



HAL
open science

Automatisation de la préparation des nutritions parentérales pédiatriques au CHRU de Brest : analyse des risques a priori, définition des mesures barrières et mise en œuvre du plan d'actions

Gautier Dozas

► To cite this version:

Gautier Dozas. Automatisation de la préparation des nutritions parentérales pédiatriques au CHRU de Brest : analyse des risques a priori, définition des mesures barrières et mise en œuvre du plan d'actions. Sciences du Vivant [q-bio]. 2019. dumas-02892516

HAL Id: dumas-02892516

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02892516>

Submitted on 6 May 2021

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.



THÈSE D'EXERCICE / UNIVERSITÉ DE RENNES 1
sous le sceau de l'Université Bretagne Loire

Thèse en vue du

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée sous forme de

**MÉMOIRE EN VUE DE L'OBTENTION
DU DIPLOME D'ETUDES SPÉCIALISÉES
EN PHARMACIE HOSPITALIERE**

présentée par

Gautier Dozias

Intitulé de la thèse

**Automatisation de la
préparation des nutritions
parentérales pédiatriques au
CHRU de Brest : Analyse
des risques a priori,
définition des mesures
barrières et mise en œuvre
du plan d'actions**

**Thèse soutenue à Rennes
le 25 Septembre 2019**

Devant le jury composé de :

Gilles DOLLO

Pharmacien MCU-PH – CHU de Rennes /
Président

Julie THIEC

Pharmacien Assistant Spécialiste – CHRU de Brest /
Directeur

Frédéric LAGARCE

Pharmacien PU-PH – CHU d'Angers /
Examineur

Virginie COGULET

Pharmacien PH – CHRU de Brest /
Examineur

Pierre-Nicolas BOIVIN

Pharmacien Assistant Spécialiste – CHU de Rennes /
Examineur

THÈSE D'EXERCICE / UNIVERSITÉ DE RENNES 1
sous le sceau de l'Université Bretagne Loire

Thèse en vue du

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée sous forme de

**MÉMOIRE EN VUE DE L'OBTENTION
 DU DIPLOME D'ETUDES SPÉCIALISÉES
 EN PHARMACIE HOSPITALIERE**

présentée par

Gautier Dozias

Intitulé de la thèse

**Automatisation de la
 préparation des nutritions
 parentérales pédiatriques au
 CHRU de Brest : Analyse
 des risques a priori,
 définition des mesures
 barrières et mise en œuvre
 du plan d'actions**

**Thèse soutenue à Rennes
 le 25 Septembre 2019**

Devant le jury composé de :

Gilles DOLLO

Pharmacien MCU-PH – CHU de Rennes /
Président

Julie THIEC

Pharmacien Assistant Spécialiste – CHRU de Brest /
Directeur

Frédéric LAGARCE

Pharmacien PU-PH – CHU d'Angers /
Examineur

Virginie COGULET

Pharmacien PH – CHRU de Brest /
Examineur

Pierre-Nicolas BOIVIN

Pharmacien Assistant Spécialiste – CHU de Rennes /
Examineur

Liste des enseignants chercheurs de la Faculté des sciences Pharmaceutiques et Biologies

PROFESSEURS		Pharmacien	HDR	Hospitalo-U
1	BOUSTIE Joël	X	HDR	
2	DONNIO Pierre Yves	X	HDR	X
3	FAILI Ahmad		HDR	
4	FARDEL Olivier	X	HDR	X
5	FELDEN Brice	X	HDR	
6	GAMBAROTA Giulio		HDR	
7	GOUGEON Anne	X	HDR	
8	LAGENTE Vincent	X	HDR	
9	LE CORRE Pascal	X	HDR	X
10	LORANT (BOICHOT) Elisabeth		HDR	
11	MOREL Isabelle	X	HDR	X
12	SERGENT Odile	X	HDR	
13	SPARFEL-BERLIVET Lydie	X	HDR	
14	TOMASI Sophie	X	HDR	
15	URIAC Philippe	X	HDR	
16	VAN DE WEGHE Pierre		HDR	
17	VERNHET Laurent	X	HDR	

PROFESSEURS ASSOCIES		Pharmacien	HDR	Hospitalo-U
1	BUREAU Loïc	X		
2	DAVOUST Noëlle	X		

PROFESSEURS EMERITES		Pharmacien	HDR	Hospitalo-U
1	CILLARD Josiane	X	HDR	
2	GUILLOUZO André		HDR	

Liste des enseignants chercheurs de la Faculté des sciences Pharmaceutiques et Biologies

MAITRES DE CONFERENCES				
		Pharmacien	HDR	Hospitalo-U
1	ABASQ-PAOFAT	Marie-Laurence		
2	ANINAT	Caroline	X	HDR
3	AUGAGNEUR	Yoann		
4	BEGRICHE	Karima		
5	BOUSARGHIN	Latifa		HDR
6	BRANDHONNEUR	Nolwenn		
7	BRUYERE	Arnaud	X	
8	BUNETEL	Laurence	X	
9	CHOLLET-KRUGLER	Marylène	X	
10	COLLIN	Xavier	X	
11	CORBEL	Jean-Charles	X	HDR
12	DELALANDE	Olivier		
13	DELMAIL	David		HDR
14	DION	Sarah	X	
15	DOLLO	Gilles	X	HDR X
16	GICQUEL	Thomas	X	X
17	GILOT	David		HDR
18	GOUAULT	Nicolas		HDR
19	HITTI	Eric		
20	JEAN	Mickaël	X	
21	JOANNES	Audrey		
22	LEUREUR	Valérie		HDR
23	LE FERREC	Eric	X	
24	LE GALL-DAVID	Sandrine		
25	LE PABIC	Hélène		
26	LEGOUIN-GARGADENNEC	Béatrice		
27	LOHEZIC-LE DEVEHAT	Françoise	X	
28	MARTIN-CHOULY	Corinne		HDR
29	NOURY	Fanny		
30	PINEL-MARIE	Marie-Laure		
31	PODECHARD	Normand		
32	POTIN	Sophie	X	X
33	RENAULT	Jacques	X	HDR
34	ROUILLON	Astrid		

ASSISTANT HOSPITALO-UNIVERSITAIRE (AHU)				
		Pharmacien	HDR	Hospitalo-U
1	BACLE	Astrid	X	X
2	BOUVRY	Christelle	X	X

ATER				
		Pharmacien	HDR	Hospitalo-U
1	CHEDIK	Lisa	X	

LRU				
		Pharmacien	HDR	Hospitalo-U
1	AFONSO	Damien		
2	VICTONI	Tatiana	X	

Remerciements

Au Professeur Gilles Dollo, président de jury,

Pour m'avoir fait l'honneur de présider cette thèse, veuillez trouver ici l'expression de ma sincère reconnaissance.

Au Docteur Julie Thiec, directrice de thèse,

Je te remercie d'avoir eu le « courage » de diriger et d'encadrer ce travail. Merci pour tes conseils, ta motivation sans faille et ta bonne humeur communicative depuis mon arrivée à Brest. Tu as toujours su être disponible et bienveillante lors de ce travail.

Au Professeur Frédéric Lagarce,

Je vous remercie et vous suis très reconnaissant d'avoir accepté et pris de votre temps pour évaluer ce travail.

Au Docteur Virginie Cogulet,

Je te remercie de m'avoir proposé ce projet et d'avoir accepté de faire partie de mon jury. Tes conseils avisés et ton soutien depuis le début de mon internat m'ont beaucoup apporté et touché.

Au Docteur Pierre-Nicolas Boivin,

Je vous remercie et vous suis très reconnaissant d'avoir accepté de faire partie de mon jury.

A l'équipe de l'AMDEC,

Je vous remercie pour vos échanges et votre bonne humeur malgré l'horaire matinal des réunions.

A Nadège et Quentin,

Merci pour votre motivation, bonne humeur et patience pour la qualification de l'automate.

Aux pharmaciens, assistants et préparateurs qui m'ont fait partager leurs expériences tout au long de mon internat,

Merci aux équipes de Brest et Quimper pour leurs accueils chaleureux malgré la grisaille bretonne.

A Camille, Leslie et Thomas,

Super co-internes puis assistants, merci de m'avoir laissé du temps pour travailler sur cette thèse et pour vos conseils avisés. Je remercie tout particulièrement Thomas B. de m'avoir permis de m'améliorer grandement au billard pendant mon semestre à Quimper.

A mes parents,

Je vous remercie d'avoir toujours été là pour me soutenir après toutes ces années d'études, du premier jour à la fac de Caen jusqu'à la relecture de cette thèse.

A Marion, Anne et Nathan,

Merci Anne pour la coloc à Brest, Marion pour avoir toujours su me montrer l'exemple et Nathan de m'avoir mis quelques coups de pied aux fesses pour finir cette thèse.

A ma famille de Bretagne et de Touraine,

Je vous remercie pour votre soutien toujours égal et tout spécialement à Mamie Plou. pour son accueil à mon arrivé en Bretagne.

A mes co-internes, anciens et actuels,

François, Loïc, Anne-Gaëlle, Nathan, Fanny, Claire, Mylène, Muriel, Hélène,... tout spécialement à Nora, merci de m'avoir supporté depuis notre premier semestre à Brest.

A mes potes de l'internat : Adrien, Augustin, Baptiste, Ouassim, Mathieu, Marion, Mathilde, Julia et Guillaume,

Merci pour ces soirées passées ensemble, de l'internat à Quimper en passant par la coloc et les deux Saint-Martin.

Aux Caennais,

pour ces magnifiques années de fac et pour tous ces souvenirs inoubliables. A Benjamin tout particulièrement pour son soutien et son amitié depuis toutes ces années.

A Carmen,

Merci pour ton soutien qui a été très précieux pour réussir ce travail. Merci pour ton aide, ton exemple et d'être là jour après jour.

A mes grands-pères,

J'aurai aimé qu'ils puissent lire ce travail, en espérant qu'ils en soient fiers.

Table des matières

REMERCIEMENTS	4
TABLE DES MATIERES.....	7
TABLE DES ILLUSTRATIONS	9
TABLE DES TABLEAUX.....	10
TABLE DES ANNEXES	12
ABREVIATIONS.....	13
INTRODUCTION.....	14
PARTIE 1. GENERALITES.....	15
1 Généralités sur la nutrition parentérale.....	16
1.1 Principe	16
1.2 Historique de la nutrition parentérale.....	16
1.3 Les indications de la nutrition parentérale en pédiatrie.....	17
1.4 La composition nutritive des nutriments parentéraux.....	17
1.4.1 Les macronutriments	18
1.4.2 Les apports hydriques et électrolytiques	23
1.4.3 Les micronutriments	27
1.5 Les instabilités physico-chimiques des mélanges de nutrition parentérale	31
1.5.1 Instabilités physiques.....	31
1.5.2 Instabilités chimiques	32
1.6 Les types de mélange de nutrition parentérale disponibles.....	33
1.7 Les complications liées à la nutrition parentérale	36
2 La production de nutrition parentérale pédiatrique au CHRU de Brest	37
2.1 Le contexte	37
2.2 L'organisation de l'unité de production.....	40
2.2.1 Le planning de production et les ressources humaines	40
2.2.2 Les locaux.....	40
2.3 Le processus de fabrication	41
2.3.1 La validation pharmaceutique	41
2.3.2 Préparation des solutés et électrolytes nécessaires	43
2.3.3 Préparation de la ZAC avant manipulation	43
2.3.4 Manipulation pour préparation des poches	45
2.3.5 Contrôles et libération des poches	45
2.3.6 Conservation et Dispensation	47
2.4 Le système d'assurance qualité	47
2.5 La formation du personnel	48
2.6 L'automatisation de la production de nutrition parentérale au CHRU de Brest	48
2.6.1 Qualification de conception	49

2.6.2	Le choix de l'automate.....	50
-------	-----------------------------	----

PARTIE 2. APPLICATION DE LA METHODE AMDEC A LA PRODUCTION DE NUTRITION PARENTERALE..... 52

1	La gestion des risques à l'hôpital	53
1.1	Principe	53
1.2	La production des poches de nutrition parentérale : une activité à haut risque.....	54
2	L'AMDEC du nouveau processus de fabrication des poches de nutrition parentérale au CHRU de Brest55	
2.1	Définition d'une AMDEC.....	55
2.2	Méthodes.....	56
2.3	Les outils de travail	56
2.4	Planification de l'AMDEC	58
3	Synthèse de l'AMDEC	61
3.1	Résultat global	61
3.2	Résultats par étape	62
3.3	Les modes de défaillance les plus critiques	65

PARTIE 3. MISE EN ŒUVRE DU PLAN D' ACTIONS 66

1	Les actions à mettre en place	67
2	Qualification de l'automate.....	70
2.1	Qualification d'installation.....	70
2.2	Qualification opérationnelle	71
2.3	Qualification de performance.....	72
2.4	Qualification de maintenance.....	76
3	Mise à jour du manuel d'assurance qualité.....	76
4	Formation du personnel	78

PARTIE 4. DISCUSSION..... 80

1	Avantages de la méthode AMDEC	81
2	Limites de la méthode AMDEC	81
3	Mesures mises en place.....	82

CONCLUSION..... 84

BIBLIOGRAPHIE 85

ANNEXES..... 91

Table des illustrations

Figure 1 - Historique de la nutrition parentérale	16
Figure 2 - Choix du type de nutrition parentérale pour le nouveau-né d'après les recommandations de bonne pratique de l'HAS (2018)	35
Figure 3 - Risques microbiologiques et d'instabilité physico – chimique des poches de nutrition parentérale selon le type de MNP	36
Figure 4 - Répartition des types de poches au CHRU de Brest	38
Figure 5 - Unité de production de nutrition parentérale au CHRU de Brest.....	40
Figure 6 - Le circuit avant automatisation de la production des poches de nutrition parentérale au CHRU de Brest.....	41
Figure 7 - Prescription d'une nutrition parentérale au CHRU de Brest.....	42
Figure 8 - Feuille de cueillette pour solutés de nutrition parentérale.....	43
Figure 9 - Qualification des équipements.....	49
Figure 10 - MediMixmulti® MF4120R	50
Figure 11 – La gestion des risques	54
Figure 12 - Echelle d'acceptabilité de l'indice de criticité.....	58
Figure 13 - Processus de fabrication des poches de nutrition parentérale analysé lors de cette AMDEC	59
Figure 14 – Tableau Excel® support de l'AMDEC.....	60
Figure 15 - Nombre de défaillance de chaque étape	62
Figure 16 – Indice de criticité des modes de défaillance par étapes du processus de fabrication des poches de NP.....	62
Figure 17 - Les modes de défaillance pour lesquels l'indice de criticité est supérieur à 100... 65	65
Figure 18 - Synthèse des actions possibles suite au calcul de l'Indice de Priorité de Risques (IPR) ou indice de criticité	67
Figure 19 - Rapport de test de la qualification d'installation.....	70
Figure 20 – Evolution des modes opératoires du MAQ de l'activité de fabrication des poches de nutrition parentérale.....	76
Figure 21 – MAQ de l'activité de production des poches de nutrition parentérale du CHRU de Brest	77
Figure 22 - Programme de formation et d'habilitation des PPH	79

Table des tableaux

Tableau 1 - Apports protéiques en fonction de l'âge, recommandations de l'ESPGHAN (2).	19
Tableau 2 - Les solutions d'AA disponibles sur le marché français en 2019	19
Tableau 3 - Apports lipidiques en fonction de l'âge, recommandations de l'ESPGHAN (2) .	20
Tableau 4 - Les émulsions lipidiques disponibles sur le marché français en 2019.....	21
Tableau 5 - Apports glucidiques en fonction du poids, recommandations de l'ESPGHAN (2)	22
Tableau 6 - Les solutions d'hydrates de carbones disponibles sur le marché français en 2019	23
Tableau 7 - Apports hydriques en ml/kg/jour pendant la phase de transition, recommandations de l'ESPGHAN (2).....	25
Tableau 8 - Apports électrolytiques en mmol/kg/jour pendant la phase de transition, recommandations de l'ESPGHAN (2)	25
Tableau 9 - Apports hydriques et électrolytiques pendant la phase intermédiaire, recommandations de l'ESPGHAN (2)	25
Tableau 10 - Apports hydriques et électrolytiques pendant la phase de croissance constante, recommandations de l'ESPGHAN (2)	26
Tableau 11 - Apports électrolytiques chez l'enfant au-delà de la période néonatale, recommandations de l'ESPGHAN (2)	26
Tableau 12 - Apports hydriques chez l'enfant au-delà de la période néonatale, recommandations de l'ESPGHAN (2)	26
Tableau 13 - Apports cibles en minéraux en fonction de l'âge, recommandations de l'ESPGHAN (2)	28
Tableau 14 - Apports et rôle des principaux oligo-éléments chez l'enfant, recommandations de l'ESPGHAN (2).....	29
Tableau 15 - Apports en vitamines liposolubles chez le nourrisson et l'enfant, recommandations de l'ESPGHAN (2)	30
Tableau 16 - Apports en vitamines hydrosolubles chez le nourrisson et l'enfant, recommandations de l'ESPGHAN (2)	30
Tableau 17 - Les solutions poly-vitaminiques disponibles sur le marché français en 2019	31
Tableau 18 - Les principaux MNP pédiatriques possédant une AMM sur le marché français en 2019.....	33
Tableau 19 - Répartition des différents types de poches de NP dispensées aux services pédiatriques prescripteurs en 2018.....	39
Tableau 20 - Les solutions utilisées dans la composition des nutrition parentérales au CHRU de Brest.....	39
Tableau 21 - Caractéristiques particulières des différentes ZAC selon les BPP (37)	44
Tableau 22 - Critères de choix de la ZAC et de l'équipement de préparation pour les préparations aseptiques et filtration stérilisante avec un risque de contamination microbiologique faible (37).....	44

Tableau 23 - Recommandations pour la surveillance microbiologique des ZAC en activité (37)	46
Tableau 24 - Caractéristiques techniques des seringues	51
Tableau 25 - Echelle de cotation de la fréquence.....	57
Tableau 26 - Echelle de cotation de la gravité	57
Tableau 27 - Echelle de cotation de la détectabilité.....	58
Tableau 28 - AMDEC de l'étape « Validation pharmaceutique des prescriptions »	61
Tableau 29 - Les mesures proposées pour les modes de défaillance les plus critiques définis dans l'AMDEC	68
Tableau 30 - Résultats de la répétabilité de remplissage de la QP.....	72
Tableau 31 - Résultats de la reproductibilité de remplissage de la QP : dosage du sodium et potassium.....	73
Tableau 32 - Résultats de la reproductibilité de remplissage de la QP : mesure de l'osmolalité et du poids	74
Tableau 33 - Résultats des trois séries du TRA.....	75
Tableau 34 - Avancement de la rédaction des documents du MAQ	78
Tableau 35 – Rétro-planning de la formation des PPH.....	79

Table des annexes

Annexe 1 - AMDEC de l'étape « Préparation des matières premières et entrée en ZAC ».....	91
Annexe 2 - AMDEC de l'étape « Préparation de la ZAC »	92
Annexe 3 - AMDEC de l'étape « Manipulation ».....	93
Annexe 4 - AMDEC de l'étape « Contrôle et libération »	94
Annexe 5 - AMDEC de l'étape « Dispensation ».....	95
Annexe 6 - Résultats de la qualification opérationnelle.....	96
Annexe 7 - Formule de la poche utilisée pour la répétabilité et le TRA.....	97
Annexe 8 - Programme de formation à l'automate de nutrition parentérale.....	98

Abréviations

AA : Acide Aminé

AMDEC : Analyse des Modes de Défaillance, de leurs Effets et de leur Criticité

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

BPP : Bonnes Pratiques de Préparation

CHRU : Centre Hospitalier Régional Universitaire

CSP : Code de la Santé Publique

D : Détectabilité

ESPGHAN : European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition

F : Fréquence

G : Gravité

HAS : Haute Autorité de Santé

IC : Indice de Criticité

IGAS : Inspection Générale des Affaires Sociales

IPR : Indice de Priorité de Risques

MAQ : Manuel d'Assurance Qualité

MNP : Mélange de Nutrition Parentérale

NP : Nutrition Parentérale

OP : Opérateur

PPH : Préparateur en Pharmacie Hospitalière

QO : Qualification Opérationnelle

QP : Qualification de Performance

TG : Triglycéride

TRA : Test de Remplissage Aseptique

ZAC : Zone à Atmosphère Contrôlée

Introduction

L'évolution de la nutrition parentérale (NP) en pédiatrie depuis ces cinquante dernières années a permis une avancée majeure de la prise en charge des nourrissons ne pouvant être alimentés par voie orale ou entérale. Lorsque les poches industrielles ne conviennent pas aux besoins des patients, les Pharmacies à Usage Intérieur (PUI) peuvent être amenées à réaliser des préparations de mélange nutritif. La production de ces poches est une activité à haut risque, sous responsabilité pharmaceutique. Le pharmacien responsable de l'activité doit contrôler l'asepsie de la production, la compatibilité des différents solutés du mélange de nutrition parentérale (MNP), la stabilité de la fabrication, la bonne formation des manipulateurs et la qualité des produits finis avant leur dispensation. Suite aux décès par choc septique de trois nourrissons à l'hôpital de Chambéry, l'Inspection Générale des Affaires Sociales (IGAS) a publié un rapport mettant en exergue une grande hétérogénéité des pratiques au sein des centres hospitaliers. Au Centre Hospitalier Régional Universitaire (CHRU) de Brest, un audit des pratiques en NP pédiatrique réalisé en 2016 a permis de mettre en évidence des défaillances dans le processus de fabrication et des axes d'amélioration ont été proposés afin de se conformer au rapport susnommé. L'automatisation du remplissage des poches de NP a été définie comme une action prioritaire lors de ce travail.

Avant d'automatiser la production des poches de NP, il a été décidé de réaliser une analyse des risques *a priori* du nouveau processus de fabrication. Pour ce faire une analyse des modes de défaillance, de leurs effets et de leur criticité, ou AMDEC, a été réalisée. Le processus a tout d'abord été délimité et détaillé en sous-étapes puis une cartographie des modes de défaillance a été établie. Enfin, une cotation et une hiérarchisation des modes de défaillance ont été effectuées.

Cette hiérarchisation des risques a permis de mettre en évidence les mesures barrières prioritaires à mettre en place. Pour sécuriser au maximum le nouveau processus de fabrication, un plan d'actions a été défini, incluant la qualification de l'automate, la mise en place des mesures barrières et d'un plan de formation du personnel.

Partie 1. Généralités

1 Généralités sur la nutrition parentérale

1.1 Principe

La NP en pédiatrie est apparue dans les années 1960. Cette technique est une avancée majeure pour la prise en charge des patients ne pouvant être alimentés par voie orale ou entérale.

La NP est une nutrition artificielle permettant l'apport de tous les nutriments nécessaires à la vie (sucres, graisses, protéines, minéraux, oligo-éléments, vitamines) que le sujet ne peut pas prendre par voie orale.

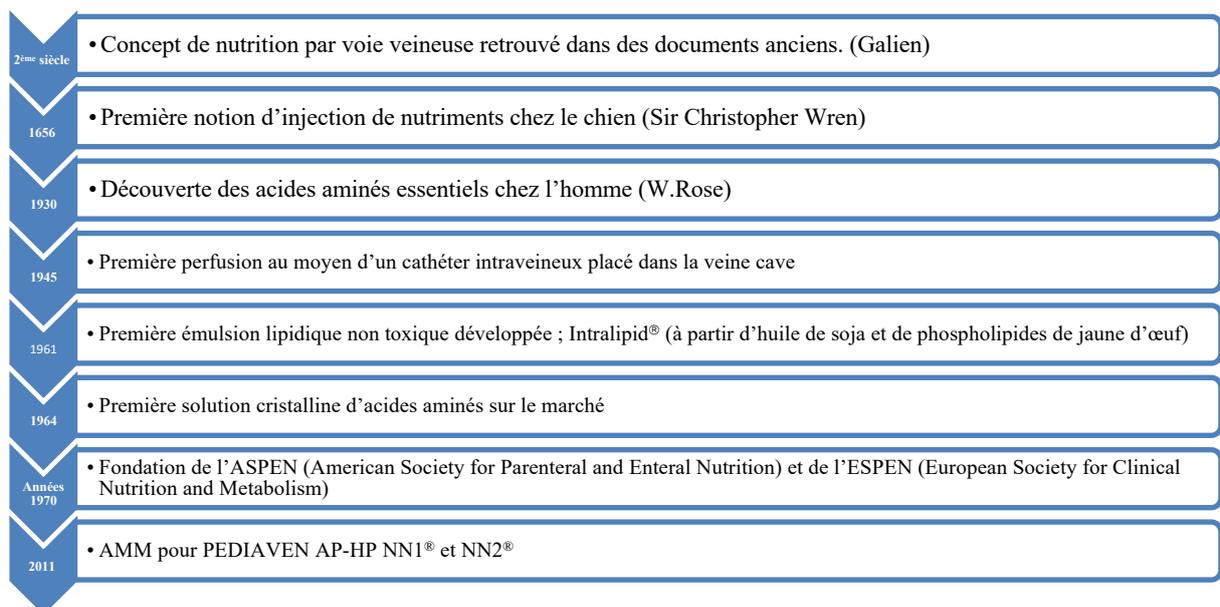
La NP est indiquée dans 3 domaines (1) : les pathologies digestives graves, la dénutrition sévère et la prise en charge des prématurés en réanimation pédiatrique et néonatalogie.

La nutrition en pédiatrie diffère de celle des adultes par le fait que l'apport nutritif doit couvrir autant leurs besoins métaboliques de base que leurs besoins anaboliques pour une croissance satisfaisante (2). Environ 7 % des naissances vivantes en France surviennent avant la 37^{ème} semaine de grossesse (3) et désormais plus de 90 % des très grands prématurés survivent à la période néonatale.

1.2 Historique de la nutrition parentérale

Le développement de spécialités industrielles de mélanges nutritifs a permis une évolution considérable de la prise en charge nutritionnelle par voie parentérale (4) (5).

Figure 1 - Historique de la nutrition parentérale



1.3 Les indications de la nutrition parentérale en pédiatrie

Lors de l'ensemble des stades de l'enfance, les patients sont vulnérables à la dénutrition. Ceci est particulièrement vrai pour les périodes suivantes : la période néonatale, les premières années de vie et l'adolescence (6). La voie orale est utilisée en première intention des dénutritions modérées. Ensuite la voie entérale doit toujours être privilégiée à la voie parentérale en cas de dénutrition sévère.

La NP sera réservée aux situations où la voie entérale est impossible, insuffisante (insuffisance intestinale) ou contre-indiquée (immaturité digestive, troubles respiratoires ou hémodynamiques,...).

Pour les grands prématurés la NP doit être instaurée le plus rapidement possible car le moindre jour de jeun leur est préjudiciable (altération des réponses immunologiques et du développement psychomoteur) (2).

La NP se justifie pour les nouveau-nés (7) :

- d'âge gestationnel < 32 semaines d'aménorrhée, soit les grands prématurés
- de poids de naissance < 1500 g
- prématurés avec un petit poids pour l'âge gestationnel ou ayant eu une restriction de croissance intra-utérine sévère
- à terme présentant une pathologie médicale grave ou une pathologie digestive chirurgicale contre-indiquant une nutrition entérale immédiate

Les deux grands principes de la nutrition chez les nouveau-nés sont : optimiser précocement la NP et mettre en place une nutrition entérale adéquate le plus tôt possible (8).

1.4 La composition nutritive des nutriments parentéraux

La prescription des apports nutritifs doit s'adapter quotidiennement aux besoins en macro- et micro-nutriments en fonction des critères cliniques et biologiques et d'éventuels apports entéraux (6).

Un apport énergétique excessif peut entraîner autant d'effets indésirables (hyperglycémie, stéatoses hépatiques,...) qu'une sous-alimentation (malnutrition, croissance ralentie,...) pour les nouveau-nés.

Une NP se décompose en plusieurs composants chimiques : les acides aminés (AA), les lipides, les glucides, l'eau, les électrolytes, les oligo-éléments et les vitamines.

1.4.1 Les macronutriments

Les macronutriments sont divisés en deux catégories : les AA qui ont un rôle structurel et les lipides et glucides qui sont des substrats énergétiques.

1.4.1.1 Les acides aminés

Les protéines sont les principaux composants structurels et fonctionnels des cellules de l'organisme. Les protéines s'organisent en chaîne d'AA. Certains de ces AA sont dit « essentiels », c'est-à-dire qu'ils ne sont pas synthétisés par l'homme et nécessitent donc un apport exogène.

Un apport protéique adapté permettra de maintenir la cicatrisation, la synthèse protéique, la réponse inflammatoire et la masse musculaire.

Le bilan azoté permet d'évaluer la masse protéique de l'enfant. Il devient positif lors du développement de la masse protéique et négatif lors de pathologie entraînant un catabolisme protéique. L'apport en AA permet également de compenser les pertes d'azote, qu'elles soient urinaires, fécales et cutanées et les dépenses azotées dues à la croissance.

Les AA sont aussi pourvoyeurs d'énergie : 1 gramme d'AA apporte 4 kcal.

Le tableau 1 présente les recommandations proposées par l'European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) pour les apports protéiques en fonction des stades de l'enfance et de la prématurité.

Tableau 1 - Apports protéiques en fonction de l'âge, recommandations de l'ESPGHAN (2)

Age	Apports cibles en AA (g/kg/jour)
Prématuré	1,5 - 4
Nouveau-né à terme	1,5 - 3
1 mois – 3ans	1 - 2,5
> 3ans	1 - 2

Un apport protéique excessif expose à un risque d'acidose métabolique, une hyperammoniémie et une hyper-urémie.

Le tableau ci-dessous expose les spécialités disponibles sur le marché français pouvant être utilisées comme apport d'AA dans une NP.

Tableau 2 - Les solutions d'AA disponibles sur le marché français en 2019

Spécialités	Laboratoire	Total AA (g/l)	Total azote (g/l)	Osmolarité (mOsm/l)	pH
AMINOPLASMAL® 8 (9)	B Braun Médical	50	7,9	435	5,7 – 6,3
AMINOPLASMAL® 12 (10)		82	12,9	708	
AMINOPLASMAL® 25 (11)		150	24	1290	
AMINOVEN® 5 % (12)	Fresenius Kabi	50	8,1	495	5,5 – 6,3
AMINOVEN® 10 % (13)		100	16,2	990	
AMIPED® (14)	B Braun Médical	100	15,2	790	6,1
PRIMENE® 10 % (15)	Baxter	100	15	780	5,5
VAMINOLACT® (16)	Fresenius Kabi	65,3	9,3	476	5,2
VINTENE® (17)	Baxter	128	20	1140	7,3

Ces spécialités ont une composition mimant l'apport protéique du lait maternel (VAMINOLACT®) ou celui du sang du cordon ombilical chez les nouveau-nés à terme (PRIMENE® 10 %) (3).

1.4.1.2 Les lipides

Les lipides sont apportés sous forme d'émulsions à base de triglycérides (TG). Ils permettent un fort apport énergétique (1 gramme de lipides apporte 9 kcal) pour un faible volume total, limitant l'osmolarité totale du mélange nutritionnel. Leur utilisation permet de diversifier l'apport calorique et ainsi de réduire les effets indésirables d'un apport excessif en glucose.

Ces émulsions lipidiques permettent également l'apport d'acides gras essentiels, constituants de la couche lipidique des phospholipides des membranes cellulaires.

L'apport lipidique doit fournir entre 25 et 40 % des apports caloriques non protéiques lors d'une alimentation exclusivement parentérale (2).

Le tableau ci-dessous présente les recommandations proposées par l'ESPGHAN pour les apports lipidiques en fonction des stades de l'enfance et de la prématurité.

Tableau 3 - Apports lipidiques en fonction de l'âge, recommandations de l'ESPGHAN (2)

Age	Apport minimal (g/kg/j)	Apport maximal (g/kg/j)
Prématuré	0,25	3-4
Nouveau-né à terme	0,1	3-4
Enfant	0,1	2-3

Chez les prématurés, nouveau-nés et nourrissons les émulsions lipidiques doivent être administrées en continu sur 24 heures.

Un apport trop important en lipides peut engendrer des complications telles qu'une élévation des enzymes hépatiques, une hépatomégalie, des coagulopathies et une hyperbilirubinémie. Il est donc important de mettre en place une surveillance du taux sérique en TG.

Le tableau ci-dessous expose les spécialités disponibles sur le marché français pouvant être utilisées comme apport lipidique dans une NP.

Tableau 4 - Les émulsions lipidiques disponibles sur le marché français en 2019

Spécialités	Laboratoire	Type d'huile	Apport calorique (Kcal/l)	Teneur en acide gras essentiels g/l	Osmolarité (mOsm/l)
INTRALIPIDE® 20 % (18)	Fresenius Kabi	Soja purifiée	2000	120	260
INTRALIPIDE® 10 % (19)			1100	60	250
CLINOLEIC® 20 % (20)	Baxter	Olive raffinée Soja raffinée	2000	40	270
LIPIDEM® 20 % (21)	B Braun	TG à chaîne moyenne Soja purifiée TG à acides gras de la série oméga-3	1910	51 à 72,4	410 (mOsm/kg)
MEDIALIPIDE® 20 % (22)		Soja raffinée TG à chaîne moyenne	1935	53 à 69	380
OMEGAVEN® (23)	Fresenius Kabi	Poisson hautement raffinée Glycérol Phosphatides d'œuf purifiés	1120		273
SMOFLIPID® 20 % (24)		Soja raffinée TG à chaîne moyenne Olive raffinée Poisson riche en acides oméga 3	2000		380 (mOsm/kg)

1.4.1.3 Les glucides

Chez les nouveau-nés, le cerveau utilise 90 % du glucose total de l'organisme. Ceci explique l'importance d'éviter un état hypoglycémique pour le neuro-développement de l'enfant. Les glucides représentent la principale source d'énergie (1 gramme de glucose apporte 4 kcal), environ 40 à 60 % des apports énergétiques alimentaires.

L'apport glucidique représente entre 60 et 75 % des apports caloriques non protéiques lors d'une alimentation exclusivement parentérale (2). Le glucose est responsable de la haute osmolarité de la NP.

Le tableau ci-dessous présente les recommandations proposées par l'ESPGHAN pour les apports glucidiques en fonction du poids du patient.

Tableau 5 - Apports glucidiques en fonction du poids, recommandations de l'ESPGHAN (2)

Poids	1^{er} jour (g/kg/j)	2^{ème} jour (g/kg/j)	3^{ème} jour (g/kg/j)	4^{ème} jour (g/kg/j)
<3 kg	10	14	16	18
3-10 kg	8	12	14	16-18
10-15 kg	6	8	10	12-14
15-20 kg	4	6	8	10-12
20 – 30 kg	4	6	8	< 12
> 30 kg	3	5	8	<10

Un apport trop important en glucide augmente la lipogenèse, favorise les dépôts graisseux au niveau des tissus et augmente le risque de stéatose hépatique. De plus, une hyperglycémie augmente le risque d'infection.

Le tableau ci-dessous expose les spécialités disponibles sur le marché français pouvant être utilisées comme apport glucidique dans une NP.

Tableau 6 - Les solutions d'hydrates de carbones disponibles sur le marché français en 2019

Spécialités	Valeur calorique (Kcal/l)	Teneur en Glucose (mmol/l)	Osmolarité (mOsm/l)	pH
GLUCOSE 50 %	2000	2775	2775	3,5-5,5
GLUCOSE 30 %	1200	1665	1665	3,5-5,5
GLUCOSE 20 %	800	1110	1110	3,5-5,5
GLUCOSE 15 %	600	832,5	832,5	3,5-6,5
GLUCOSE 10 %	400	555	555	3,5-4,4
GLUCOSE 5 %	200	278	278	3,5-6,5
GLUCOSE 2,5 %	100	139	139	3,5-4,6

1.4.2 Les apports hydriques et électrolytiques

Chez l'être humain, l'eau représente la plus grande partie de sa masse corporelle. Ce pourcentage diminue au cours de la vie passant de 90 % pour un nouveau-né à environ 50 % pour un adulte.

L'apport hydrique doit compenser les pertes liquidiennes (transpiration, respiration, urines, fèces). Les facteurs environnementaux et certaines situations pathologiques (fièvre, hyperventilation, hyper métabolisme, ...) peuvent aussi augmenter les pertes liquidiennes.

L'eau corporelle totale est répartie en deux compartiments, l'intracellulaire et l'extracellulaire. On retrouve à des concentrations différentes dans ces compartiments, les ions suivants :

- Le sodium (Na^+) est le principal cation du liquide extracellulaire, il régule le volume plasmatique et interstitiel.
- Le potassium (K^+) est le principal cation du liquide intracellulaire. Le pool potassique est corrélé à la masse maigre.
- Le chlore (Cl^-) est le principal anion du liquide extracellulaire. Ses échanges suivent celui des ions sodium. Le chlore est apporté d'emblée dans les poches de NP grâce aux différents sels de chlorure entrant dans la composition des autres éléments nutritifs utilisés.

Un apport hydrique et électrolytique optimal permet une homéostasie des volumes liquidiens et des concentrations ioniques entre ces deux compartiments.

L'adaptation de l'équilibre hydro-électrolytique s'effectue physiologiquement pendant la période néonatale. Les besoins électrolytiques et hydriques évoluent dès la naissance de l'enfant, trois phases d'adaptation du métabolisme hydro-électrolytique sont définies :

1. La phase de transition : cette phase qui suit directement la naissance est caractérisée par une oligurie suivie d'une phase de perte hydrique par diurèse et pertes cutanées (immaturité des organes). La perte hydrique lors de cette phase peut représenter jusqu'à 10 % du poids corporel. Cette perte de poids peut durer 3 à 5 jours après la naissance. Durant cette phase un apport restreint en sodium et potassium limite l'apparition d'œdèmes et de troubles pulmonaires et cardiovasculaires (25).

Les tableaux 7 et 8 présentent les recommandations proposées par l'ESPGHAN pour les apports hydriques et électrolytiques pendant la phase de transition.

Tableau 7 - Apports hydriques en ml/kg/jour pendant la phase de transition, recommandations de l'ESPGHAN (2)

	1^{er} jour (ml/kg/j)	2^{ème} jour (ml/kg/j)	3^{ème} jour (ml/kg/j)	4^{ème} jour (ml/kg/j)	5^{ème} jour (ml/kg/j)	6^{ème} jour (ml/kg/j)
Nouveau-né à terme	60-120	80-120	100-130	120-150	140-160	140-180
Prématuré poids >1500g	60-80	80-100	100-120	120-150	140-160	140-160
Prématuré poids <1500g	80-90	100-110	120-130	130-150	140-160	160-180

Tableau 8 - Apports électrolytiques en mmol/kg/jour pendant la phase de transition, recommandations de l'ESPGHAN (2)

Ions	Apports cibles (mmol/kg/j)
Na⁺	0-3 (max : 5)
K⁺	0-2
Cl⁻	0-5

2. La phase intermédiaire : lors de cette phase les pertes hydriques diminuent grâce à la maturation des organes.

Le tableau ci-dessous présente les recommandations proposées par l'ESPGHAN pour les apports hydriques et électrolytiques pendant la phase intermédiaire.

Tableau 9 - Apports hydriques et électrolytiques pendant la phase intermédiaire, recommandations de l'ESPGHAN (2)

	Volume (ml/kg/j)	Na⁺ (mmol/kg/j)	K⁺ (mmol/kg/j)	Cl⁻ (mmol/kg/j)
Nouveau-né à terme	140-170	2-5	1-3	2-3
Prématuré poids > 1500g	140-160	3-5	1-3	3-5
Prématuré poids <1500g	140-180	2-3 (max : 5)	1-2	2-3

3. La phase de croissance constante : l'homéostasie hydro-électrolytique est maintenue et le gain pondéral est continu.

Le tableau ci-dessous présente les recommandations proposées par l'ESPGHAN pour les apports hydriques et électrolytiques pendant la phase de croissance.

Tableau 10 - Apports hydriques et électrolytiques pendant la phase de croissance constante, recommandations de l'ESPGHAN (2)

	Volume (ml/kg/j)	Na⁺ (mmol/kg/j)	K⁺ (mmol/kg/j)
Nouveau-né à terme	140-160	2-3	1,5-3
Prématuré	140-160	3-5 (max : 7)	2-5

Les tableaux ci-dessous présentent les recommandations proposées par l'ESPGHAN pour les apports électrolytiques et hydriques au-delà de la période néonatale.

Tableau 11 - Apports électrolytiques chez l'enfant au-delà de la période néonatale, recommandations de l'ESPGHAN (2)

Électrolytes	Enfant > 1 mois	Enfant > 1 an
Na⁺ (mmol/kg/j)	2-3	1-3
K⁺ (mmol/kg/j)	1-3	1-3

Tableau 12 - Apports hydriques chez l'enfant au-delà de la période néonatale, recommandations de l'ESPGHAN (2)

Age	Volume (ml/kg/j)	Volume maximum (ml/kg/j)
Enfant né à terme > 2 mois	120-150	180
1-2 ans	80-120	150
6-12 ans	60-80	∅
13-18 ans	50-70	∅

Les apports en eau devront être adaptés à l'état clinique du patient : diminués en cas d'insuffisance rénale et cardiaque et augmentés en cas de fièvre, d'hyper-métabolisme, de pertes gastro-intestinales ou d'hyperventilation.

1.4.3 Les micronutriments

Les micronutriments comprennent les minéraux, les oligo-éléments et les vitamines. Ils ne sont pas une source énergétique mais sont essentiels au bon fonctionnement de nombreux mécanismes de l'organisme.

1.4.3.1 Les minéraux

- Le calcium (Ca^{2+}) :

Il est le minéral le plus abondant de l'organisme, on le retrouve en majorité dans le squelette et une partie de ce calcium osseux est mobilisable.

La régulation de la calcémie est permise par deux hormones : la parathormone et la calcitonine mais également par la vitamine D.

Le calcium est apporté sous forme de gluconate de calcium dans la poche de NP. Il est ensuite métabolisé permettant la libération intravasculaire du calcium. L'utilisation du gluconate de calcium limite la précipitation phospho-calcique en solution dans la poche de NP.

- Le phosphore (P^-) :

Il se trouve en majorité (85 %) sous forme de cristaux d'hydroxyapatite dans l'organisme. Il participe avec le calcium à la minéralisation du squelette.

- Le magnésium (Mg^{2+}) :

Il est important pour le développement du squelette et dans le maintien du potentiel électrique des nerfs et membranes musculaires.

Le tableau ci-dessous présente les recommandations proposées par l'ESPGHAN pour les apports en calcium, phosphore et magnésium en fonction de l'âge du patient.

Tableau 13 - Apports cibles en minéraux en fonction de l'âge, recommandations de l'ESPGHAN (2)

Age	Ca ²⁺	P ⁻	Mg ²⁺
0-6mois	32 mg/kg	14 mg/kg	5mg/kg
	0,8 mmol/kg	0,5 mmol/kg	0,2 mmol/kg
7-12 mois	20 mg/kg	15 mg/kg	4,2 mg/kg
	0,5 mmol/kg	0,5 mmol/kg	0,2 mmol/kg
1-13 ans	11 mg/kg	6 mg/kg	2,4 mg/kg
	0,2 mmol/kg	0,2 mmol/kg	0,1 mmol/kg
14-18 ans	7 mg/kg	6 mg/kg	2,4 mg/kg
	0,2 mmol/kg	0,2 mmol/kg	0,1 mmol/kg

Des apports insuffisants en magnésium, phosphore et calcium peuvent occasionner des fractures, une altération de la minéralisation osseuse, le rachitisme et limiter la croissance de l'enfant. Un fort apport en énergie et en AA lors des premiers jours peut entraîner une hypophosphatémie, une hypercalcémie et une hypercalciurie.

Les dangers de l'apport de calcium par voie parentérale sont l'endommagement des veines, une extravasation entraînant une nécrose cellulaire et le risque de précipitation avec les ions phosphate.

1.4.3.2 Les oligo-éléments

Ces métaux, présents en infime quantité dans l'organisme, sont impliqués dans les activités enzymatiques et immunologiques. Ces substances n'étant pas synthétisées par l'organisme humain, leur apport est donc essentiel surtout dans le cas de NP à long terme. La supplémentation en fer est exigée pour les patients mis sous NP plus de trois semaines. Les autres oligo-éléments essentiels sont le chrome, le cuivre, l'iode, le manganèse, le molybdène, le sélénium et le zinc.

Le tableau ci-dessous présente les recommandations proposées par l'ESPGHAN pour les apports en oligo-éléments ainsi que leurs rôles principaux dans l'organisme.

Tableau 14 - Apports et rôle des principaux oligo-éléments chez l'enfant, recommandations de l'ESPGHAN (2)

Oligo-éléments	Apports ($\mu\text{g/kg/j}$)	Rôles principaux
Fer	200	Constituant de l'hémoglobine qui transporte l'oxygène.
Chrome	Supplémentation non nécessaire	Métabolisme glucidique et lipidique
Cuivre	20	Défenses contre les radicaux libres / métabolisme énergétique / synthèse de collagène
Iode	1	Production des hormones thyroïdiennes
Manganèse	1	Activité enzymatique antioxydante
Molybdène	0,25-1	Métabolisme de l'ADN
Sélénium	2-3	Activité enzymatique antioxydante
Zinc	Prématurés : 450-500 Nourrissons < 3 mois : 250 Nourrissons > 3 mois : 100 Enfants : 50	Régulation métabolique et de nombreuses enzymes / immunité / antioxydant

L'administration de fer par voie parentérale expose le patient à une surcharge ferrique. En effet cette voie ne permet pas le contrôle homéostatique présent lors de l'absorption gastro-intestinale du fer administré par voie orale.

1.4.3.3 Les vitamines

L'apport des vitamines est indispensable à l'organisme humain car elles ne peuvent pas être synthétisées par celui-ci.

Il existe 13 vitamines essentielles se divisant en 2 groupes :

- Les vitamines liposolubles : A, D, E et K
- Les vitamines hydrosolubles : B₁, B₂, niacine, acide pantothénique, B₆, biotine, B₉, B₁₂ et C

Les vitamines ont des stabilités différentes à prendre en compte lors de la fabrication des mélanges. Certaines sont thermolabiles d'autres photosensibles, facilement oxydables ou instables en milieu basique et acide (26).

Des spécialités disponibles proposent un mélange prêt à l'emploi des différentes vitamines recommandées. La vitamine K est quant à elle administrée par voie intramusculaire.

Les tableaux ci-dessous présentent les recommandations proposées par l'ESPGHAN pour les apports en vitamines lipo- et hydro-solubles chez le nourrisson et l'enfant.

Tableau 15 - Apports en vitamines liposolubles chez le nourrisson et l'enfant, recommandations de l'ESPGHAN (2)

Vitamines liposolubles	Nourrisson	Enfant
Vitamine A	150-300 µg/kg/j	150 µg/j
Vitamine D	0,8 µg/kg/j	10 µg/j
Vitamine E	2,8-3,5 mg/kg/j	7 mg/j
Vitamine K	10 µg/kg/j	200 µg/j

Tableau 16 - Apports en vitamines hydrosolubles chez le nourrisson et l'enfant, recommandations de l'ESPGHAN (2)

Vitamines hydrosolubles	Nourrisson	Enfant
Vitamine B₁ (Thiamine)	0,35 – 0,50 mg/kg/j	1,2 mg/j
Vitamine B₂ (Riboflavine)	0,15 – 0,2 mg/kg/j	1,4 mg/j
Vitamine B₃ ou PP (Niacine)	4 – 6,8 mg/kg/j	17 mg/j
Vitamine B₅ (Ac. pantothénique)	1 - 2 mg/kg/j	5 mg/j
Vitamine B₆ (pyridoxine)	0,15 – 0,2 mg/kg/j	1 mg/j
Vitamine B₈ ou H (Biotine)	5 – 8 µg/kg/j	20 µg/j
Vitamine B₉ (Ac. folique)	56 µg/kg/j	140 µg/j
Vitamine B₁₂ (Cobalamine)	0,3 µg/kg/j	1 µg/j
Vitamine C (Ac. ascorbique)	15 – 25 mg/kg/j	80 mg/j

Le tableau ci-dessous expose les spécialités disponibles sur le marché français pouvant être utilisées comme apport vitaminique.

Tableau 17 - Les solutions poly-vitaminiques disponibles sur le marché français en 2019

Spécialités	Indications	Composition en vitamines
CERNEVIT®	Réservé à l'adulte et l'enfant > 11 ans	A/B1/B2/B3/B5/B6/B8/B9/B12/C/D3/E
SOLUVIT®	Adulte et enfant	B1/B2/B3/B5/B6/B8/B9/B12/C

Aucune poche industrielle ne contient des vitamines pour des raisons de stabilité. Elles sont ajoutées extemporanément avant l'administration de la poche au patient.

1.5 Les instabilités physico-chimiques des mélanges de nutrition parentérale

La stabilité d'un MNP est sous la responsabilité du pharmacien. Il doit s'assurer lors de l'analyse des prescriptions de la stabilité physique entre tous les nutriments entrant dans la composition du mélange et de leurs stabilités chimiques (27).

1.5.1 Instabilités physiques

- Précipitation de sels de phosphate de calcium :

Le mélange de spécialités contenant du phosphore et du calcium peut entraîner des complications par formation de précipités de phosphate de calcium. Les macro-précipités augmentent le risque d'occlusion des cathéters et les micro-précipités celui d'embolie pulmonaire. Des règles sont à respecter pour éviter ce risque : homogénéisation de la préparation après chaque ajout de constituant, augmentation de la concentration en AA (baisse du pH), utilisation du gluconate de calcium comme source de calcium (bannir le chlorure de calcium) et conservation de la préparation finale à une température basse.

- Déstabilisation de l'émulsion lipidique :

Les mélanges ternaires sont spécifiques par la présence de lipides dans leurs compositions. Les lipides sont présents sous forme d'émulsions lipidiques stabilisées par des phospholipides, agents de surface qui présentent un pôle hydrophile et un pôle lipophile. Plusieurs règles sont à respecter pour empêcher la déstabilisation des émulsions lipidiques : agitation de la poche, augmentation de la concentration d'AA, limitation de la concentration en glucose (baisse du pH), limitation de la durée de stockage à 24 heures et utilisation d'émulsions lipidiques composées de TG à moyennes et longues chaînes.

1.5.2 Instabilités chimiques

- Stabilité des vitamines :

L'instabilité des vitamines est causée par 3 mécanismes : l'oxydation et la réduction, la photodégradation et l'interaction avec le contenant.

La vitamine A est principalement dégradée par le mécanisme de photodégradation. Il faut donc protéger la perfusion et le contenant des rayonnement UV lors de l'administration.

La vitamine E est oxydée par l'oxygène dissous présent dans les poches de MNP. Il faut donc privilégier l'utilisation de poches multicouches à celles monocouches car elles sont conçues pour diminuer la quantité d'oxygène dissous.

La vitamine C est dégradée par une réaction d'oxydation dépendante de la quantité d'oxygène dissoute dans la poche de NP. Il faut donc privilégier l'utilisation de contenant multicouche et ajouter de la cystéine pour diminuer l'action catalytique des ions cuivre sur la réaction oxydative.

Il faut donc de préférence ajouter les vitamines juste avant la perfusion pour s'assurer de leur stabilité.

- Peroxydation des lipides

Les lipides présents dans les MNP peuvent subir une peroxydation par la lumière. Ces lipides peroxydés peuvent avoir des effets cytotoxiques directs. Il est donc recommandé une perfusion du mélange à l'abri de la lumière.

1.6 Les types de mélange de nutrition parentérale disponibles

Il existe trois types de MNP indiqués en néonatalogie :

1. **Les poches possédant une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM)** : ces mélanges sont des spécialités pharmaceutiques de formulation fixe fabriquées industriellement (tableau 18). Ce type de poche doit être privilégié dès que la situation le permet. Les établissements pharmaceutiques fournisseurs de ce type de poche sont soumis aux bonnes pratiques de fabrication, garantissant une sécurité de stabilité microbiologique et physico-chimique.

Le tableau ci-dessous expose les principaux MNP pédiatriques ayant une AMM disponible sur le marché français, avec leurs caractéristiques et leurs indications.

Tableau 18 - Les principaux MNP pédiatriques possédant une AMM sur le marché français en 2019

Spécialités	PEDIAVEN AP-HP NN1® (28)	PEDIAVEN AP-HP NN2® (29)	PEDIAVEN AP-HP Nouveau-né Sans oligo- éléments® (30)	NP100 Prématurés AP-HP® (31)	NUMETAH G 13%E Prématurés® (32)	NUMETAH G16 %E® (33)
Laboratoire	Fresenius Kabi				Baxter	
Type de mélange	Binaire				Ternaire	
Présence d'oligo-éléments	+		-			
Indications	Nouveau-né lors des 24 à 48 premières heures de vie, prématuré ou non	Chez le nouveau-né à partir du 2 ^{ème} jour de vie jusqu'à l'âge d'un mois, prématuré ou non	Chez le nouveau-né prématuré et nouveau-né présentant une intolérance digestive, totale ou partielle, prolongée	Chez le nouveau-né prématuré et nouveau-né présentant une intolérance digestive, totale ou partielle, prolongée.	Chez le nouveau-né prématuré	Chez le nouveau-né à terme et les enfants < 2 ans

Un mélange binaire est constitué de solution d'AA, de glucose et d'électrolytes. Des solutions d'émulsion lipidique sont présentes en plus dans un mélange ternaire.

2. **Les poches standardisées** : ces mélanges sont des préparations hospitalières dont la composition varie en fonction des centres hospitaliers. Elles sont dispensées en raison de l'absence de spécialité pharmaceutique disponible ou adaptée à la prescription. Elles ont l'avantage de pouvoir être réalisées à l'avance par rapport aux poches à la carte.
3. **Les poches dites « à la carte »** : ces mélanges sont des préparations magistrales de formulation individualisée. Elles sont réalisées pour les patients dont les besoins nutritionnels sont spécifiques et évoluent au cours du temps en fonction de leur état clinique. Leur avantage est de pouvoir adapter facilement la composition du MNP aux variations quotidiennes des prescriptions. Les risques principaux de leur préparation non industrialisée sont infectieux et physico-chimique (figure 3).

Selon l'article L.5121-1 du Code de la Santé Publique (CSP) on entend par préparation magistrale *« tout médicament préparé selon une prescription médicale destinée à un malade déterminé en raison de l'absence de spécialité pharmaceutique disponible disposant d'une autorisation de mise sur le marché , ..., d'une autorisation d'importation parallèle ou d'une autorisation d'importation délivrée à un établissement pharmaceutique dans le cadre d'une rupture de stock d'un médicament, soit extemporanément en pharmacie, soit dans les conditions prévues à l'article L.5125-1 ou à l'article L.5126-6»* (34).

La Haute Autorité de Santé (HAS) dans ses recommandations de 2018 a synthétisé la démarche du choix entre ces trois types de poches de NP (figure 2).

Le choix se fait en fonction du besoin nutritionnel du patient dans un premier temps. Si les besoins nutritionnels ne sont pas compatibles avec les apports des MNP avec AMM, le choix se portera sur les MNP exposant le moins à des risques microbiologiques et/ou d'instabilité physico-chimique, comme exposé dans la figure 3. Les poches « à la carte » doivent être utilisées en dernier recours.

Figure 2 - Choix du type de nutrition parentérale pour le nouveau-né d'après les recommandations de bonne pratique de l'HAS (2018) (7)

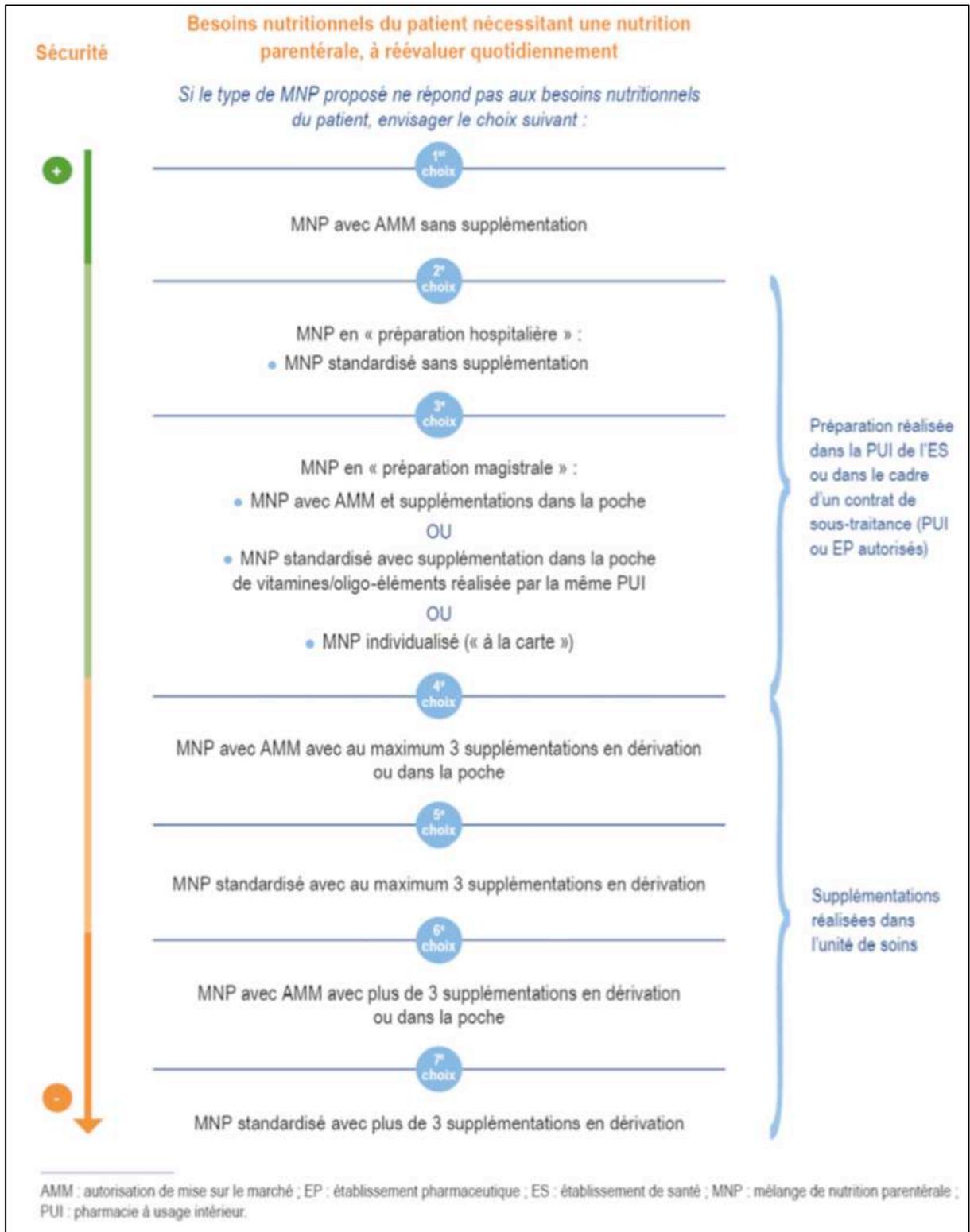
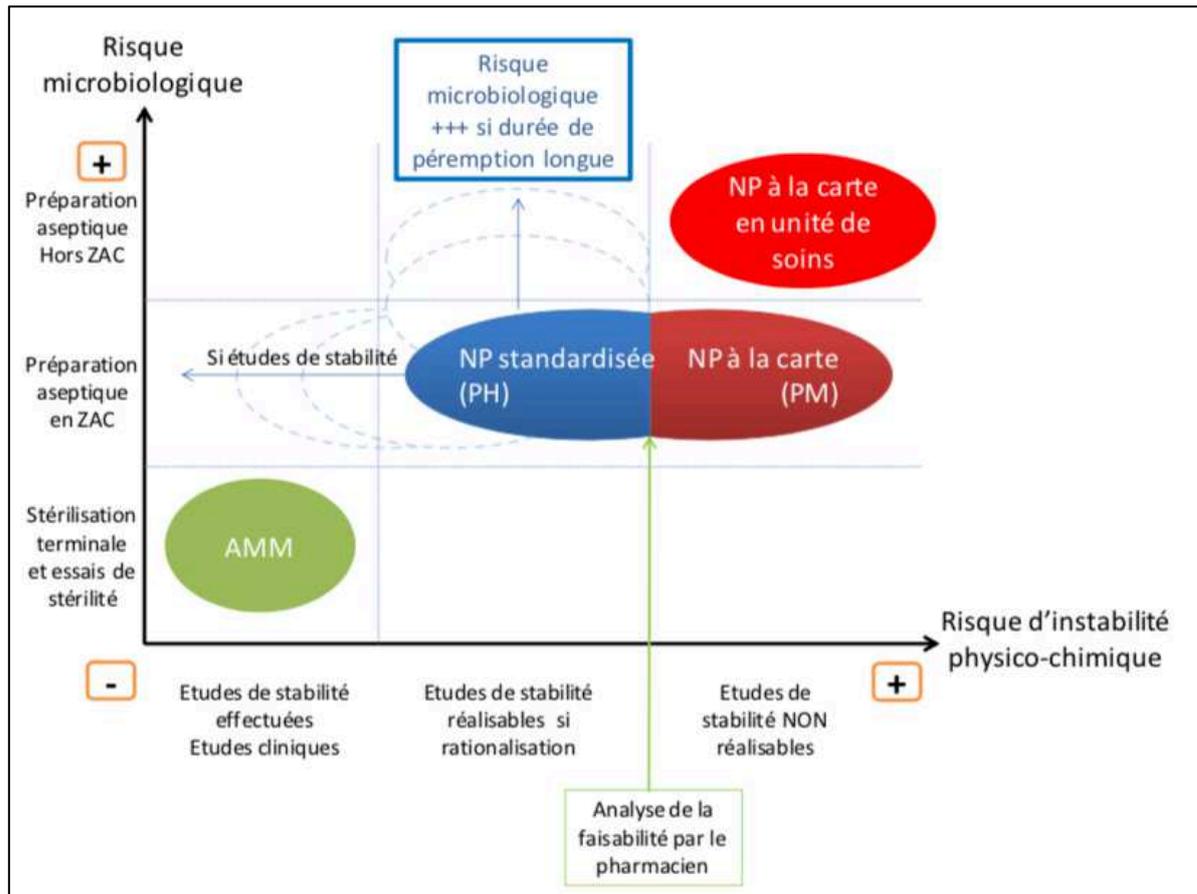


Figure 3 - Risques microbiologiques et d'instabilité physico-chimique des poches de nutrition parentérale selon le type de MNP (35)



1.7 Les complications liées à la nutrition parentérale

On retrouve plusieurs types de complication chez les patients sous NP (6) :

- Infectieuses : les infections nosocomiales dues notamment à la pose et l'utilisation des cathéters veineux centraux ou ombilicaux
- Métaboliques (surcharge hydrosodée, coma hyperosmolaire,...)
- Carences (acides gras essentiels, vitamines,...)

Pour une longue durée sous NP, des complications plus sévères peuvent survenir, telles que les complications hépatobiliaires (cholestase, stéatose, cirrhose), osseuses (ostéomalacie, fractures) et des troubles de la coagulation.

Les risques d'extravasation et de phlébite sont importants si un MNP de trop grande osmolarité est administré par voie périphérique. Pour les nouveau-nés, le volume de perfusion est souvent faible par rapport à la quantité des apports en nutriments, augmentant l'osmolarité totale du MNP. Un calcul de l'osmolarité de la solution doit toujours être réalisé pour déterminer la voie d'administration. Si l'osmolarité du mélange est supérieure à 800 mOsm/L, il est administrable seulement par voie centrale (25). Pour des osmolarités inférieures, l'administration peut se faire par voie centrale ou périphérique. Un cathéter ombilical peut être utilisé pour l'administration de solutés hypertoniques lors des premiers jours de vie.

2 La production de nutrition parentérale pédiatrique au CHRU de Brest

2.1 Le contexte

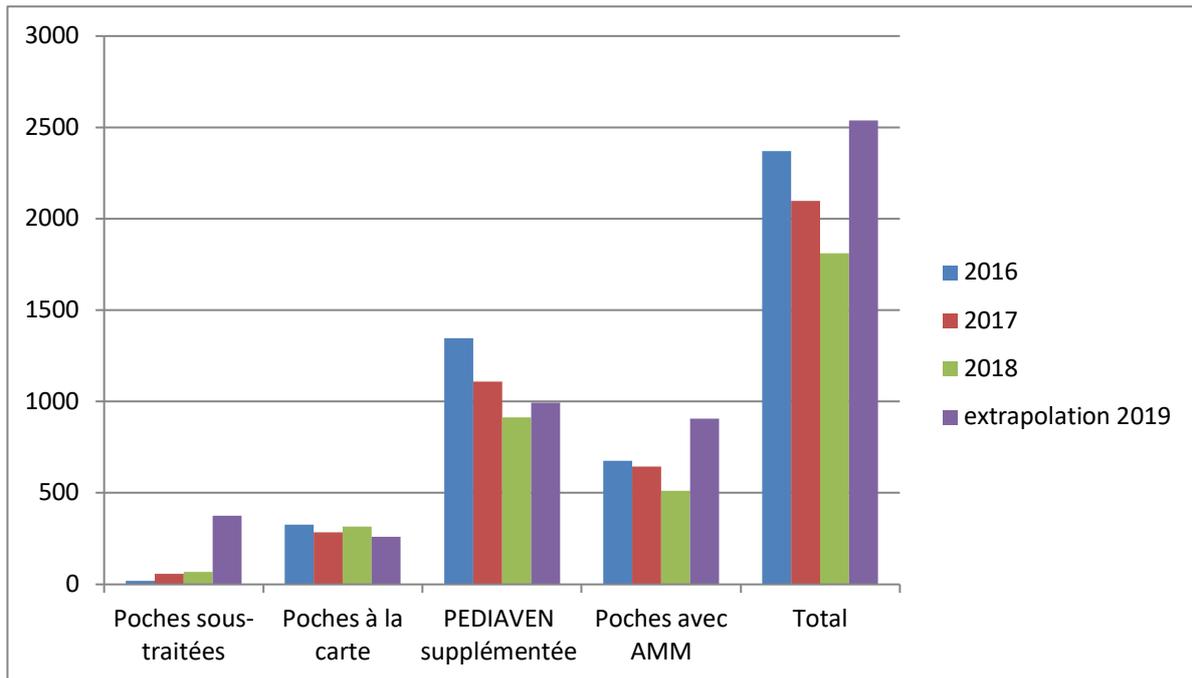
Au CHRU de Brest le pôle Femme - Mère - Enfant dispose d'une maternité de niveau III comprenant un service de réanimation néonatale et de néonatalogie.

Les prescriptions de NP proviennent des services de néonatalogie (soins intensifs de néonatalogie et réanimation pédiatrique), pédiatrie et chirurgie pédiatrique. La plupart des compositions sont ajustées quotidiennement, limitant la production en série pour un même patient.

L'unité de production de la PUI prépare environ 1500 poches par an. Seuls deux types de poches sont prescrits au CHRU de Brest : les poches industrielles supplémentées ou non et les poches à la carte. Les poches industrielles utilisées sont les poches Pediaven[®] du laboratoire Fresenius Kabi[®] et les poches Numethah[®] du laboratoire Baxter[®].

La figure 4 montre l'évolution de l'activité depuis trois ans et la répartition des types de MNP dispensés. Dans la grande majorité des cas, la supplémentation concerne des Pediaven[®] Nouveau-Né 2[®], exceptionnellement des Pediaven[®] Nouveau-Né 1[®].

Figure 4 - Répartition des types de poches au CHRU de Brest



Pour l'année 2018, 1811 poches ont été délivrées au CHRU de Brest permettant de traiter 132 patients. Plus des trois quarts des poches fabriquées sont dispensées au service de réanimation néonatale.

Une partie des poches est sous-traitée auprès du laboratoire Fasonut®. Pour ce faire un contrat écrit de sous-traitance a été signé par le CHRU de Brest sous responsabilité pharmaceutique. La sous-traitance des poches concerne les patients hospitalisés en pédiatrie pour des pathologies digestives et pour lesquels des poches de NP de gros volume dont la composition ne varie pas sont prescrites.

Le tableau 19 montre la répartition des différents types de poches de NP dispensées aux services prescripteurs.

Tableau 19 - Répartition des différents types de poches de NP dispensées aux services pédiatriques prescripteurs en 2018

	Poches sous-traitées	Poches magistrales	PEDIAVEN NN2 supplémenté	PEDIAVEN NN1 supplémenté	Total
Pédiatrie générale	41	48	0	0	89
Pédiatrie spécialisée	2	9	0	0	11
Soins courants de néonatalogie	0	14	71	0	85
Soins intensifs de néonatalogie	0	38	35	0	73
Réanimation néonatalogie	1	206	804	3	1014
Total	44	315	910	3	1272

Les solutions utilisées au CHRU de Brest pour la supplémentation des poches industrielles et le remplissage des poches magistrales de NP sont listées dans le Tableau 20.

Tableau 20 - Les solutions utilisées dans la composition des nutrition parentérales au CHRU de Brest

Apport	Spécialités
Acides aminés	Primène® 10 % - 250 ml
Apport hydrique	Eau PPI – 250 ml
	Eau PPI amp – 10 – 20 ml
Glucide	Glucose 10 % - 500 ml
	Glucose 30 % - 500 ml
	Glucose 50 % - 500 ml
Sodium	NaCl 10 % amp – 10 ml
Potassium	KCl 10 % amp – 10 ml
Magnésium	Mg SO ₄ 15 % amp – 10 ml
Calcium	Gluconate de Calcium 10 % amp – 10 ml
Phosphore	Phocytan amp – 10 ml

2.2 L'organisation de l'unité de production

2.2.1 Le planning de production et les ressources humaines

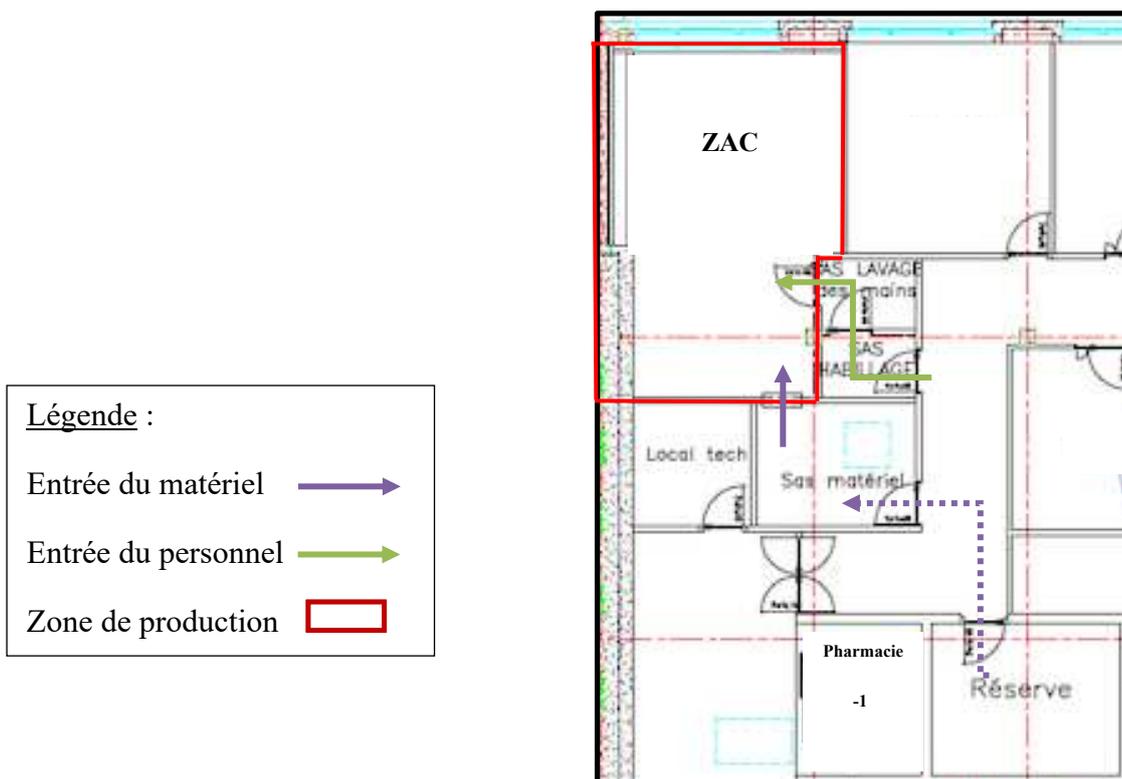
La fabrication des poches de NP est quotidienne du lundi au samedi. La production du vendredi correspond aux prescriptions du vendredi et du samedi. Les poches pour le dimanche sont produites le samedi et dispensées le dimanche par l'interne de garde. Les poches sont fabriquées en double la veille des jours fériés et lors d'une indisponibilité prévue de la salle de production (maintenance de la salle ZAC). Aucune poche de NP n'est réalisée pendant les périodes de gardes et astreintes.

Pour permettre une activité de routine du lundi au samedi, 15 préparateurs et 12 pharmaciens sont habilités à la préparation des NP en Zone à Atmosphère Contrôlée (ZAC).

2.2.2 Les locaux

Les locaux pour la fabrication des poches de NP comprennent une ZAC adaptée aux préparations stériles, des sas d'accès, des locaux de stockage pour les matières premières et dispositif médicaux (Figure 5). Les chambres froides pour le stockage des préparations et le laboratoire de contrôle sont situés dans la partie principale de la pharmacie.

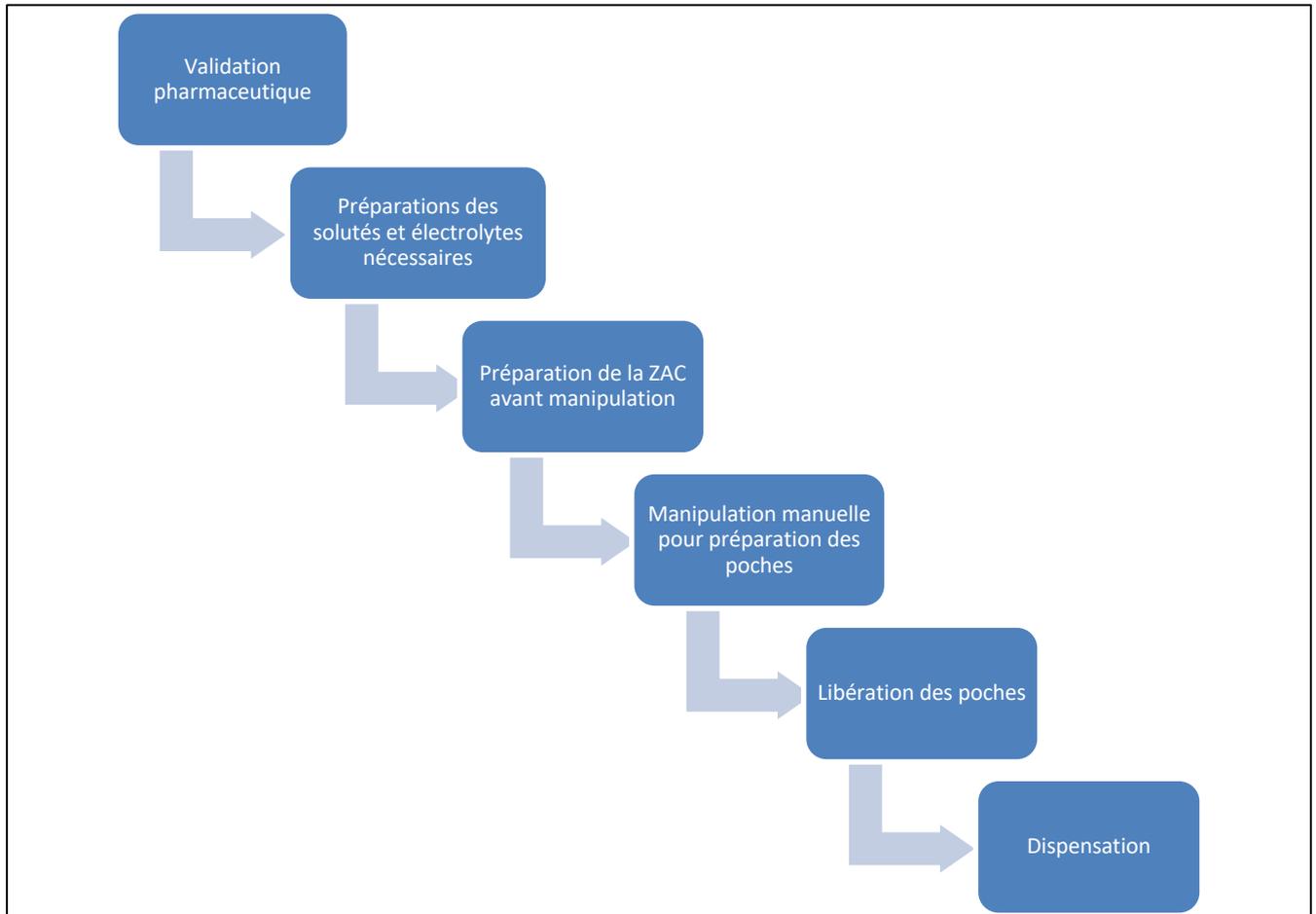
Figure 5 - Unité de production de nutrition parentérale au CHRU de Brest



2.3 Le processus de fabrication

Le processus de fabrication des poches de NP avant l'automatisation de la fabrication correspondait au circuit ci-dessous.

Figure 6 - Le circuit avant automatisation de la production des poches de nutrition parentérale au CHRU de Brest



2.3.1 La validation pharmaceutique

Chaque pharmacien ou interne en pharmacie reçoit une formation à la validation pharmaceutique des prescriptions de NP. Ces prescriptions sont analysées et validées quotidiennement par le pharmacien de permanence.

- Analyse de faisabilité : recherche d'incompatibilité entre les différents composants de la NP, des risques de précipitation et de la compatibilité entre l'osmolarité totale de la poche et la voie d'administration choisie.

- Analyse clinique : en se référant à un référentiel de valeurs cibles recommandées par l'ESPGHAN et validé par les médecins prescripteurs.

Les prescriptions des NP sont réalisées dans une base Excel® locale qui n'est pas reliée au système d'informatisation de l'établissement. Les données sont rentrées manuellement par les prescripteurs.

La Figure 7 est une prescription pour une poche à la carte. Elle comporte un volet prescription à gauche et la fiche de fabrication à droite.

Figure 7 - Prescription d'une nutrition parentérale au CHRU de Brest

UNITE DE REANIMATION - CHU BREST													
DATE du JOUR		jeudi 20 juin 19											
POIDS EN GRAMMES		4 200											
ESSANCE	KT	Cathéter Parenté r		PAS D'HEPARINE									
PRESCRIPTEUR		Age : 3 mois 20 j											
Cliquez sur cellule "bordeaux" pour sélectionner et Remplir si besoin les cellules "jaunes"													
PARENTERALE		mL/j	GLC g	Prot g	Na mmol	K mmol	Ca mg	P mg	Mg mg	kcal	mOsm	Lip g	
Parentérale NNE													
PRIMENE 10%	100			10,0								79,0	
EAU	300												
POLYIONIQUE Q10													
POLYIONIQUE Q6%													
GLUCOSE 10%													
G50%	155	77,5								310,0		426,3	
NaCl 10%	12			20,4								41,0	
KCl 10%	7				9,1							18,6	
Gluc. Ca 10%	17					153,0						0,5	
PHOCYTAN	7	0,8		9,2			143,2			3,4		12,6	
MgSO4 15%	1,5							22,2				0,1	
CERNEVIT (ml)	1,5	oui	Préma 1,5 ml / Gd 3ml										
OilgoE Junimln (ml)		non	Calcul automatique pour bébé.					ZINC Agettant	oui				
HEPARINE													
SMOFLIPID 20%													
DEBIT	27	1,5 mL/h sur 18 H					1,3 g/kg/j			53,136			
Apport réel/jour	570	74,4	9,5	28,2	8,6	145,3	136,1	21,1		297,7		548,4	
Apports IV/jour	142	17,7	2,3	6,7	2	34,6	32,4	6		83,5			
ENTERALE		ml-g-Wj	Gluc. g	Prot. g	Lip. g	Na mmol	K mmol	Ca mg	P mg	kCal			
COMPLEMENTES													
LIQUIDEN en ml													
FORTAMA en %													
HYDROLYSAT													
PPN													
LM STANDARD	84	5,5	0,8	2,9		0,6	1,0	25,2		12,6		55,4	
LAIT PREMA													
LAIT AR													
LAIT SPECIAL													
AUTRES LAITS													
Apport total/jour	84	5,46	0,84	2,94		0,58	1,01	25,20		12,60		65,44	
Apport PO/kg/j	20	1,30	0,20	0,70		0,10	0,20	6,00		3,00		13,20	
RECAPITULATION DES APPORTS IV + PO		Glucose		Protides		Lipides		Energie		Appports IV		Appports PO	
Eau	162,0 mL/kg/j	13,2 mg/kg/min		19,0 g/kg/j		2,5 g/kg/j		79%		2,0 g/kg/j		20%	
Sodium Na+	6,8 mmol/kg/j												
Potassium K+	2,2 mmol/kg/j												
Calcium Ca++	40,6 mg/kg/j												
Phosphore	35,4 mg/kg/j												
Magnesium Mg++	5,0 mg/kg/j												
DEBIT DE PERFUSION	23,7 mL/h	KCalig N et KCalig P (IV)		237		37							
OSMOLARITE DE LA PERFUSION		963 mOsm/L											

CENTRE HOSPITALIER UNIVERSITAIRE BREST		UNITE DE SOINS INTENSIFS NEONATALS	
NOM		DATE du JOUR	20 juin 2019
PRENOM		POIDS EN GRAMMES	4200
PREPARATION DE PERFUSION POUR CATHETER CENTRAL			
PRIMENE 10%	100 ml		
EAU	300 ml		
TRAITEMENTS AJOUTES dans le service			
Polyionique 10%			
Polyionique 5%			
GLUCOSE 10%			
G50%	155 ml		
NaCl 10%	12 ml		
KCl 10%	7 ml		
MgSO4 15%	1,5 ml		
Gluc. Ca 10%	17 ml		
PHOCYTAN	7 ml		
Ivol préparation		600 ml	PRESCRIPTEUR:
# Perfusion réelle		570 ml	DEBIT PERFUSION 23,7 ml/h
# SMOFLIPID 20%		27,0 ml sur 18h soit un DEBIT à	1,5 mL/h sur 18h
NB : 25-30 ml de parentérale sont prévus en plus pour les tubulures			

Les éléments obligatoires d'une prescription de NP sont exigés pour chaque prescription, conformément à l'article R5194 du CSP (36) :

- L'identification du prescripteur (nom et qualité) et sa signature
- L'identification du patient (nom, prénom, âge, sexe, poids)
- Date de la prescription et durée du traitement
- La formule détaillée du mélange

2.3.2 Préparation des solutés et électrolytes nécessaires

Les prescriptions sont ensuite inscrites à l'ordonnancier informatique par un binôme de préparateurs en pharmacie. Il n'y a pas d'étape de retranscription car la prescription comporte la fiche de fabrication de la poche de NP.

Une feuille de cueillette (Figure 8) est renseignée afin de préparer les solutés utiles pour la fabrication des poches de NP.

Figure 8 - Feuille de cueillette pour solutés de nutrition parentérale

	Volume tubulure	TOTAL	Volume manuel	TOTAL
PRIMENE 10% - 250 ml				
EAU PPI - 250 ml				
GLUCOSE 10% - 500 ml				
GLUCOSE 30% - 500 ml				
GLUCOSE 50% - 500 ml				
NaCl 10% amp - 10 ml				
KCl 10% amp - 10 ml				
Mg SO ₄ 15% amp - 10 ml				
Glucose Calcium 10% amp -10ml				
PHOCYTAN amp - 10 ml				
Eau PPI amp -10 - 20 ml				
GLUCOSE 10% amp – 10 ml				
G5% amp – 10 ml				
PEDIAVEN NN1 - 250 ml	2061 :..... 2052 :..... 2054 :.....			
PEDIAVEN NN2 – 250 ml	2061 :..... 2052 :..... 2054 :.....			
SMOFLIPID 100 ML (à dispenser avec les poches de NP)	2061 :..... 2052 :..... 2054 :.....			

Par la suite, les flacons et ampoules sont décontaminés selon les procédures en vigueur. L'ensemble du matériel et des solutés sont mis dans le sas de transfert de la ZAC.

2.3.3 Préparation de la ZAC avant manipulation

La NP est une préparation injectable stérile mais non stérilisable dans son conditionnement final. Sa fabrication nécessite un environnement aseptique et donc une maîtrise des contaminations particulaire et microbienne (37).

Comme indiqué dans le chapitre 6.2.2.3.1 des Bonnes Pratiques de Préparation (BPP) (37), une préparation aseptique doit se faire dans un système clos empêchant la contamination microbienne. Une préparation aseptique consiste à réaliser une préparation stérile à partir de conditionnement stérile, en maintenant la stérilité tout au long de la fabrication (38).

Au CHRU de Brest, la fabrication des poches de NP se fait dans une ZAC sous une hotte à flux d'air laminaire horizontale dont les caractéristiques particulières sont définies dans le Tableau 21. Les locaux sont placés en surpression par rapport à l'environnement extérieur, empêchant que les polluants extérieurs (bactéries, poussières, ...) puissent entrer dans la salle de production. Cette salle est réservée à la production de préparations magistrales (NP et collyres). Les préparations de produits à risque sont effectuées sous isolateurs dans l'unité de reconstitution centralisée des cytotoxiques.

Tableau 21 - Caractéristiques particulières des différentes ZAC selon les BPP (37)

Classe	Au repos		En activité	
	Nombre maximal autorisé de particules par m ³ , de taille égale ou supérieure à			
	0,5 µm	5 µm	0,5 µm	5 µm
A	3520	20	3520	20
B	3520	29	352000	2900
C	352000	2900	3520000	29000
D	3520000	29000	Non défini	Non défini

Comme recommandé dans les BPP (37) (Tableau 22) l'atmosphère au niveau de la zone de préparation est donc de classe A. Puisque la préparation aseptique est réalisée en système clos, l'environnement immédiat est de classe C.

Tableau 22 - Critères de choix de la ZAC et de l'équipement de préparation pour les préparations aseptiques et filtration stérilisante avec un risque de contamination microbiologique faible (37)

	Zone de préparation	Environnement immédiat
Salle à atmosphère contrôlée avec hotte à flux d'air laminaire	Classe A	Classe C

L'entrée du matériel et du personnel se fait par des sas spécifiques (Figure 5). Un sas de transfert permet le passage du matériel et des solutés sans perturbation du traitement de l'air. L'entrée en ZAC se fait par l'intermédiaire de deux sas. Une première pièce sert de vestiaire et la deuxième est composée d'un évier pour le lavage des mains et des équipements nécessaires pour l'habillage stérile permettant une faible émission de particule.

2.3.4 Manipulation pour préparation des poches

Tout produit et tout matériel qui rentre sous la hotte est soit stérile soit décontaminé. Les poches à la carte sont remplies à l'aide de seringues adaptées pour les plus petits volumes et grâce à une tubulure de remplissage du modèle Nutrikit® pour les volumes supérieurs à 25 mL. Le remplissage se fait par un transfert stérile sous pression positive d'azote.

Les Pediaven® sont supplémentés manuellement par des seringues adaptées au volume à prélever. Tous les transferts manuels de soluté entre le conditionnement initial et la poche finale sont réalisés en système clos par du matériel stérile à usage unique.

Pour sécuriser et simplifier la production des poches à la carte, il a été décidé d'automatiser le remplissage. Il n'a pas été démontré de différence significative d'exactitude entre la technique manuelle et automatisée, bien que les techniques manuelles semblent moins précises pour les ajouts de faible volume (39). L'automatisation de la fabrication des NP permet surtout d'améliorer sa sécurité et sa qualité par rapport aux techniques manuelles (1). Pour les préparations à la carte, l'automate permet également d'augmenter la productivité de l'activité de production pour des volumes d'activité importants (39).

2.3.5 Contrôles et libération des poches

2.3.5.1 Contrôles environnementaux

Selon la pharmacopée européenne : « *La stérilité est l'absence de microorganisme viables, définie par un niveau d'assurance de stérilité de valeur inférieure ou égale à 10^{-6} .* » (40)

La qualité microbiologique de l'environnement de production est suivie régulièrement. L'aérobiocontamination (aérobiocollecteur) est contrôlée une fois par trimestre pour la ZAC et la hotte. La contamination microbiologique des surfaces est testée une fois par trimestre pour la ZAC (géluses) et une fois par mois pour la hotte (géluses count-tact®). De plus, deux fois par semaine, des empreintes de gants sur géluses sont effectuées.

Les taux maximaux de contamination limites fixés au CHRU de Brest sont ceux recommandés dans les BPP et sont présentés dans le tableau ci-dessous (37).

Tableau 23 - Recommandations pour la surveillance microbiologique des ZAC en activité (37)

Classe	Valeurs limites recommandées de contamination microbiologique			
	Echantillon d'air ufc/m ³	Boîtes de Pétri (diamètre 90 mm) ufc/4heures	Gélose de contact (diamètre 55mm) ufc/plaque	Empreintes de gant (5 doigts) ufc/gant
A	<1	<1	<1	<1
B	10	5	5	5
C	100	50	25	-
D	200	100	50	-

2.3.5.2 Libération des poches

Un double contrôle des volumes et des matières premières est réalisé systématiquement lors du processus de fabrication. Deux prélèvements sont réalisés sur chaque poche en fin de production. Un prélèvement est utilisé pour le contrôle des teneurs en potassium et sodium et de l'osmolalité du mélange. Le dosage des ions sodium et potassium est effectué grâce à un photomètre de flamme M420 Sherwood® et de son diluteur M805®. Les mesures de l'osmolalité sont réalisées par l'osmomètre Advanced® 3250 de Radiometer®. Ce contrôle n'est pas libératoire pour le moment.

Le second prélèvement est envoyé au laboratoire de microbiologie. Les prélèvements ne sont pas effectués lors de la production pour le week-end car ils ne peuvent pas être traités par le laboratoire de microbiologie, celui-ci se trouvant sur un autre site du CHRU.

Les poches sont étiquetées et emballées individuellement. Puis elles sont libérées après un contrôle visuel et une homogénéisation du mélange.

2.3.6 Conservation et Dispensation

Les poches sont conservées à température contrôlée (2-8°C) dans les chambres froides de la pharmacie. Pour garantir une conservation à température optimale, les poches sont dispensées quotidiennement. Afin de sécuriser les conditions de transport entre la pharmacie et les services, deux bons de dispensation sont édités : l'un est destiné au service de soins et l'autre est conservé à la PUI.

2.4 Le système d'assurance qualité

Le système d'assurance qualité correspond à l'ensemble des moyens nécessaires (procédures, organisation, ...) mis en place pour la gestion de la qualité. Au CHRU l'ensemble de ces documents est disponible à la pharmacie dans le Manuel d'Assurance Qualité (MAQ).

Plusieurs documents sont nécessaires au management de la qualité (38) :

- Les procédures générales décrivant les différents processus (analyse des prescriptions, habillage, contrôles de l'environnement, ...)
- Les protocoles opérationnels de chaque sous-étape des processus
- Les spécifications des matières premières et articles de conditionnement
- Le suivi de maintenance des équipements et matériels
- Les documents de formation et les fiches d'habilitation des personnels
- Les documents d'enregistrement (bionettoyage, pression,...)

Le dossier de lot est essentiel pour la traçabilité des préparations magistrales. Il doit contenir la prescription médicale, les fiches de fabrication, le numéro de lot des matières premières, une synthèse des différents contrôles, les étiquettes, les documents de libération de lot et de traçabilité de dispensation. Il permet d'assurer *a posteriori* la qualité de la préparation.

2.5 La formation du personnel

Les préparateurs exercent leurs fonctions sous le contrôle et la responsabilité d'un pharmacien. La PUI doit donc disposer d'un personnel qualifié, compétent et en nombre suffisant pour mener à bien l'activité de production (41). Chaque membre du personnel doit bénéficier d'une formation initiale et continue adaptée à ses missions. Cette formation doit être enregistrée et doit être réévaluée pour toute tâche nouvelle. La formation continue des professionnels de santé doit permettre l'adaptation des travailleurs au changement des techniques et des conditions de travail. L'automatisation de la technique de préparation des NP demande d'autres compétences de la part de l'opérateur (OP).

2.6 L'automatisation de la production de nutrition parentérale au CHRU de Brest

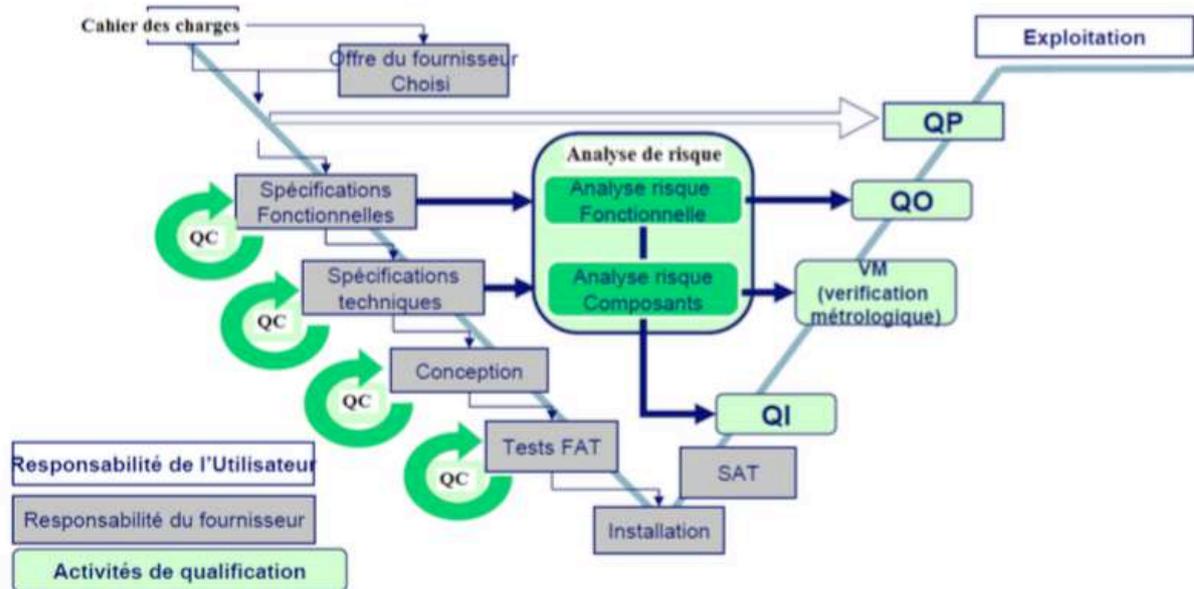
Lors d'un audit des pratiques en NP pédiatriques réalisé en 2016 au CHRU de Brest, il avait été proposé comme axe d'amélioration d'automatiser une partie de la fabrication. Cette proposition est en accord avec le rapport de l'IGAS (35) qui préconise la mise en place d'un automate de préparation de NP pour les unités de préparation qui n'en sont pas pourvues.

D'après les BPP (37) : « *Les appareillages, les équipements et les installations de préparation ou de contrôle sont qualifiés avant utilisation : les certificats de qualification réalisée sous la responsabilité des fournisseurs selon les étapes décrites ci-dessous, sont conservés pendant la "durée de vie" de ces appareillages, équipements et installations.* » Les BPP sont le texte de référence opposable destiné aux pharmaciens hospitaliers pour garantir la qualité des préparations pharmaceutiques. Elles sont applicables depuis publication au journal officiel du 21 novembre 2007.

La qualification d'un matériel est définie comme une opération destinée à démontrer qu'un matériel fonctionne correctement et donne réellement les résultats attendus (Norme ISO 9000) (37). Elle permet de fournir la preuve documentée que l'appareil est approprié à l'usage auquel il est destiné et a des performances en accord avec ses spécifications (42).

Elle se déroule en 4 étapes (Figure 9) : elle commence par la qualification de conception, suivie de la qualification d'installation puis de la qualification opérationnelle (QO) et de performance (QP).

Figure 9 - Qualification des équipements



FAT : Factory Acceptance Test ; SAT : Site Acceptance Test ; QI : Qualification d'installation ; QO : Qualification opérationnelle ; QP : Qualification de performance (43)

2.6.1 Qualification de conception

Lors de cette étape, l'utilisateur doit s'assurer que les exigences du cahier des charges ont bien été respectées par le fabricant (44). Le fabricant doit donc être en mesure de fournir une documentation précise démontrant de la conformité du matériel aux spécifications techniques et fonctionnelles énumérées dans le cahier des charges. Cette étape est déterminante dans le choix du fournisseur.

2.6.2 Le choix de l'automate

L'automate doit être adapté à une activité de 1500 à 2000 poches par an et répondre à certaines spécifications définies dans le cahier des charges. Trois fournisseurs ont répondu à ces critères. Pour sélectionner l'automate le plus adapté à notre activité, des tests ont été effectués sur chaque automate et l'ergonomie, l'interface et le prix ont été comparés. Suite à ce travail d'analyse des offres, le choix s'est porté sur l'automate MediMix^{multi}®MF4120R de la société allemande ImproMediForm®.

L'automate MediMix^{multi}®MF4120R (Figure 10) est un automate à remplissage volumétrique. Il transfère un volume précis de solutions dans la poche grâce à douze pousses seringues motorisées. Le remplissage se fait en système clos. L'automate possède un logiciel interne permettant de programmer des configurations prédéfinies de production.

Figure 10 - MediMixmulti® MF4120R



Pour chaque campagne de production l'automate nécessite l'apport des consommables suivants : une tubulure centrale de 12 voies, un kit de tubulures de distribution, un kit de 12 seringues et des poches en éthylène-acétate de vinyle multicouches de différents volumes. Les seringues de 50, 20 et 10 ml ont des critères d'utilisation spécifiques énumérés dans le tableau 24 (45).

Tableau 24 - Caractéristiques techniques des seringues

	Seringue 10 ml	Seringue 20 ml	Seringue 50 ml
Débit maximum par canal (ml/min)	60	110	200
Volume minimum d'utilisation (ml)	0,5	1	5
Précision de saisie (ml)	Crans de 0,1 ml		

Au-delà des caractéristiques techniques de cet équipement, sa mise en œuvre requiert une modification du processus de production actuel. Afin de maîtriser ce futur process automatisé et d'anticiper les mesures à mettre en œuvre pour le sécuriser, il nous a paru opportun de réaliser une analyse des risques *a priori*. La méthodologie et les résultats de cette analyse de risque sont présentés dans la partie 2.

Partie 2. Application de la méthode AMDEC à la production de nutrition parentérale

La NP est une activité à haut risque, elle est autant dépendante de la qualité de la prescription que de la précision de la production. L'Institute for Safe Medication Practices a classé les préparations de NP dans sa liste des médicaments à haut risque (46). La moindre erreur lors d'une de ces étapes peut avoir des conséquences dramatiques pour le patient, cela nous oblige à fiabiliser le nouveau processus de fabrication des poches de NP avant son fonctionnement en routine. Les principaux risques de cette activité sont les risques physico-chimiques, la contamination de la préparation et les erreurs humaines de production.

1 La gestion des risques à l'hôpital

1.1 Principe

D'après le contrat d'amélioration de la qualité et de l'efficacité des soins, les centres hospitaliers se doivent d'améliorer la qualité, la sécurité et la pertinence des soins.

La loi du 21 juillet 2009 portant réforme de l'hôpital et relative aux patients, à la santé et aux territoires missionne les établissements de santé à « élaborer et mettre en œuvre une politique d'amélioration continue de la qualité et de la sécurité des soins et une gestion des risques visant à prévenir et traiter les événements indésirables liés à leurs activités » (47).

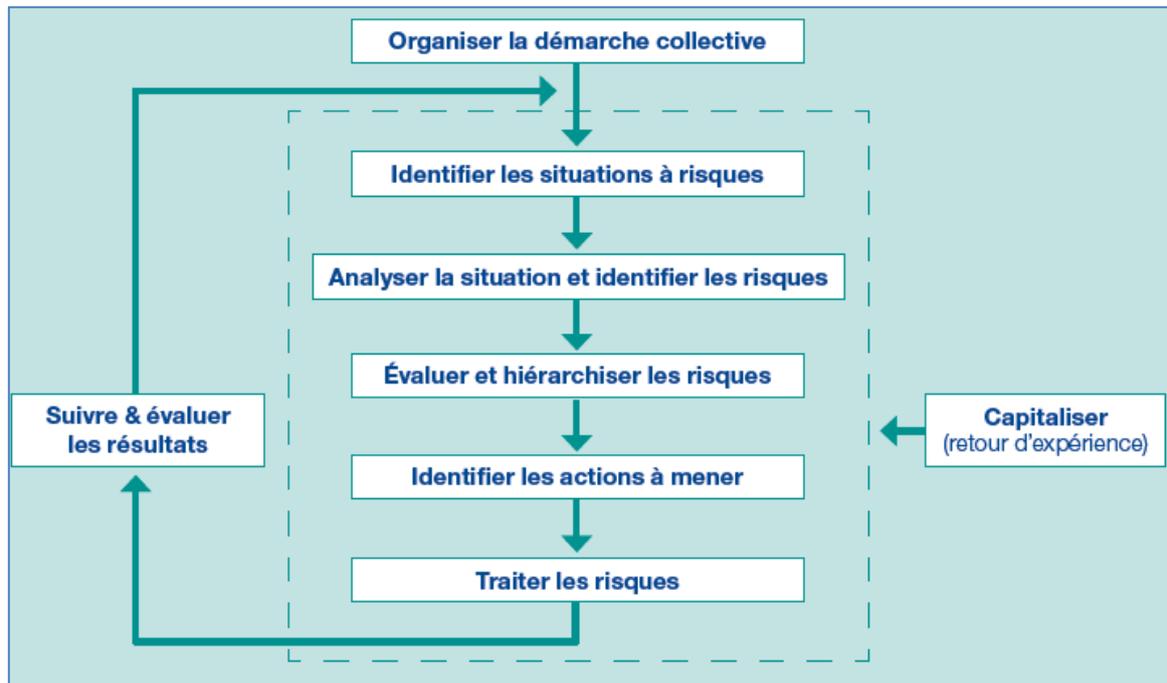
Le risque est défini comme l'exposition, souhaitée ou non, à un danger. Un des moyens pour améliorer la qualité de la prise en charge des patients est de diminuer au maximum les risques pour le personnel et les patients hospitalisés.

La démarche de gestion des risques comporte plusieurs étapes essentielles. Il faut tout d'abord regrouper les acteurs concernés par l'activité à analyser. Par la suite il s'agit d'identifier les risques d'évènement indésirable potentiel lors du processus par une approche *a priori* ou ceux qui se sont déjà produits par une approche *a posteriori*. Il s'en suivra une analyse de ces risques puis un traitement des risques jugés non acceptables.

Suite à la mise en place de mesures correctives ou préventives, un suivi et/ou une évaluation de la démarche peut être réalisée ainsi qu'un retour d'expérience.

Cette démarche de gestion des risques est schématisée par la figure 11.

Figure 11 – La gestion des risques (48)



Une fois les risques identifiés, analysés et hiérarchisés, se pose la question de l'acceptabilité du risque. Il s'agit de définir au-delà de quel seuil les risques sont déterminés comme intolérables.

1.2 La production des poches de nutrition parentérale : une activité à haut risque

En 2013 à l'hôpital de Chambéry, trois nourrissons décèdent par choc septique suite à l'administration de poches de NP contaminées. En réponse à cet événement le ministère de la santé de l'époque a demandé à l'IGAS de réaliser un rapport de contrôle sur le circuit de gestion des poches de NP. L'organisme rendit un premier rapport sur le circuit au sein du centre hospitalier de Chambéry (2014) puis une évaluation des pratiques de NP pédiatrique dans les établissements de santé en France (2015). L'IGAS a publié dans son rapport 41 recommandations concernant le circuit des NP, dont chaque étape fut analysée.

Ce rapport ayant montré une grande hétérogénéité des pratiques, la Direction Générale de l'Offre de Soins et la Direction Générale de la Santé ont demandé l'établissement de recommandations pour la pratique clinique. En 2018, la HAS en partenariat avec la Société Française de Néonatalogie publie un rapport de recommandations de bonnes pratiques.

2 L'AMDEC du nouveau processus de fabrication des poches de nutrition parentérale au CHRU de Brest

L'historique des accidents concernant la NP en pédiatrie et l'évolution de notre processus de fabrication ont motivé l'équipe pharmaceutique de la PUI de Brest à réaliser une analyse des risques de son processus de fabrication des poches de NP. Ce travail fait suite à un précédent travail consistant en un audit des pratiques en NP de l'établissement et la mise en place d'actions d'amélioration du processus à partir du rapport de l'IGAS (49).

Afin de sécuriser le processus de fabrication des poches de NP, la PUI a fait l'acquisition d'un automate de remplissage. Avant de commencer la qualification de ce nouveau matériel, nous avons décidé de faire une analyse du nouveau processus et des nouveaux risques que sa mise en place implique. Une réduction des risques suite à l'automatisation de l'étape de remplissage des poches a pu être démontrée par la méthode AMDEC dans d'autres centres hospitaliers (50).

L'AMDEC est une approche préventive, qui identifie *a priori* les événements indésirables par une analyse du nouveau processus et de ses dangers. La cartographie des risques obtenue permettra la mise en place de mesures barrières pertinentes pour le futur processus de production automatisé et devra être complétée du suivi de leur efficacité (51).

2.1 Définition d'une AMDEC

L'AMDEC est une méthode d'analyse et de prévention des défaillances potentielles. Une défaillance se définit comme une fonction prévue non remplie (52). Cette méthode est utilisée dans des secteurs à haut risque comme l'aéronautique ou le nucléaire.

L'AMDEC processus doit répondre à la question : « *Comment le processus pourrait ne pas atteindre les objectifs qui lui sont fixés, les effets que cela pourrait entraîner, les causes possibles ainsi que les moyens prévus pour détecter une dérive ?* » (52).

Il a été décidé de réaliser une AMDEC processus afin de déceler les défaillances potentielles apportées par l'automatisation de la fabrication des poches de NP, sur l'ensemble du nouveau processus (53). Cette méthode proactive permet d'anticiper au maximum la survenue d'évènements indésirables éventuels.

Elle permet également de décrire et d'échanger sur le processus et les mesures de sécurité déjà mises en place. Elle se différencie de l'approche *a posteriori* qui consiste en une analyse des événements indésirables survenus.

2.2 Méthodes

La méthode AMDEC peut être résumée en quatre étapes (54) :

1. Mise en place de la méthode : il faut délimiter et diviser le processus à analyser.
2. Analyse des défaillances : cette étape consiste à repérer les modes de défaillance potentiels, leurs causes et effets.
3. Cotation des défaillances : les défaillances sont classées en fonction de leur criticité. A partir de ce classement des seuils de criticité vont être déterminés. Ces seuils vont permettre de déterminer les actions prioritaires à mettre en place.
4. Mise en place d'actions correctives ou préventives : il s'agit de mener des actions correctives ou préventives permettant de diminuer au maximum les risques de défaillance du processus.

2.3 Les outils de travail

Avant de commencer l'analyse des risques à proprement dite, il est important de créer des échelles de cotations adaptées au processus étudié.

La méthode AMDEC requiert la mise en place d'échelles de cotation pour la gravité (G), la fréquence (F) et la détectabilité (D) des défaillances. Il est recommandé d'utiliser des échelles déjà publiées (55). Nous avons créé nos échelles de cotation à partir de celles utilisées dans une AMDEC précédemment réalisée dans l'établissement (56) et d'une AMDEC réalisée sur la même activité de production dans un autre centre hospitalier (57). Nous souhaitons conserver les mêmes critères de cotation pour toutes les analyses de risques des processus de production de l'établissement du CHRU de Brest. Ces échelles ont été testées et adaptées par le groupe de travail avant de commencer l'analyse.

Les trois critères cotés lors de cette AMDEC sont (58) :

- **La fréquence** : elle correspond à la probabilité d'apparition du mode de défaillance.

Tableau 25 - Echelle de cotation de la fréquence

Fréquence		
fréquences	libellés	Cotes
Rare	Il est presque impossible que cet événement se produise	1
Peu probable	Cet événement ne devrait pas se produire mais ce n'est pas impossible	2-4
Probable	Cet événement pourra occasionnellement se produire (une fois dans l'année à une fois par trimestre)	5-6
Fort probable	Cet événement se produira sans doute mais pas fréquemment (plus d'une fois par trimestre mais moins de toute les semaines)	8
Extrêmement probable	Cet événement se produira de nombreuses fois de façon certaine (toutes les semaines à tous les jours)	10

- **La gravité** : elle dépend du retentissement de la défaillance. Son niveau de répercussion sur le processus et/ou le patient établira sa cotation.

Tableau 26 - Echelle de cotation de la gravité

Gravité		
Sévérité	libellés	Cotes
Sans effet	Pas d'impact sur le process	1
Problème systémique léger, peut affecter le patient.	Arrêt partiel d'une étape de la fabrication pendant un temps court (pas de défaut qualité des poches, retard de préparation < 2h)	2-3
Problème systémique majeur, peut affecter le patient.	Arrêt d'une étape de la fabrication et mode dégradé possible: Peut affecter le patient (retard de préparation des poches > 2h, retard de la prise en charge des patients possible mais pas de défaut qualité des poches)	4-5
Atteinte mineure du patient	Arrêt total d'une étape de fabrication sans mode dégradé possible durant un temps maximum de 4h et atteinte mineure du patient (retard de livraison des poches, retard de la prise en charge du patient, défaut qualité des poches acceptables avec impact clinique mineur)	6
Atteinte majeure du patient	Arrêt total d'une étape de fabrication sans mode dégradé possible durant un temps maximum de 4h et atteinte majeure du patient (retard de livraison des poches, retard de la prise en charge du patient, défaut qualité des poches acceptables avec impact clinique majeure)	7
Atteinte terminale du patient	Arrêt total d'une étape de la fabrication sans mode dégradé possible et atteinte du patient (poche non fabriquée, non prise en charge du patient, défaut qualité des poches inacceptable avec impact clinique élevé)	8-9

- **La détectabilité** : elle correspond à la probabilité de non-détection de la non-conformité.

Tableau 27 - Echelle de cotation de la détectabilité

Détectabilité		
probabilité	libellés	Cotes
Très élevée	Détection certaine	1
Elevée	Détection fiable	2-3
Modérée	Détection incertaine	4-6
Basse	Détection de l'erreur difficile avant qu'elle n'atteigne le patient	7-8
Inexistante	Détection impossible	9

- **L'indice de criticité (IC)** : le produit de cotation de la fréquence, de la gravité et de la détectabilité détermine la criticité du mode de défaillance.

La valeur de cet indice permet de hiérarchiser le risque de chaque sous-étape à partir d'une échelle d'acceptabilité (Figure 12). Cette échelle a été définie par le groupe de travail. Les différents niveaux de l'échelle ont été délimités en fonction de l'IC maximum.

Ce classement des modes de défaillance nous a permis de prioriser les mesures correctives et préventives à mettre en place. Chaque membre du groupe de travail a été amené à réfléchir sur les mesures à prendre pour les modes de défaillance ayant un IC tolérable ou inacceptable.

Figure 12 - Echelle d'acceptabilité de l'indice de criticité

IC	Acceptabilité
< 100	Acceptable
$100 \leq IC < 300$	Tolérable
≥ 300	Inacceptable

2.4 Planification de l'AMDEC

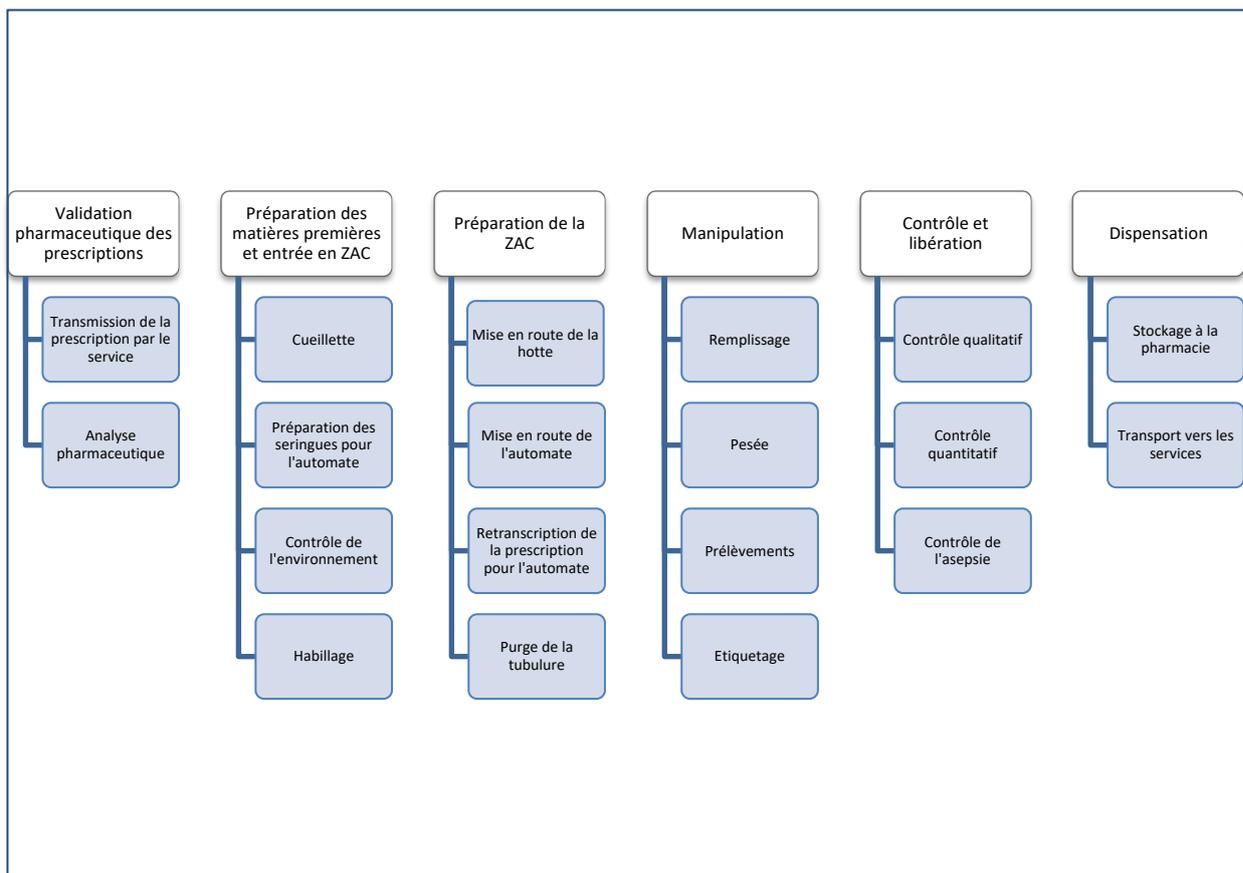
Premièrement un groupe de travail a été constitué et un planning d'une réunion hebdomadaire a été mis en place sur 2 mois. Une période courte a été privilégiée afin de faciliter le suivi entre les réunions et de maintenir l'intérêt des membres du groupe (59). Chaque séance a été programmée pour une durée de 1 heure et 30 minutes.

Le groupe de travail est composé de professionnels impliqués dans le processus de production de NP :

- Quatre pharmaciens référents de l'activité de production
- Deux internes en pharmacie
- La cadre du service de pharmacie
- Une préparatrice en pharmacie hospitalière formatrice de l'activité de production de NP

Lors de la première réunion, le périmètre de l'analyse a été borné de l'étape « validation pharmaceutique des prescriptions » jusqu'à l'étape « dispensation ».

Figure 13 - Processus de fabrication des poches de nutrition parentérale analysé lors de cette AMDEC



L'AMDEC a été planifiée sur cinq séances de la façon suivante :

1. Planification de l'AMDEC, délimitation du périmètre d'analyse, validation des grilles de cotations. Analyse de la première et dernière étape du processus
2. Analyse de la deuxième étape du processus
3. Analyse de la troisième étape du processus
4. Analyse des quatrième et cinquième étape du processus
5. Recherche des mesures correctives et préventives.

Avant chaque réunion un premier travail de recensement des défaillances possibles, pour chaque étape, est réalisé. Une défaillance peut être définie comme un défaut dans le mode de fonctionnement normal d'un système. Ce travail préliminaire a permis de gagner du temps lors des séances de travail.

Lors de l'analyse en groupe, les causes possibles des défaillances ont été déterminées ainsi que leurs conséquences ou non sur le produit, le personnel et le patient. Ensuite la fréquence, la gravité et la détectabilité de chaque mode de défaillance ont été cotées grâce aux échelles de cotation (page 57).

L'ensemble des données est répertorié dans un tableur Excel® dont la ligne d'en-tête est représentée ci-dessous (Figure 14).

Figure 14 – Tableau Excel® support de l'AMDEC

AMDEC DU PROCESSUS DE PRODUCTION DES Poches de NP												
ETAPE	SOUS-ETAPE	NUMERO	MODES DE DEFAILLANCE	CAUSES POSSIBLES DES DEFAILLANCES	EFFET	CONSEQUENCES			F	G	D	CRITICITE (F*G*D)
						PRODUIT	PERSONNEL	PATIENT				

De ce travail de cotation des modes de défaillance découle une hiérarchisation de la criticité des sous-étapes qui est retrouvée dans la synthèse de cette AMDEC.

3 Synthèse de l'AMDEC

3.1 Résultat global

Au bout des quatre réunions de travail, 50 modes de défaillance ont été déterminés sur l'ensemble du processus. L'analyse de risque de la première étape du processus est synthétisée dans le Tableau 28 et l'analyse des autres étapes est retrouvée en Annexe 1 à 5.

Tableau 28 - AMDEC de l'étape « Validation pharmaceutique des prescriptions »

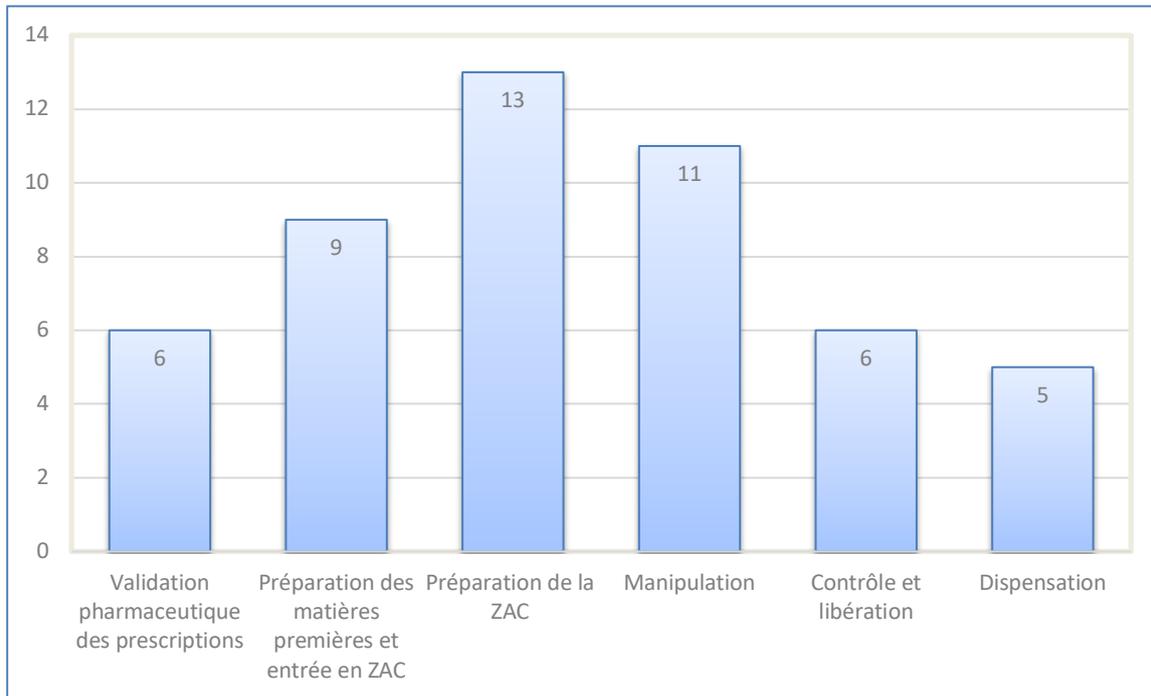
ETAPE	SOUS-ETAPE	NUMERO	MODES DE DEFAILLANCE	CAUSES POSSIBLES DES DEFAILLANCES	EFFET	CONSEQUENCES			F	G	D	CRITICITE (F*G*D)
						PRODUIT	PERSONNEL	PATIENT				
Validation pharmaceutique des prescriptions	Transmission de la prescription par le service	1	Réception de la prescription en retard ou hors délai	Organisation des services de soin: Surcharge de travail / Arrivé nouveaux internes / Non disponibilité des médecins séniors / Oubli / attente des résultats biologiques	Retard dans la production des poches		x	x	6	3	1	18
		2	Mauvaise ou absence d'information du service sur les nouvelles prescriptions	Entrée nouveau patient / Arrêt prescription	Pas de poche pour l'enfant / poche réalisée en trop	x	x	x	9	3	9	243
		3	Médecins ou internes du service non joignables	Validation sur l'heure du déjeuner / pas de ligne directe pour joindre les internes.	Retard dans la production des poches		x	x	6	3	1	18
		4	Prescriptions et/ou étiquettes non signées	Défaut de formation (méconnaissance du circuit) / oubli	Retard dans la production des poches		x	x	6	3	1	18
		5	Problème identito vigilance	Absence d'étiquettes (retranscription manuelle) / patient non enregistré au bureau des entrées / Changement de nom de famille pour les nouveaux nés	Inversion des poches		x	x	6	7	1	42
	Analyse pharmaceutique	6	Non conformité de la prescription car incomplète ou refusée par le pharmacien	Oubli d'un élément de la prescription / Changement de prescription / Erreur de prescription / Prescription hors des normes fixées en interne	Surdosage ou sous dosage / retard dans la production des poches	x	x	x	6	9	5	270

Sur l'ensemble des modes de défaillance du processus, 96 % ont un impact probable sur le patient, 90 % sur le personnel et 74 % sur le produit.

L'IC global du processus est de 5723. L'IC varie de 4 à 630. Six modes de défaillance ont une criticité inacceptable, 12 ont une criticité tolérable et 32 une criticité acceptable.

Le nombre de défaillances par étape est exposé dans la figure 15. L'étape « préparation de la ZAC » possède le plus grand nombre de modes de défaillance.

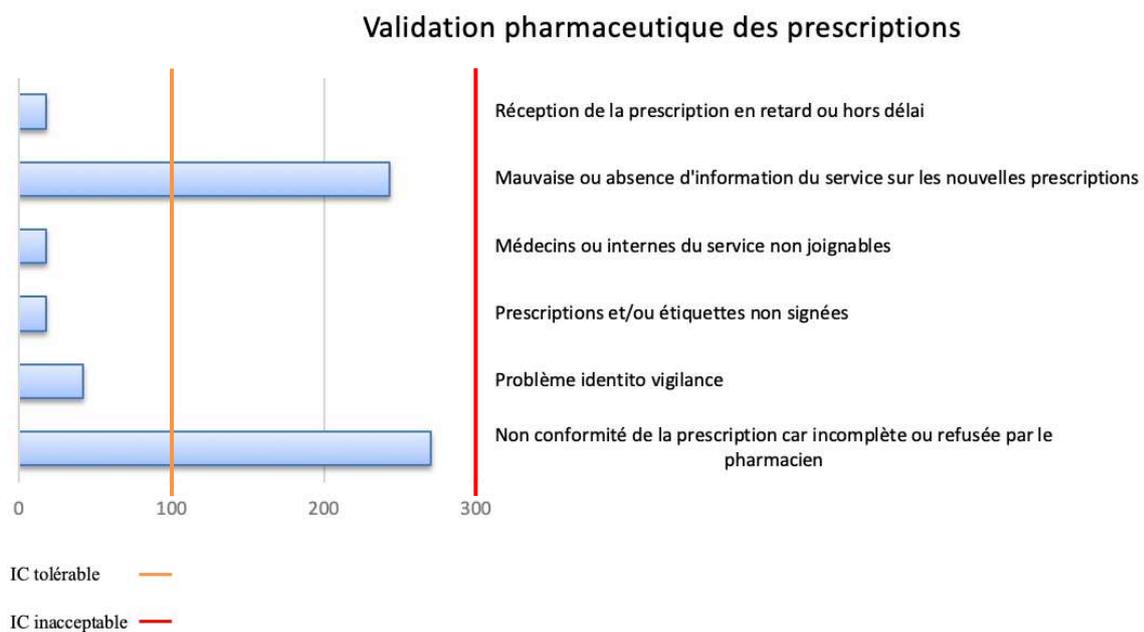
Figure 15 - Nombre de défaillance de chaque étape



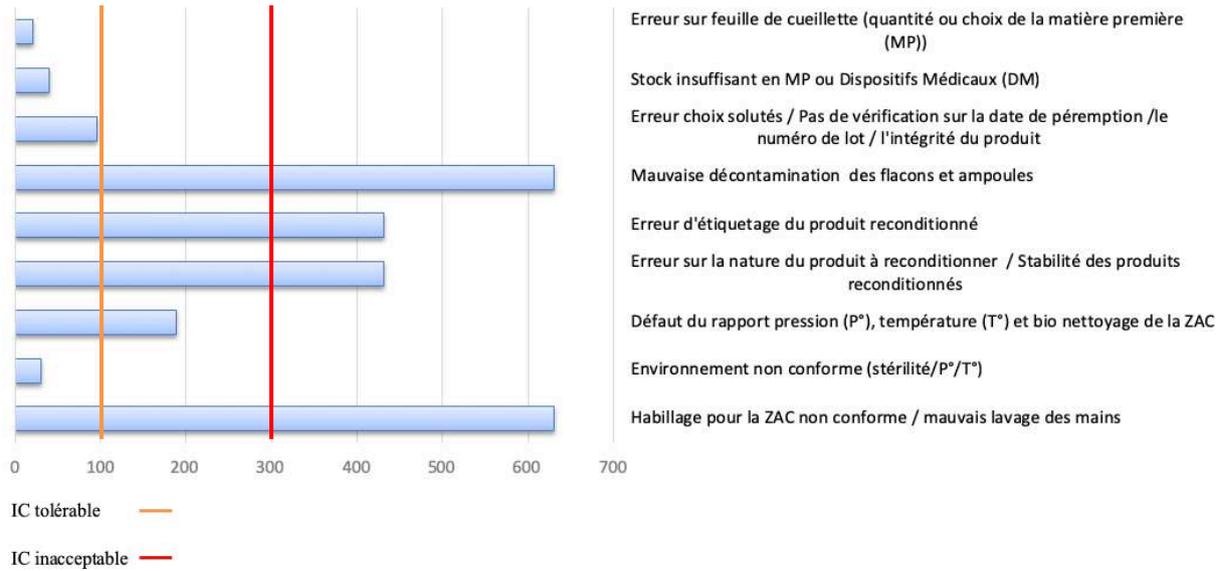
3.2 Résultats par étape

La Figure 16 expose les 50 modes de défaillance du processus ainsi que leur indice de criticité respectif.

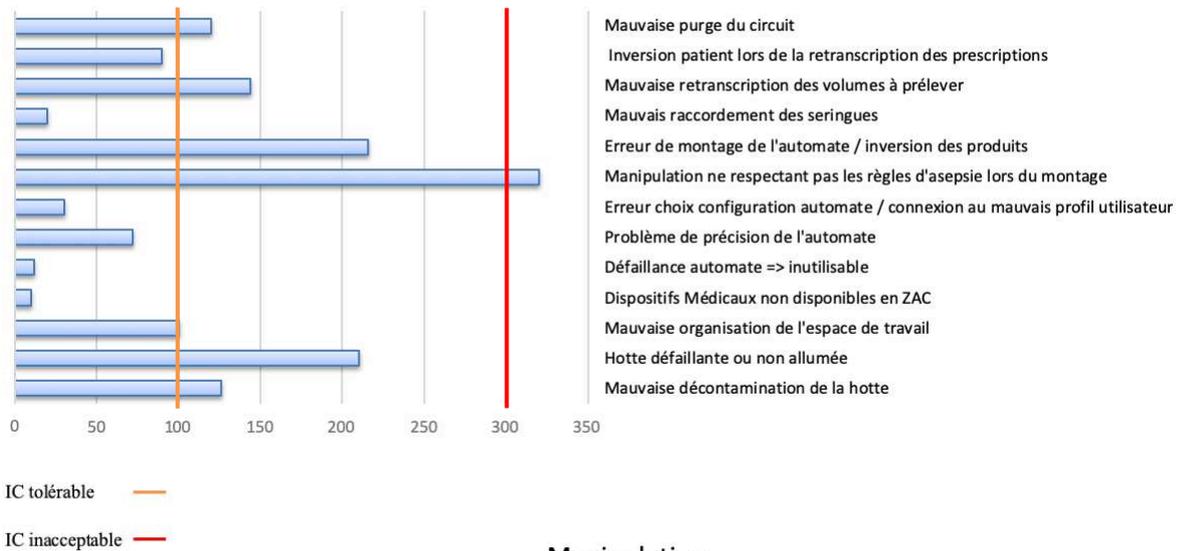
Figure 16 – Indice de criticité des modes de défaillance par étapes du processus de fabrication des poches de NP



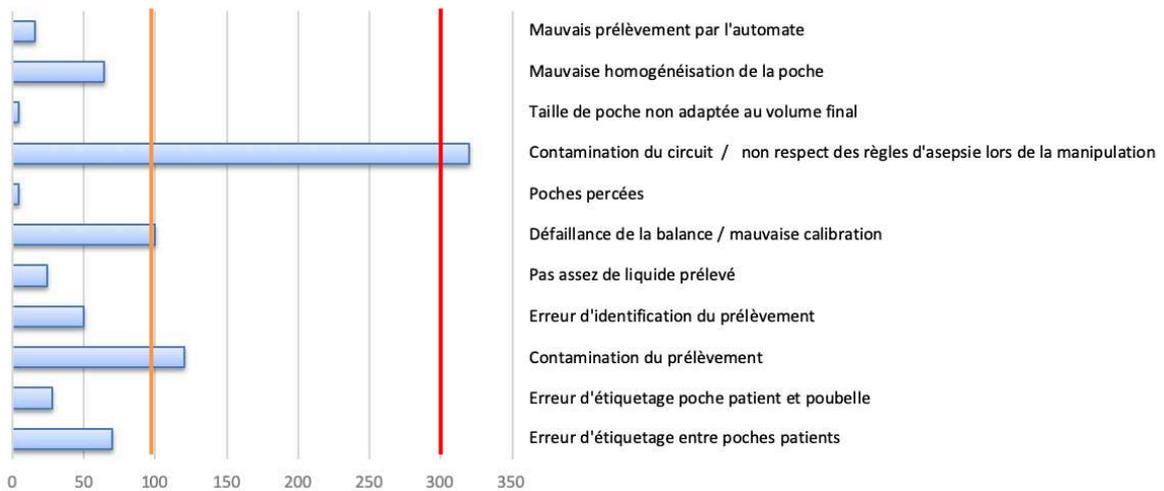
Préparation des matières premières et entrée en ZAC



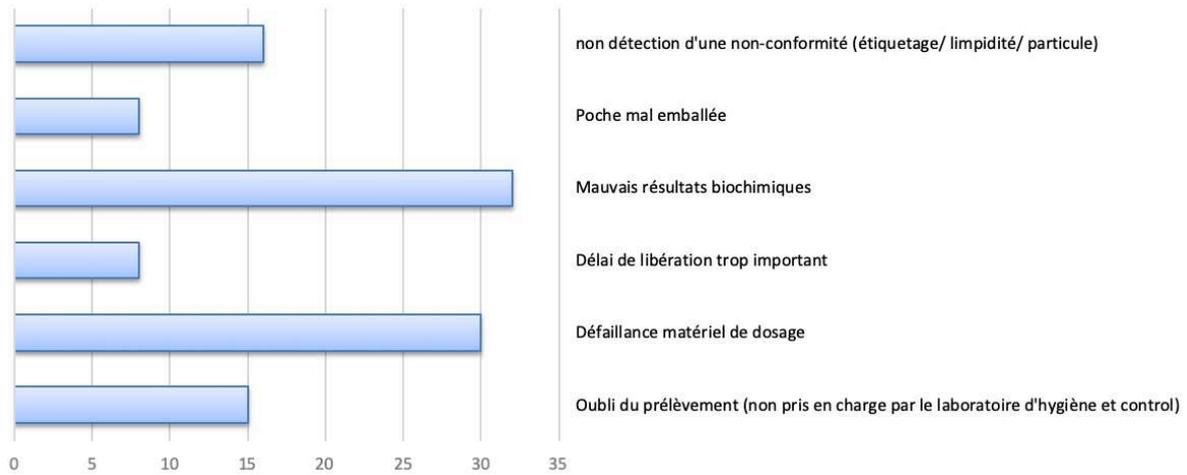
Préparation de la ZAC



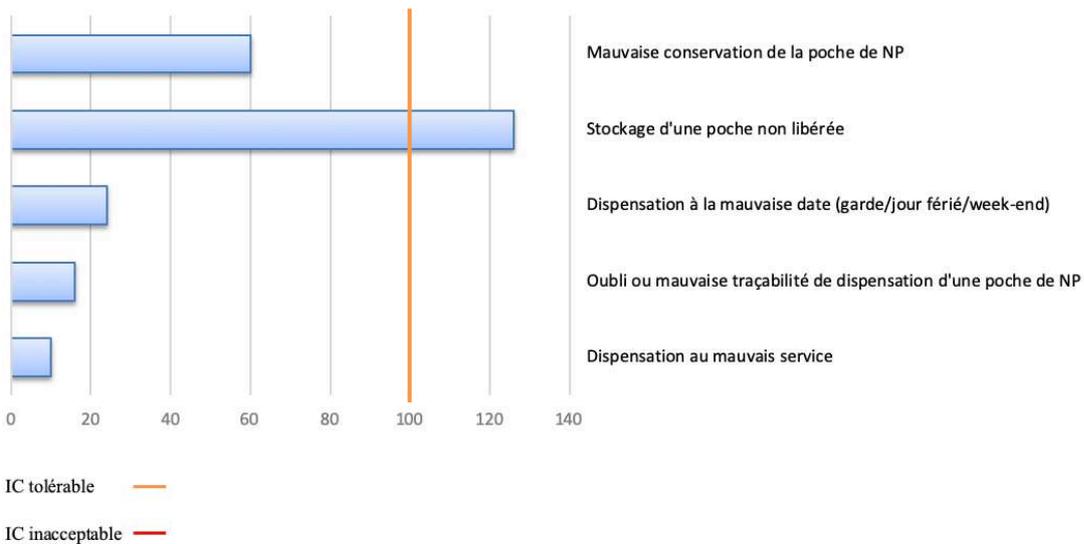
Manipulation



Contrôle et libération



Dispensation

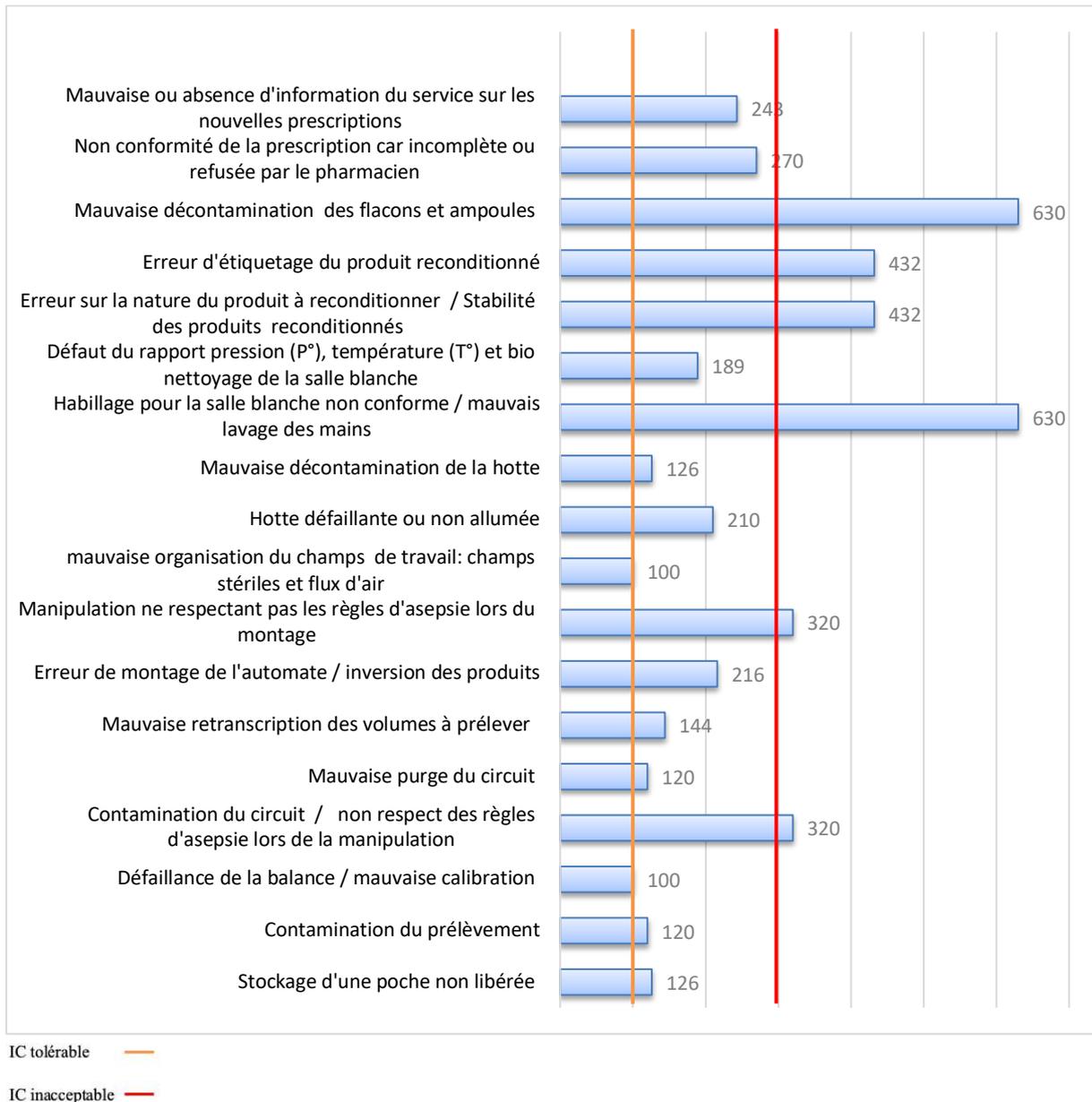


L'étape « préparation des matières premières et entrée en ZAC » a l'IC global le plus élevé (2499). Les modes de défaillance les plus critiques détectés impliquent la non asepsie du processus. Cela est dû à l'impossibilité de détecter les défaillances humaines et au choix de l'équipe d'indiquer des cotations élevées pour ce types de défaillance.

3.3 Les modes de défaillance les plus critiques

Il ressort de cette AMDEC que 18 modes de défaillance ont un IC tolérable ou inacceptable (IC ≥ 100) et sont listés dans la figure ci-dessous.

Figure 17 - Les modes de défaillance pour lesquels l'indice de criticité est supérieur à 100



La réalisation de cette AMDEC a permis d'identifier un certain nombre de risques, pour lesquels un plan d'action a été mis en place et sera développé dans la partie 3.

Partie 3. Mise en œuvre du plan d'actions

L'analyse de risque réalisée nous a permis de détecter les failles de l'actuel et du futur processus de fabrication. Par la détermination de modes de défaillance critiques, des axes d'amélioration ont pu être établis et appliqués grâce à l'élaboration d'un plan d'actions.

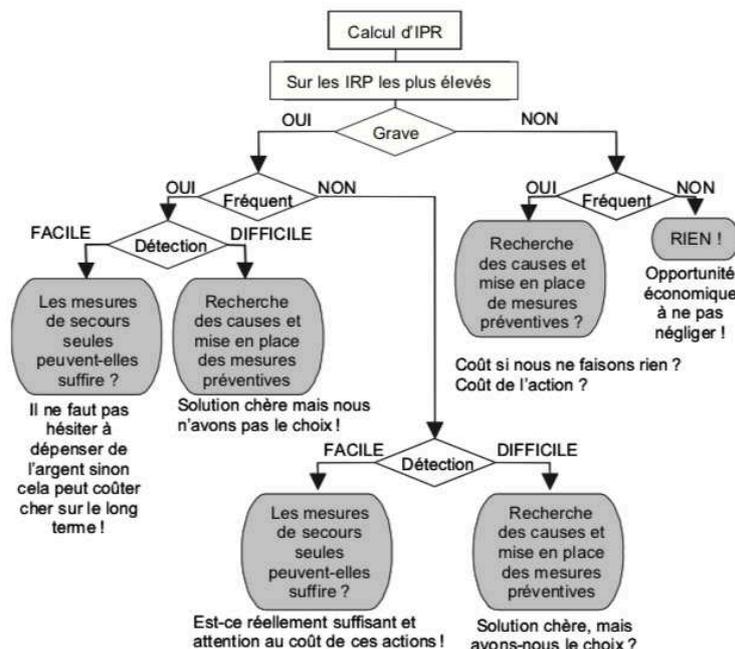
Une première phase du plan d'action consiste en la finalisation de la qualification de l'automate. Dans un deuxième temps une mise à jour du MAQ est effectuée. Ces étapes réalisées avec succès permettront de réaliser une formation du personnel qui aboutira à l'automatisation de la production en routine dès le début de l'année 2020.

1 Les actions à mettre en place

L'AMDEC a permis d'identifier 18 modes de défaillance nécessitant la mise en place prioritaire de mesures préventives. Lors d'une dernière séance de travail, ont été mises en commun des propositions pour répondre aux risques engendrés par ces modes de défaillance. Les mesures proposées sont validées par le groupe de travail selon leurs faisabilités et les ressources nécessaires à leurs applications (tableau 29). Ce travail a permis également de passer en revue les mesures barrières déjà mises en place pour le processus actuel.

Un logigramme tel que celui ci-dessous aide à la mise en place d'action pertinente et adaptée en fonction du mode de défaillance.

Figure 18 - Synthèse des actions possibles suite au calcul de l'Indice de Priorité de Risques (IPR) ou indice de criticité (52)



Pour chaque mesure proposée, un rétro planning avant démarrage du nouveau processus avec une échéance réaliste a été établie afin de s'assurer du bon suivi du plan d'action.

Tableau 29 - Les mesures proposées pour les modes de défaillance les plus critiques définis dans l'AMDEC

Etapas	Mode de défaillance	Mesures proposées	Echéance
Validation pharmaceutique des prescriptions	Mauvaise ou absence d'information du service sur les nouvelles prescriptions	Communication avec les services par l'intermédiaire d'une IDE référente	Décembre 2019
	Non-conformité de la prescription car incomplète ou refusée par le pharmacien	Check liste de validation	Septembre 2019
		Informatisation et protocolisation de la prescription.	Inconnue
Préparation des matières premières et entrée en ZAC	Mauvaise décontamination des flacons et ampoules	Audit des pratiques	1 ^{er} trimestre 2020
		Mise en place d'un timer	Juin 2019
	Erreur d'étiquetage du produit reconditionné	Mode opératoire du reconditionnement par campagne à rédiger	Juin 2019
	Erreur sur la nature du produit à reconditionner / Stabilité des produits reconditionnés		
	Défaut du rapport pression (P°), température (T°) et bio nettoyage de la ZAC	Check liste d'entrée en ZAC et conduite à tenir si dysfonctionnement	Septembre 2019
	Habillage pour la ZAC non conforme / mauvais lavage des mains	Mise en place d'un timer pour le lavage des mains	Juin 2019
		Formation sous forme d'une vidéo sensibilisant les erreurs les plus courantes et à risques	Dernier trimestre 2019
		Audit des pratiques	2 ^{ème} trimestre 2020

Etapes	Mode de défaillance	Mesures proposées	Echéance
Préparation de la ZAC	Mauvaise décontamination de la hotte	Procédure de nettoyage à rédiger	Juin 2019
		Formation	Septembre 2019
		Audit des pratiques	1 ^{er} trimestre 2020
		Prélèvement microbiologique de contrôle	Janvier 2019
		Test de Remplissage Aseptique	Juin 2019
	Hotte défaillante ou non allumée	Formation	Septembre 2019
		Procédure dégradée à formaliser	Septembre 2019
	Mauvaise organisation du champ de travail	Procédure	Juin 2019
		Formation théorique sur le matériel	3 ^{ème} trimestre 2019
	Manipulation ne respectant pas les règles d'asepsie lors du montage	Procédure	Juin 2019
		Formation (support vidéo)	3 ^{ème} trimestre 2019
		Test de Remplissage Aseptique	Juin 2019
	Erreur de montage de l'automate / inversion des produits	Interface automate et prescription	Inconnue
		Dosage des poches	
		Edition d'un rapport en fin de production	A intégrer dans la procédure
		Scannage code barre produit	Décembre 2019
		Qualification de performance	Mai 2019
	Mauvaise retranscription des volumes à prélever	Double contrôle	Juin 2019
		Vérification du volume total de la poche	Juin 2019
	Mauvaise purge du circuit	Double contrôle	Juin 2019
Procédure		Juin 2019	
Formation		Décembre 2019	
Qualification de performance		Mai 2019	
Manipulation	Contamination du circuit / non-respect des règles d'asepsie lors de la manipulation	Procédure	Juin 2019
		Formation (support vidéo)	Décembre 2019
		Test de Remplissage Aseptique	Juin 2019
	Défaillance de la balance / mauvaise calibration	Maintenance et calibration journalière de la balance	Décembre 2019
	Contamination du prélèvement	Procédure	Juin 2019
Formation		Juin 2019	
Dispensation	Stockage d'une poche non libérée	Définition d'un emplacement spécifique dans la chambre froide	Septembre 2019
		Procédure	Septembre 2019

2 Qualification de l'automate

2.1 Qualification d'installation

Une fois que le matériel est acheté et livré dans l'établissement, une phase de qualification d'installation est réalisée. Cette qualification consiste en la vérification de la bonne installation du matériel par rapport aux schémas techniques, aux spécifications et aux critères prédéfinis. Lors de cette étape, un étalonnage du matériel a été réalisé ainsi qu'une vérification des matériaux de construction par le fournisseur. Les résultats ont été consignés dans un rapport de test (figure 19) et associés à une inspection finale de l'installation, validée par une check liste.

Figure 19 - Rapport de test de la qualification d'installation

Genauigkeitskontrolle Accuracy check		IMF IMPROMEDIFORM GmbH							
durchgeführt von / metered by: N. Theis		Flüssigkeit / Fluid: Braun Aqua ad inject.							
Datum / Date: 09.12.17		PZN / LOT: 8609338 / 163148153							
Geräte-Typ / Device type: MediMix multi - 4		Set / Set: MF41211i / MZ004							
Geräte-Nummer / Device number: G412CX50B									
Temp.: 23,5°C	Dichte: 0,997417 g/ml	Beutel / Bag: MF1663 / MU013							
Kanal Station	Vges Vtotal	Meßwerte [g] / metered values [g]			Mittelwert Average	Dosierung Dosing	min. Abw min drift	max. Abw max drift	Mittlere Abw av. drift
[ml]	[ml]	1	2	3	[g]	[ml]	[%]	[%]	[%]
1	5,0	5,000	4,991	4,993	4,99	5,01	0,06	0,26	0,15
	50,0	50,003	50,003	49,995	50,00	50,13	0,25	0,26	0,26
2	5,0	5,014	5,017	5,012	5,01	5,03	0,50	0,60	0,55
	50,0	50,021	50,020	50,022	50,02	50,15	0,30	0,30	0,30
3	1,0	1,003	1,002	1,002	1,00	1,00	0,46	0,56	0,49
	20,0	20,029	20,008	20,010	20,02	20,07	0,30	0,40	0,34
4	1,0	1,007	0,998	1,001	1,00	1,00	0,06	0,96	0,46
	20,0	19,970	20,041	20,039	20,02	20,07	0,11	0,46	0,34
5	0,5	0,499	0,499	0,501	0,50	0,50	0,06	0,46	0,19
	10,0	10,060	10,055	10,053	10,06	10,08	0,79	0,86	0,82
6	0,5	0,501	0,502	0,502	0,50	0,50	0,46	0,66	0,59
	10,0	10,037	10,015	10,016	10,02	10,05	0,41	0,63	0,49
7	0,5	0,502	0,500	0,501	0,50	0,50	0,26	0,66	0,46
	10,0	10,055	10,033	10,029	10,04	10,06	0,55	0,81	0,65
8	0,5	0,498	0,499	0,497	0,50	0,50	-0,34	0,06	-0,14
	10,0	10,053	10,053	10,068	10,06	10,08	0,79	0,94	0,84
9	1,0	1,002	0,999	1,002	1,00	1,00	0,16	0,46	0,36
	20,0	19,982	19,970	19,961	19,97	20,02	0,06	0,17	0,11
10	1,0	1,002	1,002	1,002	1,00	1,00	0,46	0,46	0,46
	20,0	20,003	19,996	19,985	19,99	20,05	0,18	0,27	0,23
11	5,0	5,016	5,023	5,022	5,02	5,03	0,58	0,72	0,67
	50,0	50,055	50,058	50,054	50,06	50,19	0,37	0,38	0,37
12	5,0	4,990	4,996	4,997	4,99	5,01	0,06	0,20	0,15
	50,0	49,985	49,963	49,964	49,96	50,09	0,18	0,19	0,19
Alle Kanäle all stations	26,0	25,710	25,716	X	25,71	25,78	-0,86	-0,84	-0,85
	320,0	319,551	319,692	X	319,62	320,45	0,12	0,16	0,14

2.2 Qualification opérationnelle

Nous avons ensuite réalisé une QO. Lors de cette étape, il s'agit de tester que l'appareil installé dans son environnement fonctionne normalement hors période d'activité. Cette qualification garantit que le matériel fonctionne bien selon les exigences attendues et décrites par le fabricant. Elle est sous la responsabilité de l'utilisateur.

Les tests effectués lors de la QO (60) :

- Qualification métrologique : réalisation d'un test de pesée des volumes prélevés par l'automate. Les mesures ont été effectuées à partir de deux solutions de densité différente. L'eau pour préparations injectables et le glucose 50 % ont été choisis pour tester les douze voies de l'automate. Ces deux solutions représentent des viscosités extrêmes des solutions utilisées en routine pour les MNP. Pour chaque voie, 5 volumes ont été pesés et le pourcentage d'erreur a été calculé par rapport au poids attendu selon la densité du produit prélevé. Le pourcentage d'erreur a ensuite été comparé aux écarts de volume tolérés pour chaque seringue. Le fabricant tolère un écart de 3 % pour les seringues de 50 ml pour un volume prélevé de 5 ml, un écart de 5 % pour les seringues de 20 ml pour un volume prélevé de 1 ml, un écart de 5 % pour les seringues de 10 ml pour un volume prélevé de 0.5 ml.

Ensuite chaque voie a été testée avec la solution qui lui sera attribuée en période d'activité. Les résultats de ces tests sont dans l'annexe 6.

La configuration définie pour notre production quotidienne n'utilise que 8 voies sur les 12 disponibles sur l'automate. La QO a permis de détecter des problèmes de prélèvement pour de faibles volumes. Après modification de la vitesse de prélèvement de la voie incriminée, la qualification métrologique de l'appareil a pu être validée.

- Mesure de la vitesse de remplissage : test non réalisé pour notre qualification car déjà effectué par le fabricant lors de la qualification d'installation.
- Mesure du volume minimal prélevé : test non réalisé pour notre qualification car déjà effectué par le fabricant lors de la qualification d'installation.

Les mesures effectuées permettent de valider la QO et de passer à la réalisation de la QP.

Tableau 32 - Résultats de la reproductibilité de remplissage de la QP : mesure de l'osmolalité et du poids

Poches	1			2			3			4			5		
	OP1	OP2	OP3	OP1	OP2	OP3	OP1	OP2	OP3	OP1	OP2	OP3	OP1	OP2	OP3
[Osmolalité] théorique (mosmol/l)	1219	1219	1219	926	926	926	1199	1199	1199	1262	1262	1262	1199	1199	1199
[Osmolalité] mesurée (mosmol/l)	1289	1294	1288	994	990	981	1316	1310	1301	1365	1365	1301	1306	1311	1315
% erreur de l'automate	-5,73	-6,14	-5,65	-7,35	-6,92	-5,94	-9,72	-9,22	-8,47	-8,17	-8,17	-3,10	-8,94	-9,35	-9,69
Moyenne (Coefficient de variation (%))	1290,33 (0,25)			988,33 (0,67)			1309,00 (0,58)			1343,67 (2,75)			1310,67 (0,34)		
Poids théorique (g)	831,1	831,1	831,1	359,8	359,8	359,8	343,5	343,5	343,5	992,6	992,6	992,6	115,4	115,4	115,4
Poids mesuré (g)	831,55	828,44	829,42	358,22	356,1	360,16	342,43	339,96	343,69	993,37	990,12	992,69	115,49	115,55	115,72
% erreur de l'automate	-0,05	0,32	0,2	0,44	1,03	-0,1	0,31	1,03	-0,06	-0,08	0,25	-0,01	-0,08	-0,13	-0,28
Moyenne (Coefficient de variation (%))	829,80 (0,19)			358,16 (0,57)			342,03 (0,55)			992,06 (0,17)			115,59 (0,10)		
Conformité	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui

Les résultats rassemblés dans le Tableau 31 et Tableau 32 valident le test de reproductibilité de remplissage de la QP.

- Le TRA ou test media fill :

Les procédés de préparation aseptique peuvent être validés par une simulation de l'activité avec des milieux de culture. Le changement de procédé de fabrication nous oblige à revalider l'asepsie de notre processus. Le test doit reproduire le plus fidèlement possible les conditions de fabrication futures : matériel, manipulation, nombre de poche et temps de fabrication.

Les conditions du test sont les suivantes :

- Le milieu doit permettre le développement d'un spectre large de microorganismes et permettre la croissance d'une faible quantité de microorganismes (< 100CFU/poche). Le test de stérilité a déjà été validé pour le même automate sous les mêmes critères dans un autre établissement (62). Le milieu utilisé lors de ce test est de l'hydrolysate de caséine et de soja qui permet la recherche des bactéries aérobies, des levures et des moisissures (61).
- Le nombre d'unités à analyser dépend de la taille de notre production (61). Au moins 3 tests consécutifs doivent être satisfaisants afin de valider le processus en routine. Il a été décidé de réaliser 3 séries de 4 poches de volume maximal 500ml sur une même semaine mais au moins sur deux jours différents.

- Incubation d'au moins 14 jours à une température comprise entre 20 et 25°C.
- Examen visuel à J1, J2, J3, J7 et J14 des poches lors de l'incubation par le laboratoire d'hygiène hospitalière.

Dans le cas de la fabrication d'un nombre faible d'unité, aucune croissance de microorganisme n'est tolérée pour valider le test. En cas de contamination, une identification des microorganismes doit être réalisée. Les certificats de fertilité des milieux utilisés, fournis par le laboratoire, ont été validés comme preuve suffisante de leurs fertilités, après discussions avec le laboratoire d'hygiène.

Tableau 33 - Résultats des trois séries du TRA

Série 1	J1 (26/06)	J2 (27/06)	J3 (28/06)	J7 (02/07)	J14 (09/07)
Poche 1	négatif	négatif	négatif	négatif	négatif
Poche 2	négatif	négatif	négatif	négatif	négatif
Poche 3	négatif	négatif	négatif	négatif	négatif
Poche 4	négatif	négatif	négatif	négatif	négatif

Série 2	J1 (26/06)	J2 (27/06)	J3 (28/06)	J7 (02/07)	J14 (09/07)
Poche 1	négatif	négatif	négatif	négatif	négatif
Poche 2	négatif	négatif	négatif	négatif	négatif
Poche 3	négatif	négatif	négatif	négatif	négatif
Poche 4	négatif	négatif	négatif	négatif	négatif

Série 3	J1 (03/07)	J2 (04/07)	J3 (05/07)	J7 (09/07)	J14 (16/07)
Poche 1	négatif	négatif	négatif	négatif	négatif
Poche 2	négatif	négatif	négatif	négatif	négatif
Poche 3	négatif	négatif	négatif	négatif	négatif
Poche 4	négatif	négatif	négatif	négatif	négatif

Les résultats sont transmis à la PUI par le laboratoire d'hygiène (Tableau 33). L'absence de croissance microbiologique au bout de 14 jours d'incubation valide le TRA.

Les réussites de la répétabilité, de la reproductibilité et du TRA valident l'ensemble de la QP.

2.4 Qualification de maintenance

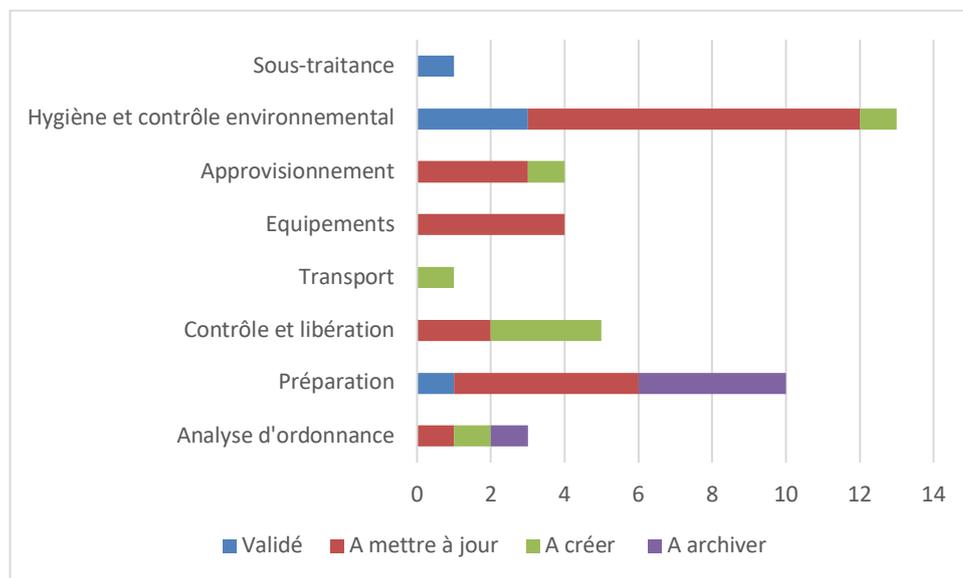
La maintenance du poste de travail est essentielle pour maintenir des conditions optimales de fonctionnement. Pour ce faire, les utilisateurs doivent réaliser un entretien quotidien et des contrôles qualités. Le fournisseur se doit de remplacer les pièces défectueuses et de faire des révisions périodiques (63).

Un mode opératoire de la QO a été réalisé pour pallier à une éventuelle avarie d'une des voies de l'automate. Il permettra également de revalider la QO lors de changement de fournisseur pour les solutés des MNP (changement de marché). En collaboration avec le service biomédical, une programmation des opérations de maintenance préventive de l'automate sera mise en place.

3 Mise à jour du manuel d'assurance qualité

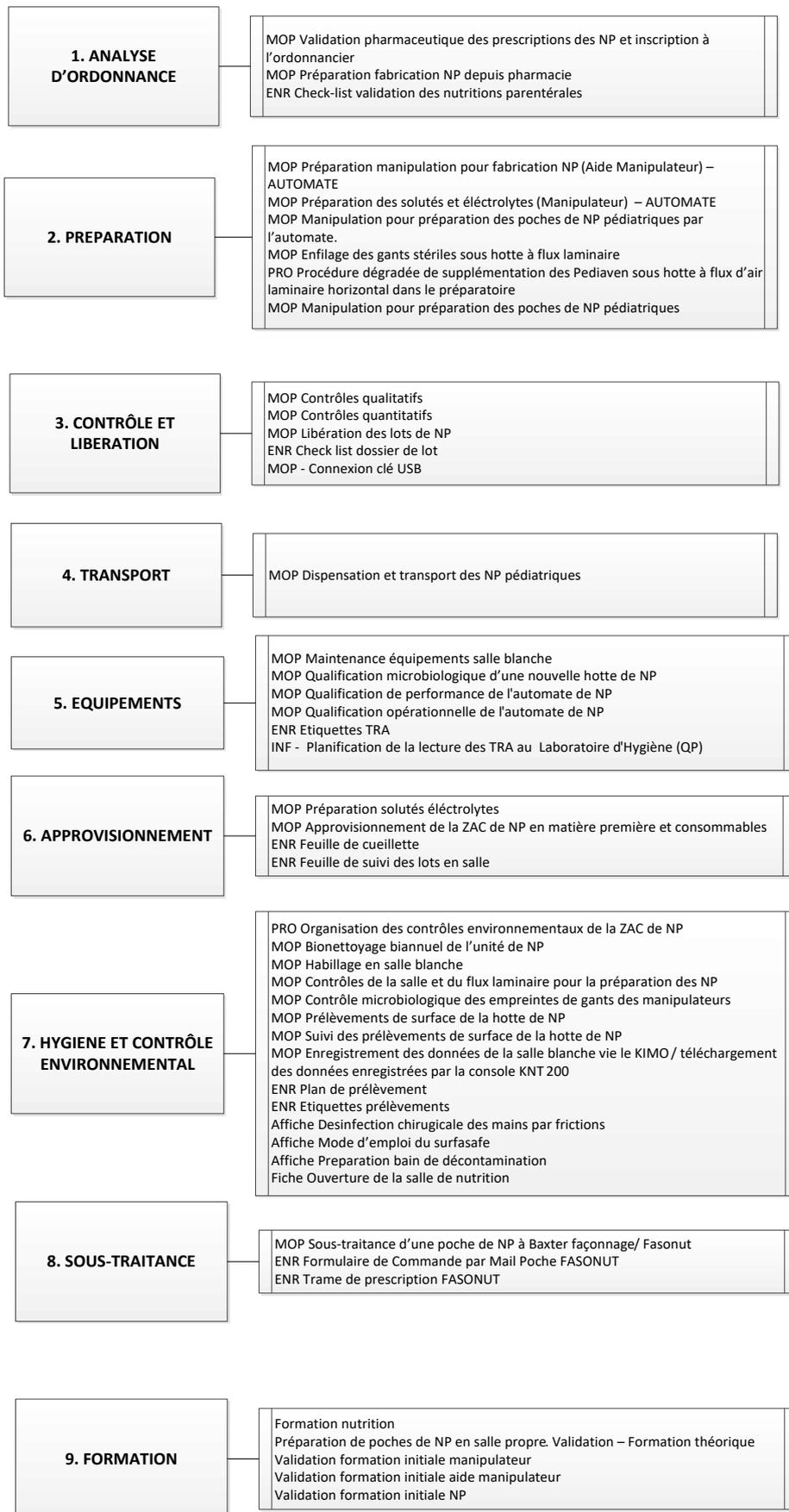
Le changement de processus impose une évolution des procédures existantes. Une procédure écrite doit indiquer qui fait quoi, quand, où et comment, avec quels matériels, équipements, quels documents et comment ce qui est fait est maîtrisé et enregistré (64).

Figure 20 – Evolution des modes opératoires du MAQ de l'activité de fabrication des poches de nutrition parentérale



Certaines mesures proposées dans le tableau 29 ont obligé la mise à jour des modes opératoires et procédures actuels (Figure 20) et a permis l'élaboration d'un MAQ organisé (Figure 21) pour l'ensemble des personnels concernés par l'activité.

Figure 21 – MAQ de l'activité de production des poches de nutrition parentérale du CHRU de Brest



La rédaction de l'ensemble des documents est encore en cours (Tableau 34) mais la majorité des documents en phase de rédaction concerne l'étape de contrôle et de libération des poches.

Tableau 34 - Avancement de la rédaction des documents du MAQ

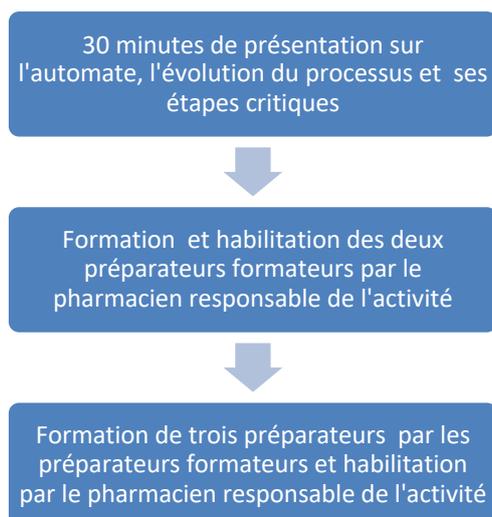
Etape du processus	Nombre de documents à rédiger	Nombre de documents rédigés	Pourcentage de réalisation
Analyse d'ordonnance	2	2	100 %
Préparation	6	5	83 %
Contrôle et libération	5	2	40 %
Transport	1	1	100 %
Equipements	4	3	75 %
Approvisionnement	4	1	25 %
Hygiène et contrôle environnemental	13	12	92 %
Sous-traitance	1	1	100 %
Total	36	27	75 %

4 Formation du personnel

Une mesure importante identifiée lors de l'AMDEC et reprise dans le tableau 29 des mesures à mettre en œuvre est la nécessité de former les personnels à ce nouveau processus. En effet la transition entre les deux méthodes de préparation peut être perturbante pour les équipes. Il faut donc mettre en place un plan de transition qui coordonne la formation et l'activité de routine permettant l'accompagnement des équipes dans ce changement de pratiques. Devant le nombre élevé de professionnel à former, il a été décidé de constituer un pool de préparateurs spécifiques à l'activité de production des NP. La mise en place de ce pool restreint de PPH (Préparateur en Pharmacie Hospitalière) manipulant l'automate permet de sécuriser l'activité et d'en expertiser sa manipulation.

Les préparateurs étant déjà formés à l'activité selon l'ancien processus, un programme de formation adaptée a été établi (annexe 8).

Figure 22 - Programme de formation et d'habilitation des PPH



Il a été décidé qu'un pool de cinq préparateurs qualifiés serait suffisant pour mener à bien l'activité de production en routine, dans un premier temps. Pour ce faire un rétro-planning sur cinq mois (Tableau 35) et un programme de formation (figure 22) ont été planifiés pour tenir l'objectif du début de l'année 2020.

Tableau 35 – Rétro-planning de la formation des PPH

Formation	juil-19	Aout 2019	sept-19	oct-19	déc-19	janv-20
Manipulateur	PPH1	PPH2	PPH3	PPH4	PPH5	
Aide manipulateur	PPH1	PPH2	PPH3	PPH4	PPH5	
Validation		PPH1	PPH2	PPH3	PPH4	PPH5
Début production automatisée						

Pour les nouveaux PPH formés à cette activité, le programme de formation global se divisera en trois parties : théorique, pratique et une évaluation finale. Il est détaillé et planifié chronologiquement pour respecter une progression pédagogique (65). Une formation continue plus adaptée pourra être mise en place pour le pool de préparateurs spécialisés à cette activité. Les fiches d'habilitation ont été remises à jour afin d'évaluer au mieux les PPH à ce changement de pratique.

Partie 4. Discussion

Un tel changement de processus dans une activité de pharmacotechnie génère des risques qu'il faut anticiper. L'équipe pharmaceutique qui souhaite modifier son processus de production est obligé d'avoir une démarche projet cadrée, multidisciplinaire et basée sur une méthodologie rigoureuse, seule garante de la maîtrise des différentes phases de la mise en route de ce changement et de l'anticipation requise.

1 Avantages de la méthode AMDEC

Afin d'identifier *a priori* les risques critiques de notre futur processus de fabrication des poches de NP et d'établir un plan d'actions pour le mettre en œuvre, notre choix s'est porté sur la méthode AMDEC. L'équipe de production pharmaceutique a utilisé précédemment une AMDEC processus pour analyser l'activité de préparation de médicaments de thérapie innovante. L'expérience acquise par une partie du groupe de travail lors de cette AMDEC a permis, en amont des réunions, une bonne organisation. Le point fort de cette méthode est la mise en commun des idées et des connaissances de l'ensemble des membres du groupe de travail. De plus, cette manière de travailler permet à chaque membre de l'équipe pharmaceutique de prendre conscience du fonctionnement global de l'activité. Ces réunions multidisciplinaires ont permis de recenser de manière exhaustive les modes de défaillance de notre processus. La cotation de ces modes de défaillance est un autre avantage de cette méthode car cela permet de les hiérarchiser et ainsi de prioriser les mesures barrières à mettre en place. Les résultats obtenus lors de cette première AMDEC pourront également servir de base de comparaison dans le cadre d'une future AMDEC évaluant l'impact de nos mesures correctives et préventives. La réalisation et la publication d'un plus grand nombre d'AMDEC permettraient de mutualiser, entre les établissements hospitaliers, des connaissances en termes de sécurité et de gestion des risques. L'analyse de notre processus a permis de sécuriser l'automatisation de la fabrication des poches de NP et également de développer une culture qualité au sein de l'équipe de la PUI.

2 Limites de la méthode AMDEC

La limite principale de cet exercice reste la subjectivité de la cotation des modes de défaillance. En effet, le ressenti des différents membres du groupe de travail concernant les modes de défaillance peut varier selon l'expérience, les habitudes et la fonction occupée. Malgré l'aide des outils de travail (échelles de cotations), un consensus sur l'évaluation de chaque mode de

défaillance peut être long à trouver, rendant cette approche chronophage. Bien que l'analyse ait été limitée à la partie pharmaceutique du processus, le nombre de séances nécessaires à la bonne tenue de l'AMDEC reste important. A cela s'ajoute l'aspect organisationnel dans le fait de réunir l'ensemble des membres du groupe de travail en complément des agendas de chacun.

3 Mesures mises en place

En réponse à cette analyse de risque, des mesures barrières préventives et correctives ont été proposées. De nombreuses actions simples à mettre en place sécurisent certains modes de défaillance. D'autres sont plus fastidieuses à mettre en application, telles que la qualification de l'automate et la formation du personnel.

La qualification de l'automate est une étape obligatoire pour s'assurer de la qualité du matériel et de l'adaptabilité des modes opératoires utilisés. Le TRA a permis une validation initiale de notre procédé. Il a été décidé de simuler des conditions à haut risques de contamination ou « worst case ». Cependant un test sur la quantité maximale de poches pouvant être produit lors d'une séance de production aurait été intéressant à tester en terme d'analyse de risques (66). Le TRA est une technique pertinente pour prouver l'asepsie d'un processus à un instant « t » mais ne justifie pas à lui seul de l'asepsie des productions futures. Elle doit être associée à une formation initiale et continue du personnel sur la maîtrise de l'asepsie du procédé de fabrication et à des prélèvements microbiologiques sur chaque poche produite.

Un TRA pourrait être utilisé pour la qualification des personnels. Néanmoins, nous n'avons à ce stade pas retenu cette approche de qualification du personnel, du fait du nombre de personnes à former à ce nouveau processus en un laps de temps contraint et du caractère chronophage d'une telle méthode.

Au vu des résultats de notre AMDEC, de nombreuses défaillances ont pu être réduites par une formation adaptée du personnel. La réduction du nombre de personnel habilité à la préparation des NP, au moins le temps d'acquérir une bonne maîtrise de ce processus automatisé, en routine, de 25 professionnels à cinq, limitera le turn-over sur cette activité de production technique.

Cependant la formation des préparateurs devant être réalisée en plus de l'activité de routine de production des poches de NP, le plan de formation s'est trouvé ralenti par le manque de personnel disponible. Par la suite de nombreux outils de formations seront mis en place, comme pratiqués dans d'autres centres hospitaliers (films, e-learning, quiz, jeux, cas cliniques, documents qualité, TRA, « ZAC des erreurs » (67)), afin d'améliorer la formation continue de l'équipe.

Conclusion

La NP est une avancée majeure pour la prise en charge des patients ne pouvant être alimentés par voie orale ou entérale. A l'hôpital, pour les nouveau-nés, cette nutrition à « la carte » est produite sous responsabilité pharmaceutique. Suite à des événements tragiques causés par ces poches de NP, l'IGAS puis l'HAS ont émis plusieurs recommandations pour sécuriser l'ensemble du circuit. Au CHRU de Brest, un audit des pratiques en NP pédiatriques réalisé en 2016 a mis en exergue quelques défaillances par rapport à ces nouvelles recommandations. Il a donc été proposé comme axe d'amélioration prioritaire d'automatiser une partie de la fabrication. Ce changement de processus nous oblige à en mesurer les risques, de manière anticipée, avant de le mettre en œuvre.

L'AMDEC de notre processus de production des NP a permis d'identifier cinquante modes de défaillance dont 18 ont été déterminés comme critiques par le groupe de travail. La plupart des actions mises en place ont permis de limiter ces risques. La qualification de l'automate, la mise à jour du MAQ et la formation du personnel ont permis de sécuriser un maximum ce nouveau processus. D'autres mesures prioritaires sont plus compliquées à mettre en place. L'installation actuelle de l'automate nous oblige à retranscrire l'ensemble des prescriptions. Pour sécuriser cette étape, un module de prescription pouvant s'intégrer au système informatique de l'établissement a été créé (49). Bien qu'il soit démontré que l'étape la plus à risque du processus de fabrication des poches de NP est l'étape de retranscription de la prescription (68), l'informatisation et la mise en production de ce module n'ont toujours pas pu être mises en place ce jour mais reste planifiée dans le plan de déploiement du système d'information hospitalier.

A titre personnel ce travail m'a apporté de nombreux enseignements sur la gestion d'un projet de production. M'intéressant fortement à cette activité de la pharmacie hospitalière, ce travail m'a permis de gagner en autonomie et en expériences dans ce domaine.

L'étude de stabilité de nos poches de NP sera la prochaine étape de sécurisation de notre processus. Selon le rapport de l'IGAS, la définition des dates limites d'utilisation des préparations de NP doit être basées sur des études de stérilité et de stabilité physico-chimique (35). L'allongement à 3 jours de la durée de péremption des NP permettra de diminuer les jours d'activité de production et permettra de ne plus fabriquer de poches le week-end et de supprimer la formation de l'ensemble des pharmaciens hospitaliers.

Bibliographie

1. Saint-Laurent C, Roulet L, Dupuis A. Aspects pharmacotechniques de la nutrition parentérale. *Actualités pharmaceutiques hospitalières*; n° 14; Mai 2008.
2. Koletzko B, Goulet O, Hunt J, Krohn K, and Shamir R. Guidelines on paediatric parenteral nutrition of the European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) and the European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN), supported by the European Society of Paediatric Research (ESPR). *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr* (2005) 41, S1– S4
3. Darmaun D, Lapillonne A, Simeoni U, Picaud J-C, Rozé J-C, Saliba E et al. Parenteral nutrition for preterm infants: Issues and strategy. *Archives de Pédiatrie* 25 (2018) 286–294.
4. Claude Matuchansky, « Nutrition Artificielle » [en ligne]. *Encyclopædia Universalis* [consulté le 17 mars 2019]. Disponible: <http://www.universalis.fr/encyclopedia/nutrition-artificielle/>
5. Vinnarsa E, Hammarqvist F. 25th Arvid Wretling's Lecture—Silver anniversary, 25 years with ESPEN, the history of nutrition. *Clinical Nutrition* (2004) 23, 955–962
6. Guimber D. Stratégie de prise en charge nutritionnelle de l'enfant et de l'adolescent (Nutrition orale, entérale, parentérale). *Nutrition clinique et métabolisme* 19 (2005) 223–228 / Numéro hors série *Archives de pédiatrie*, vol. 12, n° 4.
7. Haute autorité de santé. Recommandation de bonne pratique : Nutrition parentérale en néonatalogie. 2018.
8. Lapillonne A, Razafimahefa H, Rigourd V, Granier M et al. La nutrition du prématuré. *Archives de Pédiatrie* Volume 18, Issue 3, March 2011, Pages 313-323.
9. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [En ligne]. Résumé des caractéristiques du produit : AMINOPLASMAL 8.[cité le 20 mars 2019]. Disponible: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0317504.htm>
10. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [En ligne]. Résumé des caractéristiques du produit : AMINOPLASMAL 12.[cité le 20 mars 2019]. Disponible: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0318387.htm>.
11. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [En ligne]. Résumé des caractéristiques du produit : AMINOPLASMAL 25.[cité le 20 mars 2019]. Disponible: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0249429.htm>.
12. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [En ligne]. Résumé des caractéristiques du produit : AMINOVEN 5%.[cité le 20 mars 2019]. Disponible:

<http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0298217.htm>.

13. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [En ligne]. Résumé des caractéristiques du produit : AMINOVEN 10%. [cité le 20 mars 2019]. Disponible: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0280162.htm>.

14. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [En ligne]. Résumé des caractéristiques du produit : AMIPED. [cité le 20 mars 2019]. Disponible: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0252162.htm>.

15. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [En ligne]. Résumé des caractéristiques du produit : PRIMENE 10%. [cité le 20 mars 2019]. Disponible: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0235563.htm>.

16. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [En ligne]. Résumé des caractéristiques du produit : VAMINOLACT. [cité le 20 mars 2019]. Disponible: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0235186.htm>.

17. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [En ligne]. Résumé des caractéristiques du produit : VINTENE. [cité le 20 mars 2019]. Disponible: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0130332.htm>.

18. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [En ligne]. Résumé des caractéristiques du produit : INTRALIPIDE 20%. [cité le 20 mars 2019]. Disponible <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/frames.php?specid=67173618&typedoc=R&ref=R0228837.htm>.

19. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [En ligne]. Résumé des caractéristiques du produit : INTRALIPIDE 10% [cité le 20 mars 2019]. Disponible: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0216234.htm>.

20. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [En ligne]. Résumé des caractéristiques du produit : CLINOLEIC 20% [cité le 20 mars 2019]. Disponible: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0227657.htm>.

21. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [En ligne]. Résumé des caractéristiques du produit : LIPIDEM 20% [cité le 20 mars 2019]. Disponible: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0178414.htm>.

22. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [En ligne]. Résumé des caractéristiques du produit : MEDIALIPIDE 20% [cité le 20 mars 2019]. Disponible: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0204496.htm>.

23. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [En ligne]. Résumé des caractéristiques du produit : OMEGAVEN . [cité le 20 mars 2019]. Disponible: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/frames.php?specid=65680455&typedoc=R&ref=R0194402.htm>

24. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [En ligne]. Résumé des caractéristiques du produit : SMOFLIPID 20% [cité le 20 mars 2019]. Disponible: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0187055.htm>.
25. Baudouin A, Diouf E, Tall M-L, Duval S, Provôt S, Picaud J-C et al. Avantages et spécificités des préparations hospitalières de nutrition parentérale en néonatalogie. *Annales Pharmaceutiques Françaises*; Volume 73, Issue 2, March 2015, Pages 150-159.
26. Société Francophone de Nutrition Entérale et Parentérale. *Traité de nutrition artificielle de l'adulte*. Springer-Verlag France, Paris 2007.
27. Lombardi J, Semama D-S. Stabilité physico-chimique des nutriments parentéraux individualisés en néonatalogie. *Annales Pharmaceutiques Françaises* (2018) 76, 154-162..
28. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [En ligne]. Résumé des caractéristiques du produit : PEDIAVEN AP-HP NOUVEAU-NE 1. [cité le 20 mars 2019]. Disponible: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0267812.htm>.
29. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [En ligne]. Résumé des caractéristiques du produit : PEDIAVEN AP-HP NOUVEAU-NE 2, solution pour perfusion. [cité le 20 mars 2019]. Disponible: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0248686.htm>.
30. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [En ligne]. Résumé des caractéristiques du produit : PEDIAVEN AP-HP NOUVEAU-NE SANS OLIGO-ELEMENTS. [cité le 20 mars 2019]. Disponible: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0254600.htm>.
31. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [En ligne]. Résumé des caractéristiques du produit : NP100 PREMATURES AP-HP, solution pour perfusion. [cité le 20 mars 2019]. Disponible: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0225264.htm>.
32. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [En ligne]. Résumé des caractéristiques du produit : NUMETAH G13%E, émulsion pour perfusion. [cité le 20 mars 2019]. Disponible: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0191254.htm>.
33. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [En ligne]. Résumé des caractéristiques du produit : NUMETAH G16%E, émulsion pour perfusion. [cité le 20 mars 2019]. Disponible: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0243853.htm>.
34. [Legifrance.gouv.fr](http://legifrance.gouv.fr) [En ligne]. Article L5121-1 du Code de la Santé Publique [cité le 20 mai 2019]. Disponible : <http://www.legifrance.gouv.fr>
35. Inspection générale des affaires sociales. *Evaluation des pratiques en matière de nutrition parentérale pédiatrique*. 2015.

36. Legifrance.gouv.fr [En ligne]. Article R5194 du Code de la Santé Publique [cité 18 mai 2019]. Disponible: <https://www.legifrance.gouv.fr>
37. Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. Bonnes pratiques de préparation.2007.
38. Corriol O, Crauste-Manciet S, Arnaud P, Brion F, Brossard D, Causse R et al. Recommandations pour la préparation des mélanges de nutrition parentérale. Nutrition Clinique et Métabolisme Volume 19, Issue 1, January 2005, Pages 30-55.
39. Zegbeh H, Pirot F, Quessada T, Durand T, Vételé F, Rose et al. Exactitude, précision et rapidité de fabrication des poches de mélanges nutritifs parentéraux : comparaison de techniques automatisée et manuelle. Annales Pharmaceutiques Françaises (2011) 69, 38-44.
40. Pharmacopée Européenne, édition 9.2. 5.1.1 Méthodes de préparation des produits stériles. p.4581-4584.
41. Direction de l'hospitalisation et de l'organisation des soins. Bonnes pratiques de pharmacie hospitalière. 1ère édition;2001.
42. Fabre H, Blanchin M-D, Perrin C. Qualification de l'appareillage analytique. Mesures - Analyses | Qualité et sécurité au laboratoire. 2016.
43. Raynaud M. Validation du procédé de fabrication dans l'industrie pharmaceutique, appliqué aux formes solides orales.[thèse]. Limoges Univ.; 2011.
44. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Bonnes pratiques de fabrication de médicaments à usage humain;2019.
45. Pour la préparation de mélanges pour perfusions en circuit fermé [En ligne]. Disponible : <http://www.medi-mix.com/>.
46. highAlert2018-Acute-Final.pdf [Internet]. [cité 18 mars 2019]. Disponible sur: <https://www.ismp.org/sites/default/files/attachments/2018-08/highAlert2018-Acute-Final.pdf>
47. Legifrance.gouv.fr [En ligne]. Loi n° 2009-879 du 21 juillet 2009 portant réforme de l'hôpital et relative aux patients, à la santé et aux territoires [cité 18 avril 2019]. Disponible: <https://www.legifrance.gouv.fr/>.
48. Haute Autorité de Santé [En ligne]. La sécurité des patients. Mettre en œuvre la gestion des risques associés aux soins en établissement de santé. Des concepts à la pratique. 2012.
49. Thiec J. Audit des pratiques en nutrition parentérale pédiatrique au CHRU de Brest et mise en place d'actions d'amélioration au sein de la PUI : optimisation des procédures de production et des contrôles libérateurs des préparations nutritives pédiatriques.[thèse]. Poitiers Univ.; 2016. Poitiers Univ.; 2016.

50. Bonnabry P, Cingria L, Sadeghipour F, Ing H, Fonzo-Christe C, Pfister R-E. Use of a systematic risk analysis method to improve safety in the production of paediatric parenteral nutrition solutions. *Qual Saf Health Care* 2005;14:93–98.
51. Direction de l'hospitalisation et de l'organisation des soins. Recommandations pour l'élaboration et la mise en oeuvre d'un programme de gestion des risques dans les établissements de santé. 2004.
52. Landy G. AMDEC : Guide pratique. La Plaine Saint-Denis : Afnor éditions; 2011.
53. Haute Autorité de Santé. L'évaluation des pratiques professionnelles dans le cadre de l'accréditation des établissements de santé. 2005.
54. Cridelich C. Management du risque à l'hôpital: évaluation d'une nouvelle méthode d'analyse du risque appliquée à la prise en charge du patient par chimiothérapie (Thèse). Paris.2011
55. Boulé M, Lachapelle S, Collin-Lévesque L, Demers É, Nguyen C, Lebel D et al. Approche commentée par étape pour réaliser une AMDEC dans le cadre du circuit du médicament. *Le Pharmacien Hospitalier et Clinicien* 2018;53:315-324
56. Hugerot H. Définition et mise en œuvre des prérequis à l'ouverture d'une unité de préparation de médicaments de thérapie génique au CHRU de Brest [thèse]. Nantes Univ.; 2018.
57. Ducret E. Management du risque à l'hôpital : Méthode AMDEC et actions de sécurisation appliquées à l'activité de nutrition parentérale pédiatrique au CHU de Nantes [thèse]. Angers Univ.; 2016.
58. Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé. Méthodes et Outils des démarches qualité pour les établissements de santé ;2000.
59. Société Française de Gestion des Risques en Etablissement de Santé. La cartographie des risques : Outils et méthodes. 2012.
60. Savelli M. Proposition de lignes directrices pour la gestion des automates de production en nutrition parenterale.[thèse]. Aix*Marseille Univ.; 2018.
61. Société Française de Pharmacie Clinique et Groupe d'Evaluation et de Recherche sur la Protection en Atmosphère Contrôlée. Guide méthodologique des études de stabilité des préparations. 1ère Edition - Avril 2013.
62. Tshipata E, Dumas M, Coulon S, Audemar J, Liautaud T, Nicolaos G. Qualification d'un automate de fabrication de mélanges de nutrition parentérale dans le cadre de l'ouverture d'une nouvelle unité de production. Coulomiers. Hopipharm Marseille;2019
63. Bruneaux F. Préparation de mélanges pour nutrition parentérale dans une pharmacie à usage intérieur enjeux de l'inspection [Mémoire]. ENSP Rennes; 2002.

64. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [En ligne]. Consultation du guide des bonnes pratiques [cité le 07 août 2019]. Disponible: [https://www.anism.sante.fr/Activites/Elaboration-de-bonnes-pratiques/Consultation-publique-Revision-des-bonnes-pratiques-de-preparation/\(offset\)/0](https://www.anism.sante.fr/Activites/Elaboration-de-bonnes-pratiques/Consultation-publique-Revision-des-bonnes-pratiques-de-preparation/(offset)/0)
65. dfpc.gouv.nc [En ligne]. Norme AFNOR X50-750; Terminologie de la formation professionnelle. [consulté le 25 mai 2019]. Disponible: <https://dfpc.gouv.nc/sites/default/files/telechargement/10408070.pdf>
66. Pharmaceutical Inspection Convention and Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme. Recommendation on the validation of aseptic processes. PIC/S.2011.
67. Colombe A. Elaboration d'un programme de formation et d'habilitation destiné aux préparateurs hospitaliers en unité de production de médicaments stériles [thèse]. Bordeaux Univ.; 2016.
68. Arenas Villafranca J-J, Sanchez A-G, Guindo M-N, Felipe V-F. Using failure mode and effects analysis to improve the safety of neonatal parenteral nutrition. *Am J Health-Syst Pharm*—Vol 71 Jul 15, 2014.

Annexes

Annexe 1 - AMDEC de l'étape « Préparation des matières premières et entrée en ZAC »

ETAPE	SOUS-ETAPE	NUMERO	MODES DE DEFAILLANCE	CAUSES POSSIBLES DES DEFAILLANCES	EFFET	CONSEQUENCES			CRITICITE (F*G*D)			
						PRODUIT	PERSONNEL	PATIENT		F	G	D
Préparation des matières premières et entrée en ZAC	Cueillette	7	Erreur sur feuille de cueillette (quantité ou choix de la matière première (MP))	Erreur humaine / inattention	Retard dans la production des poches	x			20			
		8	Stock insuffisant en MP ou Dispositif Médicaux (DM)	Produit non en stock ou en rupture / Oubli de commande	Retard dans la production des poches	x				40		
	9	Erreur choix solutés / Pas de vérification sur la date de péremption / le numéro de lot / l'intégrité du produit	Problème rangement/ gestion des périmés / inattention / erreur picking	Poches non conformes	x				96			
	10	Mauvaise décontamination des flacons et ampoules	Défaut de formation / bain de décontamination mal réalisé / temps de trempage trop court	Poches non conformes	x				630			
	Préparation des seringues pour l'automate	11	Erreur d'étiquetage du produit reconditionné	Erreur humaine / inattention	Poches non conformes / retard dans la production des poches	x				432		
	Contrôle de l'environnement	12	Erreur sur la nature du produit à reconditionner / Stabilité des produits reconditionnés	Erreur humaine / inattention / gestion des périmés	Poches non conformes	x				432		
	13	Défaut du rapport pression (P ²), température (T ²) et bio nettoyage de la ZAC	Mauvaise traçabilité / erreur humaine / inaction	Poches non conformes	x					189		
	14	Environnement non conforme (stérilité/P ² /T ²)	Panne technique / résultats microbiologiques non conformes	Retard dans la production des poches	x					30		
Habillage	15	Habillage pour la ZAC non conforme / mauvais lavage des mains	Formation / erreur humaine / stock insuffisant dans le sas d'entrée	Poches non conformes	x				630			

Annexe 2 - AMDEC de l'étape « Préparation de la ZAC »

ETAPE	SOUS-ETAPE	NUMERO	MODES DE DEFAILLANCE	CAUSES POSSIBLES DES DEFAILLANCES	EFFET	CONSEQUENCES			CRITICITE (F*G*D)				
						PRODUIT	PERSONNEL	PATIENT		F	G	D	
PREPARATION DE LA ZAC	Mise en route de la hotte	16	Mauvaise décontamination de la hotte	Erreur humaine / erreur produit	Poches non conformes	x		x	2	7	9	126	
		17	Hotte défaillante ou non allumée	Problème technique / erreur humaine	Retard dans la production des poches / poches non conformes	x		x	5	7	6	210	
		18	Mauvaise organisation du champs de travail: champs stériles et flux d'air	Erreur humaine / formation	Poches non conformes	x		x	5	4	5	100	
		19	DM non disponible dans le chariot medimath	Réapprovisionnement hebdomadaire non réalisé	Retard dans la production des poches		x		x	5	2	1	10
		20	Défaillance automate => inutilisable	Problème technique	Défaut de production		x		x	3	4	1	12
		21	Problème de précision de l'automate	Problème technique / mauvaise calibration / maintenance non réalisée	Poches non conformes / sur ou sous dosage	x		x	x	4	9	2	72
		22	Erreur choix configuration automate / connexion au mauvais profil utilisateur	Erreur humaine	Composition non conforme de la poche	x		x	x	3	5	2	30
		23	Manipulation ne respectant pas les règles d'asepsie lors du montage	Erreur humaine / formation	Poches non conformes	x		x	x	8	5	8	320
		24	Erreur de montage de l'automate / inversion des produits	Erreur humaine / formation	Composition non conforme de la poche	x		x	x	6	9	4	216
		25	Mauvais raccordement des seringues	Erreur humaine / défaut qualité DM	Retard dans la production des poches / composition non conforme	x		x	x	2	5	2	20
		26	Mauvaise retranscription des volumes à prélever	Erreur humaine	composition non conforme de la poche	x		x	x	8	9	2	144
		27	Inversion patient lors de la retranscription des prescriptions	Erreur humaine	Sous ou sur dosage	x		x	x	5	9	2	90
		28	Purge de la tubulure prescription de la retranscription pour l'automate	Mauvaise purge du circuit	Composition non conforme de la poche / Retard dans la production des poches	x		x	x	5	6	4	120

Annexe 3 - AMDEC de l'étape « Manipulation »

AMDEC DU PROCESSUS DE PRODUCTION DES POCHEs DE NP									
ETAPE	SOUS-ETAPE	NUMERO	MODES DE DEFAILLANCE	CAUSES POSSIBLES DES DEFAILLANCES	EFFET	CONSEQUENCES			CRITICITE (F*G*D)
						PRODUIT	PERSONNEL	PATIENT	
						F	G	D	
Manipulation	Remplissage	29	Mauvais prélèvement par l'automate	Problème technique	Composition non conforme de la poche	x	x	8 2 1	16
		30	Mauvaise homogénéisation de la poche	Erreur humaine / formation	Non-conformité de la poche au contrôle quantitatif	x	x	8 4 2	64
		31	Taille de poche non adaptée au volume final	Erreur humaine / formation	Non-conformité de la poche	x	x	2 2 1	4
		32	Contamination du circuit / non respect des règles d'asepsie lors de la manipulation	Erreur humaine / formation / connexion des nouveaux flacons ou seringues non aseptique / connexion nouvelle poche non aseptique	Non-conformité des poches	x	x	8 5 8	320
		33	Poches percées	Défaut qualité	Retard dans la production des poches	x	x	2 2 1	4
		34	Défaillance de la balance / mauvaise calibration	Problème technique / mauvaise maintenance	Non-conformité des poches	x	x	5 4 5	100
		35	Pas assez de liquide prélevé	Flacottage solutés (sous ou sur remplie) / défaillance automate	Non libération des poches / retard dans la prise en charge	x	x	8 3 1	24
		36	Erreur d'identification du prélèvement	Erreur humaine	Non libération des poches / retard dans la prise en charge	x	x	2 5 5	50
		37	Contamination du prélèvement	Erreur humaine / formation / contamination environnementale	Non-conformité des poches	x	x	5 6 4	120
		38	Erreur d'étiquetage poche patient et poubelle	Erreur humaine	Composition non conforme de la poche	x	x	2 7 2	28
		39	Erreur d'étiquetage entre poches patients	Erreur humaine	Inversion des poches	x	x	2 7 5	70

Annexe 4 - AMDEC de l'étape « Contrôle et libération »

AMDEC DU PROCESSUS DE PRODUCTION DES POCHEES DE NP											
ETAPE	SOUS-ETAPE	NUMERO	MODES DE DEFAILLANCE	CAUSES POSSIBLES DES DEFAILLANCES	EFFET	CONSEQUENCES			F G D	CRITICITE (F*G*D)	
						PRODUIT	PERSONNEL	PATIENT			
Contrôle et libération	Contrôle qualitatif (visuel)	40	non détection d'une non-conformité (étiquetage/limpidité/ particule)	Erreur humaine	non-conformité des poches	x	x	x	2 4 2	16	
		41	Poche mal emballée	Erreur humaine	contamination de la poche	x	x	x	2 4 1	8	
	Contrôle quantitatif (dosage Na/K)	42	Mauvais résultats biochimiques	Erreur de fabrication / mauvais dosage / Problème technique	Retard dans la production des poches	x	x	x	8 4 1	32	
		43	Délai de libération trop important	Problème technique/ problème de compétence	Retard dans la production des poches	x	x	x	2 4 1	8	
	Contrôle de l'asepsie	Contrôle de l'asepsie	44	Défaillance matériel de dosage	Problème technique	Retard dans la production des poches	x	x	x	6 5 1	30
			45	Oubli du prélèvement (non pris en charge par le laboratoire d'hygiène et control)	Erreur humaine	non-conformité des poches	x	x	x	5 3 1	15

Annexe 5 - AMDEC de l'étape « Dispensation »

AMDEC DU PROCESSUS DE PRODUCTION DES POCHE DE NP									
ETAPE	SOUS-ETAPE	NUMERO	MODES DE DEFAILLANCE	CAUSES POSSIBLES DES DEFAILLANCES	EFFET	CONSEQUENCES			CRITICITE (F*G*D)
						PRODUIT	PERSONNEL	PATIENT	
						F	G	D	
Dispensation	Stockage à la pharmacie	46	Mauvaise conservation de la poche de NP	Excursion de T° / erreur humaine	non-conformité des poches	x	x	2 6 5	60
		47	Stockage d'une poche non libérée	Mauvais lieu de stockage	non-conformité des poches		x	2 7 9	126
	Transport vers les services	48	Dispensation à la mauvaise date (garde/jour férié/week-end)	Erreur humaine	composition non conforme de la poche	x	x	2 6 2	24
		49	Oubli ou mauvaise traçabilité de dispensation d'une poche de NP	Erreur humaine	Inversion des poches		x	2 4 2	16
	50	Dispensation au mauvais service	Patient transféré / erreur humaine pharmacie / mauvaise identification du service sur la prescription		Inversion des poches	x	x	5 2 1	10

Annexe 6 - Résultats de la qualification opérationnelle

		Test configuration type																																			
		Flacon				Flacon				Seringue				Seringue																							
Matière première	Densité	G50				Eae PPI				Primes 102				S04Mg 152				NaCl 102																			
		1,184				0,998				1,030				1,067				1,065																			
Seringue		20ml				20ml				20ml				50ml				50ml																			
Erreur moyenne		5,990g	5,053ml	1,182%	5,077g	5,087ml	1,742%	1,007g	,978ml	-2,192%	519g	,487ml	-2,642%	513g	,482ml	-3,682%	5,986g	5,064ml	1,282%	5,086g	5,096ml	1,922%	1,023g	,993ml	-0,682%	524g	,491ml	-1,782%	521g	,489ml	-2,262%						
Max.		5,985g	5,055ml	1,182%	5,075g	5,075ml	1,502%	1,007g	,972ml	-2,822%	513g	,481ml	-3,842%	506g	,475ml	-4,982%	5,985g	5,055ml	1,182%	5,075g	5,080ml	1,602%	1,007g	,972ml	-2,822%	513g	,481ml	-3,842%	506g	,475ml	-4,982%						
Min.		5,989g	5,056ml	1,182%	5,083g	5,093ml	1,862%	1,007g	,972ml	-2,822%	513g	,481ml	-3,842%	506g	,475ml	-4,982%	5,989g	5,056ml	1,182%	5,083g	5,093ml	1,862%	1,007g	,972ml	-2,822%	513g	,481ml	-3,842%	506g	,475ml	-4,982%						
Test avec le Glucose 502																																					
Matière première	Densité	G50				G50				G50				G50				G50																			
		1,184				1,184				1,184				1,184				1,184																			
Seringue		20ml				20ml				20ml				50ml				50ml																			
Erreur moyenne		5,990g	5,053ml	1,182%	5,986g	5,056ml	1,112%	1,138g	,961ml	-3,902%	1,184g	1,000ml	-0,032%	573g	,494ml	-3,142%	566g	,478ml	-4,322%	5,986g	5,056ml	1,112%	5,991g	5,060ml	1,202%	1,140g	,963ml	-3,722%	1,193g	1,008ml	0,762%	578g	,488ml	-3,892%			
Max.		5,985g	5,055ml	1,182%	5,976g	5,047ml	0,982%	1,136g	,959ml	-4,052%	1,184g	,983ml	-1,692%	570g	,491ml	-3,722%	564g	,476ml	-4,732%	5,985g	5,055ml	1,182%	5,976g	5,047ml	0,982%	1,136g	,959ml	-4,052%	1,184g	,983ml	-1,692%	570g	,491ml	-3,722%	564g	,476ml	-4,732%
Min.		5,989g	5,056ml	1,182%	5,987g	5,057ml	1,112%	1,137g	,960ml	-3,972%	1,184g	,983ml	-1,692%	570g	,491ml	-3,722%	565g	,477ml	-4,582%	5,989g	5,056ml	1,182%	5,987g	5,057ml	1,112%	1,137g	,960ml	-3,972%	1,184g	,983ml	-1,692%	570g	,491ml	-3,722%	565g	,477ml	-4,582%
Erreur moyenne		5,995g	5,063ml	1,272%	5,991g	5,060ml	1,202%	1,136g	,959ml	-4,052%	1,193g	1,008ml	0,762%	572g	,493ml	-3,382%	567g	,479ml	-5,012%	5,995g	5,063ml	1,272%	5,991g	5,060ml	1,202%	1,136g	,959ml	-4,052%	1,193g	1,008ml	0,762%	572g	,493ml	-3,382%	567g	,479ml	-5,012%
Max.		5,986g	5,064ml	1,282%	5,986g	5,058ml	1,112%	1,139g	,962ml	-3,802%	1,193g	1,007ml	-0,682%	575g	,488ml	-5,012%	567g	,479ml	-5,012%	5,986g	5,064ml	1,282%	5,986g	5,058ml	1,112%	1,139g	,962ml	-3,802%	1,193g	1,007ml	-0,682%	575g	,488ml	-5,012%	567g	,479ml	-5,012%
Min.		5,989g	5,057ml	1,182%	5,989g	5,058ml	1,172%	1,137g	,960ml	-3,972%	1,193g	1,008ml	0,762%	572g	,493ml	-3,382%	569g	,481ml	-3,892%	5,989g	5,057ml	1,182%	5,989g	5,058ml	1,172%	1,137g	,960ml	-3,972%	1,193g	1,008ml	0,762%	572g	,493ml	-3,382%	569g	,481ml	-3,892%
Test avec l'eau PPI																																					
Matière première	Densité	Eae PPI				Eae PPI				Eae PPI				Eae PPI				Eae PPI																			
		0,998				0,998				0,998				0,998				0,998																			
Seringue		20ml				20ml				20ml				50ml				50ml																			
Erreur moyenne		5,096g	5,106ml	2,132%	5,077g	5,087ml	1,742%	,966g	,968ml	-3,172%	,964g	,968ml	-3,392%	487g	,488ml	-2,442%	481g	,482ml	-3,572%	5,096g	5,106ml	2,202%	5,086g	5,096ml	1,922%	,966g	,971ml	-2,912%	,970g	,972ml	-2,812%	491g	,492ml	-1,602%	483g	,484ml	-3,212%
Max.		5,094g	5,104ml	2,082%	5,065g	5,075ml	1,502%	,963g	,965ml	-3,512%	,960g	,962ml	-3,812%	483g	,484ml	-3,212%	479g	,480ml	-4,012%	5,094g	5,104ml	2,082%	5,065g	5,075ml	1,502%	,963g	,965ml	-3,512%	,960g	,962ml	-3,812%	483g	,484ml	-3,212%	479g	,480ml	-4,012%
Min.		5,099g	5,105ml	2,082%	5,083g	5,093ml	1,862%	,966g	,968ml	-3,212%	,963g	,965ml	-3,212%	489g	,489ml	-5,012%	483g	,484ml	-3,212%	5,099g	5,105ml	2,082%	5,083g	5,093ml	1,862%	,966g	,968ml	-3,212%	,963g	,965ml	-3,212%	489g	,489ml	-5,012%	483g	,484ml	-3,212%
Erreur moyenne		5,094g	5,104ml	2,082%	5,086g	5,096ml	1,922%	,966g	,968ml	-3,212%	,963g	,965ml	-3,212%	489g	,489ml	-5,012%	483g	,484ml	-3,212%	5,094g	5,104ml	2,082%	5,086g	5,096ml	1,922%	,966g	,968ml	-3,212%	,963g	,965ml	-3,212%	489g	,489ml	-5,012%	483g	,484ml	-3,212%
Max.		5,094g	5,104ml	2,082%	5,086g	5,096ml	1,922%	,966g	,968ml	-3,212%	,963g	,965ml	-3,212%	489g	,489ml	-5,012%	483g	,484ml	-3,212%	5,094g	5,104ml	2,082%	5,086g	5,096ml	1,922%	,966g	,968ml	-3,212%	,963g	,965ml	-3,212%	489g	,489ml	-5,012%	483g	,484ml	-3,212%
Min.		5,094g	5,104ml	2,082%	5,086g	5,096ml	1,922%	,966g	,968ml	-3,212%	,963g	,965ml	-3,212%	489g	,489ml	-5,012%	483g	,484ml	-3,212%	5,094g	5,104ml	2,082%	5,086g	5,096ml	1,922%	,966g	,968ml	-3,212%	,963g	,965ml	-3,212%	489g	,489ml	-5,012%	483g	,484ml	-3,212%

		Seringue												Flacon																							
		KCl 102				glucostate de calcium 102				Plocctas				G50				Primes 102																			
Matière première	Densité	1,060				1,047				1,126				1,184				1,030																			
		10ml				10ml				20ml				50ml				50ml																			
Erreur moyenne		5,22g	,492ml	-1,522%	5,06g	,483ml	-3,382%	1,087g	,965ml	-3,452%	1,145g	,967ml	-3,312%	5,931g	5,009ml	0,192%	5,193g	5,063	0,832%	5,22g	,494ml	-1,142%	5,11g	,488ml	-2,392%	1,094g	,972ml	-2,842%	1,184g	1,008ml	0,242%	5,193g	5,063	1,342%			
Max.		5,20g	,491ml	-1,902%	5,03g	,480ml	-3,322%	1,082g	,961ml	-3,912%	1,142g	,965ml	-3,552%	5,929g	5,008ml	0,152%	5,167g	5,017ml	0,332%	5,20g	,491ml	-1,902%	5,03g	,480ml	-3,322%	1,082g	,961ml	-3,912%	1,142g	,965ml	-3,552%	5,929g	5,008ml	0,152%	5,167g	5,017ml	0,332%
Min.		5,22g	,492ml	-1,522%	5,06g	,483ml	-3,382%	1,087g	,965ml	-3,452%	1,145g	,967ml	-3,312%	5,931g	5,009ml	0,192%	5,193g	5,063	0,832%	5,22g	,492ml	-1,522%	5,06g	,483ml	-3,382%	1,087g	,965ml	-3,452%	1,145g	,967ml	-3,312%	5,931g	5,009ml	0,192%	5,193g	5,063	0,832%
Erreur moyenne		5,95g	,502ml	0,472%	5,81g	,490ml	-1,932%	1,157g	,977ml	-2,262%	1,145g	,967ml	-3,312%	5,931g	5,009ml	0,192%	5,994g	5,063	1,252%	5,95g	,502ml	0,472%	5,81g	,490ml	-1,932%	1,157g	,977ml	-2,262%	1,145g	,967ml	-3,312%	5,931g	5,009ml	0,192%	5,994g	5,063	1,252%
Max.		5,801g	,508ml	1,522%	5,84g	,493ml	-1,952%	1,159g	,979ml	-2,112%	1,149g	,970ml	-3,042%	5,934g	5,012ml	0,242%	5,995g	5,063	1,272%	5,801g	,508ml	1,522%	5,84g	,493ml	-1,952%	1,159g	,979ml	-2,112%	1,149g	,970ml	-3,042%	5,934g	5,012ml	0,242%	5,995g	5,063	1,272%
Min.		5,78g	,488ml	-2,362%	5,77g	,487ml	-2,532%	1,155g	,976ml	-2,452%	1,142g	,965ml	-3,552%	5,929g	5,008ml	0,152%	5,993g	5,062	1,232%	5,78g	,488ml	-2,362%	5,77g	,487ml	-2,532%	1,155g	,976ml	-2,452%	1,142g	,965ml	-3,552%	5,929g	5,008ml	0,152%	5,993g	5,062	1,232%
Erreur moyenne		5,800g	,507ml	1,352%	5,81g	,491ml	-1,862%	1,156g	,976ml	-2,362%	1,149g	,970ml	-3,042%	5,930g	5,008ml	0,172%	5,995g	5,063	1,272%	5,800g	,507ml	1,352%	5,81g	,491ml	-1,862%	1,156g	,976ml	-2,362%	1,149g	,970ml	-3,042%	5,930g	5,008ml	0,172%	5,995g	5,063	1,272%
Max.		5,99g	,506ml	1,192%	5,82g	,492ml	-1,832%	1,159g	,979ml	-2,112%	1,149g	,966ml	-3,392%	5,929g	5,008ml	0,152%	5,994g	5,063	1,252%	5,99g	,506ml	1,192%	5,82g	,492ml	-1,832%	1,159g	,979ml	-2,112%	1,149g	,966ml	-3,392%	5,929g	5,008ml	0,152%	5,994g	5,063	1,252%
Min.		5,86g	,503ml	0,882%	5,79g	,489ml	-2,202%	1,158g	,978ml	-2,202%	1,144g	,968ml	-3,392%	5,930g	5,008ml	0,172%	5,995g	5,063	1,272%	5,86g	,503ml	0,882%	5,79g	,489ml	-2,202%	1,158g	,978ml	-2,202%	1,144g	,968ml	-3,392%	5,930g	5,008ml	0,172%	5,995g	5,063	1,272%
Erreur moyenne		5,52g	,492ml	-1,522%	5,06g	,483ml	-3,342%	1,086g	,964ml	-3,552%	1,142g	,965ml	-3,552%	5,931g	5,009ml	0,192%	5,219g	5,063	1,342%	5,52g	,492ml	-1,522%	5,06g	,483ml	-3,342%	1,086g	,964ml	-3,552%	1,142g	,965ml	-3,552%	5,931g	5,009ml	0,192%	5,219g	5,063	1,342%
Max.		5,52g	,492ml	-1,522%	5,06g	,483ml	-3,342%	1,086g	,964ml	-3,552%	1,142g	,965ml	-3,552%	5,931g	5,009ml	0,192%	5,219g	5,063	1,342%	5,52g	,492ml	-1,522%	5,06g	,483ml	-3,342%	1,086g	,964ml	-3,552%	1,142g	,965ml	-3,552%	5,931g	5,009ml	0,192%	5,219g	5,063	1,342%
Min.		5,52g	,492ml	-1,522%	5,06g	,483ml	-3,342%	1,086g	,964ml	-3,552%	1,142g	,965ml	-3,552%	5,931g	5,009ml	0,192%	5,219g	5,063	1,342%	5,52g	,492ml	-1,522%	5,06g	,483ml	-3,342%	1,086g	,964ml	-3,552%	1,142g	,965ml	-3,552%	5,931g	5,009ml	0,192%	5,219g	5,063	1,342%
Erreur moyenne		5,02g	,503ml	0,682%	4,89g	,490ml	-1,962%	1,013g	1,016ml	1,462%	1,007g	1,009ml	0,942%	5,036g	5,046ml	0,932%	5,076g	5,086	1,722%	5,02g	,503ml	0,682%	4,89g	,490ml	-1,962%	1,013g	1,016ml	1,462%	1,007g	1,009ml	0,942%	5,036g	5,046ml	0,932%	5,076g	5,086	1,722%
Max.		5,09g	,510ml	2,002%	4,93g	,494ml	-1,202%	1,017g	1,019ml	1,902%	1,014g	1,016ml	1,602%	5,038g	5,048ml	0,962%	5,096g	5,106	2,122%	5,09g	,510ml	2,002%	4,93g	,494ml	-1,202%	1,017g	1,019ml	1,902%	1,014g	1,016ml	1,602%	5,038g	5,048ml	0,962%	5,096g	5,106	2,122%
Min.		4,98g	,499ml	-0,202%	4,86g	,487ml	-2,612%	1,008g	1,010ml	1,002%	1,002g	1,004ml	0,402%	5,034g	5,044ml																						

Annexe 7 - Formule de la poche utilisée pour la répétabilité et le TRA

Composition du MNP utilisé pour les tests de qualification	
Soluté	Volume (mL)
Primene 10 %	97,6
Eau PPI	146,9
Glucose 50 %	138,7
NaCl 10 %	3,4
KCl 10 %	4,0
MgSO ₄ 15 %	1,3
Gluconate de Calcium 10 %	13,9
Phocytan	4,3
Total	410,1

Annexe 8 - Programme de formation à l'automate de nutrition parentérale

<p align="center">FORMATION AUTOMATE NUTRITION PARENTERALE</p> <p>La formation comprend deux volets :</p> <ul style="list-style-type: none"> ➢ Formation théorique ➢ Formation pratique : <ul style="list-style-type: none"> • Manipulateur (M) • Aide Manipulateur (AM) <p>Les documents de formation sont rassemblés dans le MAC.</p> <p align="center"><i>Formation théorique</i></p> <p>Elle doit être réalisée par un pharmacien.</p> <p>La formation doit être planifiée à l'avance afin de s'assurer de la disponibilité du pharmacien formateur. Elle doit être réalisée avant la formation au poste d'AM.</p> <p>Le contenu : Présentation de l'automate et de ses consommables / Explications des procédures concernant les deux postes / Observation d'une production réalisée par un formateur associé à AM déjà formé.</p> <p>Le temps de formation est estimé à une demi-journée, le lundi de préférence.</p> <p align="center"><i>Formation pratique</i></p> <p>Elle doit être réalisée par un préparateur validé comme formateur</p> <p>La formation doit être planifiée à l'avance afin de pouvoir s'assurer de la disponibilité du stagiaire et du formateur, ainsi que du pharmacien pour la validation.</p> <p>Temps personnel nécessaire : Au total une formation en salle blanche :</p> <ul style="list-style-type: none"> • 3 demi-journées préparateurs pour la formation AM • 5 demi-journées préparateurs pour la formation M <p>Validation Une validation est réalisée à la fin de chaque semaine par un pharmacien et un préparateur formateur.</p>	<p>Cette formation est scindée en 2 parties : la formation débute par le poste d'AM suivie du poste de M.</p> <p>Poste d'AM :</p> <p>Durée : 2 jours de formation + 1 jour validation</p> <p>Organisation : Elle suit la formation théorique. Le mardi et mercredi consiste en une formation pratique. Suivi de la validation réalisée le jeudi.</p> <p>Personnel à prévoir : Lors des 2 jours de formation, le stagiaire et le formateur devront être libérés. Le lundi et le jeudi le pharmacien et le préparateur formateur devront être présents pour la ½ journée d'observation et la validation du stagiaire. Le nombre de jours préparateurs nécessaires pour réaliser ce module est de 4 ½ journées stagiaires, 4 ½ journées formateur.</p> <p>Contenu : Appliquer les gestes et les bonnes pratiques pour les activités suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Préparation de la salle blanche (hotte et champ) • Reconditionnement des ampoules d'électrolytes en seringues de 50 mL (partie AM) • Manipulation de l'écran de l'automate (partie AM) • Doubles contrôles : purge centrale et solutés (identification, volume, date de péremption, numéro de lot et volume final) <p>Poste de M :</p> <p>Durée : 4 jours de formation + 1 jour validation</p> <p>Organisation : Ce module est à débiter le lundi et poursuivi le mardi, mercredi et jeudi. La validation devra être réalisée le vendredi.</p> <p>Personnel à prévoir : Lors des 4 jours de formation, le stagiaire et le formateur devront être libérés. Le vendredi, le pharmacien et le préparateur formateur devront valider le stagiaire. Le nombre de jours préparateurs nécessaires pour réaliser ce module est de 5 ½ journées stagiaires, 5 ½ journées formateur.</p> <p>Contenu : Appliquer les gestes et les bonnes pratiques pour les activités suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Préparation des solutés et électrolytes • Reconditionnement des ampoules d'électrolytes en seringues de 50 mL (partie M) • Installation et manipulation de l'automate (partie M) • Doubles contrôles : purge centrale et solutés (identification, volume, date de péremption, numéro de lot et volume final)

DOZIAS, Gautier. - Automatisation de la préparation des nutriments parentéraux pédiatriques au CHRU de Brest : Analyse des risques a priori, définition des mesures barrières et mise en œuvre du plan d'actions

101 feuilles, 22 illustrations, 35 tableaux, - Thèse : Pharmacie ; Rennes 1 ; 2019 ; N°

Résumé français

La production des poches de nutrition parentérale est une activité à haut risque, sous responsabilité pharmaceutique. L'évolution du processus de fabrication de ces poches au CHRU de Brest est le préambule de ce travail. Avant d'automatiser la production des poches de NP pour le début de l'année 2020, il a été décidé de réaliser une analyse de risque *a priori* du processus de fabrication. Pour ce faire un groupe de travail pluridisciplinaire a été créé et la méthode AMDEC a été appliquée. Les résultats de cette analyse ont permis une cartographie et une hiérarchisation des modes de défaillance du processus. Après discussion des résultats, il a été proposé un plan d'actions pour sécuriser chaque étape de ce processus. Ce plan d'action commence par la qualification de l'automate, se poursuit par une mise à jour du manuel d'assurance qualité et se termine par la rédaction d'un plan de formation du personnel.

Résumé anglais

Automation of the preparation of paediatric parenteral nutrition solutions at the Centre Hospitalier Universitaire located in Brest : systematic risk analysis, definition of barrier measures and implementation of the action plan

The compounding of paediatric parenteral nutrition (PN) solutions is a high-risk activity, which is under the pharmacist's responsibility. The change in the manufacturing process of the CHRU of Brest led to this work. Before the implementation of an automated PN compounder, it has been decided to implement a systematic prospective risk analysis. A failure modes, effects, and criticality analysis (FMECA) was performed by a multidisciplinary team. The results of this analysis allowed us to classify the failure modes and grade them. After discussing the results within the team, an action plan was proposed in order to reduce the risks and improve the safety of this activity. This action plan involves a qualification phase of the automated PN compounder, an update of the quality management manual and preparation of the training plan.

Rubrique de classement : PHARMACOTECHNIE

Mots-clés : Nutrition parentérale, automatisation, néonatalogie, analyse des risques et maîtrise des points critiques

Mots-clés anglais MeSH : Parenteral nutrition, automation, neonatology, hazard analysis and critical control points

JURY : President : Mr Gilles DOLLO (MCU-PH)
 Assesseurs : Mme Julie THIEC (Assistant Spécialiste, directeur de thèse)
 Mr Frédéric LAGARCE (PU-PH)
 Mme Virginie COGULET (PH)
 Mr Pierre-Nicolas BOIVIN (Assistant Spécialiste)