçabilité de l'entretien des locaux • CLIN-FT-114-Technique de lavage des sols à plat • CLIN-FT-161-Entretien des bouches de soufflage et de reprise d'air • CLIN-FT-049-Entretien des réfrigérateurs • CLIN-FT-092-Entretien et détartrage des points d'eau : lavabos, auges et postes de lavage des mains • CLIN-FT-013 Détergent désinfectant surfaces et matériels courants ANIOSURF fraîcheur. 	<ul style="list-style-type: none"> • La formation à l'hygiène pour le personnel permanent mais aussi pour le personnel intérimaire fait l'objet d'une attention particulière; l'observation des règles d'hygiène est surveillée • Le sas personnel est conçu pour permettre au personnel de revêtir un habillement spécifique stérile et émettant peu de particules. • La conception des locaux devrait permettre le nettoyage complet • Les surfaces intérieures (murs, plafonds et sols) doivent être lisses, exemptes de fissures ou de joints ouverts et ne doivent pas libérer de particules • Le passage entre deux zones de pression différente se fait par des sas (sas personnel et sas matériel), si possible distincts • Des systèmes empêchent l'ouverture simultanée des portes des sas • Les normes de qualité microbiologiques et particulières requises pour la conformité à la classe C doivent être respectées • Des seuils d'alerte et d'action concernant la qualité

						<ul style="list-style-type: none"> particulière et microbiologique doivent être définis Les canalisations, les appareils d'éclairage, les conduites de ventilation et les autres équipements devraient être accessibles par l'extérieur de la ZAC pour en assurer l'entretien. Les filtres HEPA doivent être fréquemment contrôlés
--	--	--	--	--	--	---

P.9	Maintien de l'espace de préparation en classe A et préparation du matériel	<ul style="list-style-type: none"> Allumage de la hotte à flux laminaire avant et après la préparation Nettoyage de la hotte à flux laminaire Sélection des MP / DM / AC Vérification des MP Mise en place du matériel Mise en route matériel Organisation des fiches de fabrication Tenue spécifique 	Hotte non conforme	Hotte classe A et matériel prêt à l'emploi	<ul style="list-style-type: none"> PHARMA-PHT-INS-013' - Opérations préliminaires en nutrition parentérale adulte PHARMA-PHT-INS-014 - Opérations préliminaires dans le Laboratoire de NP pédiatriques INS027_Operations_fin_manipulation_nut_adulte 	<ul style="list-style-type: none"> La formation à l'hygiène pour le personnel permanent mais aussi pour le personnel intérimaire fait l'objet d'une attention particulière; l'observation des règles d'hygiène est surveillée La zone de production est séparée des autres zones de l'unité La zone de production est toujours une zone de classe A L'équipement devrait être installé de sorte qu'il puisse être facilement et complètement nettoyé L'organisation de la préparation doit éviter toute perturbation inutile du flux d'air sous la hotte L'organisation de la préparation doit éviter toute erreur de composition L'organisation de la préparation doit éviter toute erreur de confusion Les MP à utiliser doivent être validées par une seconde personne avant emploi (identification, poids ou volume)
------------	---	---	--------------------	--	---	--

P.15	Contrôle bactériologique par lot	<ul style="list-style-type: none"> • Les prélèvements sont identifiés • Les prélèvements sont envoyés au laboratoire de bactériologie pour analyses différées 	Prélèvement sur PNP	Envoi des tubes au laboratoire d'analyses	<ul style="list-style-type: none"> • PHARMA-PHT-NUT-PRO013-Contrôles des mélanges de nutrition parentérale' • PHARMA-PHT-INS -032 "conduite à tenir devant un contrôle non conforme en nutrition parentérale 	<ul style="list-style-type: none"> • Le lot est défini comme une quantité définie d'une préparation terminée, telle qu'elle puisse être considérée comme homogène • Dans le cas des préparations magistrales de NP, les produits sont généralement perfusés avant l'obtention des résultats du contrôle de stérilité.
P.16	Echantillonnage	<ul style="list-style-type: none"> • Chaque poche préparée fait l'objet d'un prélèvement pour échantillonnage • Les prélèvements sont identifiés • L'échantillon est conservé au réfrigérateur pendant 15 jours après la date de péremption 	Prélèvement sur PNP	Echantillonnage		<ul style="list-style-type: none"> • L'échantillonnage est correctement effectué, il est représentatif du lot. • Le prélèvement d'échantillons doit être effectué selon des procédures écrites et approuvées précisant : <ul style="list-style-type: none"> - la méthode d'échantillonnage - le matériel à utiliser - la quantité d'échantillons à prélever - les instructions pour toute division de l'échantillon - le type et la nature du récipient à utiliser pour le prélèvement - l'identification des contenants prélevés - toute précaution particulière à observer, spécialement lors de l'échantillonnage de produits stériles ou dangereux - les conditions de stockage - les instructions de nettoyage et de stockage du matériel de prélèvement • La quantité conservée en échantillothèque doit permettre de réaliser au moins une analyse complète. • Les récipients contenant les échantillons doivent porter une étiquette mentionnant le contenu, le numéro de lot, la date de prélèvement et les contenants dans lesquels les échantillons ont été prélevés. • Les échantillons sont des éléments de traçabilité du lot de produit fini qui peuvent être évaluées dans le cadre d'une réclamation relative à la qualité d'un produit, d'une enquête relative à la conformité du produit à l'autorisation de mise sur le marché, à l'étiquetage ou au conditionnement, ou à un signalement de pharmacovigilance.

B. Identification des risques et estimation de la criticité brute

Cent-soixante-quinze risques ont été identifiés sur l'ensemble du système. D'un point de vue descriptif, sept processus constituent à eux seuls près de 74% des situations à risque identifiées (Figure 18). Environ un tiers du total des risques est associé aux processus de préparations des poches adultes et pédiatrique. L'entretien des différentes ZAC (classe A, B et C confondues) apparaît comme la seconde source de risque puisque on y recense 23% des situations, suivi par le contrôle des prescriptions et l'édition de la fiche de fabrication (9%) et par l'activité de contrôles physico-chimiques (8%). Il s'agit ici uniquement d'une description des risques bruts identifiés, sans considération ni de la gravité ni de la fréquence de chacun.

Sur les 175 situations à risques identifiées, près d'une vingtaine d'évènements indésirables ont fait l'objet d'une déclaration en Comité de Retour d'EXpérience de l'unité depuis le début de l'année 2013, date de la mise en place du CREX dans l'unité. L'analyse de ces déclarations nous a permis de les intégrer dans l'estimation de la criticité brute et dans l'évaluation des moyens de maîtrise associés. Parmi les cas les plus marquants on retrouve notamment des erreurs de retranscription de la prescription, des oublis de suppléments de poches ou des problèmes de vérification finale de l'activité (Figure 19).

Figure 18. Répartition du nombre de risques par processus

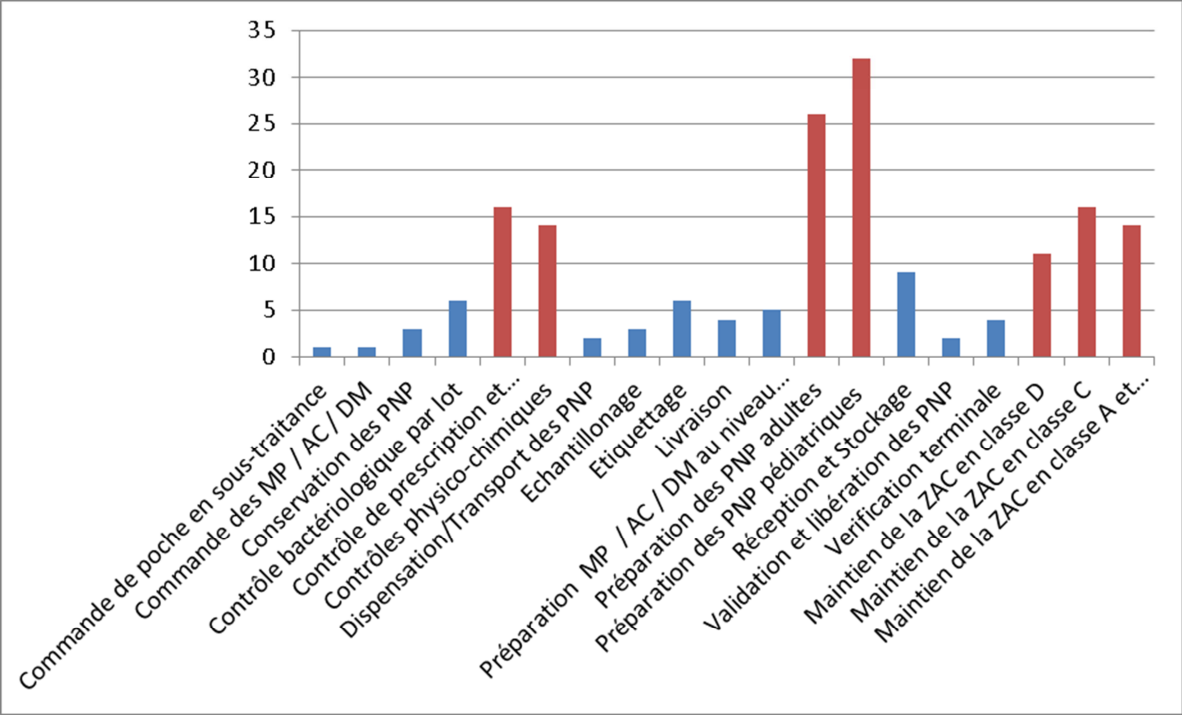


Figure 19. Evènements indésirables ayant fait l'objet d'une déclaration CREX entre 2013 et 2015

1	Hyperamine 20 livrée avec plus de 2 jours de retards entraînant l'utilisation d'Hyperamine 30 diluée.
2	Couleur jaune de 2 poches NN5 (produite FASONUT) non périmées : mise en difficulté du laboratoire de nutrition (flux tendu, rupture de stock, commande en urgence le vendredi après-midi).
3	Formulation d'une poche de NN2 avec ajout de gluconate de Ca : ingrédient non validé par Fresenius-Kabi.
4	Changement par le prescripteur de la formule d'une base 25.14ML sans modification de l'intitulé de la base : formulation sans vérification de la concordance de la formule et du nom de la base d'où erreur d'étiquette : erreur détectée lors de la validation des étiquettes.
5	Différence entre l'intitulé d'une poche et la prescription : la composition de la poche prescrite ne correspond pas à celle d'une 25.14ML. Erreur d'étiquetage interceptée.
6	Prescription comportant un apport important de Mg : signalement aux internes par les préparateurs à 15h00. Confirmation de l'apport par le médecin : signalée au pharmacien présent qui ne valide que la poche du jour. Annulation de la préparation des poches du samedi et du dimanche. Conséquence : prescription refaite par le médecin : préparation des poches faites tard dans le service et "dans la précipitation".
7	Erreur de correspondance volume/quantité de Maginjectable.
8	Formulation avec oubli de l'Eau PPI. Erreur de validation de l'étiquette sans repérage de l'erreur mais correction automatique par le logiciel ABACUS, d'où poche conforme.
9	Fichier Excel de formulation des PEDIAVEN G15-G20-G25 inadapté. Mauvais report des données sur les étiquettes, aucune alerte automatique.
10	Prescription d'une poche de NP pour un patient hospitalisé faxée à 15h vendredi après-midi.
11	Poche prescrite par la réanimation pédiatrique non préparée : prescription arrivée très tard (fichier récapitulatif non reçu comme les jours précédents malgré très nombreuses réclamations).
12	Panne de la hotte pédiatrique => absence de procédure.
13	Hotte pédiatrique : grille fixée par un joint présentant des aspérités.
14	Ajout de KCl (prescription en KCl 7,46% dans poche NN2) : ampoule de KCl 10% déposée sous la hotte, prélevée mais erreur détectée à temps.
15	Automate BAXA : valve cassée au niveau du port 2 (Mg). Dysfonctionnement détecté lors de l'amorçage du Mag 2, la tubulure ne s'amorçant pas. Les préparateurs vérifient l'état du support et constatent qu'une valve est cassée. Changement de port pour le

	Mg : installation au port 1 avec vérification et modification des configurations utilisées ce jour (au plus urgent).
16	Poches mères n° 29493 et 29603 : osmolarité et dosages non conformes mais rapport de l'automate Conforme. Nouveau prélèvement le lendemain après homogénéisation : contrôles physico-chimiques corrects. Absence de procédure.
17	Pas d'édition de rapport par l'automate en fin de procédure à hotte et automate non désinstallés.
18	Prescription comportant de l'HYPERAMINE 25 : erreur dans la préparation => préparation en alternance d'une poche contenant de l'Hyperamine 20 et d'une poche contenant de l'Hyperamine 30 au lieu d'utiliser une moitié de chacun des flacons. Erreur détectée à la 4ème poche : rappel du tube envoyé au LCQ pour contrôle physicochimique, destruction des poches non conformes.
19	Erreur dans la préparation des poches d'hydratation : 1 flacon de Glucidion introduit dans la poche au lieu de 2 prescrits. Appel de l'IDE libérale au 7èF après administration de la 1ère poche (perfusion terminée à 4h du matin) : l'erreur étant reproduite au niveau de toutes les poches, celles-ci ont été refaites le 30/04/2014 dans la matinée et livrées par CETUP dans l'après-midi au domicile du patient.
20	Formulation des étiquettes adulte à domicile avec du Phocytan flacon au lieu d'ampoules.
21	Tubes de prélèvement pour analyses bactériologiques non récupérés par le coursier à 13h.
22	Tubes de prélèvement pour analyses bactériologiques retrouvés par un Préparateur PH en fin d'après-midi dans la caisse du coursier => envoi des tubes avec ceux de l'après-midi => retard de livraison.
23	Tubes de prélèvement pour analyses bactériologiques non récupérés le midi par le service des coursiers => déposés avec les caisses de pédiatrie à 16h30 pour acheminement à l'IBP.
24	Oubli d'envoi des poches de NP pour une patiente hospitalisée. Patiente initialement à domicile hospitalisée en fin de matinée.
25	Echange entre 2 poches de NaCl 0,9% dans les sachets respectifs de 2 patientes. Poches de même composition : aucune conséquence pour le patient.
26	Erreur de transmission concernant l'organisation du transport des poches d'un patient habituellement livré par l'ambulancier du CHU. L'ambulancier pense que le patient sera livré exceptionnellement par le transport externe, à tort.

C. Identification des moyens de maîtrise et calcul de la criticité nette

Pour chaque situation à risque identifiée nous avons listé les moyens de maîtrise « théoriques » à partir des recommandations émanant des BPP et partiellement des PIC/S, sur la méthode de travail, l'organisation de l'espace de travail, l'organisation des effectifs, la formation du personnel, la présence de documents qualifiés écrits, le respect des normes et des seuils de qualité, le recours à des outils de sécurisation du processus. Nous avons également considéré toutes les mesures « de routine », souvent issues du bon sens, instaurées pour améliorer l'organisation et la sécurité du processus et qui ne figurent pas dans un document officiel (Annexe A : Cartographie des risques).

Cent cinquante-cinq situations à risque sur les 175 identifiés présentent un moyen de maîtrise avec un score de performance strictement supérieur à 2, soit 88 % du total. Les moyens de maîtrise avec un score inférieure à 2 ont été considérés comme inexistantes ou inappropriés. Environ 71% du total des situations à risque disposent d'un très bon moyen de maîtrise, avec un score de performance supérieur ou égal à 4. Avec l'identification des moyens de maîtrise, nous avons été en mesure de calculer la criticité nette pour chaque situation.

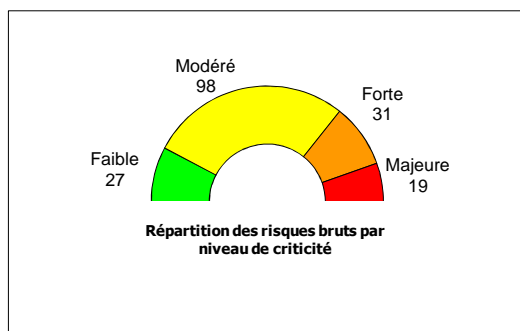
Nous avons observé une diminution de la criticité brute dans plus de 86% des situations à risques. L'existence d'un moyen de maîtrise a conduit à un changement de catégorie de risque pour 48,5% des situations à risque identifiées (85 cas sur 175). Ainsi, 15 situations à risque majeur sont passées au niveau de risque fort, 27 situations à risque fort sont passées à un niveau de risque modéré et 43 situations à risque modérée sont passées à un niveau de risque faible (Figure 18). Cependant, il convient de remarquer qu'en raison du mode de calcul de la criticité nette, qui ne prend pas en compte l'existence d'un moyen de maîtrise lorsque la fréquence du risque est rare (score de 1), 67 situations n'ont pas vu leur criticité baisser

malgré l'existence d'un moyen de maîtrise. En somme, les situations à risque majeur représentent environ 2,3%, celles à risque fort environ 10,9%, celles à risque modérée 46,9% et enfin celles à risque faibles 40% (Figure 20).

Lorsque l'on regarde l'évolution de la criticité moyennes des risques associés aux 7 processus les plus à risque (qui représentent 74% des situations identifiées), on constate une baisse globale du risque de 1,2 point en moyenne (Figure 21). La baisse la plus forte s'observe pour le processus « contrôle de prescription et formulation de la fiche de fabrication » pour lequel le risque moyen passe de 7,3 à 5,5, soit une baisse de 1,8 point en moyenne. Au contraire, les deux processus de maintien de la ZAC en classe C et D ne présente aucune baisse de leur niveau de criticité. Ceci peut s'expliquer par un score de criticité brute initialement faible pour ces deux processus (4,8 et 4,2 respectivement).

Figure 20. Répartition des situations à risque en fonction de leur niveau de criticité brute (en haut) et nette (en bas).

Risque brut	Compte	%
Faible	27	15,4%
Modéré	98	56,0%
Forte	31	17,7%
Majeure	19	10,9%
TOTAL	175	100,0%



Risque net	Compte	%
Faible	70	40,0%
Modéré	82	46,9%
Forte	19	10,9%
Majeure	4	2,3%
TOTAL	175	100,0%

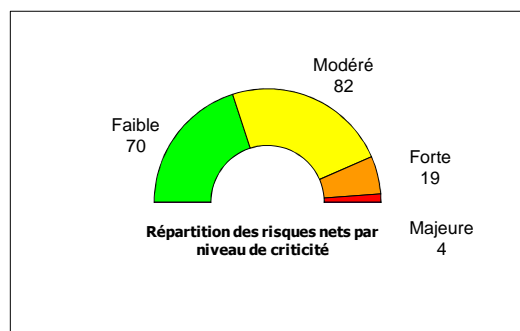
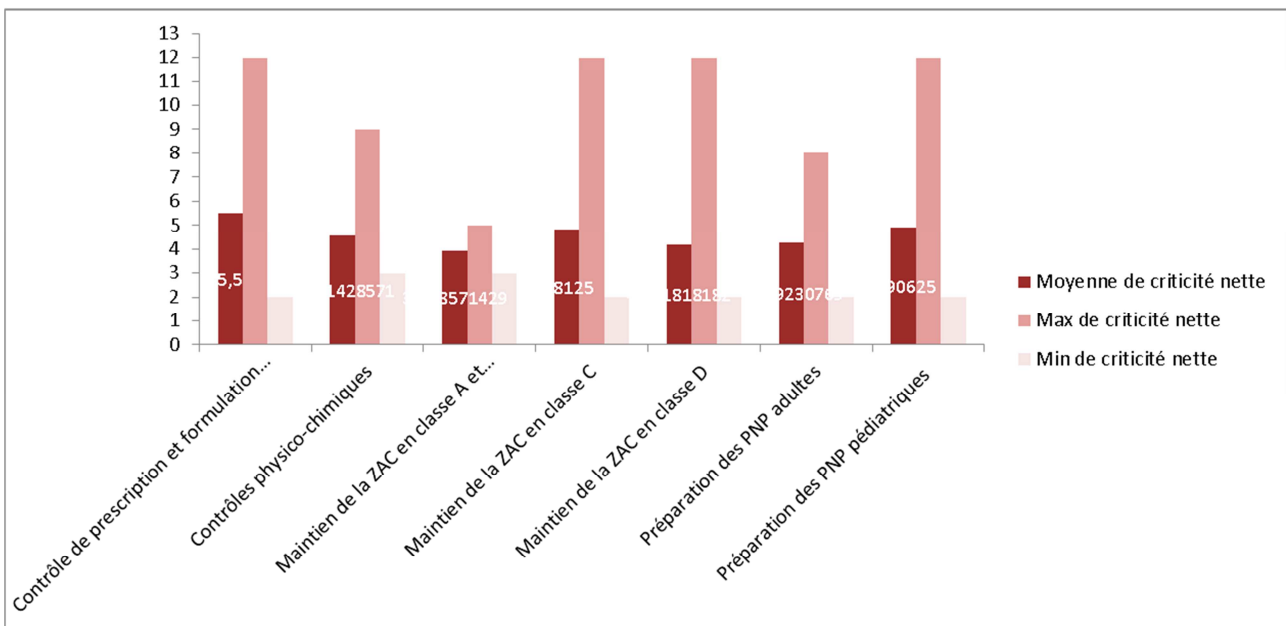
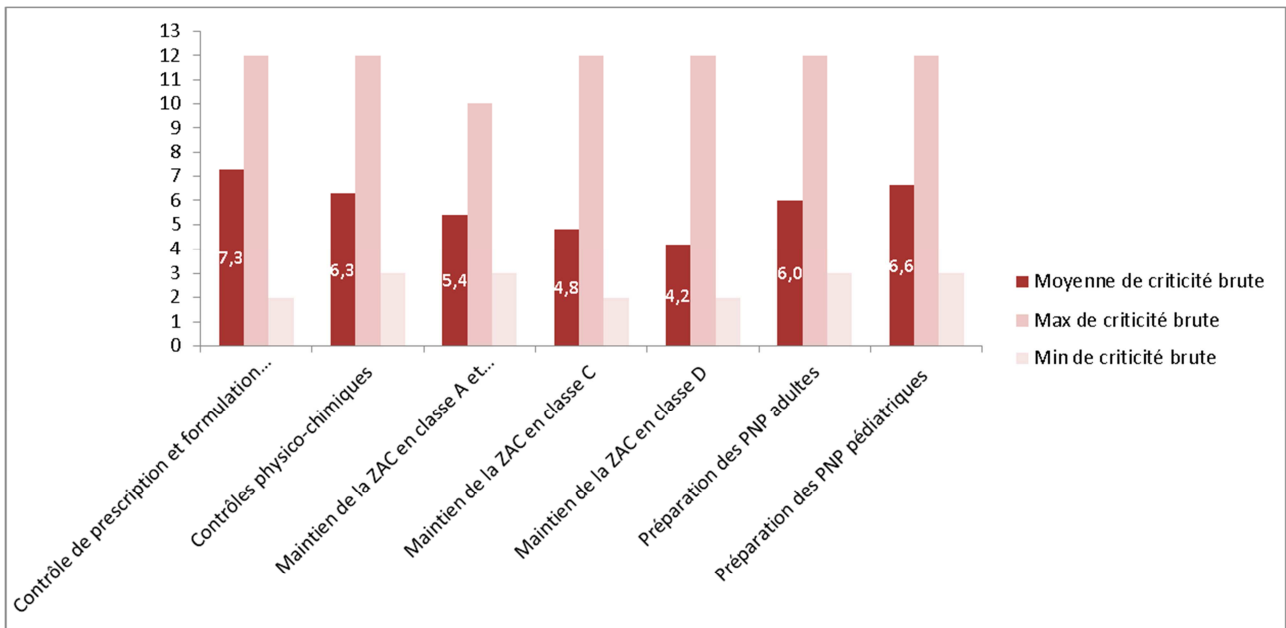


Figure 21. Niveaux de criticité brute (en haut) et nette (en bas) des sept principaux processus à risque (moyenne, maximum, minimum)



D. Des situations à risque « inacceptables »

L'analyse de la cartographie montre que 152 sur 175 situations à risque peuvent être considérées comme acceptables au vue du niveau de criticité nette (criticité nette < 8) soit 86,6%. Toutefois, pour 23 situations le niveau de risque dépasse ce seuil d'acceptabilité, soit 13,14 % du total. Chose intéressante, parmi ces situations à risque considéré comme inacceptable, plus de la moitié disposent pourtant d'un bon, voire d'un très bon moyen de maîtrise au regard des critères choisis. Huit ont même un score de performance supérieur à 4,5. L'analyse des cas permet de distinguer deux catégories différentes de situation. D'un côté il y a les problèmes de matériels ou de matières premières (erreurs d'automates, problème d'appareil analytique, réception de produits non conformes), pour lesquels il est particulièrement difficile de maîtriser la survenue. De l'autre côté il y a ce que l'on appelle les évènements de type « swiss cheese model »². Dans notre unité, des situations comme la non-réalisation d'une poche par omission, l'absence de supplémentation manuelle d'une poche préparée par l'automate, les erreurs de manipulation manuelle ou automatique (dilution, surdosage ou sous-dosage, rupture de l'asepsie) entraînant des poches non valides ou certains problèmes de composition, répondent à un modèle de Reason. Ces situations, qui ont peu de probabilité de survenir lorsqu'un seul filtre contrôle est défaillant, surviennent lorsque plusieurs petits dysfonctionnements s'enchaînent dans un laps de temps court. Ces défauts peuvent être totalement fortuits ou être la conséquence d'une baisse de vigilance générale en lien avec une surcharge d'activité ou une routine trop installée. Il semble que pour ces situations particulières aucune recommandation supplémentaire ne permettra de limiter leur survenue et que, mis à part accroître la culture de la gestion du risque et renforcer la vigilance

² Le modèle du fromage suisse a été inventé en 1990 par J.Reason, professeur à l'université de Manchester, pour expliquer comment surviennent les situations graves malgré l'existence de barrières ou de filtres (32). Ce modèle s'appuie sur l'idée que tout dispositif de maîtrise (tranches de fromage) aussi bon soit-il, présente des défauts (trous dans le fromage) et que les accidents graves surviennent quand les défauts s'enchaînent (alignement des trous) malgré la présence d'une succession de filtres (plusieurs tranches de fromages successives).

du personnel par des mises en situation ou par des formations, il faut accepter leur existence comme appartenant au risque résiduel de l'activité.

L'étude des scores de criticité nette nous a également permis d'identifier 10 situations à risque inacceptable pour lesquelles il y a une absence totale ou une insuffisance du moyen de maîtrise. La mise en place de solutions préventives ou correctives pour maîtriser ces situations est absolument prioritaire. Nous avons détectées trois types de situations à risque : 1) les problèmes de maintien des ZAC à un niveau acceptable de contamination en fonction de leur classe : gestion des entrées/sorties par les sas entre les ZAC, nettoyage complet facilité, mesures prises contre l'entrée des insectes et d'autres nuisibles notamment au niveau des systèmes d'aération; 2) les problèmes associés à la validation du processus : validation des prescriptions, validation des fiches de fabrication, validation finale de l'activité ; et 3) le problème singulier de pesée des poches produites par l'automate. Nous avons isolé ces 10 cas de figure et nous avons proposé une liste de recommandations qui s'appuient sur l'analyse des cas et sur les bonnes pratiques de préparation (figure 22).

Figure 22. Recommandations concernant les principales situations à risque à haut niveau de criticité nette et présentant un moyen de maîtrise insuffisant

Processus concernés	Référence du risque	Description du risque	Niveau de maîtrise du risque	Criticité nette	Recommandations à mettre en place
---------------------	---------------------	-----------------------	------------------------------	-----------------	-----------------------------------

Moyen de maîtrise inexistant ou inefficace

Maintien de la ZAC en classe D	23	Présence de nuisibles dans la zone classe D	1	12	<ul style="list-style-type: none"> • Des dispositions doivent être prises contre l'entrée des insectes et d'autres nuisibles : étanchéisation, reprise des faux-plafonds, procédure de nettoyage spécifique
Contrôle de prescription et formulation d'une fiche de fabrication	40	Réception prescription en retard	0	12	<ul style="list-style-type: none"> • Procédure pour le refus des prescriptions en retard ou non conforme
Contrôle de prescription et formulation d'une fiche de fabrication	47	Bugs informatiques	0,5	9	<ul style="list-style-type: none"> • Instruction de maintenance du logiciel de formulation • Administration du logiciel de formulation par le département informatique du CHU • Investissement dans un logiciel commercial intégré allant de la prescription à la préparation
Maintien de la ZAC en classe C	52	Ouverture simultanée des portes du sas	0	8	<ul style="list-style-type: none"> • Installation de systèmes qui empêchent l'ouverture simultanée des portes des sas
Maintien de la ZAC en classe C	56	Nettoyage incomplet de la zone classe C	2	8	<ul style="list-style-type: none"> • Evaluation et si possible comblement des zones difficiles d'accès au nettoyage complet • Remise en conformité des canalisations, des appareils d'éclairage, des conduites de ventilation et des autres équipements, et vérification de leur accessibilité par l'extérieur de la ZAC pour en assurer l'entretien.

Maintien de la ZAC en classe C	57	Présence de nuisibles dans la zone classe C	2	12	<ul style="list-style-type: none"> • Des dispositions doivent être prises contre l'entrée des insectes et d'autres nuisibles : étanchéisation, reprise des faux-plafonds, procédure de nettoyage spécifique
Préparation des PNP pédiatriques	89	Problème de pesée automatique	0	12	<ul style="list-style-type: none"> • Instruction pour l'étalonnage régulier en interne des appareils de pesée et contrôles périodiques par un organisme agréé, au moins une fois par an.

Moyen de maîtrise pouvant être amélioré

Vérification terminale	142	Absence ou erreur sur le rapport d'activité de l'automate	3,5	8	<ul style="list-style-type: none"> • Mise en place de la double vérification
Vérification finale de l'activité	144	Oubli ou mauvais contrôle de la vidange des flacons	3	8	<ul style="list-style-type: none"> • Réévaluation des connaissances du personnel: « INSTRUCTION: PHARMA-PHT-INS-Opérations de fin de manipulation NP adultes - V.2010 » • Rédaction d'une instruction sur la fin de manipulation en pédiatrie Le matériel restant après la production devrait être détruit ou retourné en stock uniquement après une vérification soigneuse.
Vérification finale de l'activité	145	Oubli de contrôler l'adéquation entre la production et la fiche de salle	3	8	<ul style="list-style-type: none"> • Rédaction d'une instruction sur la vérification par les internes

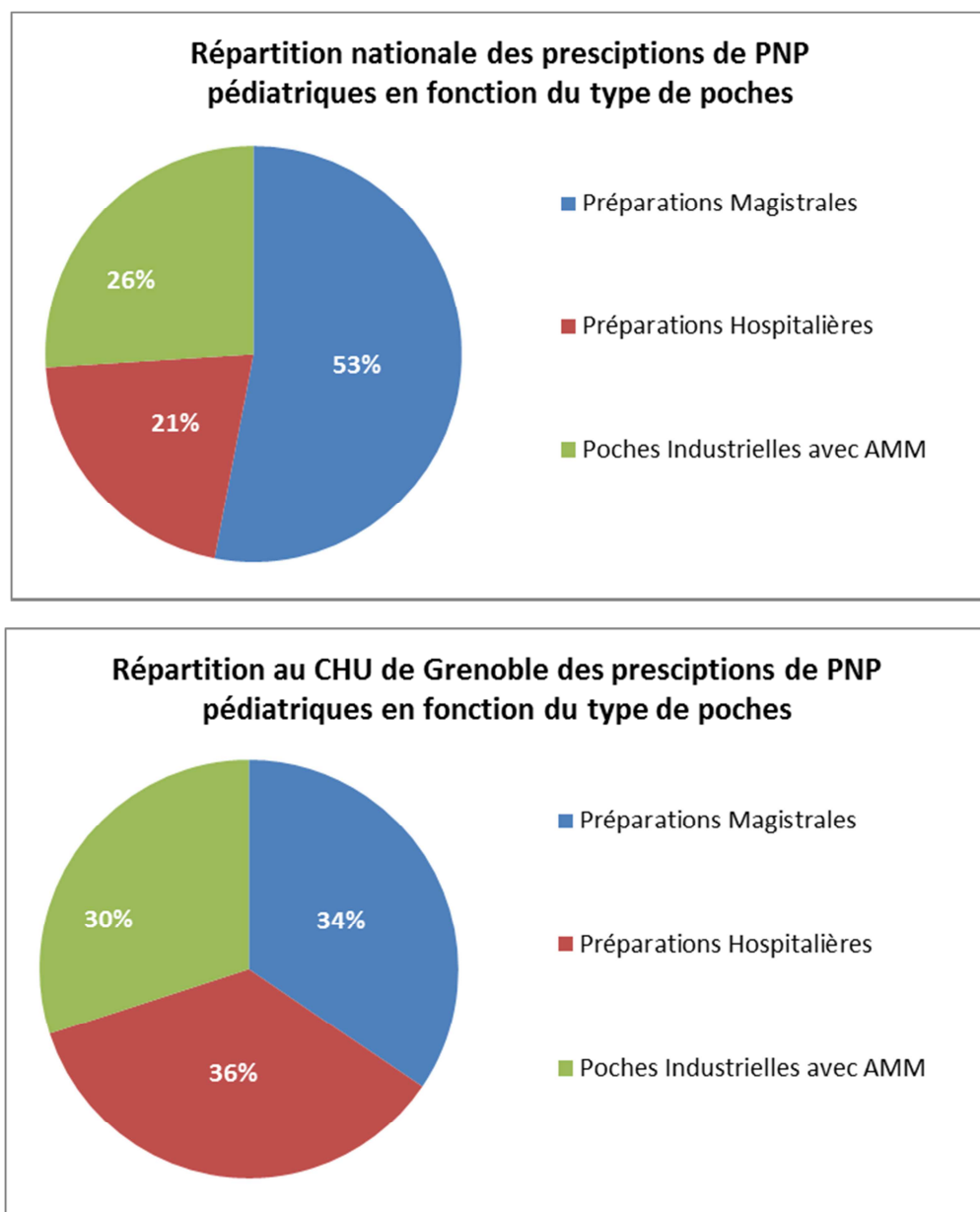
Partie 5. Analyse de l'enquête nationale de l'IGAS sur la préparation des PNP en pédiatrie

A. Le positionnement de l'unité de préparation du CHU de Grenoble

1. Typologie des poches prescrites et mode d'approvisionnement

Dans son rapport, l'INVS définit trois types de poches prescrites: 1) les poches « à la carte », qui répondent au statut de préparation magistrale ; 2) les poches industrielles avec une AMM, ces poches peuvent être supplémentées ; et 3) les poches « standardisées », qui répondent au statut de préparations hospitalières. Au niveau national la répartition des poches est à approximativement de 53%, 26% et 21% respectivement. Au CHU de Grenoble, cette répartition est plus homogène avec 34% de PM, 36% de PH et 30% de poche industrielles avec AMM (figure 23). Il convient de préciser ici que 49% des poches industrielles avec AMM dispensées au CHU de Grenoble sont administrées telle quelles, c'est-à-dire sans supplémentation. Quatre modes d'approvisionnement des poches de nutrition différents ont été identifiés par l'INVS: 1) la production industrielle; 2) la production interne par les PUI; 3) la production externalisée (façonnier ou autre PUI); et 4) la production en services de soins. Trente-six des 188 ES ayant répondu à l'enquête disposent d'une unité dédiée à la préparation des PNP. Au CHU de Grenoble, l'unité de préparation de la PUI centralise 89% des demandes de PNP pédiatriques. Nous retrouvons les mêmes sources d'approvisionnement qu'au niveau national, à la différence qu'aucune poche n'est préparée en unité de soin.

Figure 23. Typologie des PNP pédiatriques prescrites au niveau national (en haut) et au CHU de Grenoble (en bas) (sources : (4))



2. Choix de l'environnement et du processus de fabrication

L'enquête INVS montre qu'en matière d'équipement, les 36 unités de préparation en PUI sont plus souvent équipées de hottes à flux d'air laminaire que d'isolateurs. Rapportée à la quantité de poches préparées, environ trois quart de la production des PUI est assuré sous hotte à flux d'air laminaire. Dans 75% des unités, l'équipement utilisé est dédié à la

préparation des PNP. Le CHU ne fait pas exception dans ce domaine puisque la salle de préparation est équipée de deux hottes à flux laminaires, l'une dédiée à la production adulte et l'autre à la production pédiatrique. Concernant l'environnement de la salle propre, il s'agit d'une ZAC de classe B dans 61% des sites, d'une ZAC de classe C dans 35% et d'une ZAC de classe D dans 4%. Au CHU de Grenoble, les hottes sont installées dans une salle en classe C. Concernant le processus de fabrication le CHU de Grenoble, comme la quasi-totalité des ES, a fait le choix du remplissage par transfert aseptique, automatisé ou non. Seul un établissement ayant répondu à l'enquête aurait recours à une cuve de mélange de grande capacité avec filtration stérilisante en bout de chaîne.

La mission a fait remonter l'existence de nombreuses situations d'utilisation de préparations hospitalières comme matière première pour la réalisation de poches plus ou moins personnalisées. Selon le rapport, il s'agirait d'une pratique à risque puisque la préparation des poches requiert dans ce cas précis deux manipulations différées, la première chez le sous-traitant et la seconde par l'unité de préparation. Au CHU de Grenoble, les PH de type NN5 sont régulièrement utilisées selon ce procédé. D'importants volumes de solutions de NN5 sont préparés et servent de « base de préparation » aux poches personnalisées. Ces solutions sont le plus souvent préparées au sein de l'unité de préparation mais elles peuvent aussi être commandées chez un façonnier. La mission ne précise pas s'il s'agit d'une pratique courante ou singulière.

Dans le cadre de la sous-traitance, la mission a montré que 120 formules différentes de NP standardisées pédiatriques sont fabriquées pour 24 établissements donneurs d'ordre (soit en moyenne 5 formules différentes par établissement). L'analyse de ces différentes formules standards a montré à la fois une certaine convergence vers les formules de solutions pédiatriques avec AMM comme le Pediaven® et en même temps de gros écarts pour certaines d'entre elles. La mission souligne la diversité des indications dans lesquelles des formules

standards sont utilisées : certaines d'entre elles sont destinées à être administrées telles quelles, tandis que d'autres servent de matières premières à la réalisation de préparations individualisées (cf. ci-dessus). Au CHU de Grenoble, une seule formule de PH, la NN5, est parfois commandée chez un façonnier, et peut être employée comme MP.

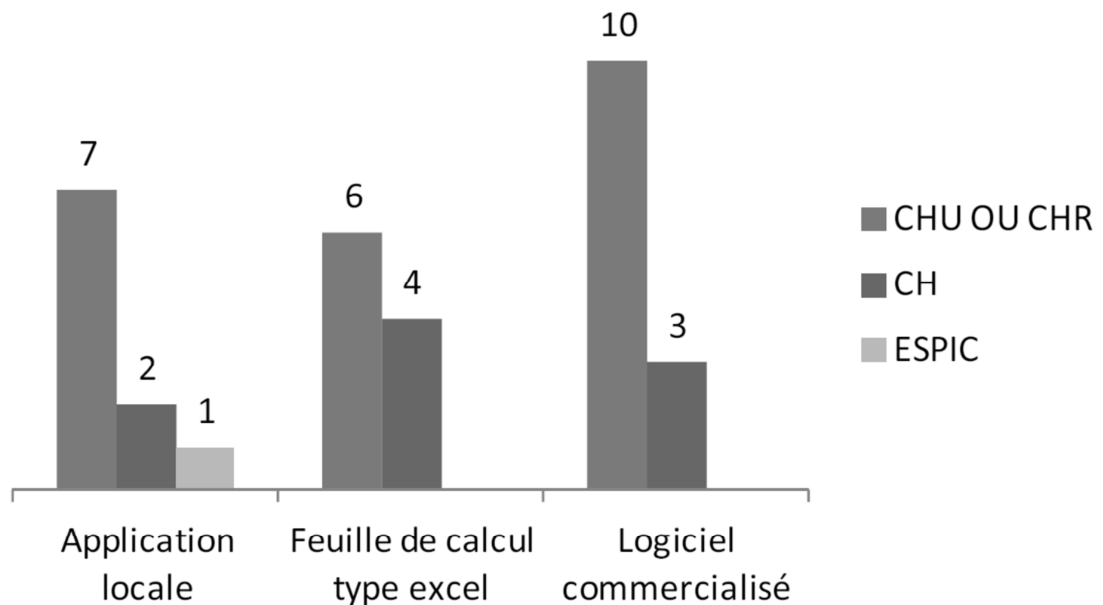
3. Analyse pharmaceutique et outils de sécurisation

Au niveau national, seulement 70 % des prescriptions de PNP pédiatriques font systématiquement l'objet d'une analyse par un pharmacien. Au CHU de Grenoble, le taux est de 100%. Les prescriptions sont transmises à l'unité de préparation par un logiciel dans 32 % des ES, par fax dans 31%, par coursier ou transport direct dans 30% et par courriel dans 6%. Au CHU de Grenoble, les prescriptions de pédiatrie polyvalente, de l'unité de soins continus pédiatriques, de néonatalogie et de chirurgie pédiatrique sont transmises par fax, tandis que les prescriptions de la réanimation pédiatrique sont transmises par un logiciel commercial nommé REASIC. Le rapport de l'INVS précise que lorsque la transmission est réalisée de manière informatisée, elle l'est à près de 90% grâce à un logiciel commercialisé. L'enquête montre ainsi que malgré une informatisation des prescriptions importantes (53% en pédiatrie à 78% en réanimation néonatale), la transmission « artisanale » de cette prescription est la plus courante. Selon les rapporteurs, ce manque d'intégration du système contribuerait à rendre plus difficile l'analyse pharmaceutique.

Une fois les prescriptions réceptionnées, 23 des 36 PUI concernées procèdent à une retranscription des prescriptions afin d'éditer les fiches de fabrication. Pour 43% des établissements, cette retranscription est réalisée grâce à un logiciel commercialisé et validé. En revanche, près de 30% utilisent une application « faite maison » et 27% utilisent une feuille de calcul type Excel (figure 24). Au CHU de Grenoble, la retranscription est nécessaire et se fait avec le logiciel commercial ABACUS. Seule exception pour la supplémentation de

poches de type Pediaven G15, G20 ou G25 (environ 0,1% des PNP pédiatriques préparées) où c'est une feuille Excel préprogrammée et sécurisée qui est utilisée. Pour limiter les erreurs de saisie ou de conversion d'unité, près de 80% des PUI concernées procèdent à un double contrôle, dont le CHU de Grenoble. Toutefois, 36% des PUI interrogées disposent d'un logiciel qui permet l'édition d'une fiche de fabrication automatiquement à partir de la prescription et sans retranscription manuelle. Pour finir, l'enquête montre que 64% des unités de préparation disposent d'automates de préparation (29 automates recensés dans l'enquête) mais elle souligne que l'interfaçage de l'automate avec la prescription, évitant la saisie de la prescription, n'est présent que dans 9 unités soit dans moins de 40% des cas. Dans l'unité du CHU de Grenoble, le logiciel ABACUS dédié à la pédiatrie est connecté directement à l'automate et les fiches de fabrications sont transmises sans étape intermédiaire.

Figure 24. Outils utilisé par les PUI pour éditer une fiche de fabrication à partir de la prescription (source : (4))



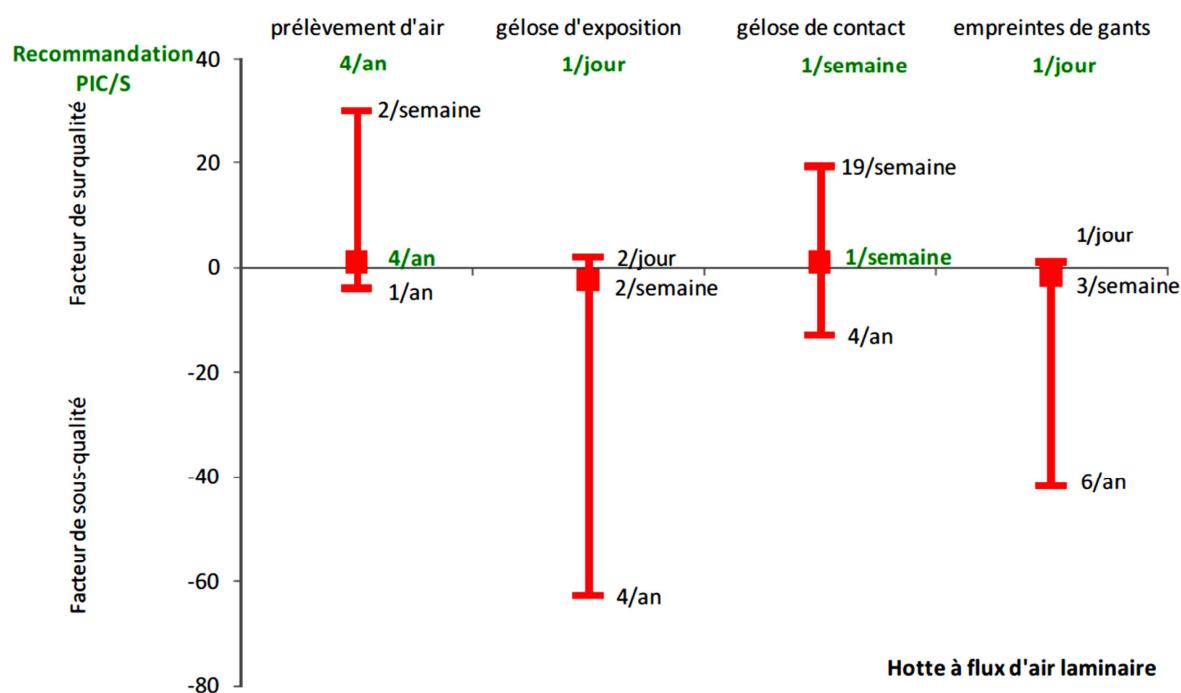
(ESPIC : établissements de santé privés d'intérêt collectif)

4. Contrôles de l'environnement et des produits finis

Dans le cadre de l'activité de préparation, le pharmacien assure la qualité des préparations qu'il libère. Pour ce faire, il détermine un certain nombre de contrôles microbiologiques et particulières de l'air et des surfaces, et de contrôles du produit fini.

Concernant les contrôles microbiologiques des hottes à flux laminaire, la mission a constaté l'absence de recommandation en termes de fréquence. Elle a donc analysé les réponses en regard des éléments de recommandation du PIC/S (12). Le principal constat est une forte hétérogénéité du type de contrôle en fonction des établissements (Figure 25). La médiane des fréquences est cependant bonne pour les prélèvements d'air et pour les prélèvements de surface par gélose de contact. En revanche, les médianes sont en-dessous des recommandations PIC/S pour les analyses d'air par gélose d'exposition et les analyses d'empreintes de gants. Au CHU de Grenoble, l'unité d'hygiène effectue des prélèvements d'air et de surface au niveau de la ZAC tous les deux mois. En cas de prélèvement non conforme, un prélèvement de contrôle est réalisé après notification. Concernant les contrôles particuliers et du flux des HFAL ils sont réalisés 1 fois par an par la société d'entretien des hottes.

Figure 25. Fréquence des contrôles environnementaux par rapport aux recommandations PIC/S pour les hottes à flux d'air laminaire (source : (4))



En termes de contrôles du produit fini, la mission INVS s'est notamment intéressée aux liens entre le niveau d'équipement des établissements et le nombre de contrôles différents réalisés (Figure 26). En disposant d'un osmomètre, d'un photomètre de flamme et d'un spectromètre, le CHU de Grenoble fait partie des 33% des établissements les plus équipés. Avec la réalisation de huit contrôles différents (pesée – intégrité – étiquetage – calcium – sodium – potassium – osmolarité – bactériologie), notre unité se classe 6^{ème} sur 12 et même 4^{ème} sur 6 si l'on compare uniquement avec les établissements de même niveau de production (entre 3500 et 4500 poches annuelle). Au total, trois types de contrôles sont recensés dans l'enquête: qualitatifs (étiquetage, intégrité, pesée, mirage), quantitatifs (électrolytes, osmolalité) et microbiologique (et endotoxines). Selon les données du rapport, 94 % des établissements réalisent un contrôle d'étiquetage et d'intégrité, 72% réalise la pesée et le mirage des poches, et lorsque ces contrôles sont réalisés, près de 100% des PNP produites

sont contrôlées (sauf pour le mirage avec seulement 61% des poches concernées en moyenne). Au CHU de Grenoble, 100% des PNP sont également contrôlées pour l'étiquetage, l'intégrité et le poids. Concernant les dosages quantitatifs d'éléments constituant les poches, l'enquête montre que de nombreuses PUI procèdent à des contrôles du sodium et du potassium sur la quasi-totalité de leur production. Pour ce qui est des dosages d'autres éléments comme le calcium, le magnésium ou le glucose, ils sont mis en œuvre de manière inégale par les PUI et concernent moins de 50% de la production (Figure 27). De ce point de vue, le CHU de Grenoble se place dans les 77% de PUI qui dosent le sodium et le potassium et dans les 47% de PUI qui dosent le calcium. Le rapport précise que les dosages de sodium et potassium sont réalisés sur 95% des poches, tandis que le dosage de calcium serait réalisé sur 50% des poches. Au CHU de Grenoble, 100% des poches recevant un ajout de sodium sont contrôlés pour le sodium, idem pour le potassium et le calcium. Pour la mesure de l'osmolalité, seule la moitié des établissements la propose. Au CHU de Grenoble, l'osmolalité est systématiquement contrôlée dès lors que la poche a reçu un ajout d'un ou plusieurs électrolyte(s). Enfin concernant les contrôles microbiologiques, le CHU de Grenoble a opté pour une solution atypique avec la réalisation systématique de poches témoins dédiées à la réalisation des contrôles bactériologiques (cf contrôle des PNP pédiatriques). En moyenne seul 41 % des établissements réalisent un contrôle microbiologique et 6% réalisent une recherche d'endotoxine.

Figure 26. Lien entre niveau d'équipement de la PUI et nombre de contrôles du produit fini

(source : (4))

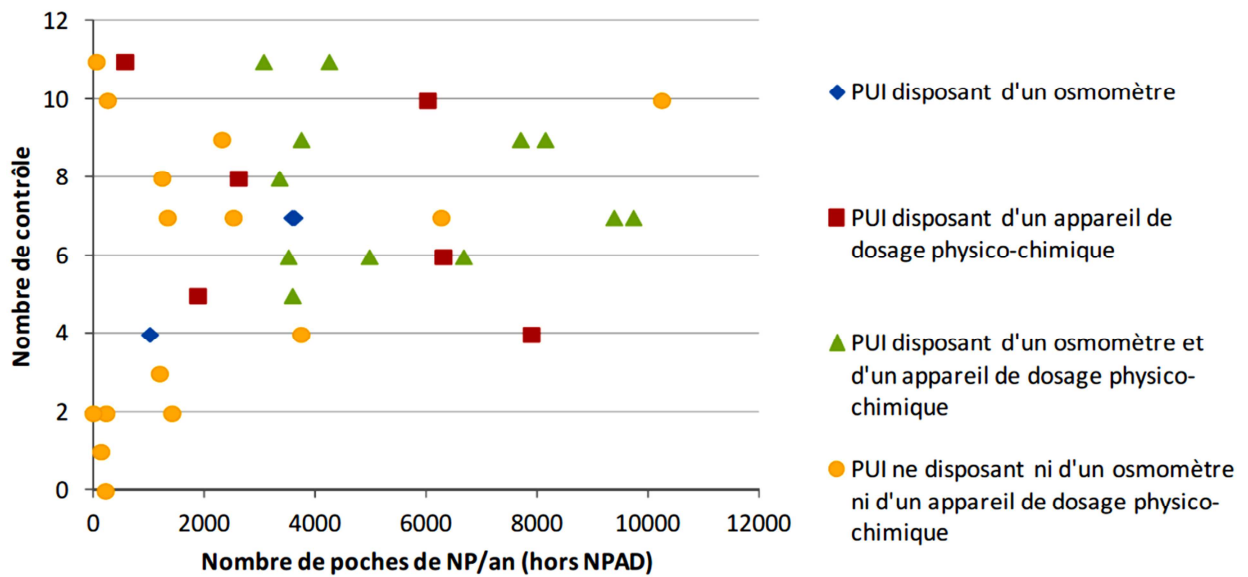
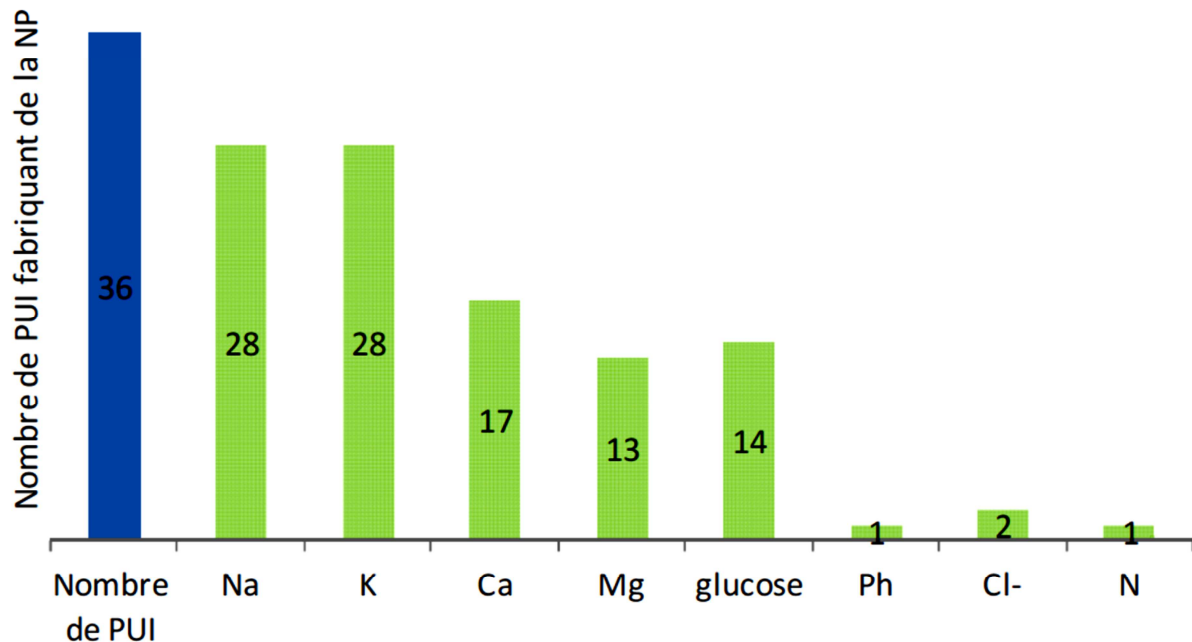


Figure 27. Nombre de PUI réalisant des contrôles quantitatifs systématiques d'éléments dans les poches de NP pédiatrique préparées (sources : (4))



5. *Transport, stockage et durée de conservation*

En cas de sous-traitance par un façonnier, la traçabilité des températures des PNP au cours du transport n'est réalisée que dans 58% des cas. L'enquête a découvert que trois établissements procédaient à des livraisons de produits sous-traités directement dans le service de soin, sans transiter par la PUI. Au CHU de Grenoble, aucune livraison de ce type n'est réalisée et la température de transport des poches livrées par le sous-traitant est systématiquement contrôlée soit par l'interne soit par le pharmacien.

A propos du stockage, le CHU de Grenoble fait partie des établissements qui stockent à la fois les préparations magistrales, les préparations hospitalières provenant d'un façonnier et les poches industrielles avec AMM. 74% des PUI qui préparent des poches et 88% des PUI qui sous-traitent en font de même. La mission a montré que 72% des établissements procèdent à un suivi régulier de la température de stockage des PNP et disposent d'un dispositif d'alarme en cas de problème. En revanche seulement 54% des établissements déclarent disposer d'une procédure de conduite à tenir en cas de non-conformité. Notre CHU remplit toutes ces conditions et dispose même d'un logiciel très performant dans le domaine. Seule limite, la température des poches n'est pas suivie lors du transport vers les unités de soin. Il semblerait d'ailleurs que moins de 10% des établissements réaliseraient un tel suivi. La principale raison étant que dans 90% des cas ce transport est assuré par le service logistique avec un délai inférieur à 1heure, ce qui est effectivement le cas à Grenoble.

L'analyse pharmaceutique de la prescription et de la faisabilité de la préparation conduisent à la détermination de la date limite d'utilisation de la préparation. Celle-ci dépend de plusieurs critères, notamment la stabilité du mélange et le niveau de risque microbiologique. Toutefois, la mission reconnaît que pour certaines PM dont la composition est susceptible de varier tous les jours en raison de l'évolution clinique du patient, la réalisation d'études de stabilité est très rarement envisageable. La détermination des DLU fait

alors appel à des données bibliographiques. Concernant les PH préparées par un sous-traitant, l'enquête a établi que la détermination de la DLU n'est que trop rarement étayée par des études de stabilité³. Au CHU de Grenoble, nous avons fixé à 14 jours la DLU de toutes les poches préparées ou supplémentées. Ce délai a été décidé sur la base d'études de stabilité, de stérilité des mélanges et de données bibliographiques. Ce délai est cohérent avec les données publiées par la pharmacopée des Etats-Unis sur la durée de conservation en fonction du risque microbiologique qui fixe à 14 jours la durée maximale de conservation au froid (entre 2 et 8 °C) des poches à risque microbiologique faible et à 9 jours celle des poches à niveau de risque modéré. Pour rappel, si l'on applique les normes des BPP, la préparation des poches par transfert aseptique telle qu'elle est réalisée au CHU de Grenoble présente un niveau de risque microbiologique faible, alors que selon la norme états-unienne elle serait plutôt considérée comme ayant un risque modéré.

6. Les contrats et les audits en cas de sous-traitance

Selon l'INVS, « *le pharmacien ne peut se soustraire à l'acte de préparation que dans certains cas d'impossibilité parmi lesquels figurent le défaut de moyens techniques adaptés. Dans ce cas précis, la sous-traitance peut être envisagée entre établissements autorisés moyennant la définition du partage des responsabilités. Si, en cas de sous-traitance, le pharmacien ne procède pas lui-même à la réalisation des préparations, sa responsabilité est totalement engagée dans l'ensemble du processus et au moment où il est amené à dispenser ou délivrer les poches préparées. Afin d'exercer pleinement cette responsabilité, il doit pouvoir apporter son expertise dans la définition du cahier des charges et être partie prenante dans le choix du sous-traitant. En effet, la qualité et la garantie de la stérilité des préparations réalisées dépendent d'un ensemble de conditions et de paramètres dont le*

³ Suite aux événements de Chambéry, le laboratoire FASONUT a reçu une injonction le 18 Août 2014 leur imposant de mettre en place des méthodes de validations des DLU de leurs poches.

respect doit pouvoir être vérifié par le pharmacien donneur d'ordre lors d'audits. Il est donc nécessaire de définir clairement ces conditions et paramètres dans le contrat. ». Aux vues des résultats analysés par la mission il semblerait qu'un certain nombre de PUI ne disposerait pas de contrat signé avec leur sous-traitant, et que lorsque ce contrat existe il présenterait souvent des lacunes : quantités annuelles prévisionnelles absentes, durées de péremption mal définies, mise en place et fréquence des audits non abordées, absence d'annexe technique, absences de document qualité signé par les deux parties du contrat. La mission rappelle que toutes ces informations figurent pourtant dans les BPP, bien qu'aucun contrat type avec les points critiques incontournables ne soit proposé par ces même BPP. En outre, les BPP ne précisent pas non plus que le contrat doit être obligatoirement signé par les pharmaciens de la PUI et du façonnier respectivement, ni que la réalisation d'audits devraient être obligatoire. Au CHU de Grenoble, le contrat entre la PUI et le sous-traitant FASONUT ne présente ni lacune ni imprécision et un audit a été réalisé en 2015 par les pharmaciens du CHU. Cet audit a conduit à quelques modifications mineures et dont le détail n'est pas présenté ici.

B. Les recommandations du rapport de l'INVS applicables à l'unité de préparation du CHU de Grenoble

L'analyse des pratiques professionnelles cliniques et pharmaceutiques relatives à la nutrition parentérale pédiatrique au sein des établissements de santé a conduit la mission INVS à identifier quatre axes de travail pour améliorer la qualité et la sécurité.

- l'harmonisation et la hiérarchisation des prescriptions de NP ;
- l'amélioration de la qualité des processus de prescription et d'administration ;
- **l'amélioration de la maîtrise des risques au cours de la préparation des NP ;**
- la réorganisation de l'offre territoriale en matière de préparation de NP.

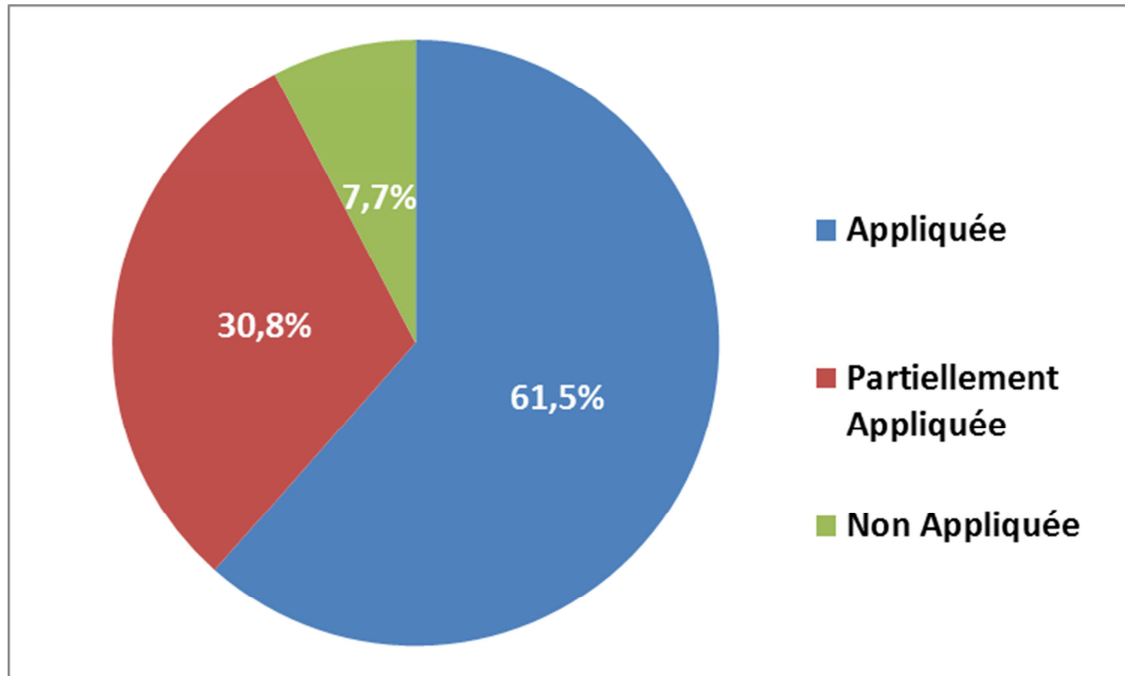
Parmi les 41 recommandations proposées dans le rapport, 13 concernent la préparation des poches et sont destinées directement aux établissements de santé. Dans cette étude, nous avons montré que 61,5% des recommandations destinées au ES sont déjà appliquées au CHU de Grenoble et que 31% y sont partiellement appliquées, soit près de 93% d'application totale ou partielle (Figure 28). La plus part des recommandations ont pu être facilement analysée car leur libellé et leur objectif étaient parfaitement clairs et s'appliquaient très bien au descriptif du processus que nous avons établi pour la cartographie ici.

En revanche, la recommandation n°37 qui prévoit de « Mettre toute activité de préparation de nutrition parentérale sous responsabilité pharmaceutique et faire respecter la totalité des normes et Bonnes Pratiques en vigueur » manquait de précision. Nous avons donc mis en place une étude supplémentaire pour définir le niveau d'application de cette mesure dans l'unité de préparation des PNP du CHU de Grenoble. Brièvement, nous avons réalisé une analyse comparative des recommandations fournies par les BPP 2007 et les PIC/S 2008, respectivement, afin d'en extraire les « principaux critères de bonne pratique ». Nous avons isolé 72 critères recouvrant une dizaine de champs d'activité allant des ressources humaines, au transport des poches en passant par le système documentaire ou encore la gestion des matières premières. Une analyse approfondie nous a permis de classer chaque critère en fonction de son niveau de réalisation dans l'unité de préparation (Figure 29). Les résultats montrent qu'environ 82% des critères se sont avérés être déjà réalisés et 8% étaient partiellement réalisés. Seulement trois critères n'étaient pas réalisés : 1) l'évaluation régulière du personnel ; 2) la présence de système empêchant l'ouverture simultanée des portes dans les sas ; et 3) l'enregistrement des numéros de lot de toutes les matières premières. Enfin, quatre critères n'étaient pas réalisables : 1) le contrôle de conformité de toutes les matières premières, articles de conditionnement et préparations ; 2) le transfert aseptique de solutions conditionnées en ampoules sans contact avec l'environnement extérieur ; 3) la production de

lots homogènes ; et 4) l'échantillonnage par lot homogène. Etant donné les résultats nous avons considéré que cette recommandation n°37 était partiellement appliquée. La grille d'évaluation des critères est présentée en annexe B.

En plus de la recommandation n°37, trois autres mesures étaient partiellement appliquées : les n°22, n°26 et n°30 (cf Annexe B). Et seulement une recommandation n'était pas appliquée, la n°25 qui préconise de « Mettre en place un système informatique intégré sur l'ensemble des étapes de la chaîne allant de la prescription médicale jusqu'à l'administration des NP, en passant par la préparation et le cas échéant par l'automate de préparation, permettant de sécuriser l'ensemble de la chaîne sans retranscription de données ». Cette observation est cohérente avec l'analyse de la cartographie des risques présentée plus haut. En revanche, la recommandation n°26 qui prévoit la sécurisation temporaire du processus en attendant que l'informatisation décrite en n°25 soit réalisée, fait partie des recommandations partiellement réalisées.

Figure 28. Application des recommandations du rapport de l'INVS concernant l'amélioration de la maîtrise des risques au cours de la préparation des poches de nutrition parentérale (source : (4))



En somme, sur les 13 recommandations proposées par le rapport de l'INVS, 12 d'entre elles sont déjà réalisées (ou partiellement réalisées) et le principal point négatif est l'absence d'outils informatique intégré qui permet de limiter les étapes de retranscription, véritables sources d'erreurs.

Figure 29. Réalisation des critères de bonnes pratiques déduits des BPP 2007 et des PIC/S

2008 dans l'unité de préparation des poches du CHU de Grenoble

Champs d'application	Nombre de critères	Réalisés	Partiellement réalisés	Non réalisés	Non réalisables
Généralités	7	6	.	.	1
Ressources Humaines	3	1	1	1	.
Ressources Matérielles	13	11	1	1	.
Gestion des Matières Premières et des Consommables	8	7	.	1	.
Prescription/ Fiche de fabrication	7	7	.	.	.
Préparation	16	12	3	.	1
Etiquetage	3	3	.	.	.
Contrôles	9	6	1	.	2
Conservation, Transport	2	2	.	.	.
Système Documentaire	5	5	.	.	.
Total (%)	73	60 (82%)	6 (8%)	3 (4%)	4 (6%)

THESE SOUTENUE PAR : KOTZKI Sylvain

TITRE :

CARTOGRAPHIE DES RISQUES ASSOCIES AU CIRCUIT DE PREPARATION DE NUTRITION PARENTERALE AU CHU DE GRENOBLE

CONCLUSION :

Que ce soit chez le patient adulte hospitalisé, chez le patient porteur d'une pathologie chronique vivant à domicile, chez l'enfant malade en pleine croissance ou encore chez le nouveau-né grand prématuré, une baisse des apports nutritionnels et énergétiques importante peut conduire à une situation de dénutrition dont les conséquences sur l'état de santé, déjà fragile, de ces patients peuvent être très graves. Le recours à la nutrition parentérale par perfusion de solution nutritive, constitue souvent la dernière chance d'alimenter rapidement et suffisamment ces patients. Bien que cette technique soit largement pratiquée, elle requiert un haut de niveau de pratique et d'expertise tant du point de vue médicale que pharmaceutique.

En effet, l'administration intraveineuse de solutions de nutrition présente un risque infectieux important au vue du volume perfusée et de la durée des traitements, mais également un risque métabolique étant donné la complexité des mélanges prescrits. Dans un établissement de santé, c'est au pharmacien hospitalier que revient la mission de garantir la qualité des solutions nutritives, qu'il s'agisse de poches industrielles supplémentée en vitamine par exemple, ou qu'il s'agisse de préparations magistrales réalisées par une pharmacie hospitalière. Au CHU de Grenoble, ce sont plus de 10 000 poches de nutrition parentérale adultes ou pédiatriques, qui sont préparées chaque année par l'équipe de pharmaciens et de préparateurs de l'unité de pharmacotechnie.

Dans cette étude, nous avons réalisé une cartographie détaillée des situations à risques susceptibles de survenir pendant le processus de préparations des poches afin d'évaluer le niveau de sécurité du circuit. Avec 175 situations à risques détectées, la préparation des

poches de nutrition fait partie des activités pharmaceutiques les plus complexes en termes de réalisation et de maîtrise de la qualité. Les résultats montrent qu'environ 87% des situations risquées présentent un niveau de risque acceptable, en partie grâce à la présence de nombreux dispositifs de contrôle et de gestion du risque. Sur les 175 situations identifiées, plus de 88% disposent de moyens de maîtrise adaptés et respectent les recommandations des Bonnes Pratiques de Préparation. Toutefois, grâce à cette étude nous avons pu identifier 10 situations présentant un niveau de risque inacceptable et pour lesquels les moyens de maîtrises étaient inexistantes ou insuffisants. L'analyse de ces situations a donné lieu à la rédaction d'une liste de recommandations prioritaires qui devraient permettre une amélioration significative de la qualité du circuit de préparation.

Ce travail de cartographie, qui s'inscrit dans la procédure de certification de l'établissement, nous a permis démontrer que le circuit de préparation des poches de nutrition parentérale est sécurisé et qu'il garantit une qualité maximale des poches. Mais cette étude, réalisée en collaboration avec l'unité de gestion des risques du CHU, nous a également montré que la méthode et les outils employés sont parfaitement adaptés au domaine de la préparation hospitalière. Ce type d'étude, menée collectivement avec les acteurs du circuit, contribue à renforcer la culture de la gestion du risque dans les unités et incite chaque individu à se sentir un peu plus responsable de la qualité du travail réalisé. Pour maintenir l'élan insufflé il sera essentiel de programmer des plans d'actions mais également de prévoir une évaluation des mesures qui seront introduites par ces derniers.



LE PRESIDENT DE LA THESE
Pr Christophe RIBUIOT

Bibliographie

1. **AFSSAPS.** *Bonnes Pratiques de Préparation.* 2007.
2. **ANSM.** *Point de situation relatif aux investigations et actions mises en œuvre par l'ANSM concernant les produits de l'établissement "Pharmacie Marette .* 11 Mars 2014.
3. **ARS.** *Rapport définitif d'inspection du CH de Chambéry dans le cadre du décès de trois enfants en réanimation néonatale.* 2014.
4. **IGAS.** *Evaluation des pratiques en matière de nutrition parentérale pédiatrique : rapport définitif.* 2015.
5. **CLAN AP-HP.** *Evaluation de l'état nutritionnel et de la consommation alimentaire des patients hospitalisés à l'AP-HP.* 2002.
6. *Les unités transversales de nutrition : bilan et perspectives.* **Desport, JC.** 2009, Nutrition clinique et métabolisme, pp. 67-71.
7. *Etat des lieux en 2008 des Comités de liaison alimentation nutrition (CLAN) et des unités transversales de nutrition clinique(UTNC) : enquête nationale.* **Desport, JC.** mai 2010, Nutrition clinique et métabolisme, pp. 37-44.
8. **Code de Santé Publique.** *Article L5121-1.* 2014.
9. **Ministère de l'emploi et de la solidarité; Ministère de la santé.** *Bonnes pratiques de pharmacie hospitalière.* s.l. : Ministère de l'emploi et de la solidarité, 2001.
10. **Groupe d'Etude en Néonatalogie - Ile de France.** *Nutrition parentérale en Néonatalogie. Enquête "Un jour donné" en Ile de France.* 2013.
11. **Journal Officiel.** Décret n° 2000/1316 du 26 décembre 2000 relatif aux pharmacies à usage intérieur et modifiant le code de la santé publique. 30 Décembre 2000.
12. **PIC/S.** *Guide to Good Practices for the Preparation of Medicinal Products in Healthcare Establishments.* 2008.
13. **PIC/S.** *Guide to Good Manufacturing Practices for Medicinal Products.* 2014.

14. Loi n° 93-5 du 4 janvier 1993 relative à la sécurité en matière de transfusion sanguine et de médicament. 4 Janvier 1993.
15. Loi n° 98-535 du 1 juillet 1998 relative au renforcement de la veille sanitaire et du contrôle de la sécurité sanitaire des produits destinés à l'homme . 1 Juillet 1998.
16. **National Research Council.** *To Err Is Human: Building a Safer Health System.* Washington, DC: : The National Academies Press, 2000.
17. **DREES.** *Les événements indésirables graves dans les établissements de santé : fréquence, évitabilité et acceptabilité.* 2011.
18. **ANAES.** *Manuel d'accréditation des établissements de santé.* 2003.
19. **ANAES.** *Principes méthodologiques pour la gestion des risques en établissement de santé.* 2003.
20. *Five system barriers to achieving ultrasafe health care.* **Amalberti, R, et al., et al.** 2005, Annals of Internal Medicine.
21. **DGOS.** *Qualité de la prise en charge médicamenteuse. Outils pour les établissements de santé.* 2012.
22. *Compounding Pharmacy Conundrum. "We Cannot Live Without Them but We Cannot Live With Them" According to the Present Paradigm.* **Guharoy, R.** 2013, CHEST, pp. 896-900.
23. *ASHP national survey of pharmacy practice in hospital settings: dispensing and administration -- 2011.* **Pedersen, CA.** 2012, American Journal of Health-System Pharmacy, pp. 768-785.
24. **ISMP.** Fatal 1,000-fold overdoses can occur, particularly in neonates, by transposing mcg and mg. *Institute for Safe Medication Practices.* [En ligne] 6 Septembre 2007 .<https://www.ismp.org/newsletters/acutecare/articles/20070906.asp>.
25. **ISMP.** Another tragic parenteral nutrition compounding error. *Institute for Safe Medication Practices.* [En ligne] 21 Avril 2011. <https://www.ismp.org/newsletters/acutecare/articles/20110421.asp>.
26. *Outbreak of Serratia marcescens bloodstream infections in patients receiving parenteral nutrition prepared by a compounding pharmacy.* **Gupta, N.** 2014, Clinical Infectious Diseases, pp. 1-8.
27. *Rouxiella chamberiensis gen. nov., sp. nov., a member of the family Enterobacteriaceae isolated from parenteral nutrition bags.* **Le Flèche-Matéos, A.** 2015, International Journal of Systematic and evolutionary microbiology, pp. 1812-8.

28. Rapport **ARS Rhône-Alpes**. 2011.

29. *Central venous catheter complications during home parenteral nutrition: a prospective pilot study of 481 patients with more than 30,000 catheter days*. **Crispin A, Thul P, Arnold D, Schild S, Weimann A**. Nov 2008, *Onkologie*, Vol. 31, pp. 605-9.

30. *Survival and dependence on home parenteral nutrition: experience over a 25-year period in a UK referral centre*. **Lloyd DAJ, Vega R, Bassett P, Forbes A, Gabe SM**. Oct 2006, *Aliment Pharmacol Ther.*, Vol. 24, pp. 1231-40.

31. *Epidemiology of bloodstream infections in patients receiving long-term total parenteral nutrition*. **Marra AR, Opilla M, Edmond MB, Kirby DF**. Jan 2007, *J Clin Gastroenterol.*, Vol. 41, pp. 19-28.

32. *Human error: models and management*. **Reason, J**. 2000, *British Medical Journal*, pp. 768-70.

33. **ANSM**. *Bonnes Pratiques de Fabrication*. 2014.

Annexes

Annexe A. Cartographie des situations à risque, analyse de criticité brute, évaluation des moyens de maîtrise associés et analyse de criticité nette

Processus concerné	N°	Description du risque	Criticité brute du risque	Description des moyens de maîtrise du risque	Evaluation du moyen de maîtrise	Criticité nette du risque
Commande des MP / AC / DM	1	Erreur / Défaut / Absence de commande	4	<ul style="list-style-type: none"> - Estimation hebdomadaire du stock - Suivi des consommations - Tenue d'un registre MP / AC / DM - Définition de valeur critique pour recommander - Gestion directe des commandes - INSTRUCTION: PHARMA-PhT-INS-011-"Gestion du matériel avec la stérilisation centrale"V.2006 	5	2
Commande de poche en sous-traitance	2	Erreur / Défaut / Absence de commande	9	<ul style="list-style-type: none"> - Procédure existante : PHARMA-PhT-INS-030 v.2009 - Estimation régulière du stock - Définition de valeur critique pour recommander - Qualité du contrat de sous-traitance 	5	6
Livraison	3	Absence de livraison	6	<ul style="list-style-type: none"> - Procédure de dépannage 	0	6
Livraison	4	Retard de livraison	4	<ul style="list-style-type: none"> - Prise en compte des délais de livraison 	4	2
Livraison	5	Température de livraison non conforme	6	<ul style="list-style-type: none"> - Contrôle qualité du transport: suivi des températures 	5	3
Livraison	6	Autre non-conformité du transport	3	<ul style="list-style-type: none"> - Présence d'un personnel systématique à la réception 	5	3

Réception et Stockage	7	Produit manquant à la réception	3	<ul style="list-style-type: none"> - Veille des ruptures laboratoire - Procédure en cas de rupture laboratoire 	0	3
Réception et Stockage	8	Produit non-conforme	12	<ul style="list-style-type: none"> - Vérification de l'intégrité des produits réceptionnés (système d'inviolabilité, état du récipient) - Contrôle visuel de qualité - Procédure en cas de non-conformité du produit 	5	8
Réception et Stockage	9	Certificat d'analyse non conforme	4	<ul style="list-style-type: none"> - Commande des MP auprès de fournisseurs autorisés par l'ANSM (ou autorité compétente d'un pays de l'UE) et détenteurs d'un certificat de bonnes pratiques délivré par l'ANSM (ou autorité compétente d'un pays de l'UE) 	1,5	4
Réception et Stockage	10	Problème de température des réfrigérateurs de stockage	6	<ul style="list-style-type: none"> - Les zones de stockage devraient être équipées d'enregistreurs ou d'autres dispositifs de surveillance qui indiqueront quand les conditions spécifiques n'ont pas été maintenues - Surveillance température réfrigérateur de stockage - Alarme 	5	3
Réception et Stockage	11	Conditions hygrométriques de la zone de stockage non conformes	3	<ul style="list-style-type: none"> - Contrôle de l'environnement de stockage (propre et sec) 	0	3
Réception et Stockage	12	Erreur de rangement	4	<ul style="list-style-type: none"> - Accès contrôlé à la zone de stockage - Optimisation des emplacements dédiés pour limiter les confusions entre récipients se ressemblant, étiquetage des emplacements - MP injectables sont conservées dans récipients originaux - Etiquetage spécifique pour les produits en quarantaine si non encore déstockés 	4	2

Réception et Stockage	13	Manque de place pour le rangement / d'encombrement	4	<ul style="list-style-type: none"> - Capacité suffisante des zones de stockage - Les zones de stockage séparées des zones de préparation 	2,5	2
Réception et Stockage	14	Stock vide d'un produit pour cause défaut de commande/livraison	9	<ul style="list-style-type: none"> - Déploiement de l'outil de gestion des stocks et des commandes COPILOTE sur l'unité - Procédure de gestion des commandes et des stocks 	4,5	6
Réception et Stockage	15	Stock vide d'un produit pour cause de rupture laboratoire	6	<ul style="list-style-type: none"> - Dépannage auprès d'autres centres hospitaliers sur la même spécialité - Recherche d'alternative thérapeutique - Procédure de dépannage 	3	3
Maintien de la Zone à Atmosphère Contrôlée en classe D	16	Entrée en zone classe D sans lavage préalable des mains à l'eau savonneuse	3	<ul style="list-style-type: none"> - Sas d'entrée dans l'unité - Consignes affichées avant entrée dans l'unité - La formation à l'hygiène pour le personnel permanent ou intérimaire fait l'objet d'une attention particulière - Le respect des règles d'hygiène est surveillé - Procédures CLIN 	3,5	3
Maintien de la Zone à Atmosphère Contrôlée en classe D	17	Entrée en zone classe D avec tenue spécifique incomplète	2	<ul style="list-style-type: none"> - Sas d'entrée dans l'unité - Consignes affichées avant entrée dans l'unité 	3,5	2
Maintien de la Zone à Atmosphère Contrôlée en classe D	18	Portes d'entrée en zone maintenues ouvertes	3	<ul style="list-style-type: none"> - Des systèmes empêchent l'ouverture simultanée des portes des sas 	0	3

Maintien de la Zone à Atmosphère Contrôlée en classe D	19	Dépassement du seuil particulaire de l'air autorisé	3	<ul style="list-style-type: none"> - Les normes de qualité particulières requises pour la conformité à la classe D doivent être respectées - Des seuils d'alerte et d'action concernant la qualité particulaire doivent être définis 	4	3
Maintien de la Zone à Atmosphère Contrôlée en classe D	20	Dépassement du seuil microbiologique de l'air autorisé	3	<ul style="list-style-type: none"> - Les normes de qualité microbiologiques requises pour la conformité à la classe D doivent être respectées - Des seuils d'alerte et d'action concernant la qualité microbiologique doivent être définis 	4	3
Maintien de la Zone à Atmosphère Contrôlée en classe D	21	Contamination des surfaces intérieures	3	<ul style="list-style-type: none"> - Les surfaces intérieures (murs, plafonds et sols) doivent être lisses, exemptes de fissures ou de joints ouverts et ne doivent pas libérer de particules 	1,5	3
Maintien de la Zone à Atmosphère Contrôlée en classe D	22	Nettoyage incomplet de la zone classe D	6	<ul style="list-style-type: none"> - La conception des locaux devrait permettre le nettoyage complet - Les canalisations, les appareils d'éclairage, les conduites de ventilation et les autres équipements devraient être accessibles par l'extérieur de la ZAC pour en assurer l'entretien. 	2	6
Maintien de la Zone à Atmosphère Contrôlée en classe D	23	Présence de nuisibles dans la zone classe D	12	<ul style="list-style-type: none"> - Des dispositions doivent être prises contre l'entrée des insectes et d'autres nuisibles 	1	12
Maintien de la Zone à Atmosphère Contrôlée en classe D	24	Filtres HEPA non contrôlé	3	<ul style="list-style-type: none"> - Les filtres HEPA doivent être fréquemment contrôlés - Contrôle du flux d'air 	5	3

Maintien de la Zone à Atmosphère Contrôlée en classe D	25	Filtres HEPA défectueux	3	<ul style="list-style-type: none"> - Les filtres HEPA doivent être fréquemment contrôlés - Contrôle du flux d'air 	5	3
Maintien de la Zone à Atmosphère Contrôlée en classe D	26	Contamination des eaux	5	<ul style="list-style-type: none"> - Contrôle des eaux de nettoyage - Filtre changé régulièrement 	4	5
Préparation MP / AC / DM au niveau classe D avant emploi en classe C	27	Entrée d'une référence non déconditionnée	3	<ul style="list-style-type: none"> - Les produits doivent être en conditionnement primaire stérile pour l'entrée en classe C - INSTRUCTION: PHARMA-PhT-INS-009Réapprovisionnement du laboratoire en produits et matérielsV.2010 	5	3
Préparation MP / AC / DM au niveau classe D avant emploi en classe C	28	Absence de nettoyage d'un produit	6	<ul style="list-style-type: none"> - INSTRUCTION: PHARMA-PhT-INST 010-Décontamination des flacons verres et ampoulesV.2010 - Utilisation de DM préférentiellement stériles, à usage unique et apyrogènes. 	5	3
Préparation MP / AC / DM au niveau classe D avant emploi en classe C	29	Défaut de nettoyage d'un produit	6	<ul style="list-style-type: none"> - L'eau utilisée pour le nettoyage doit être filtrée et contrôlée régulièrement - INSTRUCTION: PHARMA-PhT-INST 010-Décontamination des flacons verres et ampoulesV.2010 	5	3
Préparation MP / AC / DM au niveau classe D avant emploi en classe C	30	Séchage incomplet des produits nettoyés	4	<ul style="list-style-type: none"> - Contrôle du séchage 	3	2

Préparation MP / AC / DM au niveau classe D avant emploi en classe C	31	Bris d'un flacon en verre déconditionné	4		0	4
Contrôle de prescription et formulation d'une fiche de fabrication	32	Problème de composition sur la prescription	12	- INSTRUCTION: PHARMA-Pht-INS-016Validation des prescriptions de NP pédiatriquesV.2013 - Le médecin formule ses prescriptions en toute clarté - Double vérification	5	9
Contrôle de prescription et formulation d'une fiche de fabrication	33	Problème de données patients sur la prescription	9	- La prescription comporte la date, le nom, prénom, la date de naissance et le poids du malade, le nom et la signature du prescripteur et du pharmacien	5	6
Contrôle de prescription et formulation d'une fiche de fabrication	34	Problème de validation de la composition	6	- La validation se fait en fonction des apports théorique maximum - Double vérification - Formation des internes	5	3
Contrôle de prescription et formulation d'une fiche de fabrication	35	Absence de prise en compte des résultats biologiques	8	- Formation des internes	4	4
Contrôle de prescription et formulation d'une fiche de fabrication	36	Absence de prise en compte du traitement du patient	12	- Formation des internes	4	8

Contrôle de prescription et formulation d'une fiche de fabrication	37	Problème de transcription des unités	6	<ul style="list-style-type: none"> - Chaque nutriment est exprimé en grammes, millimoles ou millilitre. - La même unité est systématiquement utilisée pour un même ingrédient - La fiche de fabrication peut faire apparaître une autre unité si cela facilite la préparation 	4,5	3
Contrôle de prescription et formulation d'une fiche de fabrication	38	Problème composition sur la fiche de fabrication	6	<ul style="list-style-type: none"> - INSTRUCTION: PHARMA-PhT-INS-012 Formulation des mélanges parentéraux pour la néonatalogie et la pédiatrie V.2009 - INSTRUCTION: PHARMA-PhT-INS-034 Formulation des mélanges de NP adulte sur logiciel Abacus V.2011 - Formation des externes, des internes et des préparateurs - Double vérification 	5	3
Contrôle de prescription et formulation d'une fiche de fabrication	39	Problème données patients sur la fiche de fabrication	9	<ul style="list-style-type: none"> - INSTRUCTION: PHARMA-PhT-INS-012 Formulation des mélanges parentéraux pour la néonatalogie et la pédiatrie V.2009 - INSTRUCTION: PHARMA-PhT-INS-034 Formulation des mélanges de NP adulte sur logiciel Abacus V.2011 - Formation des externes, des internes et des préparateurs - Double vérification 	5	6
Contrôle de prescription et formulation d'une fiche de fabrication	40	Réception prescription en retard	12	<ul style="list-style-type: none"> - Procédure de refus des prescriptions 	0	12
Contrôle de prescription et formulation d'une fiche de fabrication	41	Formulaire erroné	3	<ul style="list-style-type: none"> - Le registre des ingrédients du logiciel est correctement renseigné et régulièrement mis à jour - INSTRUCTION d'administration du logiciel de formulation 	0,5	3

Contrôle de prescription et formulation d'une fiche de fabrication	42	Fiche de salle erronée	4	<ul style="list-style-type: none"> - PHARMA-PhT-INS-013OPÉRATIONS PRELIMINAIRES EN NUTRITION PARENTERALE ADULTEV.2010 - PHARMA-PhT-INS 014Opérations préliminaires dans le laboratoire de nutrition parentérale pédiatrique (salle 253) V.2010 - Formation des externes, des internes et des préparateurs - Double vérification 	5	2
Contrôle de prescription et formulation d'une fiche de fabrication	43	Autre problème de paramétrage du logiciel de formulation	2	<ul style="list-style-type: none"> - INSTRUCTION d'administration du logiciel de formulation 	0,5	2
Contrôle de prescription et formulation d'une fiche de fabrication	44	Oubli de formuler une poche non formulable par Abacus	6	<ul style="list-style-type: none"> - Utilisation d'une seule méthode de formulation - Double vérification 	2	6
Contrôle de prescription et formulation d'une fiche de fabrication	45	Erreur de formulation à cause des données résiduelle sur fichier Excel	6	<ul style="list-style-type: none"> - Utilisation d'une seule méthode informatique de formulation - Double vérification 	2	6
Contrôle de prescription et formulation d'une fiche de fabrication	46	Difficulté de connexion informatique	6	<ul style="list-style-type: none"> - Procédure dégradée 	0	6

Contrôle de prescription et formulation d'une fiche de fabrication	47	Bugs informatiques	9	<ul style="list-style-type: none"> - INSTRUCTION de maintenance du logiciel de formulation - Administration du logiciel de formulation par le département informatique du CHU 	0,5	9
Maintien de la Zone à Atmosphère Contrôlée en classe C	48	Entrée en zone classe C sans lavage préalable des mains	3	<ul style="list-style-type: none"> - Obligation de lavage des mains à l'entrée en classe C - La formation à l'hygiène pour le personnel permanent ou intérimaire fait l'objet d'une attention particulière - Le respect des règles d'hygiène est surveillé - Utilisation de GHA à la place du lavage des mains - Procédures CLIN 	3,5	3
Maintien de la Zone à Atmosphère Contrôlée en classe C	49	Entrée en zone classe C sans tenue spécifique	3	<ul style="list-style-type: none"> - Le passage entre deux zones de pression différente se fait par des sas (sas personnel et sas matériel), si possible distincts - Le sas personnel est conçu pour permettre au personnel de revêtir un habillement spécifique stérile et émettant peu de particules. - Consignes affichées 	4,5	3
Maintien de la Zone à Atmosphère Contrôlée en classe C	50	Entrée en zone classe C avec tenue spécifique incomplète	2	<ul style="list-style-type: none"> - Obligation de passer par un SAS - Consignes affichées 	5	2
Maintien de la Zone à Atmosphère Contrôlée en classe C	51	Portes du sas maintenues ouvertes	3	<ul style="list-style-type: none"> - Portes automatiques à l'entrée en ZAC classe C 	5	3

Maintien de la Zone à Atmosphère Contrôlée en classe C	52	Ouverture simultanée des portes du sas	8	- Des systèmes empêchent l'ouverture simultanée des portes des sas	0	8
Maintien de la Zone à Atmosphère Contrôlée en classe C	53	Dépassement du seuil particulaire autorisé	4	- Les normes de qualité particulières requises pour la conformité à la classe C doivent être respectées - Des seuils d'alerte et d'action concernant la qualité particulaire doivent être définis	4	4
Maintien de la Zone à Atmosphère Contrôlée en classe C	54	Dépassement du seuil microbiologique autorisé	4	- Les normes de qualité microbiologiques requises pour la conformité à la classe C doivent être respectées - Des seuils d'alerte et d'action concernant la qualité microbiologique doivent être définis	4	4
Maintien de la Zone à Atmosphère Contrôlée en classe C	55	Contamination des surfaces intérieures	4	- Les surfaces intérieures (murs, plafonds et sols) doivent être lisses, exemptes de fissures ou de joints ouverts et ne doivent pas libérer de particules	4,5	4
Maintien de la Zone à Atmosphère Contrôlée en classe C	56	Nettoyage incomplet de la zone classe C	8	- La conception des locaux devrait permettre le nettoyage complet - Les canalisations, les appareils d'éclairage, les conduites de ventilation et les autres équipements devraient être accessibles par l'extérieur de la ZAC pour en assurer l'entretien.	2	8
Maintien de la Zone à Atmosphère Contrôlée en classe C	57	Présence de nuisibles dans la zone classe C	12	- Des dispositions doivent être prises contre l'entrée des insectes et d'autres nuisibles	2	12

Maintien de la Zone à Atmosphère Contrôlée en classe C	58	Filtres HEPA non contrôlés	4	- Les filtres HEPA doivent être fréquemment contrôlés	5	4
Maintien de la Zone à Atmosphère Contrôlée en classe C	59	Filtres HEPA défectueux	4	- Les filtres HEPA doivent être fréquemment contrôlés	5	4
Maintien de la Zone à Atmosphère Contrôlée en classe C	60	Contamination des eaux	5	- Contrôle des eaux de nettoyage - Filtre changé régulièrement	4	5
Maintien de la Zone à Atmosphère Contrôlée en classe C	61	Entrée d'un produit non identifié	4	- Double vérification	5	4
Maintien de la Zone à Atmosphère Contrôlée en classe C	62	Entrée d'un produit contaminé	5	- Contrôle visuel des produits - Contrôle de l'intégrité des contenants	5	5
Maintien de la Zone à Atmosphère Contrôlée en classe C	63	Entrée d'un produit périmé	4	- Tenu d'un registre des produits - Suivi du stock produit	5	4

Maintien de la zone de fabrication en classe A et préparation du matériel	64	Contamination bactériologique de la hotte à flux laminaire	5	<ul style="list-style-type: none"> - La zone de production est toujours une zone de classe A - Nettoyage systématisé de la hotte avant et après utilisation - L'équipement devrait être installé de sorte qu'il puisse être facilement et complètement nettoyé - Contrôles bactériologiques fréquents et inopinés - INSTRUCTION: PHARMA-Pht-INS-013Opérations préliminaires en nutrition parentérale adulteV.2010 - INSTRUCTION: PHARMA-Pht-INS-014Opérations préliminaires dans le Laboratoire de NP pédiatriquesV.2010 - INSTRUCTION: PHARMA-PhT-INS027Operations de fin de manipulation NP adultesV.2010 	5	5
Maintien de la zone de fabrication en classe A et préparation du matériel	65	Contamination particulière de la hotte à flux laminaire	5	<ul style="list-style-type: none"> - La zone de production est toujours une zone de classe A - Nettoyage systématisé de la hotte avant et après utilisation - L'équipement devrait être installé de sorte qu'il puisse être facilement et complètement nettoyé - Contrôles particulaire fréquents et inopinés - INSTRUCTION: PHARMA-Pht-INS-013Opérations préliminaires en nutrition parentérale adulteV.2010 - INSTRUCTION: PHARMA-Pht-INS-014Opérations préliminaires dans le Laboratoire de NP pédiatriquesV.2010 - INSTRUCTION: PHARMA-PhT-INS027Operations de fin de manipulation NP adultesV.2010 	5	5
Maintien de la zone de fabrication en classe A et préparation du matériel	66	Hotte défectueuse	8	<ul style="list-style-type: none"> - Contrat de maintenance - Alarme 	5	4

Maintien de la zone de fabrication en classe A et préparation du matériel	67	Problème d'installation du matériel	6	- Double vérification	5	3
Maintien de la zone de fabrication en classe A et préparation du matériel	68	Erreur de MP	10	- L'organisation de la préparation doit éviter toute erreur de composition - L'organisation de la préparation doit éviter toute erreur de confusion - Les MP à utiliser doivent être validées par une seconde personne avant emploi (identification, poids ou volume) - Double vérification	5	5
Maintien de la zone de fabrication en classe A et préparation du matériel	69	Absence de MP pour cause de rupture laboratoire	6	- Tenu d'un registre des produits Suivi du stock produit - INSTRUCTION : PHARMA-PhT-INS-021 Suivi des consommations en nutrition parentérale pédiatrique V.2006	5	3
Maintien de la zone de fabrication en classe A et préparation du matériel	70	Absence de MP pour cause de défaut de commande / livraison	6	- Tenu d'un registre des produits - Suivi du stock produit - INSTRUCTION : PHARMA-PhT-INS-021 Suivi des consommations en nutrition parentérale pédiatrique V.2006	5	3
Maintien de la zone de fabrication en classe A et préparation du matériel	71	Flux laminaire instable	4	- L'organisation de la préparation doit éviter toute perturbation inutile du flux d'air sous la hotte - Alarme	3,5	4

Maintien de la zone de fabrication en classe A et préparation du matériel	72	Flux turbulent	4	<ul style="list-style-type: none"> - L'organisation de la préparation doit éviter toute perturbation inutile du flux d'air sous la hotte - Alarme 	3,5	4
Maintien de la zone de fabrication en classe A et préparation du matériel	73	Automate non fonctionnel	6	<ul style="list-style-type: none"> - INSTRUCTION en cas de panne de l'automate - Contrat de maintenance 	3	3
Maintien de la zone de fabrication en classe A et préparation du matériel	74	Nutrikit non fonctionnel	3	<ul style="list-style-type: none"> - INSTRUCTION en cas de panne du nutrikit 	3	3
Maintien de la zone de fabrication en classe A et préparation du matériel	75	Automate contaminé	5	<ul style="list-style-type: none"> - La zone de production est toujours une zone de classe A - Nettoyage systématisé de l'automate avant et après utilisation - L'équipement devrait être installé de sorte qu'il puisse être facilement et complètement nettoyé - Contrôles bactériologiques fréquents et inopinés - INSTRUCTION: PHARMA-Pht-INS-013Opérations préliminaires en nutrition parentérale adulteV.2010 - INSTRUCTION: PHARMA-Pht-INS-014Opérations préliminaires dans le Laboratoire de NP pédiatriquesV.2010 - INSTRUCTION: PHARMA-PhT-INS-027Operations de fin de manipulation NP adultesV.2010 	5	5

Maintien de la zone de fabrication en classe A et préparation du matériel	76	Nutrikrit contaminé	5	<ul style="list-style-type: none"> - La zone de production est toujours une zone de classe A - Nettoyage systématisé du nutrikrit avant et après utilisation - L'équipement devrait être installé de sorte qu'il puisse être facilement et complètement nettoyé - Contrôles bactériologiques fréquents et inopinés - INSTRUCTION:PHARMA-PhT-INS-013Opérations préliminaires en nutrition parentérale adulteV.2010 - INSTRUCTION:PHARMA-PhT-INS-014Opérations préliminaires dans le Laboratoire de NP pédiatriquesV.2010 - INSTRUCTION:PHARMA-PhT-INS-027Operations de fin de manipulation NP adultesV.2010 	5	5
Maintien de la zone de fabrication en classe A et préparation du matériel	77	Problème d'arrivée d'azote	3	<ul style="list-style-type: none"> - Procédure dégradée 	0	3
Préparation des PNP pédiatriques	78	Poche non préparée	12	<ul style="list-style-type: none"> - Fiche de salle sert de contrôle d'activité - Double vérification 	5	8
Préparation des PNP pédiatriques	79	Défaut sur un DM (poche, pince, tubulure, ...)	6	<ul style="list-style-type: none"> - Double vérification - Stock minimum en permanence - Déclaration Matériovigilance 	4,5	3

Préparation des PNP pédiatriques	80	Poche vierge mal connectée	4	<ul style="list-style-type: none"> - PROCEDURE: PHARMA-PhT-PRO-003- Préparation des mélanges nutritifs parentéraux.V.2010 - PROCEDURE: PHARMA-PhT-PRO-007-Formation et habilitation pour la préparation des mélanges nutritifs parentérauxV.2006 - INSTRUCTION: PHARMA-PhT-INS 029Préparation des mélanges nutritifs parentéraux pédiatriques avec la pompe automatique "BAXA" EM 2400V.2008 - Double vérification 	4,5	2
Préparation des PNP pédiatriques	81	Poche vierge non stérile	5	<ul style="list-style-type: none"> - Indicateur de stérilité - Contrôle d'intégrité de l'emballage - Condition de stockage optimale 	4	5
Préparation des PNP pédiatriques	82	Contamination particulière de la poche préparée par l'automate	5	<ul style="list-style-type: none"> - Le prélèvement et le transfert des solutions de glucose, de protéine ou de lipides vers la poche finale se fait sans aucun contact avec l'environnement extérieur - Le prélèvement et le transfert des solutions de supplémentation conditionnées en flacon ou en ampoule vers la poche finale se fait sans aucun contact avec l'environnement extérieur - Le conditionnement des nutriments en flacons ou en poches munis de bouchon en élastomère percutable doit être privilégié. - Contrôle visuel des poches préparées - Utilisation DM jetable et non périmé 	5	5
Préparation des PNP pédiatriques	83	Contamination bactériologique de la poche préparée par l'automate	5	<ul style="list-style-type: none"> - Le prélèvement et le transfert des solutions de glucose, de protéine ou de lipides vers la poche finale se fait sans aucun contact avec l'environnement extérieur - Le prélèvement et le transfert des solutions de supplémentation conditionnées en flacon ou en ampoule vers la poche finale se fait sans aucun contact avec l'environnement extérieur 	5	5

				- Une méthode de préparation par transfert aseptique en système clos doit être préférée		
Préparation des PNP pédiatriques	84	Contamination pyrogène de la poche préparée par l'automate	5	<ul style="list-style-type: none"> - Le prélèvement et le transfert des solutions de glucose, de protéine ou de lipides vers la poche finale se fait sans aucun contact avec l'environnement extérieur - Le prélèvement et le transfert des solutions de supplémentation conditionnées en flacon ou en ampoule vers la poche finale se fait sans aucun contact avec l'environnement extérieur - Une méthode de préparation par transfert aseptique en système clos doit être préférée 	5	5
Préparation des PNP pédiatriques	85	Contamination particulière lors de la supplémentation manuelle	5	<ul style="list-style-type: none"> - PROCEDURE: PHARMA-PhT-PRO-003- Préparation des mélanges nutritifs parentéraux V.2010 - PROCEDURE: PHARMA-PhT-PRO-007-Formation et habilitation pour la préparation des mélanges nutritifs parentéraux V.2006 - Le conditionnement des nutriments en flacons ou en poches munis de bouchon en élastomère percutable doit être privilégié. - Le prélèvement et le transfert des solutions de glucose, de protéine ou de lipides vers la poche finale se fait sans aucun contact avec l'environnement extérieur - Le prélèvement et le transfert des solutions de supplémentation conditionnées en flacon ou en ampoule vers la poche finale se fait sans aucun contact avec l'environnement extérieur - Une méthode de préparation par transfert aseptique en système clos doit être préférée 	4,5	5

Préparation des PNP pédiatriques	86	Contamination bactériologique lors de la supplémentation manuelle	5	<ul style="list-style-type: none"> - PROCEDURE: PHARMA-PhT-PRO-003- Préparation des mélanges nutritifs parentéraux'V.2010 - PROCEDURE: PHARMA-PhT-PRO-007-Formation et habilitation pour la préparation des mélanges nutritifs parentérauxV.2006 - Le prélèvement et le transfert des solutions de glucose, de protéine ou de lipides vers la poche finale se fait sans aucun contact avec l'environnement extérieur - Le prélèvement et le transfert des solutions de supplémentation conditionnées en flacon ou en ampoule vers la poche finale se fait sans aucun contact avec l'environnement extérieur - Une méthode de préparation par transfert aseptique en système clos doit être préférée - Des contrôles bactériologiques sont effectués sur chaque série de poches préparées 	4,5	5
Préparation des PNP pédiatriques	87	Contamination pyrogène lors de la supplémentation manuelle	5	<ul style="list-style-type: none"> - PROCEDURE: PHARMA-PhT-PRO-003- Préparation des mélanges nutritifs parentéraux'V.2010 - PROCEDURE: PHARMA-PhT-PRO-007-Formation et habilitation pour la préparation des mélanges nutritifs parentérauxV.2006 - Le prélèvement et le transfert des solutions de glucose, de protéine ou de lipides vers la poche finale se fait sans aucun contact avec l'environnement extérieur - Le prélèvement et le transfert des solutions de supplémentation conditionnées en flacon ou en ampoule vers la poche finale se fait sans aucun contact avec l'environnement extérieur - Une méthode de préparation par transfert aseptique en système clos doit être préférée 	4,5	5
Préparation des PNP pédiatriques	88	Problème programmation de l'automate	9	<ul style="list-style-type: none"> - PHARMA-PhT-INS 029Préparation des mélanges nutritifs parentéraux pédiatriques avec la pompe automatique "BAXA" EM 2400V.2008 - INSTRUCTION d'administration de l'automate 	3,5	6

				- Hotline avec fabricant		
Préparation des PNP pédiatriques	89	Problème de pesée automatique	12	- Le matériel utilisé pour les pesées subit un étalonnage régulier (en interne) et des contrôles périodiques (par un organisme agréé), au moins une fois par an.	0	12
Préparation des PNP pédiatriques	90	Erreur de volume ajouté par l'automate (+/- 3%)	12	- Calibration systématique de l'automate - Les volumes des constituants ajoutés à la poche sont contrôlés avant/pendant la préparation - La méthode de mesure des matières premières est choisie en fonction des volumes à mesurer. - Les poches intégralement produites par le laboratoire et supplémentées en électrolytes font l'objet d'un contrôle des concentrations de Na+, K+ et Ca++, ainsi que de l'osmolarité - Adéquation du poids de la poche avec le rapport d'activité de l'automate	4,5	8
Préparation des PNP pédiatriques	91	Erreur de volume ajouté manuellement	8	- PROCEDURE: PHARMA-PhT-PRO-003- Préparation des mélanges nutritifs parentéraux V.2010 - PROCEDURE: PHARMA-PhT-PRO-007-Formation et habilitation pour la préparation des mélanges nutritifs parentéraux V.2006 - La méthode de mesure des matières premières est choisie en fonction des volumes à mesurer. - Les volumes des constituants ajoutés à la poche sont contrôlés avant/pendant la préparation - Les poches intégralement produites par le laboratoire et supplémentées en électrolytes font l'objet d'un contrôle des concentrations de Na+, K+ et Ca++, ainsi que de l'osmolarité	4,5	4

				<ul style="list-style-type: none"> - Adéquation du poids de la poche avec le rapport d'activité de l'automate - Double vérification 		
Préparation des PNP pédiatriques	92	Erreur de produit ajouté manuellement	4	<ul style="list-style-type: none"> - PROCEDURE: PHARMA-PhT-PRO-003- Préparation des mélanges nutritifs parentéraux V.2010 - PROCEDURE: PHARMA-PhT-PRO-007-Formation et habilitation pour la préparation des mélanges nutritifs parentéraux V.2006 - Les poches intégralement produites par le laboratoire et supplémentées en électrolytes font l'objet d'un contrôle des concentrations de Na⁺, K⁺ et Ca⁺⁺, ainsi que de l'osmolarité - Double vérification 	4,5	4
Préparation des PNP pédiatriques	93	Mauvais choix de technique de remplissage	3	<ul style="list-style-type: none"> - PROCEDURE: PHARMA-PhT-PRO-003- Préparation des mélanges nutritifs parentéraux V.2010 - PROCEDURE: PHARMA-PhT-PRO-007-Formation et habilitation pour la préparation des mélanges nutritifs parentéraux V.2006 - Double vérification - La méthode de mesure des matières premières est choisie en fonction des volumes à mesurer. 	5	3

Préparation des PNP pédiatriques	94	Retrait de la poche avant la fin du remplissage automatique	8	<ul style="list-style-type: none"> - PROCEDURE: PHARMA-PhT-PRO-003- Préparation des mélanges nutritifs parentéraux'V.2010 - PROCEDURE: PHARMA-PhT-PRO-007-Formation et habilitation pour la préparation des mélanges nutritifs parentérauxV.2006 - INSTRUCTION: PHARMA-PhT-INS 029Préparation des mélanges nutritifs parentéraux pédiatriques avec la pompe automatique "BAXA" EM 2400V.2008 - Adéquation du poids de la poche avec le rapport d'activité de l'automate 	5	4
Préparation des PNP pédiatriques	95	Oubli de compléter d'une poche préparée par l'automate	12	<ul style="list-style-type: none"> - PROCEDURE: PHARMA-PhT-PRO-003- Préparation des mélanges nutritifs parentéraux'V.2010 - PROCEDURE: PHARMA-PhT-PRO-007-Formation et habilitation pour la préparation des mélanges nutritifs parentérauxV.2006 - Adéquation du poids de la poche avec le rapport d'activité de l'automate 	4,5	8
Préparation des PNP pédiatriques	96	Contamination bactériologique lors du prélèvement	5	<ul style="list-style-type: none"> - PROCEDURE: PHARMA-PhT-PRO-003- Préparation des mélanges nutritifs parentéraux'V.2010 - PROCEDURE: PHARMA-PhT-PRO-007-Formation et habilitation pour la préparation des mélanges nutritifs parentérauxV.2006 - L'organisation de la préparation doit éviter toute contamination microbienne 	5	5
Préparation des PNP pédiatriques	97	Contamination particulière lors du prélèvement	5	<ul style="list-style-type: none"> - PROCEDURE: PHARMA-PhT-PRO-003- Préparation des mélanges nutritifs parentéraux'V.2010 - PROCEDURE: PHARMA-PhT-PRO-007-Formation et habilitation pour la préparation des mélanges nutritifs parentérauxV.2006 - L'organisation de la préparation doit éviter toute contamination particulière 	5	5

Préparation des PNP pédiatriques	98	Contamination pyrogène lors du prélèvement	5	<ul style="list-style-type: none"> - PROCEDURE: PHARMA-PhT-PRO-003- Préparation des mélanges nutritifs parentéraux'V.2010 - PROCEDURE: PHARMA-PhT-PRO-007-Formation et habilitation pour la préparation des mélanges nutritifs parentérauxV.2006 - L'organisation de la préparation doit éviter toute contamination pyrogène 	5	5
Préparation des PNP pédiatriques	99	Problème d'homogénéisation	9	<ul style="list-style-type: none"> - Double vérification 	5	6
Préparation des PNP pédiatriques	100	Oubli d'effectuer les prélèvements	6	<ul style="list-style-type: none"> - Fiche de salle sert de contrôle d'activité - Les poches intégralement produites par le laboratoire et supplémentées en électrolytes font l'objet d'un contrôle des concentrations de Na+, K+ et Ca++, ainsi que de l'osmolarité - Double vérification 	4,5	3
Préparation des PNP pédiatriques	101	Défaut de fermeture du sur-emballage	6	<ul style="list-style-type: none"> - INSTRUCTION: PHARMA-Pht-INS-018Emballage, étiquetage mélanges NP pédiatriques'V.2010 - Le dispositif d'emballage et de sur-emballage doit limiter tout risque lié à la matière du contenant ou au dispositif de fermeture. 	3,5	3
Préparation des PNP pédiatriques	102	Défaut de protection du sur-emballage	6	<ul style="list-style-type: none"> - INSTRUCTION: PHARMA-Pht-INS-018Emballage, étiquetage mélanges NP pédiatriques'V.2010 - Le conditionnement final de la NP est exclusivement stérile à usage unique - Le dispositif d'emballage et de sur-emballage devrait protéger la préparation des contaminations et des risques de liés aux chocs. 	3,5	3

Préparation des PNP pédiatriques	103	Préparations faites 2 fois (identique) pour un même patient	9	<ul style="list-style-type: none"> - À tout moment pendant la préparation, tous les produits devraient être identifiés. Les étiquettes ou les indications sur les récipients et l'équipement devraient être claires et non ambiguës. - Adéquation avec le rapport d'analyse de l'automate et avec la fiche de salle - Double vérification 	5	6
Préparation des PNP pédiatriques	104	Problème de nettoyage	6	<ul style="list-style-type: none"> - À tout moment pendant la préparation, le statut opérationnel (par exemple nettoyé, en service) de salles et l'équipement devraient être clairs - L'équipement devrait être installé de sorte qu'il puisse être facilement et complètement nettoyé 	4	3
Préparation des PNP pédiatriques	105	Non rangement du plan de travail	4	<ul style="list-style-type: none"> - Le matériel restant après la production devrait être détruit ou retourné en stock uniquement après une vérification soigneuse. - Double vérification 	5	2
Préparation des PNP pédiatriques	106	Panne technique hotte	3	<ul style="list-style-type: none"> - Maintenance par les services techniques du CHU 	5	3
Préparation des PNP pédiatriques	107	Panne technique automate	6	<ul style="list-style-type: none"> - Un contrat de maintenance est prévu pour l'automate 	5	3
Préparation des PNP pédiatriques	108	Surcharge de travail	12	<ul style="list-style-type: none"> - Participation des étudiants (externes et/ou des internes) - INSTRUCTION en cas de procédure dégradé suite à un manque d'effectif - INSTRUCTION pour la formation des étudiants 	4	8

Préparation des PNP pédiatriques	109	Absence de double vérification	5	<ul style="list-style-type: none"> - PROCEDURE: PHARMA-PhT-PRO-003- Préparation des mélanges nutritifs parentérauxV.2010 - PROCEDURE: PHARMA-PhT-PRO-007-Formation et habilitation pour la préparation des mélanges nutritifs parentérauxV.2006 - Gestion des effectifs et réaffectation temporaire en cas de procédure dégradée 	4	5
Préparation des PNP adultes	110	Poche non préparée	12	<ul style="list-style-type: none"> - Fiche de salle sert de contrôle d'activité - Double vérification 	5	8
Préparation des PNP adultes	111	Défaut sur un DM (poche, pince, tubulure, ...)	6	<ul style="list-style-type: none"> - Double vérification - Stock minimum en permanence - Déclaration Matériovigilance 	4,5	3
Préparation des PNP adultes	112	Poche vierge mal connectée	4	<ul style="list-style-type: none"> - PROCEDURE: PHARMA-PhT-PRO-003- Préparation des mélanges nutritifs parentérauxV.2010 - PROCEDURE: PHARMA-PhT-PRO-007-Formation et habilitation pour la préparation des mélanges nutritifs parentérauxV.2006 - INSTRUCTION:PHARMA-PhT-INS-024-Préparation des mélanges de NP adultesV.2010 - Double vérification 	4,5	2
Préparation des PNP adultes	113	Poche vierge non stérile	5	<ul style="list-style-type: none"> - Indicateur de stérilité - Contrôle d'intégrité de l'emballage - Condition de stockage optimale 	4	5

Préparation des PNP adultes	114	Erreur de composition	10	<ul style="list-style-type: none"> - PROCEDURE: PHARMA-PhT-PRO-003- Préparation des mélanges nutritifs parentérauxV.2010 - PROCEDURE: PHARMA-PhT-PRO-007-Formation et habilitation pour la préparation des mélanges nutritifs parentérauxV.2006 - INSTRUCTION:PHARMA-PhT-INS-024-Préparation des mélanges de NP adultesV.2010 - Double vérification 	5	5
Préparation des PNP adultes	115	Problème d'homogénéisation	4	<ul style="list-style-type: none"> - Double vérification 	5	2
Préparation des PNP adultes	116	Contamination particulière de la poche lors du remplissage par surpression	5	<ul style="list-style-type: none"> - PROCEDURE: PHARMA-PhT-PRO-003- Préparation des mélanges nutritifs parentérauxV.2010 - PROCEDURE: PHARMA-PhT-PRO-007-Formation et habilitation pour la préparation des mélanges nutritifs parentérauxV.2006 - INSTRUCTION:PHARMA-PhT-INS-024-Préparation des mélanges de NP adultesV.2010 - Le conditionnement des nutriments en flacons ou en poches munis de bouchon en élastomère percutable doit être privilégié. - Le prélèvement et le transfert des solutions de glucose, de protéine ou de lipides vers la poche finale se fait sans aucun contact avec l'environnement extérieur - Une méthode de préparation par transfert aseptique en système clos doit être préférée 	5	5

Préparation des PNP adultes	117	Contamination bactériologique de la poche lors du remplissage par surpression	5	<ul style="list-style-type: none"> - PROCEDURE: PHARMA-PhT-PRO-003- Préparation des mélanges nutritifs parentéraux'V.2010 - PROCEDURE: PHARMA-PhT-PRO-007-Formation et habilitation pour la préparation des mélanges nutritifs parentérauxV.2006 - INSTRUCTION:PHARMA-PhT-INS-024-Préparation des mélanges de NP adultesV.2010 - Le prélèvement et le transfert des solutions de glucose, de protéine ou de lipides vers la poche finale se fait sans aucun contact avec l'environnement extérieur - Une méthode de préparation par transfert aseptique en système clos doit être préférée - Des contrôles bactériologiques sont effectués sur chaque série de poches préparées 	5	5
Préparation des PNP adultes	118	Contamination pyrogène de la poche lors du remplissage par surpression	5	<ul style="list-style-type: none"> - PROCEDURE: PHARMA-PhT-PRO-003- Préparation des mélanges nutritifs parentéraux'V.2010 - PROCEDURE: PHARMA-PhT-PRO-007-Formation et habilitation pour la préparation des mélanges nutritifs parentérauxV.2006 - INSTRUCTION:PHARMA-PhT-INS-024-Préparation des mélanges de NP adultesV.2010 - Le prélèvement et le transfert des solutions de glucose, de protéine ou de lipides vers la poche finale se fait sans aucun contact avec l'environnement extérieur - Une méthode de préparation par transfert aseptique en système clos doit être préférée 	5	5

Préparation des PNP adultes	119	Contamination particulière lors de la supplémentation manuelle	5	<ul style="list-style-type: none"> - PROCEDURE: PHARMA-PhT-PRO-003- Préparation des mélanges nutritifs parentéraux'V.2010 - PROCEDURE: PHARMA-PhT-PRO-007-Formation et habilitation pour la préparation des mélanges nutritifs parentérauxV.2006 - INSTRUCTION:PHARMA-PhT-INS-024-Préparation des mélanges de NP adultesV.2010 - Le conditionnement des nutriments en flacons ou en poches munis de bouchon en élastomère percutable doit être privilégié. - Le prélèvement et le transfert des solutions de supplémentation conditionnées en flacon ou en ampoule vers la poche finale se fait sans aucun contact avec l'environnement extérieur - Une méthode de préparation par transfert aseptique en système clos doit être préférée 	4,5	5
Préparation des PNP adultes	120	Contamination bactériologique lors de la supplémentation manuelle	5	<ul style="list-style-type: none"> - PROCEDURE: PHARMA-PhT-PRO-003- Préparation des mélanges nutritifs parentéraux'V.2010 - PROCEDURE: PHARMA-PhT-PRO-007-Formation et habilitation pour la préparation des mélanges nutritifs parentérauxV.2006 - INSTRUCTION:PHARMA-PhT-INS-024-Préparation des mélanges de NP adultesV.2010 - Le prélèvement et le transfert des solutions de supplémentation conditionnées en flacon ou en ampoule vers la poche finale se fait sans aucun contact avec l'environnement extérieur - Une méthode de préparation par transfert aseptique en système clos doit être préférée - Des contrôles bactériologiques sont effectués sur chaque série de poches préparées 	4,5	5

Préparation des PNP adultes	121	Contamination pyrogène lors de la supplémentation manuelle	5	<ul style="list-style-type: none"> - PROCEDURE: PHARMA-PhT-PRO-003- Préparation des mélanges nutritifs parentéraux'V.2010 - PROCEDURE: PHARMA-PhT-PRO-007-Formation et habilitation pour la préparation des mélanges nutritifs parentérauxV.2006 - INSTRUCTION:PHARMA-PhT-INS-024-Préparation des mélanges de NP adultesV.2010 - Le prélèvement et le transfert des solutions de supplémentation conditionnées en flacon ou en ampoule vers la poche finale se fait sans aucun contact avec l'environnement extérieur - Une méthode de préparation par transfert aseptique en système clos doit être préférée 	4,5	5
Préparation des PNP adultes	122	Erreur de volume ajouté manuellement	8	<ul style="list-style-type: none"> - PROCEDURE: PHARMA-PhT-PRO-003- Préparation des mélanges nutritifs parentéraux'V.2010 - PROCEDURE: PHARMA-PhT-PRO-007-Formation et habilitation pour la préparation des mélanges nutritifs parentérauxV.2006 - INSTRUCTION:PHARMA-PhT-INS-024-Préparation des mélanges de NP adultesV.2010 - La méthode de mesure des matières premières est choisie en fonction des volumes à mesurer. - Les volumes des constituants ajoutés à la poche sont contrôlés avant/pendant la préparation - Les poches intégralement produites par le laboratoire et supplémentées en électrolytes font l'objet d'un contrôle des concentrations de Na+, K+ et Ca++, ainsi que de l'osmolarité - Double vérification 	4,5	4

Préparation des PNP adultes	123	Erreur de produit ajouté manuellement	8	<ul style="list-style-type: none"> - PROCEDURE: PHARMA-PhT-PRO-003- Préparation des mélanges nutritifs parentéraux'V.2010 - PROCEDURE: PHARMA-PhT-PRO-007-Formation et habilitation pour la préparation des mélanges nutritifs parentérauxV.2006 - INSTRUCTION:PHARMA-PhT-INS-024-Préparation des mélanges de NP adultesV.2010 - Les poches intégralement produites par le laboratoire et supplémentées en électrolytes font l'objet d'un contrôle des concentrations de Na+, K+ et Ca++, ainsi que de l'osmolarité - Double vérification 	4,5	4
Préparation des PNP adultes	124	Contamination bactériologique lors du prélèvement	5	<ul style="list-style-type: none"> - PROCEDURE: PHARMA-PhT-PRO-003- Préparation des mélanges nutritifs parentéraux'V.2010 - PROCEDURE: PHARMA-PhT-PRO-007-Formation et habilitation pour la préparation des mélanges nutritifs parentérauxV.2006 - L'organisation de la préparation doit éviter toute contamination microbienne 	5	5
Préparation des PNP adultes	125	Contamination particulaire lors du prélèvement	5	<ul style="list-style-type: none"> - PROCEDURE: PHARMA-PhT-PRO-003- Préparation des mélanges nutritifs parentéraux'V.2010 - PROCEDURE: PHARMA-PhT-PRO-007-Formation et habilitation pour la préparation des mélanges nutritifs parentérauxV.2006 - L'organisation de la préparation doit éviter toute contamination particulaire 	5	5
Préparation des PNP adultes	126	Contamination pyrogène lors du prélèvement	5	<ul style="list-style-type: none"> - PROCEDURE: PHARMA-PhT-PRO-003- Préparation des mélanges nutritifs parentéraux'V.2010 - PROCEDURE: PHARMA-PhT-PRO-007-Formation et habilitation pour la préparation des mélanges nutritifs parentérauxV.2006 - L'organisation de la préparation doit éviter toute contamination pyrogène 	5	5

Préparation des PNP adultes	127	Oubli d'effectuer les prélèvements	6	<ul style="list-style-type: none"> - Fiche de salle sert de contrôle d'activité - Les poches intégralement produites par le laboratoire et supplémentées en électrolytes font l'objet d'un contrôle des concentrations de Na+, K+ et Ca++, ainsi que de l'osmolarité - Double vérification 	4,5	3
Préparation des PNP adultes	128	Préparations faites 2 fois (identique) pour un même patient	6	<ul style="list-style-type: none"> - À tout moment pendant la préparation, tous les produits devraient être identifiés. Les étiquettes ou les indications sur les récipients et l'équipement devraient être claires et non ambiguës. - Adéquation avec la fiche de salle - Double vérification 	5	3
Préparation des PNP adultes	129	Défaut de fermeture du sur-emballage	6	<ul style="list-style-type: none"> - INSTRUCTION: PHARMA-Pht-INS-025Emballage, étiquetage des mélanges NP adultesV.2010 - Le dispositif d'emballage et de sur-emballage doit limiter tout risque lié à la matière du contenant ou au dispositif de fermeture. 	3,5	3
Préparation des PNP adultes	130	Défaut de protection du sur-emballage	6	<ul style="list-style-type: none"> - INSTRUCTION: PHARMA-Pht-INS-025Emballage, étiquetage des mélanges NP adultesV.2010 - Le conditionnement final de la NP est exclusivement stérile à usage unique - Le dispositif d'emballage et de sur-emballage devrait protéger la préparation des contaminations et des risques de liés aux chocs. 	3,5	3
Préparation des PNP adultes	131	Panne technique hotte	3	<ul style="list-style-type: none"> - Maintenance par les services techniques du CHU 	5	3

Préparation des PNP adultes	132	Problème de nettoyage	6	<ul style="list-style-type: none"> - INSTRUCTION: PHARMA-PhT-INS 027 Opérations de fin de manipulation en nutrition parentérale adulte V.2010 - À tout moment pendant la préparation, le statut opérationnel (par exemple nettoyé, en service) de salles et l'équipement devraient être clairs - L'équipement devrait être installé de sorte qu'il puisse être facilement et complètement nettoyé 	4	3
Préparation des PNP adultes	133	Non rangement du plan de travail	4	<ul style="list-style-type: none"> - INSTRUCTION: PHARMA-PhT-INS 027 Opérations de fin de manipulation en nutrition parentérale adulte V.2010 - Le matériel restant après la production devrait être détruit ou retourné en stock uniquement après une vérification soigneuse. - Double vérification 	5	2
Préparation des PNP adultes	134	Surcharge de travail	12	<ul style="list-style-type: none"> - Participation des étudiants (externes et/ou des internes) - INSTRUCTION en cas de procédure dégradé suite à un manque d'effectif - INSTRUCTION pour la formation des étudiants 	4	8
Préparation des PNP adultes	135	Absence de double vérification	5	<ul style="list-style-type: none"> - PROCEDURE: PHARMA-PhT-PRO-003- Préparation des mélanges nutritifs parentéraux V.2010 - PROCEDURE: PHARMA-PhT-PRO-007-Formation et habilitation pour la préparation des mélanges nutritifs parentéraux V.2006 - INSTRUCTION: PHARMA-PhT-INS 027 Opérations de fin de manipulation en nutrition parentérale adulte V.2010 - Gestion des effectifs et réaffectation temporaire en cas de procédure dégradée 	4	5

Etiquetage	136	Problème données patients sur étiquette	12	<ul style="list-style-type: none"> - INSTRUCTION: PHARMA-Pht-INS-012 Formulation des mélanges parentéraux pour la néonatalogie et la pédiatrieV.2009 - INSTRUCTION: PHARMA-PhT-INS-013Opérations préliminaires en nutrition parentérale adulteV.2010 - Double vérification 	4	8
Etiquetage	137	Problème données composition sur étiquette	12	<ul style="list-style-type: none"> - INSTRUCTION: PHARMA-Pht-INS-012 Formulation des mélanges parentéraux pour la néonatalogie et la pédiatrieV.2009 - INSTRUCTION: PHARMA-PhT-INS-013Opérations préliminaires en nutrition parentérale adulteV.2010 - Double vérification 	4	8
Etiquetage	138	Mauvaise étiquette collée sur la poche	8	<ul style="list-style-type: none"> - INSTRUCTION: PHARMA-Pht-INS-025Emballage, étiquetage des mélanges NP adultesV.2010 - INSTRUCTION: PHARMA-Pht-INS-018Emballage, étiquetage mélanges NP pédiatriques'V.2010 - L'étiquetage doit être réalisé immédiatement après la production. 	3,5	4
Etiquetage	139	Mauvaise étiquette collée sur le sur-emballage	8	<ul style="list-style-type: none"> - INSTRUCTION: PHARMA-Pht-INS-025Emballage, étiquetage des mélanges NP adultesV.2010 - INSTRUCTION: PHARMA-Pht-INS-018Emballage, étiquetage mélanges NP pédiatriques'V.2010 - L'étiquetage doit être réalisé immédiatement après la production. 	3,5	4

Etiquetage	140	Absence d'étiquette	6	<ul style="list-style-type: none"> - INSTRUCTION: PHARMA-Pht-INS-025Emballage, étiquetage des mélanges NP adultesV.2010 - INSTRUCTION: PHARMA-Pht-INS-018Emballage, étiquetage mélanges NP pédiatriques'V.2010 - L'étiquetage doit être réalisé immédiatement après la production. - Adéquation entre les poches préparées et la fiche de salle 	4	3
Etiquetage	141	Etiquette illisible	9	<ul style="list-style-type: none"> - INSTRUCTION: PHARMA-Pht-INS-025Emballage, étiquetage des mélanges NP adultesV.2010 - INSTRUCTION: PHARMA-Pht-INS-018Emballage, étiquetage mélanges NP pédiatriques'V.2010 - Double vérification 	3,5	6
Vérification finale de l'activité	142	Absence ou erreur sur le rapport d'activité de l'automate	12	<ul style="list-style-type: none"> - double vérification 	3,5	8
Vérification finale de l'activité	143	Oubli de contrôler les paillasses	6	<ul style="list-style-type: none"> - INSTRUCTION: PHARMA-PhT-INS-Opérations de fin de manipulation NP adultesV.2010 - INSTRUCTION fin de manipulation NP pédiatrique 	3	4
Vérification finale de l'activité	144	Oubli ou mauvais contrôle de la vidange des flacons	12	<ul style="list-style-type: none"> - INSTRUCTION: PHARMA-PhT-INS-Opérations de fin de manipulation NP adultesV.2010 - INSTRUCTION fin de manipulation NP pédiatrique - Le matériel restant après la production devrait être détruit ou retourné en stock uniquement après une vérification soigneuse. 	3	8

Vérification finale de l'activité	145	Oubli de contrôler l'adéquation entre la production et la fiche de salle	12	- INSTRUCTION pour la vérification par les internes	3	8
Contrôles physico-chimiques	146	Prélèvement non représentatif de la composition	6	- INSTRUCTION:PHARMA-PhT-INS-024-Préparation des mélanges de NP adultesV.2010 - Double vérification	4	3
Contrôles physico-chimiques	147	Perte du prélèvement	3	- Réalisation d'un nouveau prélèvement si le volume total de la poche le permet	5	3
Contrôles physico-chimiques	148	Problème d'identification du prélèvement	3	- INSTRUCTION: PHARMA-PhT-INS-13Opérations préliminaires en nutrition parentérale adulteV.2010 - INSTRUCTION pour l'identification des prélèvements pédiatriques - Réalisation d'un nouveau prélèvement si le volume total de la poche le permet	5	3
Contrôles physico-chimiques	149	Volume de prélèvement insuffisant	3	- Réalisation d'un nouveau prélèvement si le volume total de la poche le permet	5	3
Contrôles physico-chimiques	150	Problème d'utilisation / d'étalonnage de l'osmomètre	8	- INSTRUCTION: PHARMA-LCQ-INS-135- OsmomètreUtilisationV.2014 - Les méthodes d'analyse doivent être validées. Tous les contrôles doivent être effectués conformément aux méthodes approuvées. Le matériel pour les essais doit être adapté	4,5	6
Contrôles physico-chimiques	151	Problème d'utilisation / d'étalonnage du photomètre	10	- INSTRUCTION: PHARMA-LCQ-INS-037- Photomètre de flamme Sherwood model 425Mode d'emploi - Les méthodes d'analyse doivent être validées. Tous les contrôles doivent être effectués conformément aux méthodes approuvées. Matériel adapté aux essais	4,5	8

Contrôles physico-chimiques	152	Problème d'utilisation / d'étalonnage du spectrophotomètre	8	<ul style="list-style-type: none"> - INSTRUCTION: PHARMA-LCQ-INS-134- Calcium dosage au spectrophotomètre par la méthode d'Arsenazo III - Les méthodes d'analyse doivent être validées. Tous les contrôles doivent être effectués conformément aux méthodes approuvées. Le matériel pour les essais doit être adapté 	4,5	6
Contrôles physico-chimiques	153	Erreur de technicage (dilution, erreur,...)	12	<ul style="list-style-type: none"> - PROCEDURE: PHARMA-PhT-NUT-PRO013-Contrôles des mélanges de nutrition parentérale' - INSTRUCTION: PHARMA-LCQ-INS-0133- Poche de nutrition parentérale - INSTRUCTION: PHARMA-LCQ-INS-135- OsmomètreUtilisationV.2014 - INSTRUCTION: PHARMA-LCQ-INS-037- Photomètre de flamme Sherwood model 425Mode d'emploi - INSTRUCTION: PHARMA-LCQ-INS-134- Calcium dosage au spectrophotomètre par la méthode d'Arsenazo III - Formation et validation du personnel à l'utilisation des micropipettes 	5	9
Contrôles physico-chimiques	154	Dysfonctionnement de l'appareillage entraînant un résultat d'analyse faux	4	<ul style="list-style-type: none"> - Double contrôle pour chaque analyse - Les méthodes d'analyse doivent être validées. Tous les contrôles doivent être effectués conformément aux méthodes approuvées. Le matériel pour les essais doit être adapté - Etalonnage fréquent des appareils d'analyse 	4,5	4

Contrôles physico-chimiques	155	Confusion entre deux analyses	8	<ul style="list-style-type: none"> - L'Adéquation avec la fiche de contrôle peut aider à faire la différence entre deux analyses - Les contrôles effectués doivent être enregistrés et les enregistrements comprendre au moins les données suivantes : <ul style="list-style-type: none"> a) le nom du produit et, le cas échéant, son dosage ; b) le numéro de lot et le nom du fabricant et/ou du fournisseur ; c) les références aux spécifications correspondantes et aux procédures de contrôle ; d) les résultats des analyses, y compris les observations et les calculs e) les dates des contrôles ; f) les initiales des opérateurs ; g) les initiales des personnes qui ont vérifié les analyses et les calculs h) une décision claire d'acceptation ou de refus (ou toute autre décision sur le statut du produit), la date et la signature du responsable désigné. 	5	4
Contrôles physico-chimiques	156	Non réalisation d'un contrôle	4	<ul style="list-style-type: none"> - Libération des poches uniquement après rendu des résultats de contrôle 	4,5	4
Contrôles physico-chimiques	157	Impossibilité de rendre un résultat	8	<ul style="list-style-type: none"> - Libération des poches uniquement après rendu des résultats de contrôle 	4	4

Contrôles physico-chimiques	158	Erreur d'interprétation du résultat	8	<ul style="list-style-type: none"> - INSTRUCTION: PHARMA-PhT-INS -032 "Conduite à tenir devant un contrôle non conforme en nutrition parentérale" - La composition physicochimique des NP est vérifiée pour le contrôle de certains éléments, par exemple : le poids, le pH, l'osmolarité, la concentration en glucose, en électrolytes majeurs : sodium, potassium, calcium. Les valeurs mesurées doivent être comprises dans des fourchettes prédéfinies par chaque utilisateur, en fonction de la validation de la méthode. - L'activité de contrôle est séparée et indépendante de la préparation. Elle est placée sous l'autorité d'un pharmacien - Les résultats doivent être enregistrés et vérifiés en vue de s'assurer de leur cohérence. Tout calcul doit être soigneusement vérifié. - Validation des contrôles par un pharmacien 	5	4
Contrôles physico-chimiques	159	Perte d'un résultat	3	<ul style="list-style-type: none"> - Les résultats doivent être enregistrés et vérifiés en vue de s'assurer de leur cohérence. Tout calcul doit être soigneusement vérifié. - Les résultats doivent être conservés pendant un minimum d'une année après la date de péremption 	5	3
Contrôle bactériologique par lot	160	Acceptation à tort d'un contrôle non-conforme	5	<ul style="list-style-type: none"> - L'activité de contrôle est séparée et indépendante de la préparation. Elle est placée sous l'autorité d'un pharmacien ou d'un biologiste 	5	5
Contrôle bactériologique par lot	161	Non réception d'un contrôle bactériologique	5	<ul style="list-style-type: none"> - Nouvelle analyse sur l'échantillon conservé dans la limite de 14 jours après la préparation 	3	5
Contrôle bactériologique par lot	162	Non prise en compte d'un contrôle bactériologique positif	5	<ul style="list-style-type: none"> - Validation des contrôles par un biologiste / pharmacien 	4	5

Contrôle bactériologique par lot	163	Perfusion d'une poche contaminée	5	- Tous les moyens mis en œuvre pour limiter la contamination bactériologique lors de la préparation des poches	3,5	5
Contrôle bactériologique par lot	164	Analyse non représentative de toutes les poches d'un même lot	5	- Tous les moyens mis en œuvre pour limiter la contamination bactériologique lors de la préparation des poches	2,5	5
Contrôle bactériologique par lot	165	Problème d'envoi des prélèvements au laboratoire d'analyse bactériologique	4	- Recours au service de course interne du CHU	4	2
Echantillonnage	166	Problème d'identification de l'échantillon	6	- INSTRUCTION: PHARMA-Pht-INS-13Opérations préliminaires en nutrition parentérale adulteV.2010 - INSTRUCTION pour l'identification des prélèvements pédiatriques - Renouvellement du prélèvement si le volume total de la poche le permet	5	3
Echantillonnage	167	Défaillance système de conservation	6	- Alarmes - Suivi informatisé des températures des frigos	5	3
Echantillonnage	168	Volume insuffisant	4	- Renouvellement du prélèvement si le volume total de la poche le permet	4	2
Validation et libération des PNP	169	Libération d'une poche non conforme	4	- Aucune préparation n'est libérée avant que le contrôle n'ait été jugé conforme aux spécifications.	5	4
Validation et libération des PNP	170	Libération d'une poche non contrôlée	8	- Aucune préparation n'est libérée avant que le contrôle n'ait été jugé conforme aux spécifications. Les préparations terminées en attente de contrôle, sont maintenues isolées des préparations acceptées et des préparations refusées	5	4

Conservation des PNP	171	Défaillance système de conservation des poches à libérer	8	- INSTRUCTION: PHARMA-PhT-INS-031Décontamination des glacières et des pains de glace -V.2010 - Utilisation de glacière propre et adaptée munies de pains de glace	4	4
Conservation des PNP	172	Défaillance système de conservation des poches "bases" utilisée comme MP	6	- Destruction des poches "bases" maintenues dans de mauvaises conditions de conservation	4,5	3
Conservation des PNP	173	Oublie d'une poche dans le réfrigérateur	8	- Vérification de l'adéquation entre les poches préparées et la fiche de dispensation - Recours à un service de course interne ou externe au CHU	5	4
Dispensation/Transport des PNP	174	Problème d'adressage d'une poche	8	- Recours à un service de course interne ou externe au CHU	5	4
Dispensation/Transport des PNP	175	Problème de transporteur	6	- Recours à des sociétés de transports agréées et expérimentées	3,5	3

Annexe B. Applications à l'unité de préparation des PNP du CHU de Grenoble des critères de bonnes pratiques définis à partir des BPP et des CSP

Critères	Réalisé	Partiel- lement Réalisé	Non Réalisé	Non Réalisable	
Généralités					
1	Les PNP obéissent aux règles régissant les PUI et s'appliquant à la préparation des médicaments stériles, en vue de garantir la stérilité des préparations terminées.	X			
2	La garantie de stérilité est assurée par la qualification des installations et des équipements, la qualité des matières premières et articles de conditionnement, la validation et la maîtrise des procédés de préparation et de stérilisation, les contrôles microbiologiques et particuliers de l'environnement et la formation initiale et continue du personnel.	X			
3	Les PNP respectent les BPPrH et s'inscrivent dans un système de gestion et d'amélioration continue de la qualité. (La garantie de la stérilité et des autres aspects qualitatifs ne dépend pas uniquement de contrôles réalisés en fin de préparation ou sur les préparations terminées.)	X			
4	Les opérations de préparations et de contrôle de NP suivent des procédures et des instructions écrites.	X			

5	Toute méthode de préparation, de stérilisation, de contrôle est validée ainsi que toute modification apportée ultérieurement.	X			
6	Des contrôles adaptés garantissent que toutes les matières premières, tous les articles de conditionnement, toutes les préparations sont conformes aux spécifications.				X
7	Les préparations sont réalisées sous la responsabilité du pharmacien par des personnes compétentes, qualifiées et régulièrement formées.	X			

Ressources humaines

1	Le personnel reçoit une formation (initiale et continue) adaptée et concernant les différents aspects de la NP	X			
2	La formation de tout personnel doit être régulièrement évaluée et validée.			X	
3	La formation à l'hygiène fait l'objet d'une attention particulière; l'observation des règles d'hygiène est surveillée.		X		

Ressources matérielles

1	Toutes les préparations de NP sont réalisées dans une zone d'atmosphère contrôlée.	X			
2	Quel que soit le procédé de préparation utilisé, la préparation proprement dite est réalisée dans une zone de classe A.	X			

3	L'air de la ZAC est filtré sur des filtres HEPA	X			
4	Les ZAC sont toujours en surpression par rapport à l'environnement extérieur.	X			
5	Les paramètres de pression et de température sont maîtrisés.		X		
6	La ZAC fait l'objet d'un suivi régulier de la qualité microbiologique de l'air et des surfaces.	X			
7	Dans les ZAC, des seuils d'alerte et d'action concernant la qualité particulaire et microbiologique sont définis.	X			
8	Le bionettoyage de la ZAC se fait selon un programme écrit et une désinfection voire une stérilisation doit être réalisée périodiquement	X			
9	La zone présentant la plus haute surpression et la meilleure qualité particulaire et microbiologique est la zone de préparation (classe A)	X			
10	Le passage entre deux zones de pression différente se fait par des sas (sas personnel et sas matériel), si possible distincts.	X			
11	Le sas personnel est conçu pour permettre au personnel de revêtir un habillement spécifique stérile et émettant peu de particules.	X			
12	Des systèmes empêchent l'ouverture simultanée des portes des sas.			X	
13	<ul style="list-style-type: none"> • tout matériel ou tout produit doit être stérile pour son entrée en classe A ; dans le cas contraire, une décontamination du produit doit être réalisée ; • pour l'entrée en classe C ou D, préférer les produits en 	X			

	conditionnement primaire stérile.				
Gestion des Matières Premières et des Consommables					
1	Les matières premières utilisées sont des spécialités pharmaceutiques stériles présentées sous la forme injectable (solution, émulsion, lyophilisat, poudre...)	X			
2	Les matières premières sont déconditionnées des lots avant de passer en ZAC.	X			
3	Le matériel utilisé pour la préparation est nettoyé avant utilisation	X			
4	Si une spécialité pharmaceutique est utilisée en tant que matière première, aucun contrôle spécifique à réception n'est exigé.	X			
5	Le conditionnement des nutriments en flacons ou en poches munis de bouchon en élastomère percutable doit être privilégié.	X			
6	Tous les numéros de lot des matières premières doivent être enregistrés. L'intégrité de l'emballage et du conditionnement est vérifiée.			X	
7	Les dispositifs médicaux utilisés pour la production sont préférentiellement stériles, à usage unique et apyrogènes. Aucun contrôle n'est nécessaire	X			
8	Le conditionnement final de la NP est exclusivement stérile à usage unique	X			

Prescription/ Fiche de fabrication

1	Le pharmacien valide et signe toutes les prescriptions	X			
2	Le médecin formule ses prescriptions en toute clarté	X			
3	Le pharmacien vérifie la qualité du prescripteur et l'exhaustivité de la prescription. Tout renseignement incomplet ou anomalie fait l'objet d'une vérification avec le prescripteur et d'une rectification écrite.	X			
4	La prescription comporte la date, le nom, prénom, la date de naissance et le poids du malade, le nom et la signature du prescripteur et du pharmacien	X			
5	Chaque nutriment est exprimé en grammes, millimoles ou millilitre.	X			
6	Il existe des apports moyens et des « bornes » correspondant aux zones de sécurité des apports pour chaque nutriment	X			
7	Une fiche de fabrication est formulée pour chaque prescription	X			

Préparation

1	Les règles d'hygiène sont respectées. La propreté du matériel, de la zone de travail, de l'ensemble des locaux est assurée.	X			
2	Une méthode de préparation par transfert aseptique en système clos doit être préférée	X			

3	L'organisation de la préparation doit éviter toute perturbation inutile du flux d'air sous la hotte	X			
4	L'organisation de la préparation doit éviter toute contamination microbienne	X			
5	L'organisation de la préparation doit éviter toute contamination particulaire	X			
6	L'organisation de la préparation doit éviter toute contamination pyrogène	X			
7	L'organisation de la préparation doit éviter toute erreur de composition	X			
8	L'organisation de la préparation doit éviter toute erreur de confusion	X			
9	À tout moment, les produits utilisés et/ou préparés sont identifiés		X		
10	La conservation d'un produit à un stade intermédiaire est exclue	X			
11	La méthode de mesure des matières premières est choisie en fonction des volumes à mesurer.	X			
12	Les volumes des constituants ajoutés à la poche sont contrôlés avant/pendant la préparation		X		
13	Le matériel utilisé pour les pesées subit un étalonnage régulier (en interne) et des contrôles périodiques (par un organisme agréé), au moins une fois par an.		X		
14	Le prélèvement et le transfert des solutions de glucose, de protéine ou de lipide vers la poche finale se fait sans aucun contact avec l'environnement extérieur	X			

15	Le prélèvement et le transfert des solutions de supplémentation conditionnées en flacon vers la poche finale se fait sans aucun contact avec l'environnement extérieur	X			
16	Le prélèvement et le transfert des solutions de supplémentation conditionnées en ampoule vers la poche finale se fait sans aucun contact avec l'environnement extérieur	X			
Etiquetage					
1	L'étiquetage doit comporter le nom du patient, le service / le lieu où doit être acheminée la poche	X			
2	L'étiquetage doit comporter : l'identification du laboratoire, la dénomination, la forme pharmaceutique, le numéro de lot, la date limite d'utilisation, le numéro d'ordonnancier attribué lors de sa dispensation	X			
3	L'étiquetage doit comporter toutes les mentions permettant les bonnes conditions d'utilisation : posologie, mode d'utilisation, voie d'administration, précautions d'emploi, mode de conservation.	X			
Contrôle					
1	L'activité de contrôle est séparée et indépendante de la préparation. Elle est placée sous l'autorité d'un pharmacien.	X			
2	Aucune préparation n'est libérée avant que le contrôle n'ait été jugé conforme aux spécifications. Les préparations terminées en attente de contrôle, sont	X			

	maintenues isolées des préparations acceptées et des préparations refusées				
3	Les préparations font l'objet d'un contrôle physicochimique adapté, notamment contrôle de la masse et, chaque fois que possible, contrôle de teneur de certains composants représentatifs.	X			
4	La composition physicochimique des NP est vérifiée pour le contrôle de certains éléments, par exemple : le poids, le pH, l'osmolarité, la concentration en glucose, en électrolytes majeurs : sodium, potassium, calcium. Les valeurs mesurées doivent être comprises dans des fourchettes prédéfinies par chaque utilisateur, en fonction de la validation de la méthode. Pour les mélanges ternaires dont la stabilité n'est pas connue, il est recommandé de faire (ou faire faire) un contrôle de la stabilité de l'émulsion par une étude granulométrique.		X		
5	Le lot est défini comme une quantité définie d'une préparation terminée, telle qu'elle puisse être considérée comme homogène.				X
6	L'échantillonnage est correctement effectué, il est représentatif du lot. Il est fait selon des procédures écrites précisant notamment le nombre d'échantillons à prélever et leur volume.				X
7	Les échantillons de chaque lot sont conservés dans une échantillothèque, en vue de contrôles éventuels ultérieurs. Les conditions de conservation sont celles qui	X			

	sont préconisées pour la préparation de NP. Une zone de stockage est réservée.				
8	La quantité conservée en échantillothèque doit permettre de réaliser au moins une analyse complète.	X			
9	Dans le cas des préparations magistrales de NP, les produits sont souvent perfusés avant l'obtention des résultats du contrôle de stérilité.	X			

Conservation, Transport

1	La conservation des préparations de NP doit se faire à 4 °C et à l'abri de la lumière.	X			
2	Le transport est réalisé dans des emballages adéquats, suffisamment solides pour exclure toute altération du contenant et du contenu de la préparation.	X			

Système Documentaire

1	Un système documentaire adapté doit contenir les documents nécessaires pour valider la faisabilité de la préparation, apprécier la compatibilité des nutriments et la stabilité physicochimique de la PNP, apprécier la sécurité de la PNP et l'absence de risque pour la santé du patient.	X			
2	Le système doit contenir des documents relatifs aux opérations de préparation et de contrôle.	X			

3	Un dossier doit être constitué pour chaque lot préparé, il assure la traçabilité des préparations. Il doit contenir tous les documents permettant d'attester, a posteriori, la qualité de la préparation.	X			
4	Le dossier de lot est archivé pendant au moins un an après la date de péremption du lot concerné puis devrait être transféré aux archives de l'hôpital pendant 20 ans. Les cahiers de laboratoire sont archivés pendant au minimum cinq ans	X			
5	Les documents doivent être créés, approuvés, validés, datés, signés, référencés, indexés, mis à jour et archivés par des personnes compétentes et autorisées puis diffusés, connus et compris des utilisateurs	X			