



HAL
open science

Évaluation des nouvelles règles des bonnes pratiques de préparation après une contamination microbiologique des mélanges de nutrition parentérale individualisés

Marie Breton

► **To cite this version:**

Marie Breton. Évaluation des nouvelles règles des bonnes pratiques de préparation après une contamination microbiologique des mélanges de nutrition parentérale individualisés. Sciences pharmaceutiques. 2024. dumas-04560359

HAL Id: dumas-04560359

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04560359>

Submitted on 26 Apr 2024

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.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - NoDerivatives 4.0 International License

**THÈSE D'EXERCICE
DU DIPLÔME D'ÉTUDES SPÉCIALISÉES
DE PHARMACIE HOSPITALIÈRE
PHASE D'APPROFONDISSEMENT**

Soutenue le vendredi 19 avril 2024

Par M^{elle} Marie BRETON

Née le 11 juillet 1995 à Le Mans (72)

Conformément aux dispositions du décret n°2019-2020 du 04 octobre 2019

---oOo---

TITRE :

**ÉVALUATION DES NOUVELLES RÈGLES DES BONNES
PRATIQUES DE PRÉPARATION APRÈS UNE CONTAMINATION
MICROBIOLOGIQUE DES MÉLANGES DE NUTRITION
PARENTÉRALE INDIVIDUALISÉS**

---oOo---

JURY :

Président : Monsieur le Professeur Benjamin GUILLET

Membres : Madame le Docteur Sandra RUITORT (directrice de thèse)

Madame le Docteur Anita COHEN

Madame le Docteur Véronique ROUX

27 Boulevard Jean Moulin – 13385 MARSEILLE Cedex 05
Tel. : 04 91 83 55 00 – Fax : 04 91 80 26 12

ADMINISTRATION :

<i>Doyen :</i>	M. Jean-Paul BORG
<i>Vice-Doyens :</i>	Mme Florence SABATIER-MALATERRE, M. François DEVRED, M. Pascal RATHELOT, Mme Alexandrine BERTAUD
<i>Chargés de Mission :</i>	Mme Pascale BARBIER, Mme Alexandrine BERTAUD, M. David BERGELFRANC, Mme Manon CARRE, Mme Caroline DUCROS, M. Philippe GARRIGUE, M. Guillaume HACHE, M. Thierry TERME
<i>Conseiller du Doyen :</i>	M. Patrice VANELLE, Mme Françoise DIGNAT-GEORGE
<i>Doyens honoraires :</i>	M. Patrice VANELLE, M. Pierre TIMON-DAVID,
<i>Professeurs émérites :</i>	M. José SAMPOL, M. Athanassios ILIADIS, M. Philippe CHARPIOT, M. Riad ELIAS
<i>Professeurs honoraires :</i>	M. Guy BALANSARD, M. Yves BARRA, Mme Claudette BRIAND, M. Jacques CATALIN, Mme Andrée CREMIEUX, M. Gérard DUMENIL, M. Alain DURAND, Mme Danielle GARÇON, M. Maurice JALFRE, M. Joseph JOACHIM, M. Maurice LANZA, M. Patrick REGLI, M. Jean-Claude SARI
<i>Chef des Services Administratifs :</i>	Mme Sylvie BUREAU
<i>Chef de Cabinet :</i>	Mme Manon BONIFAY
<i>Responsable de la Scolarité :</i>	Mme Flora GLATIGNY

DEPARTEMENT BIO-INGENIERIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Philippe PICCERELLE

PROFESSEURS

BIOPHYSIQUE	M. Vincent PEYROT M. Hervé KOVACIC M. François DEVRED
GENIE GENETIQUE ET BIOINGENIERIE	M. Christophe DUBOIS
PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE, BIOPHARMACIE ET COSMETOLOGIE	M. Philippe PICCERELLE

MAITRES DE CONFERENCES

BIOPHYSIQUE

Mme Odile RIMET-GASPARINI
Mme Pascale BARBIER
Mme Manon CARRE
M. Gilles BREUZARD
Mme Alessandra PAGANO

GENIE GENETIQUE ET BIOTECHNOLOGIE

M. Eric SEREE-PACHA
Mme Véronique REY-BOURGAREL

PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE,
BIOPHARMACIE ET COSMETOLOGIE

M. Pierre REBOUILLON
M. Emmanuel CAUTURE
Mme Véronique ANDRIEU
Mme Marie-Pierre SAVELLI

BIO-INGENIERIE PHARMACEUTIQUE ET BIOTHERAPIES
PHARMACO ECONOMIE, E-SANTE

M. Jérémy MAGALON
Mme Carole SIANI
Mme Muriel MASI

ENSEIGNANT CDI

ANGLAIS

Mme Angélique GOODWIN

A.H.U.

PHARMACOTECHNIE

Mme Mélanie VELIER

DEPARTEMENT BIOLOGIE PHARMACEUTIQUE
Responsable : Professeur Françoise DIGNAT-GEORGE

PROFESSEURS

BIOLOGIE CELLULAIRE

M. Jean-Paul BORG

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE

Mme Françoise DIGNAT-GEORGE
Mme Laurence CAMOIN-JAU
Mme Florence SABATIER-MALATERRE
Mme Nathalie BARDIN
Mme Aurélie LEROYER
M. Romaric LACROIX

MICROBIOLOGIE

M. Jean-Marc ROLAIN
M. Philippe COLSON

PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET
ZOOLOGIE

Mme Nadine AZAS-KREDER

MAITRES DE CONFERENCES

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE	M. Edouard LAMY Mme Alexandrine BERTAUD Mme Claire CERINI Mme Edwige TELLIER M. Stéphane POITEVIN Mme Sandra GHAYAD
HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	Mme Sylvie COINTE
MICROBIOLOGIE	Mme Anne DAVIN-REGLI Mme Véronique ROUX M. Fadi BITTAR Mme Isabelle PAGNIER Mme Sophie EDOUARD M. Seydina Mouhamadou DIENE
PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET ZOOLOGIE	Mme Carole DI GIORGIO M. Aurélien DUMETRE Mme Magali CASANOVA Mme Anita COHEN
BIOLOGIE CELLULAIRE BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLECULAIRE	Mme Anne-Catherine LOUHMEAU Mme Alexandra WALTON

A.H.U.

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	Mme Amandine BONIFAY
----------------------------	----------------------

MAITRES DE CONFERENCE ASSOCIES A TEMPS PARTIEL (M.A.S.T.)

PRATIQUE OFFICINALE	M. Jérôme JOUVE Mme Emmanuelle TONNEAU-PFLUG
---------------------	---

DEPARTEMENT CHIMIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Patrice VANELLE

PROFESSEURS

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Catherine BADENS
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. David BERGE-LEFRANC
CHIMIE THERAPEUTIQUE - CHIMIE MINERALE ET STRUCTURALE	M. Pascal RATHELOT M. Maxime CROZET
CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE	M. Patrice VANELLE M. Thierry TERME
PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE	Mme Sok Siya BUN

MAITRES DE CONFERENCES

BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE, BIOLOGIE CELLULAIRE	Mme Anne FAVEL M. Quentin ALBERT
CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Catherine DEFOORT M. Alain NICOLAY Mme Estelle WOLFF Mme Elise LOMBARD Mme Camille DESGROUAS M. Charles DESMARCHELIER M. Mathieu CERINO
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. Duje BURIC M. Pascal PRINDERRE
CHIMIE THERAPEUTIQUE - CHIMIE MINERALE ET STRUCTURALE	Mme Sandrine ALIBERT Mme Caroline DUCROS M. Marc MONTANA Mme Manon ROCHE Mme Fanny MATHIAS
CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE HYDROLOGIE	M. Armand GELLIS M. Christophe CURTI Mme Julie BROGGI M. Nicolas PRIMAS M. Cédric SPITZ M. Sébastien REDON
PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE	Mme Valérie MAHIOU-LEDDER Mme Béatrice BAGHDIKIAN M. Elnur GARAYEV

MAITRES DE CONFERENCE ASSOCIES A TEMPS PARTIEL (M.A.S.T.)

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	Mme Haïfa LAYACHI RAHABI M. Cyril PUJOL
DROIT ET ETHIQUE	Mme Laurie PAHUS
GESTION PHARMACEUTIQUE, PHARMACOECONOMIE ET ETHIQUE PHARMACEUTIQUE OFFICINALE, DROIT ET COMMUNICATION PHARMACEUTIQUES A L'OFFICINE ET GESTION DE LA PHARMAFAC	Mme Félicia FERRERA
DISPOSITIFS MEDICAUX	Mme Valerie MINETTI-GUIDONI

DEPARTEMENT MEDICAMENT ET SECURITE SANITAIRE

Responsable : Professeur Benjamin GUILLET

PROFESSEURS

PHARMACIE CLINIQUE	M. Stéphane HONORÉ
PHARMACODYNAMIE	M. Benjamin GUILLET
TOXICOLOGIE ET PHARMACOCINETIQUE	M. Bruno LACARELLE M. Joseph CICCOLINI
TOXICOLOGIE GENERALE	Mme Caroline SOLAS-CHESNEAU

MAITRES DE CONFERENCES

PHARMACIE CLINIQUE	M. Florian CORREARD Mme Marie-Anne ESTEVE
PHARMACODYNAMIE	M. Guillaume HACHE Mme Ahlem BOUHLEL M. Philippe GARRIGUE
PHYSIOLOGIE	Mme Sylviane LORTET
PHYSIOLOGIE / PHARMACOLOGIE	Mme Anaïs MOYON
TOXICOLOGIE ET PHARMACOCINETIQUE	Mme Raphaëlle FANCIULLINO Mme Florence GATTACECCA Mme Anne RODALLEC M. Nicolas FABRESSE
TOXICOLOGIE GENERALE	M. Pierre-Henri VILLARD

A.H.U.

PHYSIOLOGIE / PHARMACOLOGIE	M. Vincent NAIL
PHARMACIE CLINIQUE	Mme Maeva MONTALEYTANG Mme Charlotte BERARD

CHARGES D'ENSEIGNEMENT A LA FACULTE

Mme Valérie AMIRAT-COMBRALIER, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Pierre BERTAULT-PERES, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Martine BUES-CHARBIT, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Annie CILIA, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Yann COTTE, Pharmacien Assistant

M. Nicolas COSTE, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Mélanie FALZON, Pharmacie-Adjoint

Mme Nicole FRANCOIS, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Sophie GENSOLLEN, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Sylvain GONNET, Pharmacien titulaire

Mme Céline HIRSCH, Pharmacien Conseil de l'Assurance Maladie

Mme Christelle LABRANDE, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Florence LEANDRO-DIJON, Pharmacien adjoint

Mme Nathalie MARTIN, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Sophie MERLIN, Pharmacien Assistant

Mme Vanessa METZ, Pharmacien hospitalier

Mme Alice PERINEAU, Pharmacien Assistant

Mme Florence PEYRON, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Stéphane PICHON, Pharmacien titulaire

M. Bertrand POURROY, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Clémence TABELLE, Pharmacien-Praticien attaché

M. Badr Eddine TEHHANI, Pharmacien – Praticien hospitalier

M. Joël VELLOZZI, Expert-Comptable

Mise à jour le 23 février 2023

REMERCIEMENTS

Aux membres du jury,

Monsieur le Professeur Benjamin Guillet,

Je vous remercie de me faire l'honneur de présider ce jury de thèse et d'apporter votre regard avisé et bienveillant sur mon travail. Merci également pour le partage de vos connaissances et nos échanges durant mon année enrichissante au sein de votre service de radiopharmacie. Soyez assuré de ma sincère reconnaissance et de mon profond respect.

Madame le Docteur Sandra Ruitort,

Je tiens à te remercier sincèrement d'avoir accepté de diriger ma thèse et de m'avoir accompagnée dans la réalisation de ce projet, malgré l'éloignement géographique. Je te remercie également pour ta disponibilité et tes précieux conseils dans l'élaboration de ce travail. Et enfin, merci de m'avoir accueillie superbement lors de mon semestre niçois, j'ai énormément appris à tes côtés et j'en garde un merveilleux souvenir. Je t'exprime tout mon respect et ma reconnaissance.

Madame le Docteur Anita Cohen,

Je vous suis reconnaissante d'avoir accepté sans hésitation de juger ce travail et de vous être rendue disponible. J'espère vous avoir convaincue par sa pertinence et sa qualité. Veuillez trouver l'expression de ma respectueuse considération.

Madame le Docteur Véronique Roux,

Je vous remercie d'avoir accepté de prendre part à mon jury de thèse et d'apporter votre expertise sur ce travail. Veuillez trouver ici l'expression de ma sincère gratitude.

Aux personnes ayant contribué à ce travail,

Aux pharmaciens des unités de production des mélanges de nutrition parentérale individualisés m'ayant consacré de leur temps, je souhaite exprimer ma sincère gratitude pour leur précieuse collaboration à ce travail.

Nadia, merci pour ta relecture avisée de mon questionnaire d'évaluation, ainsi que tes remarques et conseils judicieux sur mon travail. Je te suis reconnaissante pour la pédagogie dont tu as fait preuve vis-à-vis de moi et avec laquelle tu m'as transmis tes connaissances lors de mon semestre au sein de l'unité de pharmacotechnie du CHU de Nice. Au-delà du contexte professionnel, je tiens à te témoigner ma profonde gratitude pour cette rencontre.

A ma famille,

Aux SPAMMS,

Papa et maman, je vous suis infiniment reconnaissante de m’ avoir permis de suivre cette voie avec sérénité. Durant cette décennie, je savais pertinemment que je pouvais me concentrer pleinement sur ma vie étudiante, ainsi que sur ces longues années de travail et de sacrifices, avec votre soutien indéfectible à mes côtés. Merci pour les valeurs que vous m’ avez transmises, qui ont indéniablement contribué à façonner la personne que je suis aujourd’ hui et notamment le petit soldat qui sommeille en moi et qui m’ a aidé à garder le cap tout au long de ces années. Évidemment, je vous remercie également de nous avoir permis de grandir à l’ autre bout du monde, je suis pleinement consciente de la richesse que vous nous avez apporté aux AMS, et même si vous avez créé des petits monstres globe-trotteurs, j’ espère que nos retrouvailles seront toujours aussi intenses et joyeuses, où qu’ elles se produisent. Enfin, merci de m’ avoir toujours encouragée à repousser mes limites, pour votre soutien, votre compréhension et votre amour, il est évident que je n’ en serais pas là où j’ en suis sans vous. J’ espère vous rendre fiers.

Alain, Sophie, il est indéniable que j’ ai une chance immense de vous avoir comme frère et sœur. Je suis heureuse de constater que les années qui passent rendent notre différence d’ âge insignifiante et ne font que renforcer notre lien. J’ espère que le fait d’ avoir une sœur pharmacienne vous a au moins permis de distinguer l’ ibuprofène du paracétamol et vous aura servi à déchiffrer vos bilans biologiques. Merci pour votre soutien et vos attentions, je vous souhaite tellement de bonheur et de réussite de votre côté. Je suis extrêmement fière de vous.

Marie, je suis heureuse de te voir intégrer la famille et devenir la deuxième sœur que je n’ ai pas eue. Bienvenue dans le club très original des “Marie Breton” de France, tu verras, c’ est chouette d’ appartenir à une grosse communauté d’ homonymes.

A mes grands-parents,

Je mesure la chance que j’ ai d’ avoir quatre jeunes grands-parents exceptionnels, qui m’ ont comblé d’ amour et qui ont contribué à façonner le cadre familial dans lequel j’ ai grandi. Je vous remercie infiniment d’ avoir toujours exprimé votre fierté pour mon parcours, d’ avoir su m’ arracher à ces révisions dominicales trop nombreuses pour privilégier des moments conviviaux autour d’ un verre de rosé et d’ un magret de canard, de m’ avoir initié à la conduite lorsque tout le monde se demandait quand j’ obtiendrai mon permis, et pour tous ces appels téléphoniques passés. Merci pour votre bienveillance constante depuis toujours.

A toute ma famille,

Évoluer dans une sphère aimante et bienveillante est un atout exceptionnel dont j’ ai bénéficié, grâce à vous. Je vous remercie de m’ entourer en cette journée symbolique pour moi.

A mes amis qui m'ont toujours motivée et encouragée,

A mes brésiliennes,

Elena, Louise et Sophie, quelle chance de vous avoir rencontrées à des milliers de kilomètres d'ici ! Je chéris chaque instant passé à vos côtés mais également toutes ces années vécues à l'autre bout du monde, dans une réalité un peu déconnectée que peu de gens pourront comprendre. Vous comptez énormément pour moi, merci d'être toujours unies malgré nos parcours bien différents et nos vies éparpillées en France et ailleurs. Je tiens quand même à rendre hommage à ma mère qui n'aura pas survécu jusqu'à ma soutenance de thèse.

A mes Milli,

Gab, Inès, Laeti et Lulu, celles avec qui le long fleuve, loin d'être tranquille, a commencé. Vous m'êtes tellement précieuses. Je souhaite que nos retrouvailles soient toujours beaucoup trop bruyantes, la vie serait quand même bien moins drôle sans vous. Je suis tellement reconnaissante que vous ayez croisé ma route sur ces bancs minables de Maraîchers, en binôme de TP, pendant ces sinistres soirées de tutorat pour la préparation au concours de l'internat mais surtout durant toutes les meilleures phases de ma vie étudiante. Vous m'avez vraiment accompagnée de la plus belle des manières dans ces études de pharmacie, merci d'être toujours là 11 ans plus tard et de continuer à m'apporter votre soutien énorme et votre amitié.

A mon noyau toulonnais,

Anaïs, Léonie, Margaux et Mélissa, l'idée de débarquer dans une région inconnue, à des centaines de kilomètres de nos foyers respectifs, pour débiter une vie d'interne en pleine période de pandémie, aurait pu nous plonger dans une légitime énorme appréhension. Sauf que j'ai eu la chance de croiser votre route, et vous connaissez la suite. En espérant que cette bonne partie de régalade soit pour toute la vie, en fait.

A ma team radiophar',

Alexandre, qui aurait pu imaginer que nos routes se croiseraient et s'harmoniseraient si bien durant ces 6 mois, certainement pas nous ! Merci de m'avoir supporté, je n'aurais pas pu rêver d'un meilleur compagnon de roulé au chocolat/ adversaire de boxe entre deux élutions de Ga68-PSMA.

Ma chère Aurélie, je reste fascinée par ton engagement, ta générosité débordante, et ta force. Je suis ravie d'avoir été ta co-interne et j'espère te retrouver très bientôt, dans 6 petits mois, là où tout a commencé. Promis, je vais travailler mon répertoire de variétés françaises d'ici là.

Louise et Yasmine, mes galériennes de Saclay. Le cahier magique n'a pas toujours suffi à surmonter les imprévus sur ce chemin, mais je suis ravie d'avoir été formée par votre chouette duo pour mes premiers pas de jeune radiopharmacienne.

A mes si belles rencontres d'internat,

Inès et Louise, vous faites partie de mes premières rencontres en tant qu'interne, je vous remercie pour ces moments heureux que j'ai eu la chance de partager à vos côtés.

Cyrielle, nos fêtes de la Madeleine me paraissent bien trop lointaines depuis ton expatriation de l'autre côté de la Méditerranée, merci pour ta présence et ton soutien malgré l'éloignement, tu comptes beaucoup pour moi.

La team l'Archet, à nos retrouvailles tous les 6 mois, merci d'avoir gardé une petite place pour une pharmacienne au sein de votre groupe de futurs médecins émérites.

Aux joyeux corses du village: Célie, Mathilde, Morgane, Sarah et Simon, je devrais presque également remercier François du Barrio à ce rythme-là. A nos randos sans eau, à nos soirées toujours sans eau, à nos innombrables coucher de soleil au bord de l'eau, ce fut un semestre vraiment mémorable.

Maurine, merci de m'avoir ouvert la voie sur de si jolies choses.

Aux petites dernières: Claire, Elise, Eloïse et Wided, mon statut de doyenne de ce groupe m'aura coûté cher dès le premier jour de ce semestre mais j'ai finalement adoré vous mater et débattre inlassablement du meilleur dessert au self. Je vous laisse prendre votre envol, vous n'avez rien absolument rien à apprendre de moi pour pétiller et vivre les choses à 1000%. Mention spéciale pour toi *Eloïse*, sans qui la rédaction de cette thèse aurait pu être bien plus complexe, si tu ne m'avais pas remplacée au pied levé dans "l'intermittence du spectacle".

A mes supers collègues,

Assistants, pharmaciens et préparateurs que j'ai rencontrés tout au long de mon parcours, je vous remercie pour votre accueil chaleureux, votre bienveillance et votre intégration dans chacun de vos services que j'ai sillonnés à travers toute la région PACA. Vous avez rendu le temps de travail bien plus agréable et enrichissant pour moi.

A toi le B, petit pharmacien de niveau 1,

Merci pour ton soutien constant et pour la façon que tu as de me valoriser et de croire en moi chaque jour, quelle chanceuse je suis! Tu es une réelle source d'inspiration, sache-le. Promis, je ne suis pas Madame Je-sais-tout, mais je suis convaincue que nous avons encore tout plein de jolis projets à réaliser ensemble et en partie grâce à ta spéciale grisellium-touch.

« L'Université n'entend donner aucune approbation, ni improbation aux opinions émises dans les thèses. Ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs. »

SOMMAIRE

LISTE DES ABRÉVIATIONS	22
LISTE DES FIGURES	24
LISTE DES ANNEXES	25
LISTE DES TABLEAUX	24
INTRODUCTION	27
PARTIE 1 – LA NUTRITION PARENTÉRALE EN GÉNÉRAL	29
1.1. Définition et objectifs	29
1.2. Indications	29
1.3. Les différents types de mélanges nutritifs	32
1.3.1. Spécialités pharmaceutiques disposant d’une AMM	32
1.3.2. Mélanges nutritifs standardisés	32
1.3.3. Mélanges nutritifs “à la carte”	33
1.4. Composition des mélanges nutritifs	36
1.4.1. L’apport glucidique	36
1.4.2. L’apport lipidique	36
1.4.3. Les acides aminés	37
1.4.4. Les électrolytes	38
1.4.5. Les micronutriments	38
1.4.6. L’apport hydrique	38
1.4.7. Les différents types de poches nutritives	39
1.5. Stabilité des mélanges de nutrition parentérale	40
1.5.1. Date limite d’utilisation	40
1.5.2. Risque d’instabilité physico-chimique	41
1.5.3. Adjonction de médicaments	42
1.6. Prescription, dispensation et modalités d’administration	42
1.6.1. Prescription des mélanges nutritifs	42
1.6.2. Circuit pharmaceutique	43
1.6.3. Modalités d’administration	44

1.7.	Les complications associées à la nutrition parentérale	44
1.7.1.	Complications mécaniques liées au cathéter	44
1.7.2.	Complications métaboliques	46
1.7.3.	Complications infectieuses	47

PARTIE 2- LES BONNES PRATIQUES DE PRÉPARATION DES MÉLANGES DE NUTRITION PARENTÉRALE INDIVIDUALISÉS DANS LES ÉTABLISSEMENTS DE SANTÉ..... 51

2.1.	Définition	51
2.2.	Contexte.....	51
2.3.	Contenu des BPP.....	52
2.3.1.	Management du système qualité pharmaceutique.....	53
2.3.2.	Locaux, équipements et matériaux.....	53
2.3.2.1.	Zone à atmosphère contrôlée.....	54
2.3.2.2.	Les équipements.....	57
2.3.2.3.	Le matériel	60
2.3.2.4.	Qualification et maintenance	60
2.3.3.	Personnel	61
2.3.3.1.	L’habillage	62
2.3.3.2.	La formation.....	63
2.3.4.	Documentation.....	65
2.3.5.	Opérations conduisant à la réalisation d’une préparation.....	65
2.3.6.	Contrôles de la qualité pharmaceutique	66
2.3.7.	Activités de sous-traitance	67
2.3.8.	Réclamations et rappels de préparations	67
2.3.9.	Auto-inspection.....	67
2.4.	Les BPP appliquées à la maîtrise de la biocontamination des ZAC	68

PARTIE 3 – MAITRISE DE LA BIOCONTAMINATION DE LA ZONE À ATMOSPHÈRE CONTRÔLÉE ET DES MÉLANGES NUTRITIFS STÉRILES 69

3.1.	Biocontamination	69
3.1.1.	Sources de contamination microbiologique en ZAC.....	69
3.1.2.	Identification des microorganismes	71
3.1.3.	Impact de l’environnement	73
3.1.4.	Méthodes d’essai de stérilité de la préparation	73

3.1.4.1.	Filtration sur membrane	74
3.1.4.2.	Ensemencement direct en milieu de culture	75
3.1.4.3.	Techniques automatisées de détection (ex: BacT/Alert®).....	75
3.2.	Surveillance microbiologique d'une ZAC.....	75
3.2.1.	Notion d'analyse de risque selon les BPP.....	75
3.2.2.	Plan d'échantillonnage.....	76
3.2.3.	Méthodes de prélèvements microbiologiques	77
3.3.	Moyens de maîtrise de la biocontamination.....	80
3.3.1.	Bionettoyage	81
3.3.1.1.	Fréquence	81
3.3.1.2.	Choix de l'agent nettoyant	82
3.3.1.3.	Résistances des microorganismes.....	85
3.3.2.	Hygiène des mains.....	85
3.4.	Retour d'expérience sur plusieurs contaminations microbiologiques de mélanges de nutrition parentérale individualisés au CHU de Nice	87
3.4.1.	Préparation des mélanges nutritifs individualisés au CHUN	87
3.4.1.1.	Locaux et équipements.....	88
3.4.1.2.	Opérations de nettoyage et de désinfection	88
3.4.1.3.	Personnel opérateur.....	89
3.4.1.4.	Prélèvements microbiologiques.....	90
3.4.1.5.	Essais de stérilité des mélanges nutritifs	90
3.4.2.	Biocontamination de mélanges nutritifs « à la carte » en 2021	91
3.4.2.1.	Alertes microbiologiques.....	91
3.4.2.2.	Audit observationnel	92
3.4.2.3.	Mesures correctives et préventives.....	94
3.4.2.4.	Limites	95
 PARTIE 4- ÉVALUATION DES NOUVELLES RÈGLES DES BONNES PRATIQUES DE PRÉPARATION DES MÉLANGES DE NUTRITION PARENTÉRALE INDIVIDUALISÉS... 97		
4.1.	Justification de l'évaluation	97
4.2.	Matériels et méthodes	97
4.2.1.	Travail préliminaire	97
4.2.2.	Élaboration du questionnaire d'évaluation.....	98
4.2.3.	Soumission du questionnaire	99

4.3. Résultats	99
4.3.1. Informations générales.....	99
4.3.2. Locaux et équipements	100
4.3.2.1. Équipements dédiés.....	100
4.3.2.2. ZAC.....	100
4.3.3. Personnel	102
4.3.3.1. Habillage	102
4.3.3.2. Hygiène des mains	103
4.3.3.3. Formation	106
4.3.4. Gestion, nettoyage et désinfection du matériel et des locaux.....	108
4.3.4.1. Nettoyage et désinfection du matériel et des matières premières	108
4.3.4.2. Nettoyage et désinfection de la ZAC.....	111
4.3.4.3. Gestion de l’approvisionnement et du stockage	113
4.3.5. Contrôle qualité	114
4.3.5.1. Contrôle du produit fini.....	116
4.3.5.2. Contrôle des équipements et des locaux.....	117
4.3.5.3. Contrôles microbiologiques.....	119
4.3.5.4. Auto-inspection	120
4.3.6. Évènements indésirables	121
4.3.7. Référentiels réglementaires.....	122
4.3.8. Présentation des non-conformités et conformités partielles	122
 DISCUSSION	 125
 CONCLUSION	 135
 BIBLIOGRAPHIE	 137
 ANNEXE	 141

LISTE DES ABRÉVIATIONS

AMM : Autorisation de mise sur le marché
ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
ARS : Agence Régionale de Santé
ASPEN : American Society for Parenteral and Enteral Nutrition
BPF : Bonnes pratiques de fabrication
BPP : Bonnes pratiques de préparation
CH : Centre hospitalier
CHU : Centre hospitalier universitaire
CHUN : Centre hospitalier universitaire de Nice
CMR (substance) : Cancérogène, mutagène, reprotoxique
CSP : Code de la Santé Publique
CTA : Centrale de traitement d'air
DLU : Date limite d'utilisation
DVA : Décontamination par voie aérienne
EL : Émulsions lipidiques
EN : Norme européenne
EOHH : Équipe opérationnelle d'hygiène hospitalière
EPC : Équipement de protection collective
EPI : Équipement de protection individuelle
ESPEN : European Society for Clinical Nutrition and Metabolism
ESPGHAN : European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition
FHA : Friction hydroalcoolique
FIR : Fonds d'intervention régional
HAD : Hospitalisation à domicile
HAS : Haute Autorité de Santé
HEPA : High Efficiency Particulate Air
IGAS : Inspection générale des affaires sociales
ISO (norme) : International Organization for Standardization
MNP : Mélange de nutrition parentérale
MPUP : Matières premières à usage pharmaceutique
NF : Norme française
NE : Nutrition entérale
NP : Nutrition parentérale
NPAD : Nutrition parentérale à domicile

PIC/S : Pharmaceutical Inspection Co-opération Scheme
PH : Préparation hospitalière
PHA : Produit hydroalcoolique
PICC : Cathéter centrale à insertion périphérique
PM : Préparation magistrale
PPH : Préparateur en pharmacie hospitalière
PSM : Poste de sécurité microbiologique
PUI : Pharmacie à usage intérieur
RCP : Résumé des caractéristiques du produit
RSE (démarche) : Responsabilité sociétale et environnementale
SFNCM : Société Francophone de Nutrition Clinique et Métabolisme
TCL : Triglycérides à chaînes longues
TCM : Triglycérides à chaînes moyennes
TRA : Test de remplissage aseptique
UFC : Unité formant colonie
USP : United States Pharmacopeia
VVC : Voie veineuse centrale
VVP : Voie veineuse périphérique
ZAC : Zone à atmosphère contrôlée

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Référentiels pour la prescription des mélanges nutritifs (7).....	30
Figure 2 : Exemples d’indications à la prescription de nutrition parentérale chez l’adulte.....	32
Figure 3 : Risques microbiologiques et d’instabilité physico-chimique des poches de nutrition parentérale à disposition des prescripteurs (9)	49
Figure 4 : Illustration de l’automate de production Baxa ExactaMix® 2400 (22)	59
Figure 5 : Flore microbienne humaine (25).....	69
Figure 6 : Les principaux types de microorganismes constituant le microbiote d’une ZAC.....	72
Figure 7 : Le lavage des mains en 7 étapes (45)	86
Figure 8 : Activité de préparation des MNP au sein de l’unité de production du CHUN en 2023	87
Figure 9 : Illustration de la ZAC dédiée à la préparation des MNP au sein du CHUN	88
Figure 10 : Illustration du processus d’immersion pour la désinfection du matériel et des matières premières avant l’entrée en zone de préparation au CHUN	89
Figure 11 : Chronologie des notifications d’alertes bactériologiques à <i>Pseudomonas putida</i> au CHUN	92
Figure 12 : Bac de trempage utilisé pour la désinfection du matériel et des matières premières par immersion et récipient de stockage du Nutryelt® en ZAC	93
Figure 13 : Répartition du choix de l’équipement dédié à la préparation des MNP individualisés	100
Figure 14 : Répartition des classes environnementales des ZAC dédiées à la préparation des MNP individualisés	101
Figure 15 : Classification environnementale de la ZAC selon l’équipement utilisé pour la préparation des MNP individualisés	101
Figure 16 : Équipements de protection individuelle utilisés pour la préparation des MNP individualisés	104
Figure 17 : Techniques de lavage des mains.....	106
Figure 18 : Personnel habilité pour la formation des opérateurs préparant les mélanges nutritifs “à la carte”	107
Figure 19 : Fréquence de suivi de la formation continue du personnel opérateur	107
Figure 20 : Répartition des différents modes de nettoyage et de désinfection du matériel et des matières premières avant l’entrée en zone de préparation.....	108
Figure 21 : Répartition des biocides utilisés selon le procédé de nettoyage et de désinfection du matériel et des matières premières	110
Figure 22 : Choix du biocide et fréquence d’utilisation de la DVA	112
Figure 23 : Relation de corrélation entre le nombre d’opérations de nettoyage et de désinfection du matériel et des matières premières et le volume de stock dans la zone de préparation	114

Figure 24 : Types de rangements utilisés pour le stockage du matériel et des matières premières	115
Figure 25 : Contrôles réalisés sur le MNP individualisé fini.....	116
Figure 26 : Diversité des approches relatives à la surveillance microbiologique des environnements classés.....	120
Figure 27 : Principaux référentiels réglementaires utilisés pour l'élaboration du système qualité	122

LISTE DES ANNEXES

Annexe 1 : Questionnaire d'évaluation.....	141
--	-----

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Avantages et inconvénients de l'utilisation des différents types de mélanges de nutrition parentérale (4).....	35
Tableau 2 : Classification des acides aminés selon leur caractère essentiel pour l'organisme (11).....	37
Tableau 3 : Avantages et inconvénients des mélanges ternaires comparés aux mélanges binaires (4). 39	
Tableau 4 : Caractéristiques particulières des différentes ZAC (1).....	55
Tableau 5 : Critères de choix de la ZAC et de l'équipement en cas de préparation aseptique (1).....	60
Tableau 6 : Tests de qualification et recommandations de fréquences minimales de requalification des locaux et des équipements (1).....	61
Tableau 7 : Tests de surveillance de routine des locaux et des équipements (1).....	61
Tableau 8 : Récapitulatif des équipements de protection individuelle requis selon la classe environnementale de la zone de préparation	63
Tableau 9 : Recommandations de fréquences de formation et d'évaluation du personnel pour la réalisation des préparations aseptiques (1)	64
Tableau 10 : Recommandations de fréquences et surveillances microbiologiques des environnements classés (1)	77
Tableau 11 : Limites recommandées de contamination microbiologique des ZAC durant la production (1)	77
Tableau 12 : Recommandations de fréquences de nettoyage et de désinfection de la ZAC (hors équipement de classe A) (1)	82
Tableau 13 : Recommandations de fréquences minimales de nettoyage et de désinfection des environnements de classe A (1)	82
Tableau 14 : Spectre d'action des principaux antiseptiques et désinfectants (44).....	85
Tableau 15 : Évaluation de la conformité de l'habillement des opérateurs selon la classe de la ZAC	103
Tableau 16 : Choix du type de gants utilisés selon l'équipement de préparation des MNP individualisés	105
Tableau 17 : Fréquences de nettoyage et de désinfection de la ZAC et de l'enceinte de préparation de classe A.....	112
Tableau 18 : Fréquences de contrôle des équipements.....	117
Tableau 19 : Fréquences de contrôle des paramètres de la ZAC.....	118
Tableau 20 : Évaluation de la conformité de la surveillance microbiologique des environnements classés	120
Tableau 21 : Détail des non-conformités et conformités partielles observées.....	123

INTRODUCTION

Les mélanges de nutrition parentérale (MNP) individualisés préparés dans les salles propres des établissements de santé, sous responsabilité pharmaceutique, représentent une pratique à haut risque. En France, ces préparations stériles doivent respecter les exigences des bonnes pratiques de préparation (BPP), récemment mises à jour par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et entrées en vigueur en septembre 2023 (1). Ces nouvelles directives définissent le cadre réglementaire applicable aux pharmacies à usage intérieur (PUI) pour la préparation des MNP individualisés.

Ces derniers sont prescrits dans des situations cliniques spécifiques pour répondre aux besoins nutritionnels des patients, en l'absence de spécialités pharmaceutiques ou de formulations standardisées adaptées. La préparation sur mesure de mélanges nutritifs, notamment pour les nouveau-nés, permet d'obtenir une formule individualisée pouvant être ajustée quotidiennement. Cependant, la composition de ces mélanges nutritifs est propice au développement de microorganismes en l'absence de conditions de fabrication, de transport, de conservation et d'administration rigoureuses et maîtrisées.

La conformité aux exigences réglementaires en vigueur et la qualité de l'environnement de la zone à atmosphère contrôlée (ZAC), au sein de laquelle sont préparés les MNP individualisés, sont d'une importance capitale pour garantir la qualité et la sécurité de ces préparations. Les paramètres environnementaux et microbiologiques de la ZAC doivent être maîtrisés et surveillés rigoureusement afin de minimiser le risque de contamination microbiologique des mélanges nutritifs "à la carte" administrés par voie intraveineuse aux patients lorsque le recours à une nutrition par voie orale ou entérale est impossible.

A la suite des tragiques décès de nourrissons survenus au centre hospitalier (CH) de Chambéry en 2013, causés par l'administration de MNP contaminés, reconstitués et dispensés par un façonnier dans le cadre d'une convention de sous-traitance, l'Inspection générale des affaires sociales (IGAS) a publié en 2015 un rapport définitif évaluant les pratiques professionnelles cliniques et pharmaceutiques nationales en matière de nutrition parentérale pédiatrique dans les établissements de santé. Les conclusions de cette enquête ont mis en évidence le non-respect systématique des directives de l'édition 2007 des BPP en vigueur à cette période, lors de la préparation des MNP, soulignant ainsi la nécessité d'améliorer la gestion des risques tout au long de ce processus.

En 2021, au centre hospitalier universitaire de Nice (CHUN), des contaminations microbiologiques ont été détectées dans plusieurs MNP individualisés destinés à des patients adultes. La mise en place de mesures correctives à la suite de ces incidents a permis de souligner l'absence de directives englobant toutes les étapes du circuit de préparation des mélanges nutritifs stériles dans l'édition du référentiel de 2007, depuis l'entrée des matières premières dans la ZAC jusqu'à la dispensation pharmaceutique du produit fini. Cela concerne, entre autres, la gestion du nettoyage et de la désinfection du matériel, des matières premières et des locaux de la ZAC, mais également le système qualité.

Dans le cadre d'une démarche d'amélioration continue des pratiques, l'objectif de ce travail a été d'évaluer les pratiques nationales de préparation des MNP individualisés, par le biais d'un questionnaire, en analysant leur conformité au regard de l'édition des BPP mise à jour en 2023. Cela dans le but de déterminer si ces nouvelles règles ont clarifié certains aspects jusque-là non explicités dans la version précédente du référentiel et si elles permettent une meilleure maîtrise du risque de contamination microbiologique de ces préparations.

Après avoir exposé dans une première partie les grands principes de la nutrition parentérale individualisée, notamment les risques de complications associés à ce type de préparation, la deuxième partie de ce travail abordera les exigences réglementaires de la nouvelle édition des BPP et les caractéristiques environnementales requises pour effectuer ces préparations stériles. Dans un troisième volet, les principes de maîtrise et de surveillance du risque de biocontamination des mélanges nutritifs individualisés dans les environnements contrôlés seront présentés, en explicitant les sources de contamination potentielles et le type de microorganisme incriminé. Le retour d'expérience des cas de contamination survenus au CHUN sera ensuite exposé. Enfin, les modalités et les résultats de l'évaluation nationale des BPP des MNP individualisées seront détaillés dans une quatrième partie.

PARTIE 1 – LA NUTRITION PARENTÉRALE EN GÉNÉRAL

1.1. Définition et objectifs

La nutrition parentérale (NP) est une technique de nutrition artificielle de dernier recours, administrée par voie intraveineuse exclusive ou complémentaire, qui vise à restaurer ou maintenir un état nutritionnel optimal et essentiel au patient. (2)

Elle est administrée aux nourrissons nés prématurément ou à terme ainsi qu'aux enfants et adultes hospitalisés ou à domicile, dans le cadre d'une prise en charge en hospitalisation à domicile (HAD) ou d'un suivi par un centre labellisé de NP à domicile. (3)

L'intérêt de la NP réside dans l'apport combiné de macronutriments (glucides, lipides et acides aminés) fournissant de l'énergie, et de micronutriments essentiels (vitamines, minéraux et oligo-éléments). Cette association de nutriments favorise la croissance des jeunes patients mais améliore également la qualité de vie de tous les patients atteints de pathologies digestives graves qui en bénéficient. La NP prévient les complications liées à la malnutrition et réduit la mortalité des patients pour lesquels la nutrition orale et/ou entérale (NE) est impossible, insuffisante ou contre-indiquée.

L'activité de NP est complexe et à risque. (4)

1.2. Indications

La nutrition par voie orale doit toujours être privilégiée mais lorsque celle-ci est insuffisante ou impossible, il peut être nécessaire d'envisager une nutrition artificielle, qu'elle soit entérale ou parentérale. La NE est préférée à la NP en raison de sa voie d'administration plus physiologique, de son coût significativement moins élevé et de ses complications généralement moins compromettantes pour le pronostic vital. Cependant, la NE est parfois contre-indiquée, mal tolérée, ou insuffisante, ne permettant pas de couvrir entièrement les besoins énergétiques et/ou hydroélectrolytiques du patient. Dans de tels cas, on privilégiera la NP comme méthode de support nutritionnel. Lorsqu'il est décidé d'initier une NP, il est important de prendre en considération les conséquences d'une absence de NE, telles que l'atrophie de la muqueuse

intestinale, les déficits enzymatiques intestinaux et les altérations de la motilité gastro-intestinale notamment. Pour ces raisons, il est indispensable de maintenir une alimentation entérale, même minime, chaque fois que cela est possible et de limiter autant que possible la durée de la NP exclusive. (2)(4)(5)(6)

En raison de la complexité des mélanges nutritifs, plusieurs sociétés savantes expertes du domaine (figure 1) ont rédigé un ensemble de lignes directrices. Elles détaillent ainsi les recommandations de prescription de tous les éléments nutritifs en fonction des différentes populations concernées (néonatalogie, pédiatrie, adulte).

Figure 1 : Référentiels pour la prescription des mélanges nutritifs (7)



Pour les nourrissons, la considération de la NP doit intervenir dès les soins intensifs, quel que soit le diagnostic, lorsque l'alimentation entérale est insuffisante pour répondre aux besoins énergétiques nécessaires à la croissance et à la dépense énergétique, ou lorsqu'elle est impossible en raison d'une pathologie digestive chirurgicale. De même, dans les cas où les besoins nutritionnels excèdent les capacités entérales, comme en présence d'une iléostomie où il y a une importante perte de liquide et de sels minéraux dans les effluents, la NP doit être envisagée. Il est recommandé de débiter rapidement la NP chez les nouveau-nés de très faible poids à la naissance (inférieur à 1500 g) ou d'âge gestationnel inférieur à 32 semaines d'aménorrhée, ce qui les classe comme grands prématurés. Cette mesure vise à garantir un apport énergétique optimal pour soutenir le développement neurologique du nouveau-né. Les réserves protéiques, lipidiques et glucidiques sont plus limitées chez les nourrissons et les enfants que chez les adultes tandis que leurs besoins en énergie et en protéines, basés sur le poids, sont plus élevés. Par conséquent, l'alimentation pendant la petite enfance revêt une importance critique. (4)

La figure 2 répertorie les indications de prescription courantes de la NP chez l'adulte. (2)(5)

Figure 2 : Exemples d'indications à la prescription de nutrition parentérale chez l'adulte

Instabilité hémodynamique sévère
Iléus prolongé
Obstruction intestinale aiguë ou chronique causée par des adhérences ou des rétrécissements (ischémie, fistules entéro-cutanées...)
Vomissements gastro-intestinaux persistants
Insuffisance intestinale <i>= incapacité à maintenir une autonomie nutritionnelle ou hydroélectrolytique (ex: syndrome du grêle court, troubles moteurs ou maladies inflammatoires intestinales). Cette condition peut être réversible ou permanente.</i>
Échec d'une NE bien conduite ou NE non optimale
Complications chirurgicales
Entérite radique
Troubles de malabsorption

Chez les patients souffrant de syndrome occlusif (carcinose péritonéale, tumeur ovarienne, situation palliative...), la NP peut être considérée comme bénéfique. Elle ne doit pas être utilisée en routine au cours des chimiothérapies mais est généralement prescrite pour prévenir la malnutrition chez les patients atteints de cancers à un stade avancé, lorsque leur espérance de vie liée au cancer est estimée à plus de 1 à 3 mois et chez ceux pour qui la nutrition par voie orale ou entérale ne suffit plus. (8)

Il n'existe pas de contre-indication absolue à l'utilisation de la NP. Cependant, une défaillance d'organes et la présence de maladies métaboliques telles que l'insuffisance cardiaque, l'insuffisance rénale ou le diabète de type 1 peuvent être associées à une tolérance réduite à la NP. Dans de tels cas, des ajustements minutieux peuvent être nécessaires pour répondre aux besoins cliniques spécifiques du patient. (5)

La durée de la NP dépend des circonstances individuelles, de l'âge et du poids du patient. Il est largement reconnu que la NP doit être limitée dans le temps en raison des risques associés à ce type de traitement. Il est également recommandé que la transition de la NP à la NE soit effectuée le plus précocement possible et de manière progressive. (9)

Chez les patients cliniquement stables bénéficiant d'une NP à long terme, une surveillance est instaurée pour garantir leur sécurité et améliorer leur qualité de vie, tout en évaluant l'efficacité nutritionnelle de cette NP. À intervalles réguliers, certains paramètres doivent être réévalués tels que l'indication, la voie d'administration, l'équilibre hydrique et énergétique, les risques de complications, la fonction gastro-intestinale, le poids corporel ainsi que les indices biochimiques de carence ou de toxicité en vitamines et oligo-éléments.

Il est possible d'envisager une NP à domicile pour les patients cliniquement stables nécessitant un apport nutritionnel parentéral sur le long terme. (2)(5)

1.3. Les différents types de mélanges nutritifs

Quelles que soient les modalités de préparation du MNP choisi au sein d'une PUI ou d'un établissement pharmaceutique autorisé à cette activité (dit façonnier), le pharmacien est responsable de cette activité. Il contribue non seulement à définir les types de préparations réalisables en fonction des demandes, mais aussi à développer les moyens techniques et à choisir les processus appropriés. (9)

1.3.1. Spécialités pharmaceutiques disposant d'une AMM

Ces préparations nutritionnelles sont fabriquées industriellement et disposent d'une autorisation de mise sur le marché (AMM). Elles sont achetées par l'établissement hospitalier auprès d'un fabricant industriel et répondent aux besoins du nourrisson, de l'enfant et de l'adulte en état stable. Ces mélanges nutritifs se distinguent par leur garantie optimale en termes de sécurité clinique, microbiologique et de stabilité physico-chimique. Leur supplémentation est nécessaire, notamment en acides aminés, électrolytes ou vitamines dans le cadre du résumé des caractéristiques du produit (RCP). (9)

1.3.2. Mélanges nutritifs standardisés

Les MNP standardisés sont préparés dans la PUI de l'établissement de santé ou sous-traités à un façonnier. Ce sont des mélanges prêts à l'emploi dont la formulation fixe est validée nationalement sur la base des recommandations de sociétés savantes.

Ils présentent l'avantage d'être rapidement et facilement disponibles pour répondre aux demandes des services, grâce à une production anticipée et à des durées de stabilité étudiées.

Ce type de préparation répond à la définition réglementaire de préparation hospitalière et impose par conséquent une déclaration auprès de l'ANSM. (10)

En effet, les poches standardisées sont conçues pour répondre aux besoins d'une population plus spécifique que les poches industrielles. Elles sont destinées à des patients présentant des situations cliniques particulières et similaires (même âge, état pathologique proche) pour lesquels les spécialités ayant l'AMM ne sont pas adaptées. La composition des poches standardisées peut cependant varier d'un établissement de santé à un autre.

Ces mélanges ne garantissent pas le même niveau de sécurité que les poches avec AMM qui font l'objet d'études cliniques et subissent une étape de stérilisation terminale dans le conditionnement final. (9)

1.3.3. Mélanges nutritifs “à la carte”

Ce type de préparation personnalisée est prescrit pour les besoins nutritionnels spécifiques d'un patient identifié et administré exclusivement à celui-ci, il s'agit donc d'une préparation magistrale conformément à l'article L5121-1 du Code de la Santé Publique (CSP). (10)

La composition du mélange est déterminée par le clinicien, offrant ainsi une flexibilité dans la prescription pour l'ajuster plus finement aux situations cliniques complexes et aux besoins spécifiques de patients instables nutritionnellement parlant, notamment dès les premières semaines de vie. Cependant, cette approche dépend du praticien et peut ne pas toujours être conforme aux recommandations internationales.

Ces prescriptions sont essentiellement indiquées chez les nouveau-nés, les enfants et les adultes nécessitant une NP individualisée et prolongée. Les besoins nutritionnels des enfants varient considérablement en raison de leur croissance et de leur grande vulnérabilité à la dénutrition, qui peut compromettre leur croissance voire leur survie. Pour certains enfants ayant des besoins spécifiques, les mélanges nutritifs standardisés ne suffisent pas. Le grand nombre d'ajouts et/ou de poches à utiliser, combiné à l'incapacité de couvrir complètement certains besoins, impose le choix d'un mélange nutritif individualisé.

Chez l'adulte, dans le cadre d'une NP à long terme, il est essentiel que les apports nutritionnels se rapprochent autant que possible des besoins individuels afin d'éviter toute carence ou surcharge délétère à long terme, ce qui rend parfois nécessaire le recours à une formulation la plus précise possible. (4)

Au même titre que les mélanges nutritifs standardisés, les poches individualisées sont produites par les PUI autorisées ou sous-traitées à un façonnier (ex: Baxter Façonnage).

En 2015, l'IGAS publie un rapport concernant l'évaluation des pratiques nationales en matière de NP pédiatrique et formule des recommandations visant à faire évoluer ces pratiques (9). Ce rapport relève l'importance du nombre de prescriptions « à la carte » en néonatalogie, ainsi que les variations dans la prescription de ces préparations selon les régions françaises, en fonction de la présence ou non d'une PUI productrice de NP au sein de l'établissement ou de l'implantation et de la disponibilité des façonniers. La réglementation opposable à ces préparations n'est pas uniforme en termes d'exigences selon le lieu de fabrication : elle requiert le respect des BPP pour les PUI et des bonnes pratiques de fabrication (BPF) pour les établissements pharmaceutiques tels que les façonniers.

Le tableau suivant synthétise les avantages et les inconvénients associés à l'utilisation de chaque type de mélange nutritif.

Tableau 1 : Avantages et inconvénients de l'utilisation des différents types de mélanges de nutrition parentérale (4)

	NP ayant l'AMM	Nutrition parentérale standardisée	Nutrition parentérale individualisée
AVANTAGES	<ul style="list-style-type: none"> - Sécurité bactérienne optimale en l'absence d'ajouts - Sécurité physico-chimique avec ajouts validés - Disponibilité (longue durée de conservation) 	<ul style="list-style-type: none"> - Diminue le risque d'erreurs, d'oublis - Harmonisation des pratiques - Études possibles de la stabilité physico-chimique - Apports en Y moins nécessaires qu'avec les poches ayant l'AMM et avec peu d'éléments - Changements de formulation faciles 	<ul style="list-style-type: none"> - Apports les plus adaptés aux besoins des nouveau-nés - Ajouts en Y rares
INCONVENIENTS	<ul style="list-style-type: none"> - Nécessité d'ajouts dans la plupart des cas (sauf en fin de NP ?) : risque septique - Changement de formulation impossible en cas de changements des recommandations (obtention d'AMM 10 ans) - Monopole de production, risque de rupture d'approvisionnement - Coût ?? - Dangereux en cas de mauvaise utilisation (compartiments séparés) 	<ul style="list-style-type: none"> - Moindre sécurité bactérienne si administrés avant le contrôle libérateur microbiologique - Apports en Y davantage nécessaires que pour les poches à la carte - Durée de conservation de quelques jours 	<ul style="list-style-type: none"> - Moindre sécurité bactérienne - Nécessité d'une unité de production proche - Temps et responsabilité pharmaceutique élevés - Oublis, erreurs possibles (prescription, administration, asepsie) - Changements quotidiens selon prescripteurs - Courte durée de conservation

Dans la première recommandation du rapport de l'IGAS de 2015, la nécessité d'élaborer des indications pour la prescription de la NP a été relevée. Ces indications doivent être le fruit d'un consensus établi sous l'égide de la Haute Autorité de Santé (HAS), permettant ainsi la création d'un arbre décisionnel stratégique concernant le choix du type de MNP à prescrire (9):

1. Introduction rapide et précoce de la NE: il est impératif de définir les critères de cette introduction afin de réduire le recours à la NP et de limiter sa durée (sevrage précoce et progressif de la NP).
2. Privilégier la prescription de MNP ayant une AMM lorsque la prescription de NP est indispensable, en raison de leur sécurité de fabrication.
3. Définir les critères de prescription des poches standardisées dans le cas où le recours à un mélange ayant l'AMM ne satisfait pas les besoins du patient.
4. Pour les cas spécifiques où les besoins du patient ne sont pas couverts par une AMM ni par des formules standardisées possiblement supplémentées en vitamines et oligo-éléments, il est primordial de définir des critères autorisant le recours à des prescriptions personnalisées "à la carte".

1.4. Composition des mélanges nutritifs

La NP peut être analysée en matière de composants physiologiques tels que les apports énergétiques, protéiques, volumiques et les nutriments essentiels, ou en composants chimiques comprenant le glucose, les lipides, les acides aminés, l'eau, les électrolytes ainsi que les micronutriments tels que les vitamines et les oligo-éléments.

1.4.1. L'apport glucidique

Le glucose représente la principale source d'énergie dans la NP et est indispensable au bon fonctionnement des cellules du système nerveux central, des cellules sanguines et rénales. Chaque gramme de glucose fournit 4 kcal d'énergie.

En raison de sa présence en grande quantité dans les mélanges nutritifs, le glucose est également le principal responsable de leur haute osmolarité. Sa concentration détermine principalement la voie d'administration de la NP. Selon les recommandations de l'ESPEN, une concentration supérieure à 850 mOsm/L nécessite une administration sur une voie veineuse centrale (VVC). (5)(6)

1.4.2. L'apport lipidique

Les lipides utilisés dans la NP sont principalement des triglycérides composés d'acides gras essentiels polyinsaturés tels que les oméga 3 et oméga 6, qui ne sont pas synthétisables par l'organisme. Dans un mélange nutritif, les lipides sont administrés sous forme d'émulsions lipidiques (EL). On distingue trois générations d'EL: la première est composée de triglycérides à chaînes longues (TCL) extraits d'huile de soja, la deuxième génération contient à la fois des TCL et des triglycérides à chaîne moyenne (TCM) issus d'huile de soja, de coco ou de palme, et la troisième génération est un mélange d'huiles de soja, olive, et poisson riche en oméga 3. Le choix de l'EL dans le mélange nutritif est un critère important car les TCL sont impliqués dans les processus inflammatoires et ont un effet immunosuppresseur, tandis que les TCM permettraient d'être mieux oxydés donc moins stockés et mieux utilisés par l'organisme. La troisième génération présente une activité anti-inflammatoire et une moindre dégradation du bilan hépatique ce qui est bénéfique pour les NP de longue durée. (11)(12)

Environ 30% de l'apport énergétique total nécessaire est fourni sous forme lipidique afin de respecter les apports glucidiques physiologiques. Chaque gramme de lipide fournit 9 kcal d'énergie. Les EL ont une osmolarité similaire à celle du plasma, ce qui permet de réduire l'osmolarité de la solution nutritive et ainsi d'améliorer la tolérance des solutés par l'endothélium veineux. Des études expérimentales animales ont mis en évidence un effet anti-thrombotique des émulsions lipidiques. (6)(8)

1.4.3. Les acides aminés

L'ensemble des cellules de l'organisme est constitué de protéines formées de chaînes d'acides aminés essentiels (non synthétisables par l'organisme), semi-essentiels et non essentiels (synthétisés en quantité suffisante par l'organisme) comme résumé dans le tableau 2. Les acides aminés permettent un apport en azote pour maintenir ou restaurer le capital protéique musculaire entre autres. Les solutions disponibles sur le marché sont généralement composées d'acides aminés cristallins synthétiques plutôt que d'hydrolysats de protéines. Cette méthode permet de maîtriser précisément la teneur de chaque acide aminé afin de l'ajouter au mélange nutritif selon le besoin spécifique du patient.

Le pH final de la NP est généralement déterminé par l'effet tampon de la solution d'acides aminés utilisée, se situant généralement entre 5 et 6. Chaque gramme d'acides aminés fournit 4 kcal d'énergie. (6)(11)

Tableau 2 : Classification des acides aminés selon leur caractère essentiel pour l'organisme

(11)

Acides aminés essentiels	Acides aminés semi-essentiels	Acides aminés non essentiels
Leucine	Cystéine	Alanine
Isoleucine	Proline	Acide glutamique
Valine	Glycine	Acide aspartique
Lysine	Arginine	Asparagine
Méthionine	Tyrosine	Sérine
Phénylalanine		Glutamine
Tryptophane		
Histidine		
Thréonine		

1.4.4. Les électrolytes

Les éléments essentiels comprennent de manière non exhaustive le sodium, le potassium, le calcium, le magnésium et le phosphore. Ils doivent être administrés quotidiennement dans la NP afin de maintenir l'équilibre électrolytique. Bien que les besoins en électrolytes puissent varier d'un patient à l'autre, ils sont généralement bien couverts chez l'adulte par l'apport de mélanges nutritifs standardisés. Les électrolytes sont donc indispensables mais, en pratique, certains peuvent avoir un effet déstabilisant sur la solution de NP, à l'image des sels de phosphate et de calcium qui peuvent, dans certaines conditions, entraîner la formation d'un précipité. Le calcium a également un effet déstabilisant connu sur les EL.

1.4.5. Les micronutriments

Le terme micronutriments regroupe les vitamines et oligo-éléments. Les vitamines liposolubles (A, D, E, K) et hydrosolubles (B et C) sont des composés organiques essentiels car elles ne peuvent pas être synthétisées par notre organisme. Elles sont indispensables au métabolisme normal et à diverses fonctions cellulaires.

Les oligo-éléments, tels que le fer, le zinc ou le cuivre, pour ne citer qu'eux, sont des minéraux présents en très faibles quantités dans notre corps qui jouent un rôle crucial dans le fonctionnement de diverses enzymes et dans le métabolisme.

Un apport exogène de micronutriments est nécessaire car ils ne peuvent pas être synthétisés dans notre corps. Les apports quotidiens recommandés sont généralement établis empiriquement et basés sur des estimations moyennes provenant de populations se nourrissant par voie orale. Pour la NP, les vitamines sont généralement fournies sous forme de produits multi-vitaminés contenant 12 ou 13 vitamines.

Selon les recommandations de l'ASPEN et de l'ESPEN, la supplémentation en oligo-éléments et en vitamines devrait être systématiquement ajoutée à toute prescription de NP. (2)(5)(6)

1.4.6. L'apport hydrique

Le mélange nutritif contient un volume d'eau suffisant pour répondre aux besoins hydriques quotidiens du patient. Le volume hydrique de la NP est calculé en tenant compte de l'eau apportée par toutes les solutions ajoutées à l'intérieur de la poche.

1.4.7. Les différents types de poches nutritives

On distingue deux types de poches de NP.

- Les poches binaires

Elles associent des glucides (généralement du glucose), des protéines (acides aminés) et des électrolytes conditionnées sous forme mono ou bi-compartmentées, mais sont dépourvues de lipides. Dans certaines situations pathologiques, comme la cholestase chez le nouveau-né ou les cas de sepsis sévère, les apports lipidiques doivent être ajustés. Cependant, il est généralement déconseillé d'arrêter complètement les lipides en raison de leur rôle essentiel dans de nombreuses voies métaboliques, y compris la réponse inflammatoire.

Les mélanges binaires ne contiennent pas toujours d'oligo-éléments et jamais de vitamine, qui doivent être ajoutés extemporanément, du fait de leur influence sur la stabilité des solutions nutritives.

- Les poches ternaires

Ce sont des mélanges binaires auxquels des lipides sont ajoutés. Leur intérêt réside dans la limitation des effets indésirables d'un apport calorique exclusivement glucidique et évitent une carence en acides gras essentiels. Ils peuvent être conditionnés en poches mono, bi ou tri-compartmentées et les composants sont mélangés au moment de l'administration. Si les services de soin n'utilisent pas ce type de poches, ils ont la possibilité d'administrer les lipides séparément, par dérivation (appelée technique "en Y"), en parallèle d'une poche binaire. Cependant, les solutions 3 en 1 évitent l'oubli de l'apport lipidique. Elles présentent l'avantage de limiter les manipulations et sont moins coûteuses, comme décrit dans le tableau 3.

Tableau 3 : Avantages et inconvénients des mélanges ternaires comparés aux mélanges binaires (4)

Avantages	Inconvénients
Moins de manipulations, avec potentiellement moindre risque infectieux	Risque septique augmenté en cas de contamination (études <i>in vitro</i>)
Moins de matériel, tubulures (coût)	Pas de possibilité d'utiliser des filtres antibactériens (0,22 µm)
Facilité d'utilisation	Pas de flexibilité des apports et du type de lipides
Apport de lipides maintenu, moins de gaspillage de lipides	

Techniquement, la supplémentation en micronutriments et en vitamines peut être réalisée soit directement dans la poche binaire ou ternaire avant la perfusion, sous réserve d'une compatibilité et d'une stabilité appropriées, soit par dérivation en Y. Seule la supplémentation directe dans des poches ayant l'AMM est autorisée, mais les conditions d'ajout sont strictes et clairement définies dans le cadre de l'AMM. (4)(5)

1.5. Stabilité des mélanges de nutrition parentérale

Les MNP sont complexes et composés de nombreux éléments pouvant interagir entre eux. La stabilité des solutions nutritionnelles doit être évaluée sous différents aspects, qu'ils soient chimiques, physiques ou microbiologiques.

1.5.1. Date limite d'utilisation

La détermination de la date limite d'utilisation (DLU) repose sur deux facteurs principaux:

- la stabilité physico-chimique du mélange: elle implique un niveau acceptable de dégradation des principes actifs et l'absence de produit de dégradation toxique.
- le risque microbiologique de la préparation : il concerne la prolifération bactérienne et le développement d'endotoxines lié à la durée et aux conditions de conservation.

Il est important de prendre en compte divers éléments de contexte pour la détermination de la DLU, notamment en ce qui concerne les études de stabilité des mélanges nutritifs.

- DLU pour les MNP ayant une AMM

Il convient de se référer au RCP de la spécialité pharmaceutique pour laquelle la durée de conservation du produit après mélange des différents éléments ou après supplémentation du mélange a été étudiée.

- DLU pour les MNP standardisés

La détermination de la DLU des préparations standardisées devrait s'appuyer sur des études de stabilité. Cependant, le rapport de l'IGAS de 2015 révèle que dans certains cas, les DLU sont

établies sur la base de données bibliographiques et de considérations organisationnelles et économiques, comme pour les NP personnalisées. En effet, les établissements stockent les formules standardisées pendant une durée leur permettant de minimiser les produits périmés. (9) Concernant la DLU des préparations en général, les BPP indiquent les éléments suivants : « la DLU est fixée à la suite d'études bibliographiques et/ou d'essais de stabilité. A défaut, la DLU ne peut dépasser un mois. Cette limite peut être réduite en fonction de la stabilité de la préparation ». (1) Ces éléments ne paraissent pas adaptés à des préparations stériles, encore moins à des préparations aussi complexes que la NP.

- DLU pour les MNP “à la carte”

Pour les MNP individualisés, généralement, il n'est pas nécessaire de mener des études de stabilité sur une longue période car ils sont destinés à être administrés très rapidement après la préparation. De plus, la composition de la formule destinée à un patient donné est susceptible de varier tous les jours, rendant difficile la réalisation d'études de stabilité. Dans ces cas, la détermination de la DLU repose sur des données bibliographiques et une approche empirique basée sur le processus de préparation interne de la NP. Par exemple, un MNP préparé le matin est destiné à être administré le soir même, sauf les week-ends ou les jours fériés où les DLU sont généralement fixées à 3 ou 4 jours pour couvrir cette période. Cette pratique est observée dans les déclarations de DLU lors de la sous-traitance de MNP “à la carte” par les PUI. (9)

1.5.2. Risque d'instabilité physico-chimique

L'évaluation du risque d'instabilité physico-chimique doit tenir compte de plusieurs facteurs. Au-delà de la composition de la préparation, il est nécessaire d'examiner les matériaux utilisés pour le contenant, notamment les interactions potentielles entre le contenu et le contenant, ainsi que la perméabilité du contenant. De plus, les conditions de conservation et de transport des préparations, telles que la température et la lumière, doivent être prises en considération. La durée avant utilisation ainsi que la durée et les conditions d'administration sont également des éléments importants à prendre en compte.

D'autres phénomènes peuvent altérer la stabilité physique d'un MNP. La principale préoccupation est la déstabilisation de l'EL, car celle-ci est intrinsèquement instable sur le plan thermodynamique. La précipitation de divers électrolytes et la coloration de la solution sont également des phénomènes témoignant d'une instabilité. (6)

1.5.3. Adjonction de médicaments

Il est recommandé d'éviter l'adjonction de médicaments non nutritifs dans la prescription, même en présence de données de stabilité, selon les recommandations de l'ASPEN et de la Société Francophone de Nutrition Clinique et Métabolisme (SFNCM). (2)(4)

L'ASPEN considère même que les prescriptions de MNP devraient suivre un modèle excluant la possibilité d'y inclure des médicaments. En l'absence d'alternative envisageable, l'administration de médicaments directement dans les MNP ne devrait être envisagée que sur la base de données de compatibilité et de stabilité, ce qui est difficile dans le cas des MNP "à la carte". (9)

Le rapport de l'IGAS recommande "d'administrer tout médicament non nutritif séparément de la poche de NP, notamment par le biais d'une dérivation". Les recommandations de bonnes pratiques de NP en néonatalogie, émises par la HAS, complètent en préconisant des ajouts en Y ne contenant que deux ou trois éléments dont la compatibilité a été validée dans le cadre d'un protocole validé conjointement avec un pharmacien, notamment pour le calcium et le phosphore. (4)

1.6. Prescription, dispensation et modalités d'administration

La complexité de l'activité de NP réside notamment dans la diversité des métiers impliqués et le nombre de personnes intervenant dans des lieux géographiques distincts. Cela multiplie les risques à chaque étape, depuis la prescription à sa transmission et aux éventuelles retranscriptions ainsi qu'à travers les modalités de production, de transport et les conditions d'administration. (9)

1.6.1. Prescription des mélanges nutritifs

Les MNP sont prescrits par les praticiens hospitaliers, préférentiellement seniors, qualifiés dans le domaine de la NP, puis sont validés par les pharmaciens afin de garantir la sécurité et la stabilité des poches ainsi que la voie d'administration choisie pour la nutrition et les médicaments.

La prescription est basée sur le diagnostic médical et vise à répondre aux besoins nutritionnels, métaboliques et médicaux spécifiques du patient. Généralement, la prescription médicale est rédigée en milligramme ou millimole par kilogramme de poids corporel, et le pharmacien doit convertir cette prescription en volume de matières premières à mélanger. Bien que la prescription médicale puisse parfois être exprimée en volume d'éléments à inclure dans la NP, cela ne correspond cependant pas aux recommandations de l'ASPEN. (9)

Au sein d'un établissement de santé, la mise en place d'une traçabilité informatique complète, depuis la prescription jusqu'à l'administration des MNP en passant par la production automatisée et la dispensation, est indispensable pour garantir une sécurité maximale. Elle permet de limiter les erreurs de prescription ou de retranscription notamment. (4)

Un protocole validé par un accord d'experts (médecins, pharmaciens, direction des soins et service qualité et gestion des risques entre autres) permet de définir les différents axes de cette prescription tels que les objectifs de la NP, les MNP disponibles, les voies d'abord, les complications éventuelles et leur prise en charge, la surveillance biologique, la manipulation des MNP et la gestion des lignes de perfusion et enfin l'organisation générale du circuit.

La prescription d'un MNP implique l'établissement d'un programme individuel ainsi que d'un plan de soutien nutritionnel adapté au patient, qui doivent être régulièrement supervisés et évalués par une équipe pluriprofessionnelle composée de médecins, diététiciens, infirmiers, pharmaciens, prestataires de soins, psychologues et ergothérapeutes. (2)

1.6.2. Circuit pharmaceutique

Dans un établissement de santé réalisant ses propres MNP, la prescription informatique se prolonge par la validation pharmaceutique de celle-ci et la génération des documents de la préparation (fiches de fabrication, étiquettes, fiches de contrôle) par le logiciel de prescription. La fabrication des MNP est ensuite initiée au sein de la PUI dans un environnement contrôlé, conformément aux BPP (pour les MNP standardisés et individualisés). Les préparations sont systématiquement contrôlées avant leur libération et la dispensation pharmaceutique est assurée après avoir respecté des conditions optimales de transport et de conservation des mélanges avant leur administration dans les services de soins ou à domicile. (4)

1.6.3. Modalités d'administration

La NP peut être administrée par voie veineuse périphérique (VVP) ou centrale en utilisant une pompe à perfusion.

L'administration des MNP doit être encadrée par des procédures écrites conformes à la règle des 5 B, qui implique cinq vérifications essentielles: bon patient, bon médicament, bonne dose, bonne voie et bon moment. Les protocoles doivent également définir le nombre de personnes requis pour la pose du mélange nutritif ainsi que leur rôle, les mesures d'asepsie à respecter, l'utilisation des pompes de perfusion, la fréquence de changement des lignes de perfusion ainsi que l'installation des filtres et des valves anti-retour. Le protocole doit également aborder la gestion des extravasations. (4)

1.7. Les complications associées à la nutrition parentérale

La survenue des complications dépend autant des caractéristiques de la NP (administration, durée, composition) que de l'état de santé du patient (présence de troubles organiques divers, sepsis). Un suivi régulier est indispensable et essentiel pour vérifier l'adéquation des apports, évaluer la tolérance aux solutions administrées et prévenir les effets indésirables. Les complications peuvent être de nature mécanique, métabolique ou infectieuse, et elles sont généralement similaires chez les patients pédiatriques et adultes.

1.7.1. Complications mécaniques liées au cathéter

Les complications secondaires à la ponction et au cathétérisme comprennent les plaies veineuses et artérielles, le pneumothorax, la malposition ou la plicature du cathéter, l'extravasation, l'occlusion, la thrombose ou encore l'infection. L'obstruction du cathéter se manifeste par l'impossibilité de perfuser un liquide et/ou de retirer du sang. Elle peut être secondaire à un caillot, une malposition, une torsion ou l'accumulation de dépôts de lipides ou de substances minérales obstruant la lumière du cathéter. On peut prévenir le risque d'obstruction par le rinçage du cathéter en pression positive à la fin de la perfusion des mélanges nutritifs.

La thrombose veineuse est une complication potentiellement grave. Parfois, 1000 UI d'héparine sont ajoutées au perfusat pour réduire le risque de thrombose. Comme décrit précédemment, les émulsions lipidiques ont également montré un effet antithrombotique lors d'études expérimentales animales. (8)

Le choix entre une VVP ou une VVC dépend principalement de la durée prévue de la NP et de l'osmolarité du mélange nutritif.

- Voie veineuse périphérique

En règle générale, la VVP est réservée à une administration à court terme, habituellement d'une durée inférieure ou égale à deux semaines, et pour des produits de faible osmolarité (< 800-900 mOsm/L) afin de minimiser les risques de thrombose. (4)

Le capital veineux disponible est un facteur limitant l'utilisation de la VVP.

De plus, cette dernière ne permet qu'un apport partiel de nutriments. La voie périphérique est utilisée jusqu'à ce que la prise orale ou la NE puissent être établies, ou comme une transition vers la NP par voie centrale.

- Voie veineuse centrale

Les voies centrales sont indispensables pour assurer une administration complète des mélanges nutritifs, bien que leur insertion comporte des risques de complications techniques ou infectieuses et nécessite un acte médical.

Plusieurs types de dispositifs peuvent être employés pour administrer les mélanges par VVC tels qu'une chambre à cathéter implantable (percutané), un cathéter tunnelisé (pour une utilisation à long terme, supérieure à 6 mois) ou un cathéter central à insertion périphérique (PICC). Les lignes directrices de l'ESPEN et l'ASPEN ne recommandent pas l'utilisation de ce type de dernier pour la NP à long terme. Les préoccupations concernant l'utilisation à long terme du PICC incluent le risque accru de thrombose veineuse liée au cathéter et d'infections du site d'insertion comparativement aux VVC à dispositif d'accès tunnelisés.

Il est crucial de respecter scrupuleusement les recommandations d'utilisation propres à chaque type de cathéter veineux afin de réduire au maximum le risque de complications diverses.

Avant d'implanter une VVC, une évaluation des risques et des avantages du dispositif doit être effectuée, en tenant compte des facteurs cliniques et des considérations psychosociales. Il est recommandé de choisir le plus petit dispositif, comportant le nombre minimum de lumières et d'en affecter une seule à l'administration de la NP. Si l'administration de médicaments est nécessaire, il est important de prévoir un cathéter à plusieurs voies. (2)(5)(6)(8)

1.7.2. Complications métaboliques

Ces complications peuvent découler de différents aspects de l'apport nutritionnel parentéral:

- les fluctuations du taux de glucose dans le sang: hyperglycémie et hypoglycémie.
- un apport lipidique inapproprié: insuffisance ou excès pouvant entraîner le syndrome d'activation macrophagique, observé notamment en pédiatrie.
- un excès d'apport azoté: chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique, cet excès peut provoquer une hyperammoniémie.
- des déséquilibres électrolytiques dus à l'apport hydroélectrolytique de la NP.
- des variations du volume administré: soit excessif, soit insuffisant. (8)

La NP peut engendrer des effets indésirables graves tels qu'une détérioration de la fonction hépatique qui est fréquemment observée pour la NP de longue durée. Les troubles hépatobiliaires affectent à la fois les adultes et les enfants mais leurs manifestations cliniques varient. Chez l'adulte, on observe principalement une stéatose hépatique (environ 40 à 55% des adultes bénéficiant d'une NP en développement), tandis que chez les enfants, la cholestase est plus fréquente (retrouvée chez 40 à 60% des patients traités). (13)

La stéatose est d'autant plus importante qu'un apport glucidique excessif entraîne une lipogenèse de novo. La cholestase, elle, apparaît plus tardivement. Cette dernière est due à la fois à la pathologie intestinale (périodes de repos digestif, prolifération bactérienne intestinale, occlusions intestinales) et à la NP en elle-même (durée de la perfusion, composition en acides aminés, lipides, ainsi qu'en manganèse et aluminium).

La cholestase apparaît généralement deux semaines après le début de la NP et persiste tant que celle-ci est administrée, mais elle peut être réversible environ deux semaines après son arrêt. Les recommandations européennes suggèrent ainsi de réduire ou d'interrompre temporairement la perfusion de lipides chez les patients développant une cholestase. (6)(8)

1.7.3. Complications infectieuses

Les complications infectieuses liées à la NP sont influencées à la fois par le système d'administration des NP et par l'état de santé des patients, qui sont souvent déjà fragilisés. En effet, les prématurés de très faible poids à la naissance (<1000g) présentent un risque accru d'infections associées aux soins de santé avec une morbi-mortalité élevée. Leur séjour prolongé en unité de néonatalogie, l'exposition à des dispositifs invasifs et leur système immunitaire immature, les placent dans la catégorie des patients les plus à risque de développer un sepsis. (14)

Les principaux agents pathogènes impliqués sont généralement d'origine endogène, provenant du tractus gastro-intestinal ou des muqueuses cutanées. Chez les enfants et les adultes, les bactéries à Gram positif telles que *Staphylococcus aureus* et *Staphylococcus epidermidis* sont les plus fréquemment isolées. Bien que dans une moindre mesure, des bactéries à Gram négatif comme *Pseudomonas aeruginosa* et *Escherichia coli* peuvent également être présentes. (6)

- Complications infectieuses liées au cathéter

La contamination infectieuse lors de l'administration d'une NP peut survenir à plusieurs étapes mais le risque majeur réside dans le développement d'infections nosocomiales, principalement associées à l'utilisation des cathéters. Ce taux d'infections nosocomiales est fortement influencé par la durée de la NP. (9)

Les sources potentielles de contamination associées à l'utilisation d'un cathéter comprennent principalement la flore cutanée, l'introduction de germes lors de la pose du cathéter ou des manipulations excessives (notamment avec le nombre de connexions), le sang lors d'une bactériémie ou encore les translocations bactériennes d'origine digestive, dont l'origine peut parfois être difficile à déterminer. Chez les adultes, en cas de sepsis, il est recommandé de réaliser des hémocultures au niveau du cathéter et en périphérie, mais cette démarche peut être compliquée chez les nouveau-nés en raison des difficultés de prélèvement chez ces petits patients.

Les bactéries à Gram positif de la flore cutanée humaine sont responsables de la majorité des infections, soulignant ainsi l'importance d'une politique appropriée de lavage et de désinfection des mains par les patients et les soignants avant et après les soins du cathéter.

Dans la mesure du possible, l'utilisation de cathéters tunnélisés à lumière unique est préconisée, car les infections sont moins fréquentes avec ce type de dispositif par rapport aux cathéters à lumières multiples. (5)

L'application de protocoles thérapeutiques permet d'éviter le retrait systématique des cathéters en cas d'infection. La prise en charge dépendra de la présence de signes locaux, généraux, de l'état hémodynamique du patient et du germe en cause. (8)

Chaque soin doit être réalisé par un personnel dûment formé. Les lignes nutritives doivent être remplacées toutes les 96h, sauf si la perfusion contient des lipides. Dans ce cas, le changement immédiat des lignes est recommandé. (15)

- Complications infectieuses liées au mélange nutritif

Plus rarement, les cas de sepsis peuvent être associés à une contamination des solutions de NP. En raison de leur administration par voie veineuse, les MNP doivent être stériles et exempts de pyrogènes mais ils constituent un milieu de croissance microbiologique idéal du fait de leur composition. Afin de garantir des conditions de production aseptique, leur préparation doit respecter les BPP, ce qui implique une production réalisée sous atmosphère contrôlée.

Chaque manipulation réalisée sur le mélange nutritif, telle que l'ajout de substances, accroît le risque de contamination microbiologique. Les mélanges conditionnés sous forme multi-compartimentés ayant l'AMM offrent potentiellement un avantage en limitant les manipulations requises pour la préparation et l'administration. De plus, ils subissent une étape de stérilisation terminale, les plaçant à un niveau de risque microbiologique inférieur à celui des mélanges "à la carte" ou standardisées préparés en conditions aseptiques dans les PUI ou chez un façonnier. (4)(9)

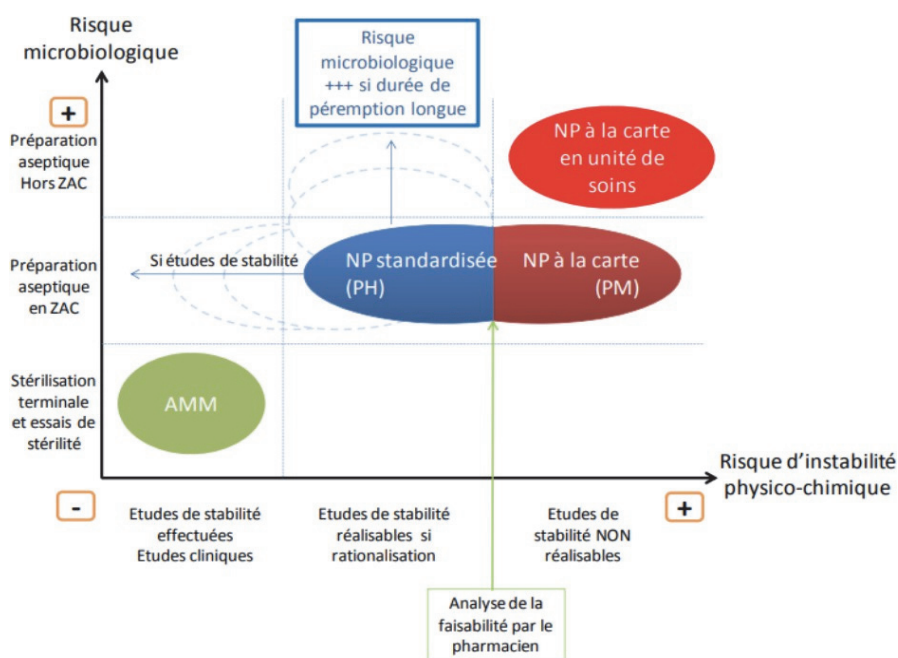
L'évaluation du risque microbiologique doit considérer divers facteurs:

- la nature de la préparation: les MNP sont des mélanges complexes de multiples matières premières.
- le niveau de risque microbiologique associé à chaque composant du mélange nutritif
- les conditions environnementales de la préparation: cela inclut le respect des normes, les résultats de la surveillance environnementale...
- les modalités de conservation de la préparation
- le transport éventuel et les conditions qui y sont associées

- le laps de temps avant l'utilisation de la préparation
- la durée et les modalités d'administration de la préparation
- le nombre et le profil des patients destinataires, notamment les enfants, qui peuvent être particulièrement fragiles et immunodéprimés.

La figure 3 illustre le risque microbiologique et d'instabilité physico-chimique de chaque type de mélange nutritif.

Figure 3 : Risques microbiologiques et d'instabilité physico-chimique des poches de nutrition parentérale à disposition des prescripteurs (9)



Les risques de complications associés aux MNP sont nombreux, soulignant ainsi le rôle de prévention crucial du pharmacien auprès des services de soins notamment. Cela inclut la sensibilisation au risque d'adjonction de médicament et au risque d'incompatibilité des différentes solutions administrées, susceptibles de favoriser des précipitations.

L'objectif premier reste de garantir la stérilité de ces mélanges nutritifs. Ainsi, leur réalisation au sein des PUI impose des exigences particulières, et cela, toujours sous la complète responsabilité du pharmacien.

PARTIE 2- LES BONNES PRATIQUES DE PRÉPARATION DES MÉLANGES DE NUTRITION PARENTÉRALE INDIVIDUALISÉS DANS LES ÉTABLISSEMENTS DE SANTÉ

2.1. Définition

La préparation des MNP individualisés stériles dans un établissement de santé relève de la responsabilité pharmaceutique et est soumise à une autorisation délivrée par l'Agence Régionale de Santé (ARS) pour une durée de 7 ans. (16)

Dès lors qu'un établissement est autorisé, les PUI peuvent réaliser ces préparations magistrales "à la carte" en l'absence de spécialités pharmaceutiques disponibles ou adaptées disposant d'une AMM et en cas de besoin nutritionnels spécifiques non couverts par les poches industrielles ou standardisées.

Ce type de préparation doit se conformer aux exigences des BPP, dont la nouvelle édition a été publiée par l'ANSM et est entrée en vigueur en septembre 2023. Elles constituent le référentiel réglementaire opposable destiné aussi bien aux PUI qu'aux officines, notamment pour garantir la qualité de leurs préparations pharmaceutiques. Ce sont des directives détaillées qui énoncent les principes à suivre pour toutes les préparations pharmaceutiques, qu'elles soient magistrales, hospitalières, officinales, expérimentales ou nécessaires à la recherche biomédicale. (1)

2.2. Contexte

En 2013, au CH de Chambéry, quatre cas de chocs septiques chez des nourrissons ont été signalés après l'administration de MNP fabriqués par un façonnier, entraînant le décès de trois d'entre eux à quelques jours d'intervalle. Selon le rapport de l'ANSM, les poches industrielles ont pu être contaminées par un bacille à Gram négatif non identifié et des taux très élevés d'endotoxines. (17)

Le rapport de l'IGAS de 2015 publié à la suite de ces événements a mis en évidence l'imprécision des BPP existantes à cette période pour encadrer l'activité de préparation des MNP. Ce rapport a souligné l'existence de nombreuses lacunes dans le circuit de production des mélanges nutritifs pédiatriques en France. (9)

D'autres textes réglementaires, référentiels (Pharmacopées) et normes européennes ou françaises (NF EN ISO 14644, NF EN 17141) sont également applicables et pertinents pour encadrer la préparation des médicaments stériles en PUI. Quel que soit le référentiel utilisé, le contrôle régulier des paramètres environnementaux et microbiologiques est exigé.

Ce travail vise à évaluer les nouvelles règles des BPP parues récemment afin de déterminer si elles offrent des solutions plus adaptées aux défis pratiques rencontrés lors de la fabrication des MNP individualisés stériles dans les différents établissements autorisés. L'objectif de cette dernière édition des BPP est de renforcer les exigences en matière de qualité minimale attendue pour chaque préparation, en introduisant la notion d'analyse de risque ainsi que la mise à disposition d'outils d'aide à la décision et à la réalisation des préparations. (18)

En pratique, et conformément aux exigences réglementaires, les PUI doivent disposer de ressources en personnel, en équipements et d'un système de gestion de la qualité leur permettant d'assurer l'ensemble des missions et activités obligatoires. Le maintien de la stérilité des MNP pendant le processus de préparation ne dépend pas uniquement de la méthode utilisée mais prend également en compte la formation du personnel compétent, de l'hygiène des locaux et des équipements.

Les préparations pharmaceutiques réalisées en PUI sont classées par les BPP en trois catégories de risque (faible, moyen et élevé) selon leur complexité et les risques inhérents à leur fabrication et administration. La catégorie 3, correspondant à un risque élevé de préparation, englobe "les formes pharmaceutiques stériles et/ou contenant des substances actives reconnues CMR, des préparations pédiatriques hors voie cutanée". (1)

Dès lors que les PUI autorisées réalisent des préparations pédiatriques stériles destinées à être administrées par voie intraveineuse, on considère que les MNP individualisés font partie de cette catégorie de préparation à risque.

2.3. Contenu des BPP

Le contenu des BPP sera détaillé afin d'analyser au mieux les résultats obtenus en quatrième partie de ce travail concernant l'évaluation des pratiques nationales. Les BPP comprennent neuf chapitres et quatre lignes directrices qui s'appliquent à différents types de préparations.

Parmi ces lignes directrices, la première est spécifiquement dédiée aux préparations de médicaments stériles et précise des règles supplémentaires adaptées à ce type de préparation.

2.3.1. Management du système qualité pharmaceutique

L'édition 2023 des BPP introduit des notions essentielles concernant la gestion du système qualité. Ces nouvelles règles soulignent l'importance cruciale de mettre en place un "système documenté et contrôlé, dont l'efficacité est rigoureusement surveillée" (1), afin de garantir une qualité constante des préparations pharmaceutiques. En pratique, le système qualité associé à la préparation des MNP individualisés repose principalement sur des procédures, des modes opératoires et des instructions fournies au personnel, ainsi que sur une documentation et des archives relatives aux préparations réalisées.

2.3.2. Locaux, équipements et matériaux

Le troisième chapitre des BPP est consacré à cette thématique. Le maintien de la stérilité des MNP repose sur la qualité de l'environnement et les modalités pratiques de réalisation des préparations. Il est impératif d'opérer dans des conditions d'asepsie rigoureuses et dans un environnement dédié.

Il existe trois principaux procédés de préparation des médicaments stériles: la stérilisation terminale, la filtration stérilisante et la préparation aseptique. Seule cette dernière est assurée au sein des PUI. La préparation aseptique peut être réalisée selon deux méthodes: le procédé en "système ouvert" ou le procédé en "système clos", qui est préféré. Ce dernier implique le prélèvement et le transfert d'un produit stérile vers un autre contenant stérile, tout en maintenant en place des systèmes de fermeture et le matériel de transfert pendant toute la durée du processus.

Le procédé de remplissage aseptique pour la préparation des MNP requiert l'utilisation de composants stériles et de matériels de préparation stérilisés selon les méthodes définies par la Pharmacopée.

Pour atteindre cet objectif, il est essentiel d'opérer dans des conditions et au sein d'installations conçues pour prévenir la contamination microbienne, en travaillant notamment sous atmosphère contrôlée.

La mise à disposition d'équipements de protection collective (EPC), en plus des équipements de protection individuelle (EPI) (gants, masque, surblouse, surchaussures etc), garantit la protection du personnel.

2.3.2.1. Zone à atmosphère contrôlée

Une ZAC est un environnement clos composé de locaux, d'équipements et de sas dont les qualités microbiologiques et particulaires de l'air sont maîtrisées. Ces locaux et équipements font l'objet de qualifications de conception, d'installation, opérationnelle et de performance et bénéficient d'une maintenance régulière pour garantir leur bon fonctionnement. (19)

Les espaces dédiés à la préparation des MNP individualisés sont finalement constitués d'un ensemble de pièces et/ou de zones de dimensions appropriées dont les fonctions sont directement liées à l'acte de préparation. Ils comprennent notamment la zone de préparation ainsi que les locaux annexes. La disposition des locaux tient compte de l'objectif de maîtrise de la contamination liée aux flux de personnel, de matériel et de produits. Le principe de « marche en avant » est à privilégier.

Les revêtements des sols, des murs, des plafonds et des autres surfaces apparentes d'une ZAC sont conçus pour permettre un nettoyage et, le cas échéant, une désinfection aisée et efficace.

- Classe particulaire

Quatre classes de ZAC sont définies selon le nombre maximal de particules autorisées par unité de volume dans l'air et leur taille. Chaque étape de préparation requiert un niveau approprié de propreté environnementale "en activité", afin de minimiser les risques de contamination particulaire ou microbienne des produits ou substances manipulés.

Le tableau 4 présente les seuils de particules maximum autorisés de taille égale ou supérieure à 0,5 µm et 5 µm par m³.

Cette classification diffère de la surveillance microbiologique de l'environnement, qui sera abordée dans la troisième partie de ce travail.

Ce tableau répertorie les caractéristiques particulières des différentes zones “au repos” et “en activité”

- le terme “au repos” définit une situation où l’installation avec le matériel de production en place est achevée et opérationnelle, sans la présence des opérateurs.
 - la situation « en activité » correspond à une installation en état de fonctionnement, conformément au mode opératoire défini et en présence du nombre prévu d’opérateurs.
- (20)

Tableau 4 : Caractéristiques particulières des différentes ZAC (1)

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	352 000	2900
C	352 000	2900	3 520 000	29 000
D	3 520 000	29 000	Non défini	Non défini

Les classifications A, B, C et D utilisées au repos sont comparables à la norme EN ISO 14644-1 (19) :

- classe A → ISO 4.8
 - classe B → ISO 5
 - classe C → ISO 7
 - classe D → ISO 8
- Centrale de Traitement d’Air

D’autres paramètres définissent une ZAC tels que la cascade de pression différentielle et les conditions de température et d’humidité. Ces éléments sont régulés par un paramètre essentiel au bon fonctionnement de la ZAC: la centrale de traitement d’air (CTA). Son fonctionnement inclut le filtrage de l’air à travers des filtres à haute efficacité HEPA (High Efficiency Particulate Air) afin de maintenir un niveau de particules conforme à la classification de la ZAC. L’alimentation en air filtré est munie d’un système d’alarme détectant et enregistrant toute déficience.

- Température, humidité et cascade de pression différentielle

La maîtrise de la température et de l'humidité en ZAC lors de la réalisation de préparations stériles est essentielle pour garantir la stabilité des conditions de préparation, le confort du personnel et la maîtrise de l'environnement microbiologique. La température des ZAC doit être maintenue entre 18 et 23°C, tandis que l'humidité relative doit se situer entre 30 et 60%.

L'humidité joue un rôle dans la filtration de l'air. Un taux d'humidité élevé dans l'air filtré peut entraîner le colmatage des filtres HEPA par agglomération des particules présentes dans l'air. Un taux d'humidité élevé associé à des températures élevées favorise la prolifération de microorganismes tels que les moisissures. La température et le taux d'humidité doivent être mesurés lors de la qualification de la ZAC "au repos", "en activité", et après chaque intervention technique susceptible d'affecter ces paramètres. (20)

La cascade de pression différentielle, maintenue en toute circonstance dans la ZAC, permet de protéger les préparations aseptiques au niveau de la zone de préparation, dont la classe est la plus stricte vis-à-vis des classes adjacentes. La surpression la plus élevée est appliquée dans la zone la plus sensible. La différence de pression entre des locaux adjacents relevant de classes différentes est maintenue entre 10 et 15 pascals. Ce différentiel est relevé au minimum quotidiennement, avant le début des opérations de préparation, à l'aide d'indicateurs. Dans la mesure du possible, un système d'alarme peut être relié aux indicateurs de pression.

- Sas

Les sas peuvent être des locaux ou des zones de circulation placés entre deux zones de classes différentes ou non classées. On identifie les sas d'entrée pour le matériel et les matières premières vers la zone de préparation, les sas de sortie de cette zone pour le produit fini et les déchets à évacuer à la fin de la campagne de production, ainsi que les sas d'entrée et de sortie pour le personnel. Les vestiaires et les sas personnels sont distincts: les premiers sont conçus pour séparer les vêtements de ville et de travail ainsi que réguler les flux de personnel, tandis que les sas personnels permettent de revêtir la tenue appropriée à la classe de propreté de la zone de la ZAC dans laquelle le personnel entre.

Les portes d'un sas sont asservies afin de ne permettre l'ouverture que d'une seule porte à la fois.

Les sas font partie de la ZAC et leur surveillance et leur contrôle sont identiques à celui des ZAC.

- Les différents locaux

Ils correspondent aux vestiaires, aux zones de supervision, aux zones de contrôle, aux pièces de stockage ainsi qu'aux espaces réservés aux déchets et au nettoyage, entre autres.

Une zone est prévue pour le décartonnage lors de la réception des matières premières et du matériel nécessaires à la préparation des MNP individualisés. Les produits sont déconditionnés de leurs conditionnements externes en dehors de la zone de préparation.

La zone de stockage permet d'entreposer ce matériel. Elle peut être un local dédié, un sas ou simplement une zone délimitée par un marquage au sol. Le stockage dans les ZAC est restreint, notamment dans les classes A et B, où il doit être maintenu strictement minimal.

Les déchets sont restreints en volume et leur durée de stockage est limitée dans le temps conformément à la réglementation en vigueur et aux démarches de responsabilité sociétale et environnementale (RSE) mises en place dans l'établissement.

En somme, tous les locaux doivent avoir une taille adéquate pour permettre l'activité pour laquelle ils ont été conçus, tout en s'assurant périodiquement du bon fonctionnement des équipements et des installations qui les composent.

Les éviers et les canalisations d'évacuation sont exclus des zones de classe A et B.

2.3.2.2. Les équipements

D'après les BPP, les équipements et installations sont planifiés, conçus, aménagés, qualifiés, utilisés, et entretenus de manière adaptée au type de préparation à réaliser et de façon à réduire les risques d'erreur et les risques liés aux substances manipulées. Leur taille et leur nombre sont suffisants pour permettre un déroulement logique et ordonné des opérations, ainsi qu'une séparation adéquate des activités. L'utilisation et la maintenance annuelle des équipements permettent de minimiser les risques d'erreur et de contact avec des impuretés, tels que les contaminations croisées ainsi que les accumulations de poussières et de saletés.

- Poste à flux d'air unidirectionnel

L'air d'un poste à flux d'air unidirectionnel peut s'écouler horizontalement ou verticalement sur toute la surface à protéger. Ce type d'équipement correspond à un poste de sécurité microbiologique (PSM) de type II, incluant notamment les hottes à flux d'air laminaire ou les plafonds soufflants. Ils créent une zone de travail stérile et ventilée en dirigeant un flux d'air laminaire unidirectionnel vers l'utilisateur. (21)

Ce type d'équipement dispose de filtres HEPA qui recyclent l'air ambiant et ventilent l'enceinte durant toute la durée de la préparation afin de maintenir une pression positive dans l'enceinte. Tout dysfonctionnement du système de traitement d'air est détecté et signalé par une alarme.

Il est donc essentiel de contrôler la vitesse et la laminarité du flux d'air, et de surveiller et remplacer les filtres HEPA selon les besoins. De plus, le personnel opérateur doit être habillé de façon appropriée à la classe environnante de la ZAC et suivre des protocoles précis pour la manipulation et le bionettoyage. Si toutes ces exigences ne sont pas suffisamment prises en compte au sein de l'unité de soins, l'utilisation de ce type de poste peut être faussement sécurisante.

- Isolateur

L'isolateur est un PSM de type III utilisant une barrière physique étanche, souple ou rigide, permettant de séparer un environnement interne maîtrisé et un environnement extérieur. Cette barrière permet également d'isoler le personnel opérateur du procédé en cours. L'accès à la manipulation est assuré par deux manchons souples terminés par des gants. L'isolateur est hermétiquement clos, ne permettant aucun échange d'air non filtré ou de contaminants avec l'environnement proche. (21)

Les surfaces intérieures sont régulièrement soumises à une stérilisation de contact, selon des fréquences et procédés validés. Tout objet introduit dans l'isolateur, qu'il s'agisse de matériel, de médicament ou de dispositifs médicaux, subit également un processus de stérilisation de contact validé lors de son introduction dans le sas d'entrée de l'isolateur.

L'étanchéité de cet équipement doit être régulièrement contrôlée, aussi bien que le système de ventilation autonome pourvu de filtre HEPA également. Ce système permet de maintenir l'isolateur en surpression (utilisé pour la préparation des MNP individualisés) ou en dépression par rapport à l'environnement proche, avec un différentiel de pression correspondant aux

recommandations du fabricant. L'atmosphère contrôlée dans l'isolateur permet d'obtenir un environnement de classe A.

Les gants de l'isolateur ne sont pas réutilisables et sont remplacés selon une fréquence à déterminer en fonction de l'activité.

- Automate de production

Les MNP « à la carte » sont élaborés de façon unitaire par transfert aseptique des quantités prescrites de chaque composant du mélange nutritif final. Le mode de remplissage peut être plus ou moins manuel, les volumes importants (eau, protéines, acides aminés et le cas échéant lipides) sont souvent transférés dans le contenant à l'aide d'un système d'assistance pour le manipulateur, tels qu'une poussée d'azote ou une pompe.

L'automatisation de cette fabrication reflète une activité hospitalière en pleine expansion. L'utilisation de ce type d'équipement permet à la fois d'augmenter la productivité par une meilleure répétabilité, fiabilité et rapidité de remplissage tout en sécurisant le circuit de fabrication. (7)

Dans le cas d'une automatisation de la préparation, le système clos est quasiment intégral, à l'exception des étapes nécessaires pour reconditionner les matières premières et qui ne sont pas disponibles sous forme de flacons de grands volumes pouvant être adaptés à l'automate de production (par exemple, les produits conditionnés en ampoules).

La coopérative d'acheteurs hospitaliers publics français UniHA propose notamment les dispositifs de remplissage automatisé Baxa ExactaMix[®] du laboratoire Baxter et MediMix[®] du laboratoire IMF. (22)

Figure 4 : Illustration de l'automate de production Baxa ExactaMix[®] 2400 (22)



Le tableau ci-dessous fournit des indications sur la classe environnementale minimale à respecter selon les équipements possédés.

Tableau 5 : Critères de choix de la ZAC et de l'équipement en cas de préparation aseptique

(1)

	Zone de préparation	Environnement immédiat
Isolateur en dépression	Classe A	Classe C
Isolateur en surpression	Classe A	Classe D
poste à flux d'air unidirectionnel ou plafond diffusant à flux unidirectionnel	Classe A	Classe B (procédé en système ouvert) Classe C (procédé en système clos)

2.3.2.3. *Le matériel*

Le matériel de préparation est conçu pour faciliter le nettoyage et est régulièrement maintenu propre, sec, et à l'abri de la poussière. Si besoin, il est étalonné conformément à la réglementation en vigueur, et vérifié à intervalles réguliers et avant utilisation.

Comme pour les équipements ou les locaux, un cahier de suivi trace la réalisation des protocoles de contrôle.

2.3.2.4. *Qualification et maintenance*

L'ensemble des équipements, locaux et zones composant la ZAC sont requalifiés au minimum une fois par an afin de prouver le maintien de la conformité aux classes de propreté définie. En cas de mise en place d'un nouvel équipement, des requalifications supplémentaires intermédiaires peuvent être justifiées.

Des procédures et plans préétablis précisent la réalisation de maintenances préventives régulières. Toutefois, ces différentes interventions ne doivent pas affecter le fonctionnement de la ZAC.

Tous les paramètres liés aux équipements et locaux sont vérifiés lors des qualifications, après chaque intervention sur le système et aussi souvent que nécessaire. Une liste non exhaustive des éléments à surveiller a été proposée dans les BPP à titre de recommandations.

Tableau 6 : Tests de qualification et recommandations de fréquences minimales de requalification des locaux et des équipements (1)

Vérification de la conformité à la classe de propreté des différentes zones / locaux et équipements de la ZAC au repos	
Particulaire (cf. tableau 1)	1 fois / an
Microbiologique (cf. tableau 9)	1 fois / an
Vérification des paramètres du système de traitement d'air	
Intégrité des filtres	1 fois / an
Taux de brassage horaire	1 fois / an
Taux de renouvellement d'air neuf	1 fois / an
Vitesse de l'air, débit, cascade des pressions (différentiel de pression entre toutes les salles de la ZAC concernée)	1 fois / an
Vérification de l'état fonctionnel	
Portes de sas (étanchéité, asservissement, déblocage d'urgence)	1 fois / an
Déclenchement des alarmes	1 fois / an
Vérification du procédé de préparation (aseptique)	
Test de répartition aseptique	1 fois et à renouveler si modification de l'équipement et/ou du procédé
Pour les isolateurs	
Intégrité des filtres HEPA	1 fois/an
Test d'étanchéité (y compris de ces annexes)	1 fois / an
Contrôle microbiologique de stérilisation de contact lié à la charge de l'isolateur	1 fois et à renouveler si modification de l'équipement et/ou du procédé
Essai du générateur d'agent stérilisant	1 fois / an Après une maintenance
Pour les postes à flux d'air unidirectionnel	
Intégrité des filtres HEPA	1 fois / an
Laminarité du flux	1 fois / an
Absence de fuites hors du poste de travail	1 fois / an
Particulaire	1 fois / an
Microbiologique	1 fois / an

Tableau 7 : Tests de surveillance de routine des locaux et des équipements (1)

Surveillance des locaux et des équipements	
Cascade de pressions entre la zone de préparation et autre(s) zone(s).	Vérifier la conformité à chaque début de journée et aussi souvent que nécessaire
Pour les isolateurs	
Pression de l'enceinte	Par lecture directe à chaque début de journée de travail et aussi souvent que nécessaire
Intégrité des gants	Par un examen visuel à chaque début de journée de travail et aussi souvent que nécessaire
Pour les postes à flux d'air unidirectionnel	
Vitesse du flux	Par lecture directe à chaque début de journée de travail et aussi souvent que nécessaire

2.3.3. Personnel

Le chapitre portant sur le personnel est une nouveauté de l'édition 2023 des BPP. L'établissement de santé doit disposer d'un effectif suffisant en personnel qualifié et régulièrement réévalué pour couvrir toutes les étapes du processus de préparation des MNP individualisés stériles.

Dans une démarche continue de maîtrise des risques de contamination microbiologique, le personnel autorisé dans les zones de préparation est restreint au strict minimum nécessaire à l'activité. Les déplacements et mouvements des opérateurs sont maîtrisés afin d'éviter l'émission de particules et d'organismes.

Toute condition médicale du personnel opérateur susceptible de constituer un risque de contamination microbiologique de la préparation doit être signalée.

2.3.3.1. L'habillement

Dans le but de prévenir la contamination du produit manipulé par les opérateurs (croisée, chimique, microbiologique), divers articles personnels sont interdits dans les zones classées plus strictement que la classe C incluse, notamment les vêtements personnels, les bijoux, le maquillage et d'autres effets personnels tel que le téléphone portable. Des EPI sont mis à disposition et doivent être portés.

Le risque de contamination par contact direct entre les mains de l'opérateur et le produit manipulé est évité par la mise en place de mesures appropriées. D'après les BPP, le port de gants est seulement recommandé pour certains environnements de travail et leur fréquence de changement est déterminée selon l'activité et le type de manipulation de produit.

La catégorie de risque des préparations de niveau 3, dont font partis les MNP individualisés, impose certaines mesures d'habillement obligatoires telles que le port de la charlotte, de surchaussures et d'une surblouse ou tenue propre, spécifiquement dédiée et adaptée à la zone de préparation. Le recours à un cache-barbe est recommandé en cas de nécessité.

Finalement, les EPI sont adaptés aux opérations de préparation et aux classes des zones de travail. Les types d'équipements requis pour chaque classe sont décrits dans la première ligne directrice des BPP et récapitulés dans le tableau 8.

Tableau 8 : Récapitulatif des équipements de protection individuelle requis selon la classe environnementale de la zone de préparation

	Classe A et B	Classe C	Classe D
Protection des cheveux	Cagoule (prise dans le col de la veste)	Requise	Requise
Masque	Requis	Selon la nécessité	<i>Non mentionné</i>
Cache-barbe	Cagoule enfermant la barbe et la moustache	Requis	Requis
Chaussures et/ou surchaussures	Bottes stériles ou désinfectées	Appropriées	Appropriées
Vêtement protecteur	Stérile et propre <ul style="list-style-type: none"> • bas du pantalon enserré dans les bottes • manchettes enserrées dans les gants • tissu qui ne libère pratiquement aucune fibre ou particule et retient les particules émises par l'opérateur 	Veste et pantalon ou combinaison <ul style="list-style-type: none"> • ajusté aux poignets • col montant • tissu qui ne libère pratiquement aucune fibre ou particule 	Approprié
Gants	Requis (stériles et non poudrés)	Requis (+/- stériles)	<i>Non mentionné</i>

Le personnel extérieur amené à pénétrer dans les locaux (ex : employés de sociétés d'entretien, de construction ou de nettoyage) est informé des procédures en vigueur dans la ZAC et les respecte rigoureusement.

Les BPP ne délivrent aucune directive spécifique concernant le lavage des mains des opérateurs. Il est indiqué que celui-ci doit suivre une procédure spécifique conçue pour minimiser la contamination des vêtements propres et pour limiter l'entrée de contaminants dans les zones stériles.

2.3.3.2. *La formation*

La qualité des mélanges nutritifs préparés dépend largement de la formation et de l'engagement des opérateurs. Cela inclut la surveillance microbiologique et particulière de l'environnement de préparation, ainsi que la manipulation proprement dite. L'assurance de la qualité revêt une importance cruciale en validant les méthodes de préparation, en établissant des procédures vérifiées et en assurant leur mise en œuvre.

Avant de commencer toute activité de nettoyage ou de désinfection, le personnel affecté à ces opérations doit avoir effectué une formation adéquate et avoir été habilité pour les effectuer.

Tous les membres du personnel sont familiarisés avec les principes d'assurance qualité qui s'appliquent à leurs fonctions respectives. Il est obligatoire de fournir à chaque opérateur une formation initiale, sous l'autorité d'une personne compétente. L'actualisation régulière des compétences à travers une formation continue, au minimum une fois par an et adaptée au niveau de risque des préparations effectuées, garantit que le personnel possède le savoir-faire nécessaire pour respecter les consignes d'hygiène et de sécurité relatives à leurs fonctions. Une simulation du processus de fabrication, au plus proche des procédés de préparations aseptiques, est un moyen efficace pour évaluer la formation du personnel à la fabrication des préparations stériles. Toutes les étapes de la préparation doivent être incluses et des milieux de culture sont utilisés pour confirmer l'asepsie du mélange nutritif par exemple, on parle de test de remplissage aseptique (TRA).

Le pharmacien est désigné comme responsable des préparations stériles et est chargé du respect des règles des BPP et de la qualité des préparations réalisées. Dans ce cadre, c'est lui qui sera notamment responsable du suivi et de l'adaptation de la formation requise pour le personnel. Le tableau 9 propose des fréquences de formation et d'évaluation pour la réalisation des préparations aseptiques.

Tableau 9 : Recommandations de fréquences de formation et d'évaluation du personnel pour la réalisation des préparations aseptiques (1)

Objet	Fréquence
Formation théorique « préparation aseptique » et son évaluation	<ul style="list-style-type: none"> Avant toute réalisation de sa première préparation pour les patients. A renouveler si le personnel n'a pas réalisé de préparation stérile pendant plus de 6 mois
Formation pratique (incluant la formation à l'habillage) et son évaluation (incluant un test de remplissage aseptique)	<ul style="list-style-type: none"> Avant toute réalisation de sa première préparation A renouveler au changement de mode opératoire, d'équipement, de ZAC A renouveler en cas de dérive observée sur les pratiques (observée pendant la formation continue par exemple)
Programme de formation continue permettant de s'assurer que les connaissances et les pratiques sont à jour	<ul style="list-style-type: none"> En continu pour permettre de suivre l'évolution des compétences du personnel et d'adapter pour chacun la fréquence de renouvellement des formations

La documentation de la formation du personnel est régulièrement mise à jour et réévaluée périodiquement. Elle peut être organisée au sein de l'établissement ou par des organismes de formation habilités.

2.3.4. Documentation

Le chapitre 4 des BPP définit les bonnes pratiques documentaires à adopter et les principes sur lesquels reposent le système documentaire.

Le système de gestion de la qualité inclut une documentation exhaustive et mise à jour régulièrement afin de transmettre et préserver les informations. Elle peut être disponible en version imprimée ou électronique.

Le système documentaire englobe toutes les procédures générales décrivant les différents processus liés aux opérations de préparation et de contrôle. Des cahiers de suivi sont également tenus pour y consigner toutes les opérations de validation, de nettoyage, de qualification ou de maintenance ayant été effectuées.

Toutes les actions correctives, non-conformités et mentions d'événements significatifs ayant trait à la qualité des produits sont également documentées, y compris les appréciations du risque, conformément au processus de conduite du changement.

Les BPP insistent sur l'importance des dossiers de lot et dossiers de préparation pour chaque formulation réalisée.

2.3.5. Opérations conduisant à la réalisation d'une préparation

Dans ce chapitre, il est détaillé les dispositions générales et préliminaires aux opérations de préparation et de conditionnement notamment. Chaque préparation initiée est basée sur une documentation écrite précise puis réalisée et contrôlée avec des moyens spécifiques appropriés fournis par la PUI.

Le dossier de lot de la préparation définit les spécificités de celle-ci et permet de tracer les écarts entre le procédé et les défauts observés en pratique. Toutes les données utiles à la garantie de la qualité de la préparation y sont consignées.

L'informatisation de l'ensemble du circuit de préparation des MNP individualisés, de la prescription à l'administration en passant par la production et la libération pharmaceutique grâce à un interfaçage des différents logiciels, est indispensable pour garantir une sécurité maximale dans le circuit de préparation. (4)

Les risques de contaminations diverses doivent être appréhendés à chaque étape de la préparation et maîtrisés par des mesures techniques et organisationnelles.

2.3.6. Contrôles de la qualité pharmaceutique

Dans leur 6ème chapitre, les BPP établissent et clarifient les divers types de contrôles de qualité permettant de contribuer à l'acceptation ou au refus d'une préparation. Le contrôle de la qualité est impliqué dans toutes les décisions relatives à la qualité d'une préparation. Les différents contrôles sont effectués à chaque étape de la préparation : à la réception des matières premières à usage pharmaceutique (MPUP), pendant la préparation et sur le produit fini. Ils concernent aussi bien les aspects physico-chimiques de la préparation, que sa stérilité ou l'environnement dans lequel elle a été réalisée. Ces contrôles visent à garantir la conformité de la préparation à la qualité exigée et sa sécurité d'emploi.

Cependant, l'utilisation d'autres référentiels adaptés est nécessaire pour les différents contrôles à réaliser. Concernant les MPUP, l'application des monographies, si elles existent dans les différents référentiels tels que la Pharmacopée (européenne, française ou américaine), est obligatoire. En l'absence de référentiel disponible, d'autres méthodes de contrôle peuvent être employées telles que celles développées en interne par l'établissement qui réalise les préparations, celles élaborées par des fabricants, ou encore celles qui sont décrites dans la littérature par des sociétés savantes notamment.

Un personnel qualifié et formé réalise les contrôles de qualité dans des installations appropriées et avec du matériel dont la précision et l'entretien sont vérifiés périodiquement. Il est également nécessaire d'avoir une documentation spécifique concernant les opérations de contrôle, comprenant des procédures, des instructions, des certificats d'analyse, des rapports d'entretien du matériel et des équipements, ainsi que divers enregistrements, qui doivent être intégrés dans le système documentaire.

La structure qui réalise les préparations est apte à réaliser ces contrôles mais ils peuvent également être sous-traités sous couvert d'un contrat qui est spécifié dans le dossier de préparation.

2.3.7. Activités de sous-traitance

La sous-traitance à un autre établissement s'effectue dans le cadre d'un contrat écrit autorisé par l'ARS, conformément aux BPP en vigueur, ou aux BPF dans le cas des établissements pharmaceutiques.

Pour une préparation stérile, le recours à la sous-traitance n'est envisageable que pour la totalité des opérations de préparation qui la composent. Il peut être envisagé de déléguer également les diverses activités de contrôles ou de transport de la préparation.

2.3.8. Réclamations et rappels de préparations

Des procédures écrites ainsi qu'un système de rappel des préparations défectueuses ou faisant l'objet de réclamations doivent permettre de les retirer rapidement du circuit.

La responsabilité de mettre en place un plan d'action, comprenant les actions correctives, les échéanciers de mise en œuvre et la modification des procédures en vigueur, incombe au pharmacien et permet de prévenir la récurrence de l'incident.

En présence d'un défaut grave pouvant compromettre la santé d'un patient, il est impératif de retirer sans délai la préparation en cause et d'informer rapidement les parties prenantes concernées, notamment le prescripteur, le centre régional de pharmacovigilance ainsi que l'ANSM. (23)

Nous aborderons cet aspect dans la troisième partie de ce travail.

2.3.9. Auto-inspection

Le chapitre 9 des BPP aborde le principe d'auto-inspection qui fait partie du système d'assurance de la qualité à mettre en place. Son objectif est de contrôler la mise en œuvre et le respect des BPP de façon répétée et régulière afin de proposer des mesures correctives si elles sont nécessaires.

Un rapport d'auto-inspection est rédigé par la personne chargée de sa réalisation, de préférence non directement impliquée dans le procédé observé mais néanmoins compétente dans le domaine.

2.4. Les BPP appliquées à la maîtrise de la biocontamination des ZAC

Après avoir passé en revue l'importance du respect des BPP pour garantir la qualité et la sécurité des préparations de mélanges nutritifs notamment, il est désormais essentiel d'explorer la question de la maîtrise de la biocontamination dans les ZAC.

Dans la deuxième partie de ce travail que nous venons de traiter, les opérations de nettoyage et de désinfection des ZAC recommandées par les BPP n'ont pas été abordées de manière détaillée. En effet, afin de mieux appréhender les enjeux d'un bionettoyage efficace pour lutter contre le risque de contamination microbologique des préparations stériles, il a été choisi de les illustrer par un retour d'expérience dans la prochaine partie de ce travail.

PARTIE 3 – MAITRISE DE LA BIOCONTAMINATION DE LA ZONE À ATMOSPHÈRE CONTRÔLÉE ET DES MÉLANGES NUTRITIFS STÉRILES

3.1. Biocontamination

Selon la norme ISO 14698-1:2003, la biocontamination ou contamination microbiologique est la « contamination d'une matière, d'un appareil, d'un individu, d'une surface, d'un liquide, d'un gaz ou de l'air par des particules viables ». (24)

L'air et les surfaces sont naturellement exposés à la contamination par des microorganismes d'origine environnementale ou humaine. Les contaminants retrouvés sont majoritairement invisibles à l'œil nu.

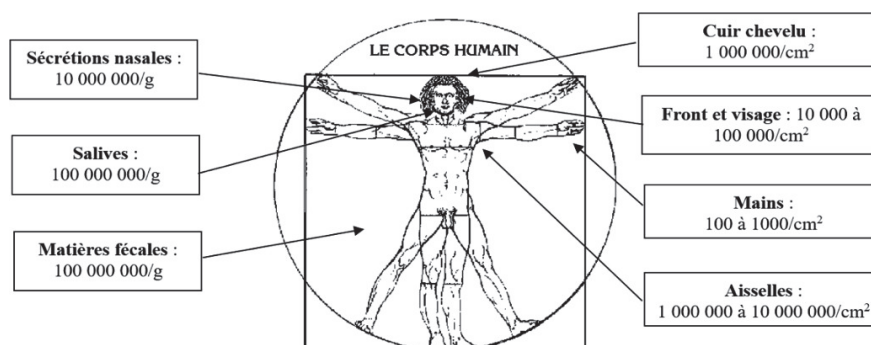
3.1.1. Sources de contamination microbiologique en ZAC

La composition de la flore atmosphérique repose sur une flore de base, présente sur des supports tels que les poussières, et constituée de microorganismes tels que des bactéries, des champignons (levures et moisissures) ou des virus.

- Étiologie humaine

En raison de sa flore microbienne commensale importante, l'homme est la principale cause de biocontamination de l'environnement. La figure 5 illustre l'ampleur de la flore commensale humaine.

Figure 5 : Flore microbienne humaine (25)



Les contaminants émis par l'homme sont soit de nature particulaire, soit microbiens, et sont continuellement libérés. Par exemple, l'émission humaine de gouttelettes respiratoires ou la dissémination de squames cutanées contribuent à l'aérobiocontamination. Elles sont responsables de la présence dans l'air d'une flore comprenant à la fois des microorganismes commensaux et potentiellement pathogènes.

Les surfaces de la ZAC sont contaminées par le contact direct avec les mains des opérateurs ou indirectement par le biais d'objets souillés par l'homme.

Les microorganismes d'origine humaine peuvent survivre sur les surfaces de quelques heures à plusieurs mois, du fait de leurs caractéristiques intrinsèques et des conditions environnementales. (26)

Finalement, comme le précise l'annexe B de la norme NF EN ISO 14644-5, "la fonction première d'une tenue de salle propre est d'agir comme un filtre barrière qui protège les produits et procédés vis-à-vis de la contamination humaine". (27)

- Étiologie environnementale

Les microorganismes présents dans l'air sont rarement pathogènes et leur nombre et leur nature varient selon le lieu et les conditions atmosphériques. En tant que tel, l'air ne constitue pas un milieu de vie pour les microorganismes, il n'est utilisé que comme moyen de transfert. La plupart des microorganismes se fixent à des particules dans l'air, qui peuvent être:

- des particules inertes comme des fibres de vêtements
- des particules provenant de matières premières ou de matériel
- des particules biologiques telles que des cheveux ou des débris végétaux

La remise en suspension des particules déposées sur les surfaces et chargées de microorganismes est un processus continu. Elle peut entraîner la contamination de l'air par le mouvement et les techniques d'entretien inadaptées. En raison de sa mobilité, l'air est responsable de la propagation des microorganismes, constituant ainsi un vecteur de contamination. (20)

La dissémination de l'eau, qui est un milieu de vie pour de nombreux microorganismes, contribue également à cette contamination. Par exemple, les bacilles à Gram négatifs ont tendance à proliférer dans les zones où des sources d'eau sont présentes.

Finalement, la biocontamination des surfaces est le reflet de l'utilisation des locaux (manuportage, bionettoyage...) et de la sédimentation des microorganismes aéroportés. (28)

Dans leur habitat naturel, les microorganismes vivent le plus souvent en communautés complexes adhérant à des surfaces biotiques ou abiotiques, sous la forme d'un biofilm, qui est un amas structuré de microorganismes enrobé d'une matrice polymérique, fixé à une surface exposée, en général dans des environnements humides. Les germes regroupés au sein d'un biofilm sont protégés et peuvent survivre dans des conditions environnementales hostiles (présence d'antibiotiques, antiseptiques et désinfectants). Finalement, la majorité de la biomasse microbienne est retrouvée sous forme de biofilm plutôt qu'individuellement en suspension. Ainsi, il est crucial d'évaluer l'efficacité des biocides sur les microorganismes d'un biofilm. (29)

La nécessité de prévenir la transmission de pathogènes par la contamination de l'air ou des surfaces requiert la mise en œuvre de mesures spécifiques de contrôle. Cela implique d'analyser les facteurs de risque d'exposition, tels que la pathogénicité du microorganisme, le mode de contamination, la présence d'une porte d'entrée et la réceptivité de l'hôte.

3.1.2. Identification des microorganismes

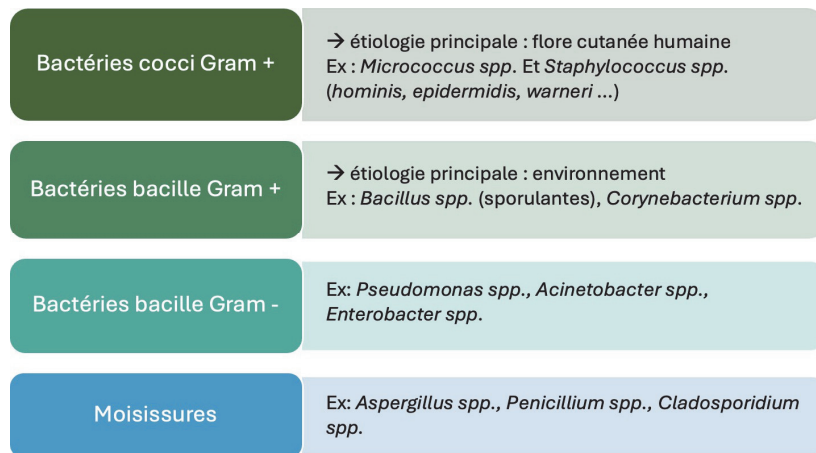
Il est essentiel de pouvoir identifier précisément les microorganismes d'intérêt (ou nuisibles) afin d'évaluer leur potentiel de contamination du produit ou leur risque de causer un préjudice au patient. (30)

Dès lors qu'une contamination est avérée, l'identification des microorganismes isolés des environnements maîtrisés peut être réalisée par une technique de coloration de Gram ou par identification phénotypique ou génotypique. La présence de microorganismes dans les ZAC a été démontrée sous l'appellation de « microbiote des salles blanches ». (31)(32)

L'identification des microorganismes retrouvés sur les différents prélèvements de contrôle de la ZAC alerte le pharmacien des variations de l'environnement dans celle-ci et aide à contrôler la biocontamination. Cependant, cette identification n'est pas intégrée dans les bonnes pratiques et ne fait donc pas partie de la surveillance de routine des préparations stériles. Pourtant, la mise en évidence de microorganismes potentiellement pathogènes et de champignons filamenteux dans l'environnement de la ZAC constitue des non-conformités.

Finalement, près de $\frac{3}{4}$ des microorganismes présents en ZAC proviennent des opérateurs. La figure 6 répertorie les principaux types de microorganismes retrouvés dans les ZAC, de manière très similaire en Europe et aux Etats-Unis notamment. (20)(31)

Figure 6 : Les principaux types de microorganismes constituant le microbiote d'une ZAC



Les coques à Gram positif sont principalement retrouvées, suivies des bacilles à Gram positifs et avec une incidence moindre de bacilles à Gram négatif ou des champignons. (31)

La croissance et la prolifération des microorganismes dépendent de divers paramètres environnementaux. Ainsi, une humidité supérieure à 70 %, une température entre 10°C et 30°C, une charge microbienne initiale élevée et la présence de matières organiques favorisent la persistance de la plupart de ces microorganismes sur les surfaces. (26)

Les microorganismes ont généralement besoin d'un milieu riche en eau et en glucides pour se développer. En ajoutant une source d'énergie, conjuguée à des sources de carbone, d'azote et d'éléments minéraux, telles que retrouvées dans les MNP, le milieu idéal pour la prolifération des germes est constitué.

Les sources de contamination en ZAC sont multiples et le type de microorganismes identifié peut indiquer l'origine de la contamination. Par exemple, la présence de cocci à Gram positif tel que *Staphylococcus spp.* est un indicateur de la contamination de la ZAC par les opérateurs. Cependant, la variété des microorganismes détectés dans l'analyse de non-conformité des prélèvements microbiologiques de contrôle de la ZAC ne définit pas de façon définitive le « microbiote de la ZAC ». En effet, cette flore microbienne identifiée dans la ZAC n'est valable qu'à un instant précis et peut varier selon le nombre d'opérateurs présents dans la ZAC, le procédé de préparation utilisé, les paramètres environnementaux ainsi que les méthodes de prélèvements microbiologiques.

L'identification d'une espèce de coques à Gram positif dans une ZAC a beaucoup moins d'impact que la détection d'un microorganisme de type *Pseudomonas spp.*, pouvant indiquer un problème de nettoyage ou de désinfection. L'aspect clé est de corrélérer les données de contamination avec les données standards et de les mettre en cohérence avec la microflore identifiée.

Il est important de prendre en considération que la conformité des microorganismes présents dans l'environnement avec les recommandations des BPP en termes de quantité dénombrée, ne garantit pas leur innocuité. Les répercussions de la présence d'un microorganisme exclusivement pathogène pour l'homme peuvent être inacceptables, même si sa concentration dans l'environnement respecte les BPP, si on considère les risques potentiels encourus pour un patient recevant un MNP. (20)(31)

3.1.3. Impact de l'environnement

La littérature fait état de diverses épidémies attribuées à des MNP contaminés, principalement par des bactéries à Gram négatif, au moment de la préparation des MNP dans un environnement contrôlé.

De plus, la présence d'émulsion lipidique dans les MNP favorise la prolifération d'une grande variété de microorganismes.

Ces observations soulignent l'importance cruciale de préparer les MNP de manière aseptique dans une ZAC et de les stocker de façon réfrigérée afin de minimiser le risque de contamination microbiologique. (14)(33)

3.1.4. Méthodes d'essai de stérilité de la préparation

Le chapitre 2.6.1. de la Pharmacopée européenne définit l'essai de stérilité comme une méthode d'analyse qualitative de présence ou absence de microorganismes dans une préparation donnée. Ce chapitre est dit « harmonisé » avec la Pharmacopée américaine (USP), japonaise et indienne. (34)(35)(36)

L'essai de stérilité est appliqué à la préparation finie et est considéré comme la dernière étape d'une série de contrôles visant à garantir sa stérilité. En effet, quelle que soit la taille du lot, la garantie de la stérilité est assurée en amont par le respect d'un ensemble de conditions et de paramètres. Ces derniers couvrent notamment la qualification des installations et des équipements, la qualité des matières premières et des articles de conditionnement, la validation

et la maîtrise des procédés de préparation et de stérilisation, les contrôles microbiologiques et particuliers de l'environnement ainsi que la formation initiale et continue du personnel.

Les milieux de culture utilisés et les conditions d'incubation pour analyser les prélèvements microbiologiques sont choisis en fonction des microorganismes à rechercher. En général, l'échantillon est inoculé dans deux milieux de culture liquides non sélectifs différents, type trypticase soja et thioglycolate, pour le dénombrement des bactéries aérobies et anaérobies facultatives.

Les milieux de culture sont le plus souvent utilisés sous forme de gélose, c'est-à-dire solidifiés avec de l'agar-agar, mais ils sont également utilisables sous forme de bouillon, en particulier pour les prélèvements par écouvillonnage.

Conformément à la Pharmacopée européenne, les milieux prélevés sont incubés à une température comprise entre 30 et 35°C pendant au moins 3 jours pour les bactéries, et entre 20 et 25°C pendant 4 jours pour les moisissures. La température et le temps d'incubation sont adaptés en cas de recherche d'un microorganisme particulier.

Lors de la recherche d'un microorganisme spécifique, dans le cadre d'une enquête épidémiologique, l'utilisation de milieux sélectifs peut être envisagée. (20)(36)(37)

3.1.4.1. Filtration sur membrane

C'est une des méthodes d'essai de stérilité de référence pour les préparations stériles filtrables selon les pharmacopées européenne, américaine et japonaise, qui s'avère fiable mais impose un délai de réponse de 14 jours. L'échantillon servant à la réalisation de l'essai de stérilité est passé à travers une membrane de filtration de 0,45µm puis le milieu de culture est ajouté avant incubation. Cette méthode d'essai de stérilité peut offrir une sensibilité accrue comparée à d'autres méthodes, car l'échantillon tout entier est passé à travers un seul filtre.

3.1.4.2. Ensemencement direct en milieu de culture

Cette méthode est également admise comme méthode réglementaire de choix. Un faible volume d'échantillon est prélevé aseptiquement et inoculé directement dans un volume adéquat de milieu de culture avant incubation. La sensibilité de l'essai est par conséquent limitée par le volume de produit introduit. C'est également une méthode de détection microbienne lente avec une période de lecture de pousse des colonies de microorganismes de 14 jours.

3.1.4.3. *Techniques automatisées de détection (ex: BacT/Alert®)*

Le principe repose sur la détection d'une modification de couleur d'un indicateur colorimétrique situé à la base du flacon et séparé du liquide analysé par une membrane perméable au CO₂. Le CO₂ produit par les microorganismes passe à travers cette membrane produisant ainsi une réaction chimique acidifiant l'indicateur colorimétrique qui est lu toutes les dix minutes par l'automate.

Le système de détection automatisé est une méthode alternative qui apporte un gain de temps de détection significatif par rapport aux deux autres méthodes car l'échantillon n'est incubé que durant 5 jours au maximum. Un travail de thèse a montré qu'au-delà de la rapidité de la méthode, le coût associé par rapport à la méthode de référence par filtration sur membrane s'avère moins important. (11)

Cependant, c'est une alternative qui nécessite une validation complète de la méthode et la démonstration d'une équivalence par rapport à celles de référence avant d'être mise en œuvre en tant que test de routine, et qui nécessite par conséquent des ressources humaines, financières et de temps parfois limitantes. (34)

3.2. Surveillance microbiologique d'une ZAC

Pour réduire le risque de contamination des MNP par des microorganismes il est nécessaire de lutter contre tous les types de contaminants en général. Les opérations aseptiques font l'objet d'une surveillance continue grâce à des contrôles microbiologiques appropriés et réguliers, afin de détecter tout niveau inhabituel de contamination.

3.2.1. Notion d'analyse de risque selon les BPP

Le pharmacien responsable de l'unité de préparation établit des procédures détaillant les modalités de surveillance et les contrôles microbiologiques de l'environnement de la ZAC. Les procédures élaborées se réfèrent aux résultats des essais de stérilité réalisés lors de la qualification de la ZAC et se basent sur une évaluation des risques afin d'identifier les points critiques du procédé. Les détails relatifs à la fréquence, la quantité et le type d'échantillons microbiologiques à prélever, les seuils d'alerte et d'action, ainsi que les mesures correctives à prendre en cas de non-conformité aux BPP, doivent être spécifiés dans la procédure de surveillance microbiologique de l'environnement.

Pour contrôler la biocontamination, chaque établissement de santé élabore sa stratégie de surveillance environnementale en fonction d'une analyse de risque préalable. Le risque est défini comme la combinaison de la probabilité de survenance d'un événement et de la gravité de ce préjudice. Une gestion efficace des risques de qualité garantit au patient un produit conforme, en fournissant des moyens proactifs d'identifier et de contrôler les problèmes de qualité potentiels au cours de la fabrication.

L'identification des dangers potentiels dans le processus de préparation des MNP s'effectue par une analyse de risque de chaque zone de la ZAC en regard de l'activité qui y est réalisée. Pour chaque activité, la gravité potentielle d'une contamination microbiologique est évaluée, en fonction de son impact sur le produit et de sa probabilité d'occurrence. Ce maillage permet de déterminer les points de contrôle les plus pertinents ainsi que le type et la fréquence des prélèvements microbiologiques à effectuer.

La réalisation des prélèvements microbiologiques ainsi que l'identification des microorganismes en cas de non-conformité au seuil cible, génèrent de nombreuses données que le pharmacien responsable doit être en mesure de comprendre et d'interpréter. (20)(26)(30)

3.2.2. Plan d'échantillonnage

L'ensemble des mesures visant à limiter la contamination particulaire et microbiologique d'une ZAC doit être validé par des contrôles de la qualité de l'air. Cela implique la réalisation de comptages particuliers ainsi que des prélèvements d'air et de surface au niveau de la zone de préparation et de son environnement immédiat.

L'ensemble des échantillons microbiologiques peut être prélevé à différents moments (à distance ou non du bionettoyage, en repos ou en activité) selon des objectifs spécifiques mais leur périodicité doit être définie. Des prélèvements supplémentaires à ceux effectués en routine sont parfois nécessaires en dehors des phases de préparation, notamment après des opérations de maintenance, de travaux ou lors d'une enquête épidémiologique.

Les échantillons prélevés pour l'essai de stérilité doivent être représentatifs du lot de préparation fabriqué, conformément aux directives de la Pharmacopée pour les productions en série. Dans le cas des MNP "à la carte", chaque poche est formulée de manière différente, ce qui signifie qu'il n'y a pas de lot de fabrication défini. Par conséquent, le lot est défini comme l'ensemble des préparations réalisées sur une campagne de production et les échantillons prélevés pour l'essai de stérilité doivent être représentatifs de ce lot.

Le plan des prélèvements doit être conçu en incluant des points critiques de contrôle, visant à détecter d'éventuelles défaillances ainsi que des points destinés à suivre l'évolution du système. Pour les contrôles microbiologiques, les points de contrôle réalisés en routine doivent se situer dans la zone la plus critique, celle où l'activité nécessite la plus grande protection, à savoir la zone de préparation dans le cas des préparations de MNP. (1)

3.2.3. Méthodes de prélèvements microbiologiques

Les méthodes d'échantillonnage utilisées en activité n'interfèrent pas avec la protection des zones. Les deux tableaux ci-dessous présentent les recommandations des BPP concernant la fréquence minimale des divers prélèvements microbiologiques selon la classification de l'environnement contrôlé, ainsi que les valeurs seuils de contamination microbiologique à respecter selon la zone et la méthode de prélèvement employée.

La biocontamination est quantifiée en unité formant colonie (UFC) qui correspond à la formation d'une colonie résultant du développement du microorganisme sur le milieu de culture en gélose.

Tableau 10 : Recommandations de fréquences et surveillances microbiologiques des environnements classés (1)

Prélèvements	Environnement de classe A	Environnement immédiat à la classe A (classe B, C ou D)
Air par gélose de sédimentation au niveau du plan de travail (une gélose par session de 4 heures maximum)	Quotidien	A surveiller en fonction de la classe d'empoussièrement et du procédé utilisé
Empreinte gant opérateur au contact du produit	Quotidien en fin de session de travail	A surveiller en fonction de la classe d'empoussièrement et du procédé utilisé
Programme de prélèvement par contact à l'intérieur des zones classées	Hebdomadaire	Mensuel
Programme de prélèvements d'air "actif" Pour toute les zones classées (aérobiocollecteur)	Mensuel	<ul style="list-style-type: none"> • Si classe B : mensuel • Si classe C : trimestriel • Si classe D : semestriel

Tableau 11 : Limites recommandées de contamination microbiologique des ZAC durant la production (1)

CLASSE	Echantillon d'air ufc/m ³	Boîtes de Pétri (diamètre 90 mm) ufc/4heures (b)	Géloses de contact (diamètre 55 mm) ufc/plaque	Empreintes de gant (5 doigts) ufc/gant
A	<1	<1	<1	<1
B	10	5	5	5
C	100	50	25	-
D	200	100	50	-

Si le nombre d'UFC quantifié dépasse la valeur seuil établie, une investigation doit être menée pour identifier l'origine de la biocontamination. (20)

Les méthodes de contrôle de l'aérobiocontamination et de la contamination de surface réalisées en routine doivent être standardisées et les résultats obtenus servent d'indicateurs qualité de la maîtrise d'un processus tels que le traitement d'air et le bionettoyage. Ces contrôles ne sont justifiés en routine que pour les classes particulières de ZAC inférieures ou égales à ISO 8.

- Échantillonneur d'air volumétrique

Les échantillons d'air permettant d'évaluer l'aérobiocontamination sont recueillis par un aérobiocollecteur. Ce dernier aspire un volume d'air connu (1 m³) à travers un crible afin de récupérer les particules viables qui seront impactées sur un milieu de culture puis incubées. Cette analyse permet de déterminer, selon le type de gélose utilisée, le nombre total de microorganismes par m³ d'air.

Le prélèvement par aérobiocollecteur s'effectue tête de l'appareil vers le haut, à hauteur de l'activité, en suivant le plan d'échantillonnage.

- Géloses de sédimentation

La méthode de sédimentation consiste à collecter les microorganismes sur un milieu de culture gélosé ouvert pendant une durée déterminée. C'est un prélèvement passif ne permettant pas de récupérer la totalité des particules viables en raison de la vitesse de sédimentation variable selon leur taille et leur poids, et qui ne permet pas de normaliser le résultat à un volume défini. Cette approche évalue le risque de biocontamination par voie aérienne d'une surface pendant une période d'exposition donnée (UFC/unité de surface/unité de temps).

Le temps d'ouverture de la boîte de Petri doit être adapté pour éviter le dessèchement de la gélose, généralement limité à 4h maximum. Cette technique n'interfère pas avec le flux d'air.

- Prélèvements de surface

Les prélèvements microbiologiques de surface sont réalisés par mise en contact d'un milieu de culture gélosé avec des surfaces planes, sèches et non grasses, offrant une surface de contact de 25 cm² avec le support. Il est important de respecter une pression uniforme pendant le prélèvement et de respecter la durée définie, généralement quelques secondes.

Les microorganismes peuvent également être collectés en frottant la surface à prélever à l'aide d'un écouvillon humidifié par un liquide stérile. Cette approche est plus adaptée pour les prélèvements des surfaces irrégulières et difficiles d'accès.

Le pharmacien responsable doit définir dans les procédures de surveillance microbiologique la localisation exacte de ces prélèvements de surface (notamment pour les gants des manipulateurs par exemple) en fonction de l'analyse de risque qui aura été faite.

A la suite du prélèvement, un dénombrement des colonies bactériennes et fongiques est réalisé sur chaque milieu de culture au terme de la période d'incubation. Les résultats quantitatifs sont exprimés en UFC par volume ou par surface:

- UFC/500 litres ou UFC/m³, pour un prélèvement d'air par aérobiocollecteur
- UFC/surface exposée/durée d'exposition, pour un prélèvement d'air par sédimentation
- UFC/25 cm², UFC/écouvillon, ou UFC/surface du gabarit, pour les surfaces

Une identification est réalisée en cas de suspicion de microorganisme pathogène ou de recherche d'un microorganisme particulier. Le résultat qualitatif est ensuite restitué en termes de présence ou d'absence de celui-ci. Avant de procéder aux prélèvements, les modalités d'interprétation des résultats obtenus sont définies au préalable dans les procédures lors de l'élaboration de la stratégie de surveillance de l'environnement.

On distingue trois niveaux:

- le niveau cible : il est défini par l'utilisateur ou conformément aux référentiels comme l'objectif des contrôles, vers lequel on doit tendre dans les conditions normales de fonctionnement.
- le niveau d'alerte : il correspond à un seuil qui déclenche une première alerte en cas de dérive par rapport aux conditions normales. Ce niveau atteint, entraîne une vérification des conditions de réalisation des prélèvements et la mise en œuvre de mesures correctives ou préventives.
- le niveau d'action : s'il est dépassé, une action immédiate est déclenchée, comprenant évaluation de la pertinence du maintien de l'utilisation, une investigation des causes et la mise en œuvre d'actions correctives afin de rétablir rapidement le niveau cible.

Selon l'analyse de risque réalisée au préalable, les résultats des prélèvements, pour une zone donnée, sont à comparer avec les niveaux cibles attendus.

Dans tous les cas, l'interprétation et l'utilisation de résultats non conformes exigent une collaboration entre l'équipe d'hygiène, les services techniques et la PUI concernée afin d'explorer les causes potentielles de la contamination.

Dans le cadre d'une enquête épidémiologique, l'objectif des prélèvements est de mettre en évidence un réservoir environnemental en identifiant le microorganisme recherché par isolement.

Au même titre que les modalités d'interprétation des résultats obtenus sont établies à l'avance, la conduite à tenir en fonction des résultats obtenus doit également être définie en amont de la réalisation des prélèvements. Elle comporte :

- l'évaluation du risque pour le patient ou l'activité: elle peut conduire à des mesures correctives ou préventives immédiates, pouvant aller jusqu'à arrêt d'une activité par exemple.
- l'analyse des causes et l'identification d'anomalies de fonctionnement : ces dernières peuvent concerner divers aspects tels que la technique (la CTA par exemple), les locaux, le bionettoyage, l'organisation générale, le personnel (tenue, comportement) ainsi que la réalisation des prélèvements. A partir de cette analyse, des mesures correctives et préventives en découleront.
- les procédures de mise en place et de levée des restrictions d'activité à la suite de la conformité de nouveaux contrôles.
- les modalités de communication interne et externe. (26)

3.3. Moyens de maîtrise de la biocontamination

Nous avons abordé en deuxième partie de ce travail la notion de maîtrise de l'aérobiocontamination d'un local ou d'une enceinte par la surveillance de divers paramètres qualifiant une ZAC. Ils comprennent notamment la filtration de l'air entrant, l'application d'une surpression pour le contrôle des particules provenant de l'extérieur, le mode de ventilation et le renouvellement de l'air pour le contrôle de la production.

D'autres paramètres tels que le bionettoyage ou le lavage des mains des opérateurs permettent de maîtriser la biocontamination des locaux et équipements.

Il est important de distinguer les concepts de stérilisation et de désinfection:

- la stérilisation vise à éliminer tous les types de germes et l'état stérile est durable, tant que les conditions de stockage, de transport et d'intégrité du conditionnement primaire sont respectées.
- la désinfection permet de réduire immédiatement la contamination après l'utilisation d'un désinfectant mais cet effet n'est pas permanent dans le temps. Elle cible une population de microorganismes considérés comme indésirables dans un contexte spécifique. (38)

3.3.1. Bionettoyage

D'après les BPP, le nettoyage et la désinfection des ZAC sont essentiels. Les zones sont nettoyées de façon approfondie, conformément à des procédures validées par le service d'hygiène hospitalière de l'établissement. Le choix de la solution désinfectante et de son mode de diffusion ou de dispersion est également validé. (1)

Les protocoles de nettoyage et désinfection impactent l'environnement microbiologique. Le choix des agents désinfectants est fondamental et doit tenir compte de leur capacité à détruire les microorganismes malgré leurs résistances. Les caractéristiques idéales d'un agent nettoyant incluent :

- une sécurité d'utilisation pour l'utilisateur
- une méthode d'application adaptée
- une compatibilité avec les équipements et matériels utilisés
- une minimisation du risque de résistance bactérienne
- une capacité à éviter la corrosion des matériaux soumis à la désinfection (39)

3.3.1.1. Fréquence

Conformément aux BPP, "les opérations de nettoyage n'entraînent pas de contamination". (1)

Les tableaux 12 et 13 fournissent à titre indicatif les fréquences de nettoyage et de désinfection de la ZAC et des équipements de classe A utilisés pour la préparation des MNP. Ces recommandations de fréquence de bionettoyage doivent être adaptées selon l'activité de production et les directives des fournisseurs. Par exemple, dans le cas d'une contamination de surface pendant la production, un nettoyage immédiat doit être réalisé.

Tableau 12 : Recommandations de fréquences de nettoyage et de désinfection de la ZAC
(hors équipement de classe A) (1)

Surface à nettoyer / désinfecter	Fréquence minimum
Plans de travail (hors zone de préparation)	Quotidien
Sols	Quotidien
Surfaces fréquemment touchées (poignées de porte, interrupteur...)	Quotidien
Surface externe des équipements	Mensuel
Murs	Trimestriel
Plafonds	Trimestriel
Accessoires (tablettes de rangement...)	Mensuel

Tableau 13 : Recommandations de fréquences minimales de nettoyage et de désinfection des environnements de classe A (1)

Surfaces	Fréquence
Surfaces internes de l'enceinte (plan de travail, parois)	<ul style="list-style-type: none"> • En début de chaque session de travail • Immédiatement lorsqu'une contamination (éclaboussures) est suspectée ou avérée • A la fin d'une session de travail
Bac de rétention sous plan de travail pour les hottes	<ul style="list-style-type: none"> • Hebdomadaire • Immédiatement lors d'un déversement

Les opérations de nettoyage des équipements de classe A sont effectuées par les opérateurs réalisant les préparations. Il est important de noter que le système de stérilisation par contact dont sont dotés les isolateurs ne dispense pas de réaliser un nettoyage de l'enceinte.

Le suivi du nettoyage et de la désinfection est à documenter afin qu'il puisse être utilisé dans la prise de décision concernant la libération des lots de préparations stériles.

3.3.1.2. *Choix de l'agent nettoyant*

On distingue les détergents, qui agissent sur les salissures, tandis que les désinfectants agissent sur les microorganismes. Les BPP précisent que l'utilisation d'une solution détergente permet le nettoyage et qu'elle doit être associée à une solution de désinfection.

Le choix des produits utilisés pour le nettoyage et la désinfection dépend des propriétés physico-chimiques des souillures, du type de support mais également de l'efficacité de ces produits contre les microorganismes rencontrés en ZAC.

- **Détergents**

Le règlement (CE) N°648/2004 définit les détergents comme « toute substance ou mélange contenant des savons et/ou d'autres agents de surface destinés à des processus de lavage et de nettoyage ». (40)

L'objectif du nettoyage est de rendre une surface propre et constitue une étape indispensable avant la désinfection.

Ces agents de nettoyage peuvent se présenter sous diverses formes galéniques et être disponibles à des fins domestiques, institutionnelles ou industrielles. Les agents de surface contenus dans les détergents sont appelés tensioactifs et sont conçus pour décoller la saleté adhérent à une surface. Ils permettent de déloger les salissures en les mélangeant à une phase liquide tout en formant une mousse plus ou moins dense qui sera emportée avec l'eau.

Les détergents synthétiques disponibles sur le marché sont de trois types :

- les détergents alcalins: ils ont un pH supérieur à 10 et sont choisis pour éliminer les souillures organiques. L'alcalinité peut être apportée par des bases (soude, potasse) ou par des sels minéraux alcalins (carbonates, silicates) qui concourent à renforcer la détergence.
- les détergents acides (acide phosphorique, nitrique, citrique. . .) ont un pH inférieur à 4 et agissent essentiellement par dissolution des souillures minérales.
- les détergents neutres: ils sont composés principalement de tensioactifs et de séquestrants. (41)

Le choix entre ces différents produits se fait selon le type de salissure à nettoyer. Les détergents utilisés pour le nettoyage en ZAC doivent être neutres, non ioniques et non moussants.

L'efficacité du nettoyage avec des détergents dépend cependant de différents paramètres:

- les conditions physico-chimiques de l'eau utilisée pour le nettoyage. En effet, la température, le pH ou la concentration en minéraux jouent un rôle essentiel dans l'efficacité des produits.
- les paramètres mécaniques, tels que le frottement, ont pour but principal de remettre en suspension les salissures afin de faciliter leur élimination.
- les paramètres chimiques, grâce aux surfactants ou tensioactifs, visent à réduire la tension superficielle entre les surfaces, facilitant le détachement des salissures du support solide. (42)

- Désinfectants

Ces agents inhibent ou tuent immédiatement les agents pathogènes portés par des milieux contaminés. Ils sont à distinguer des agents stérilisants qui visent à détruire complètement tous

les microorganismes. L'objectif de la désinfection est de rendre la surface bactériologiquement propre.

La plupart des désinfectants, dits également biocides, sont inhibés par les matières organiques, ce qui rend le processus de nettoyage par un détergent préalable indispensable à leur utilisation.

Les biocides ont un spectre d'activité sur les microorganismes qui varie selon le principe actif utilisé. Ceux utilisés en ZAC doivent posséder un spectre d'activité en corrélation avec les objectifs fixés et doivent être bactéricides, fongicides, virucides et sporicides. En utilisant plusieurs types de biocides différents, on obtient un champ d'action plus vaste sur les microorganismes potentiellement présents en ZAC.

De nombreux facteurs peuvent affecter l'efficacité des désinfectants tels que la concentration en principe actif dans le produit ou son pH, le temps de contact avec la surface à désinfecter, la température, la présence de matières organiques ainsi que la quantité de microorganismes présents.

Plusieurs méthodes d'application des biocides existent:

- l'aspersion directe par un spray: c'est une méthode relativement simple qui peut cependant être à l'origine d'une concentration atmosphérique importante de composés du désinfectant et provoquer leur inhalation par le personnel.
- l'essuyage: cette méthode requiert l'utilisation d'une lingette sèche immergée dans une solution désinfectante durant quelques secondes ou d'une lingette humide pré-imprégnée de principe actif. L'essuyage est réalisé par l'application de la lingette sur toute la surface du produit ou de la zone à désinfecter par frottement.
- le trempage: l'élément à désinfecter est immergé durant plusieurs minutes jusqu'à quelques heures.
- la désinfection par voie aérienne (DVA): elle permet une désinfection terminale des locaux après la phase de nettoyage de routine ou après un arrêt de la CTA. Elle s'effectue par diffusion d'une solution de produit composé de peroxyde d'hydrogène et/ou d'acide peracétique. Il s'agit d'un système automatique. (43)

De nombreuses familles de produits chimiques ont des propriétés antimicrobiennes. Le tableau 14 illustre le spectre d'action des principaux désinfectants et antiseptiques. Les biocides sont caractérisés selon leur pouvoir oxydant (acide peracétique, peroxyde d'hydrogène) ou non (alcool, aldéhydes, composés phénoliques, ammonium quaternaire).

Tableau 14 : Spectre d'action des principaux antiseptiques et désinfectants (44)

Familles	Spectre d'activité							
	Gram+	Gram -	Mycobactéries	Levures	Moisissures	Virus nus	Virus enveloppés	Spores
ALCOOLS	+	+	+	+/-	+/-	+/-	+	-
ALDEHYDES	+	+	+	+	+	+	+	+
AMMONIUMS QUATERNAIRES	+	+/-	-	+	+	+/-	+	-
BIGUANIDES	+	+	+/-	+	+/-	+/-	+	-
HALOGENES CHLORES ET IODES	+	+	+	+	+	+	+	+
OXYDANTS : DESINFECTION	+	+	+	+	+	+	+	+
OXYDANTS : ANTISEPSIE	+	+	-	+	+	+/-	+	-

+ produits actifs
 +/- produits inconstamment actifs
 - produits inactifs

Remarques :

- Aldehydes: utilisation pour la désinfection uniquement
- Halogénés iodés: utilisation pour l'antiseptie uniquement

3.3.1.3. Résistances des microorganismes

Toutefois, l'utilisation des produits désinfectants en ZAC a ses limites en raison de la capacité des microorganismes à développer des mécanismes de résistance. Les antibiotiques et les biocides partagent des mécanismes d'action similaires et des cibles microbiennes partagées. Ce constat a conduit à l'hypothèse selon laquelle la résistance aux biocides pourrait contribuer à l'antibiorésistance et, inversement, que la résistance aux antibiotiques pourrait entraîner des résistances croisées aux biocides. (39)(41)

Ainsi, au même titre que l'antibiorésistance, on distingue deux types de résistances bactériennes aux produits désinfectants:

- les résistances naturelles: elles correspondent au caractère inné de certaines bactéries.
- les résistances acquises: la plus redoutable reste la formation de biofilm.

3.3.2. Hygiène des mains

La source principale de contamination en ZAC est l'homme. Par conséquent, le maintien d'un haut niveau de propreté et d'hygiène personnelle est essentiel. Nous avons abordé dans la deuxième partie de ce travail l'importance de la maîtrise du flux de personnel en ZAC ainsi que les exigences vestimentaires selon les différentes classes de ZAC. Une gestuelle adaptée permet également de limiter les particules émises par les opérateurs.

Les mains sont un vecteur de contamination directe via lequel un contaminant peut être transmis d'une personne à l'autre et/ou d'une personne au matériel ou au produit. Le lavage des mains est donc essentiel avant toute pénétration en zone de production stérile, les sept étapes le constituant sont illustrées dans la figure 7.

Figure 7 : Le lavage des mains en 7 étapes (45)



Pour une bonne application et répartition du produit lavant sur l'ensemble de la main, il est recommandé de réaliser autant de fois que possible la répétition des sept étapes pendant le temps de contact minimal nécessaire et jusqu'au séchage complet du produit.

L'hygiène des mains peut être réalisée à l'aide d'un savon doux, d'un produit hydroalcoolique (PHA) ou d'un savon aux propriétés biocides. Ce dernier est utilisé dans les protocoles de lavage chirurgical des mains, notamment lors de la réalisation d'un acte aseptique profond au bloc opératoire et non en ZAC généralement.

En ZAC, la friction hydroalcoolique (FHA) doit être privilégiée car elle s'avère plus efficace et plus rapide que le lavage des mains au savon doux pour inactiver les microorganismes. La FHA est également mieux tolérée par la peau des utilisateurs, c'est la technique de désinfection de référence en l'absence de souillures visibles. (46)(47)

Le volume de PHA utilisé doit être suffisant pour couvrir la totalité des mains (entre 1,5 et 3mL) et permettre un temps de friction adapté aux recommandations en vigueur. Pour le choix des produits d'hygiène des mains, il est fortement recommandé de se référer à l'évaluation des produits selon les normes européennes et françaises en vigueur.

Cependant, en cas de mains souillées par un produit biologique d'origine humaine ou autre salissure visible, il est nécessaire de procéder à un lavage hygiénique des mains à l'eau et au savon doux.

La durée de FHA recommandée est de 20 à 30 secondes selon les produits, tandis que le lavage des mains au savon doux dure entre 40 et 60 secondes. (48)

Dans le cas où les 2 méthodes sont utilisées pour la désinfection des mains, il est recommandé de ne pas laver les mains au savon et à l'eau immédiatement avant ou après l'utilisation d'un PHA.

Pour une hygiène des mains complète, les mains de l'opérateur doivent être exemptes de bijoux, les avant-bras dégagés et les ongles courts, sans vernis.

3.4. Retour d'expérience sur plusieurs contaminations microbiologiques de mélanges de nutrition parentérale individualisés au CHU de Nice

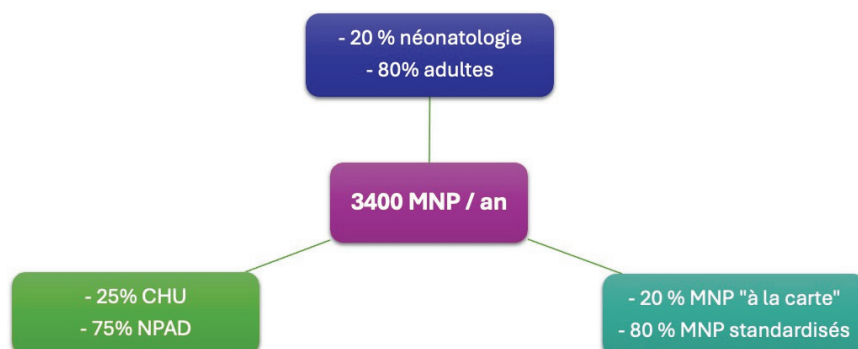
3.4.1. Préparation des mélanges nutritifs individualisés au CHUN

Au CHUN, les préparations de NP sont effectuées par répartition aseptique à l'aide d'un automate de production, selon un procédé de transfert en système clos dans une ZAC stérile. Les MNP "à la carte" préparés sont destinés à la fois à la néonatalogie et aux patients adultes. Par ailleurs, le CHUN fait partie des centres agréés pour la NPAD, pour les patients adultes uniquement.

La figure 8 illustre l'activité de préparation des MNP au sein de l'unité de production du CHUN en 2023.

Figure 8 : Activité de préparation des MNP au sein de l'unité de production du CHUN en

2023



La préparation de mélanges nutritifs n'est pas récente au sein du CHUN puisqu'elle existe depuis 30 ans. Cependant, en 2019, l'ensemble des domaines d'activité de la pharmacotechnie (préparations stériles et non stériles, NP, chimiothérapies injectables et per os, CAR-T cells) et les essais cliniques ont été regroupés au sein d'une nouvelle unité créée à cet effet. Chaque étape des différents circuits de préparation dans les différents domaines a été entièrement révisée selon la méthode LEAN.

3.4.1.1. Locaux et équipements

Les MNP sont fabriqués au sein d'une hotte à flux d'air laminaire horizontal de classe A, à l'aide d'un automate de production (Baxa EM 2400®) et dans une ZAC environnante de classe B (ISO 7).

Le matériel (matières premières, EPI, dispositifs médicaux) est stocké dans un local de stockage extérieur à la zone de préparation, mais également au sein de celle-ci, après décontamination par trempage au préalable, sur des étagères grillagées et dans des tiroirs comme illustrés dans la figure 9.

Figure 9 : Illustration de la ZAC dédiée à la préparation des MNP au sein du CHUN



3.4.1.2. Opérations de nettoyage et de désinfection

Les matières premières et dispositifs médicaux stockés en dehors de la zone de préparation et destinés à y rentrer sont désinfectés de façon hebdomadaire, le vendredi, dans un sas dédié à l'entrée des matières premières.

Le processus de désinfection implique l'immersion du matériel et des matières premières dans un bac de trempage contenant une solution diluée de détergent-désinfectant neutre DDN9[®] (figure 10). Le matériel est ainsi stocké dans la zone de préparation tel que représenté dans la figure 9. Une DVA de la ZAC contenant les produits stockés après l'opération de nettoyage et de désinfection est ensuite réalisée le vendredi soir, à la fin de la période d'activité dans la zone.

Figure 10 : Illustration du processus d'immersion pour la désinfection du matériel et des matières premières avant l'entrée en zone de préparation au CHUN



Le nettoyage des surfaces, des équipements et des plans de travail en ZAC est réalisé avec un détergent/désinfectant à large spectre contenant des composés d'ammonium quaternaire (Surfanios Premium[®]). La zone de préparation sous la hotte est désinfectée avant et après chaque campagne de production avec le même produit. Elle subit un nettoyage approfondi une fois par semaine en trois étapes: d'abord, un détergent neutre est appliqué, suivi d'un rinçage à l'eau stérile, puis le processus est achevé par l'aspersion de Surfanios Premium[®].

De l'éthanol à 70° est utilisé pour désinfecter les bouchons et le septum des flacons lors de leur passage sous le flux de la hotte. Enfin, la DVA de la ZAC est réalisée hebdomadairement.

3.4.1.3. *Personnel opérateur*

Avant toute entrée en ZAC, les opérateurs procèdent au lavage hygiénique des mains à l'eau savonneuse puis réalisent une FHA.

L'EPI en ZAC se compose pour chacun des opérateurs d'une tenue propre, de sabots de bloc recouverts de surchaussures, d'une charlotte et d'un masque. La tenue de base est complétée par une casaque stérile ainsi que des gants stériles.

3.4.1.4. Prélèvements microbiologiques

Conformément aux BPP, et à l'analyse de risque de la ZAC, des prélèvements microbiologiques sont effectués à des fréquences variées. Concernant les prélèvements par contact, ceux réalisés sur les gants des opérateurs et dans la hotte sont effectués hebdomadairement, tandis que les prélèvements sur les différentes surfaces de la ZAC sont réalisés mensuellement.

Chaque semaine, des prélèvements d'air actif sont réalisés dans la ZAC et dans la hotte de préparation par un aérobiocollecteur. Il a été choisi de ne pas réaliser de prélèvements microbiologiques à l'aide de géloses de sédimentation du fait de l'ancienneté et du manque de reproductibilité de la méthode.

3.4.1.5. Essais de stérilité des mélanges nutritifs

Au CHUN, les essais de stérilité sont réalisés selon les préconisations de la Pharmacopée européenne. Trois prélèvements de 100 mL chacun sont réalisés quotidiennement au cours de la campagne de production des MNP: un au début et deux à la fin de la production.

- Les deux premiers échantillons réalisés sont systématiquement envoyés au laboratoire de bactériologie du CHUN pour être soumis à contrôle microbiologique par ensemencement direct sur un milieu gélosé. La pousse des microorganismes sur le milieu gélosé est analysée quotidiennement durant quatorze jours. Les premiers résultats microbiologiques sont communiqués à l'unité de préparation des MNP quatre jours après l'ensemencement, selon la procédure du contrôle de stérilité des préparations stériles du CHUN, tandis que les résultats finaux sont disponibles à l'issue du quatorzième jour, si aucune croissance microbiologique n'est observée entre ces deux délais. Les échantillons de "début" et de "fin" de production sont identifiés comme tels sur les résultats transmis par le laboratoire de biologie.
- Le troisième échantillon, prélevé à la fin de la campagne de production, est archivé dans l'unité de pharmacotechnie et envoyé au laboratoire de bactériologie pour analyse en cas de non-conformité au résultat microbiologique attendu pour l'un des deux premiers échantillons analysés.

3.4.2. Biocontamination de mélanges nutritifs « à la carte » en 2021

3.4.2.1. Alertes microbiologiques

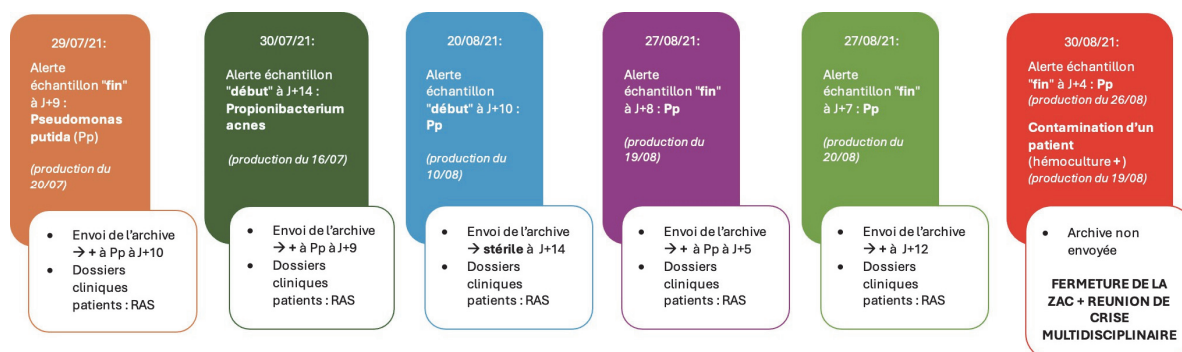
Entre le 29 juillet 2021 et le 30 août 2021, le laboratoire de biologie du CHUN a émis six notifications d'alertes bactériologiques non consécutives de poches de mélanges nutritifs. Ces alertes ont porté aussi bien sur l'échantillon prélevé au début qu'à la fin de la campagne de production, à différents moments d'ensemencement. Conformément à la procédure de contrôle microbiologique des MNP du CHUN, les échantillons archivés ont également été soumis à une analyse microbiologique. Dans un cas de notification d'alerte bactériologique sur l'échantillon du début de la production, l'archive s'est avérée pourtant bien stérile. La chronologie des événements est reprise dans la figure 11.

A chaque notification de contamination microbiologique, le germe identifié a été *Pseudomonas putida*. Ce bacille à Gram négatif est considéré comme un pathogène opportuniste rare qui provoque diverses infections chez l'homme. (49)

Les dossiers médicaux des patients concernés par la campagne de production contaminée ont systématiquement été passés en revue, et les prescripteurs ont été informés des alertes microbiologiques. Le 30 août 2021, une hémoculture d'un patient adulte ayant reçu un MNP contaminé onze jours auparavant révèle la présence de *Pseudomonas putida*, sans toutefois entraîner de manifestations cliniques ni conséquences notables sur son état de santé. Cet incident a été le premier cas de contamination microbiologique d'un patient depuis la création de la première unité de pharmacotechnie du CHUN il y a 30 ans.

Cet événement a entraîné la fermeture temporaire de la ZAC et la tenue d'une réunion de crise multidisciplinaire. Cette réunion, qui a réuni le service de bactériologie, l'équipe opérationnelle d'hygiène hospitalière (EOHH), l'équipe de nutrition, les cliniciens et les pharmaciens, avait pour objectif d'analyser les causes potentielles de cette biocontamination.

Figure 11 : Chronologie des notifications d’alertes bactériologiques à *Pseudomonas putida* au CHUN



Des alternatives industrielles de mélanges nutritifs ayant une AMM ont été recherchées, dans une optique d’assurer la continuité des soins des patients traités au CHUN. Il a été convenu que les MNP individualisés destinés aux nourrissons seraient produits de façon dégradée dans une autre ZAC de l’unité de pharmacotechnie équipée d’un isolateur, mais sans automate de production. Seuls les nourrissons pesant moins d’un kilogramme ont bénéficié de MNP “à la carte”. Pour les autres prématurés et les patients adultes, un soutien par mélanges nutritifs industriels a été assuré.

3.4.2.2. *Audit observationnel*

Un audit observationnel a été réalisé par l’EOHH sur l’intégralité de la chaîne de production, depuis l’entrée des matières premières dans la zone de production jusqu’à la dispensation pharmaceutique en passant par la fabrication dans la ZAC, et des prélèvements microbiologiques effectués sur une production test de MNP. A l’issue de cette production, cinq échantillons ont été envoyés au laboratoire de biologie du CHUN: un échantillon prélevé au début de la production test, deux prélevés à la fin de la production, ainsi qu’un échantillon de MNP “à la carte” formulé pour un enfant et un pour un adulte. L’intégralité de ces échantillons étaient contaminés par *Pseudomonas putida*.

L’EOHH a également organisé un entretien avec l’équipe pharmaceutique (composée de pharmaciens et préparateurs en pharmacie hospitalière) assurant la mise en œuvre de ce circuit de préparation.

Dès la première notification d’alerte bactériologique, l’EOHH du CHUN a investigué sur l’étiologie probable de ces contaminations. *Pseudomonas putida* est une bactérie retrouvée préférentiellement dans les endroits humides.

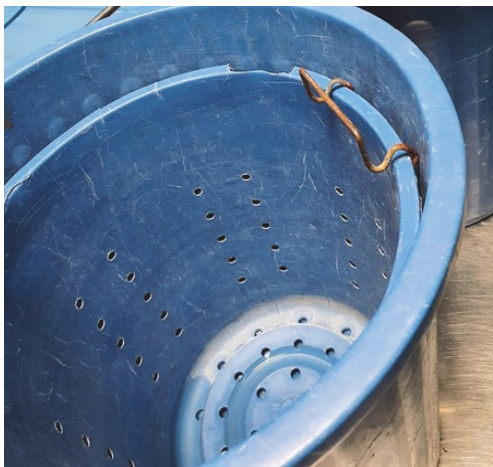
Les prélèvements microbiologiques ciblés ont ainsi été dirigés notamment sur les flacons de matières premières et les bacs de trempages utilisés pour leur désinfection avant leur entrée en zone de préparation, l'eau du réseau ainsi que les zones rouillées par la DVA dans la ZAC.

Les contrôles environnementaux de l'air et des surfaces de la ZAC n'ont jamais révélé la présence de *Pseudomonas putida*. De même, l'habillement observé par les opérateurs n'a pas révélé de non-conformité pouvant être à l'origine de ces contaminations.

Les mélanges nutritifs déjà délivrés aux patients à domicile ont été rappelés pour réaliser un contrôle bactériologique et les détruire. Les patients ont été informés d'un dysfonctionnement du processus de fabrication et d'un arrêt temporaire de la production avec le remplacement de leurs poches habituelles par des formulations industrielles ayant une AMM.

Finalement, les résultats bactériologiques sur les prélèvements ciblés révèlent la contamination à *Pseudomonas putida* des bacs de trempage et du récipient de stockage du Nutryelt® en ZAC. L'audit observationnel a mis en évidence la vétusté des bacs de trempage utilisés, facilitant la formation d'un biofilm persistant niché dans les fissures. De plus, le fond plein du récipient de stockage de Nutryelt® dans la zone de préparation a empêché l'évacuation du détergent/désinfectant résiduel sur les ampoules après le processus de trempage.

Figure 12 : Bac de trempage utilisé pour la désinfection du matériel et des matières premières par immersion et récipient de stockage du Nutryelt® en ZAC



La difficulté de l'enquête sur l'origine de ces contaminations microbiologiques était due au caractère non consécutif des alertes bactériologiques. En effet, le très faible inoculum ainsi que le relargage aléatoire de *Pseudomonas putida* dans les MNP ont expliqué le délai d'intervention.

En résumé, les contaminations microbiologiques des MNP fabriqués résultent du transfert de *Pseudomonas putida* depuis l'extérieur de la zone de préparation, en raison de la présence d'un biofilm persistant dans les bacs de trempage fissurés servant au nettoyage et à la désinfection des flacons de matières premières.

3.4.2.3. Mesures correctives et préventives

A la suite de l'audit réalisé par l'EOHH sur l'ensemble des opérations effectuées sur le circuit de production des MNP, plusieurs axes d'amélioration ont été identifiés et des mesures immédiates ont été mises en place.

- Locaux

La ZAC a été totalement mise à blanc avec une destruction intégrale du stock. Tous les filtres des robinets de l'unité ont été remplacés. Enfin, la douchette utilisée dans le local d'entretien pour remplir le bac de trempage avec de l'eau a également été changée afin d'y intégrer un filtre.

- Matériel

Les récipients stockant le matériel et susceptibles de retenir de l'eau au fond ont été éliminés, privilégiant l'achat de paniers perforés. Les deux bacs de trempage vétustes ont également été détruits et remplacés par le bac de la figure 10.

- Bionettoyage

Un bionettoyage approfondi de la ZAC a été réalisé par une société extérieure, suivi d'une DVA.

Selon les recommandations de l'EOHH, le degré de l'alcool isopropylique utilisé pour les procédures d'appoint de désinfection du matériel a été augmenté de 60° à 70°. Actuellement, de l'éthanol à 70° est utilisé au sein de l'unité.

De plus, l'EOHH a émis un rappel concernant la quantité de détergent-désinfectant à utiliser pour le processus de désinfection par immersion et la sensibilité de *Pseudomonas putida* à celui-ci a été testée par le laboratoire de bactériologie.

La réalisation d'une DVA par du peroxyde d'hydrogène dans le sas d'entrée des matières premières a été envisagée, mais n'a finalement pas été concrétisée en raison de difficultés à la mettre en place.

- Système qualité

La procédure d'alerte microbiologique a été entièrement révisée en trois niveaux dans le but de :

1. Décrire la réalisation des essais de stérilité
2. Définir le circuit d'information sur les résultats: l'objectif étant d'améliorer la communication entre les différents acteurs du circuit de la NP. Cela inclut l'ajout de l'EOHH à la liste de diffusion des résultats microbiologiques non conformes.
3. Détailler la conduite à tenir en cas de positivité d'un échantillon à travers un arbre décisionnel.

Une nouvelle procédure de fabrication dégradée des MNP en dehors de la ZAC habituelle et sans utilisation d'automate de production a également été rédigée.

Au terme de treize jours suivant la condamnation de la ZAC et à la suite d'une nouvelle production test pour laquelle les contrôles bactériologiques ont été conformes, la ZAC est ouverte avec reprise de la production.

3.4.2.4. *Limites*

Ce retour d'expérience sur les contaminations microbiologiques de MNP individualisés met en évidence la nécessité d'un travail multidisciplinaire important au sein d'un établissement de santé pour gérer le risque de biocontamination et mettre en œuvre des mesures correctives. Il souligne également l'importance de communiquer efficacement et dans les plus brefs délais avec les différents acteurs du circuit.

A ce jour, l'ensemble des mesures correctives et préventives mises en place au CHUN sont efficaces dans la maîtrise du risque de biocontamination.

Le respect des BPP est crucial pour assurer la qualité et la sécurité des MNP tout en minimisant le risque de contamination microbiologique. Cependant, lors de l'instauration des mesures préventives pour contrer ce risque pendant la préparation des MNP au CHUN, il est apparu que les recommandations des BPP de 2007, en vigueur à ce moment-là, n'étaient pas toujours

univoques ni exhaustives sur certains aspects, notamment en ce qui concerne les opérations de nettoyage et désinfection dans une ZAC.

La littérature sur des cas de biocontamination similaires à ceux observés au CHUN était limitée, voire quasiment inexistante. Il est ainsi apparu qu'il n'existe pas de procédure "type" pour les opérations de nettoyage et de désinfection d'une ZAC ou du matériel.

La quatrième partie de ce travail vise à évaluer la mise en œuvre du principal référentiel opposable régissant la préparation des MNP, à savoir les BPP actualisées en 2023, au sein de diverses unités de production de CHU français. L'objectif est d'approfondir la compréhension des normes en vigueur et de réfléchir aux axes d'amélioration potentiels afin d'assurer la préparation de MNP aussi sûre que possible.

PARTIE 4- ÉVALUATION DES NOUVELLES RÈGLES DES BONNES PRATIQUES DE PRÉPARATION DES MÉLANGES DE NUTRITION PARENTÉRALE INDIVIDUALISÉS

4.1. Justification de l'évaluation

L'état des lieux des pratiques nationales a consisté à évaluer la mise en œuvre des nouvelles règles des BPP. L'objectif a été d'identifier au préalable les défis rencontrés par le CHUN lors de la mise en place des mesures préventives contre le risque de contamination microbiologique des MNP individualisés à la suite des incidents de 2021, particulièrement en l'absence de directives univoques sur certaines thématiques des BPP de 2007 en vigueur à cette période. En effet, celles-ci ne spécifiaient notamment pas la nature ni la fréquence minimale des prélèvements microbiologiques à effectuer, ni même les opérations de nettoyage et de désinfection requises.

La troisième partie de ce travail a mis en avant la nécessité d'adopter une approche pluridisciplinaire impliquant les différents acteurs du processus de préparation des MNP afin de maîtriser le risque de biocontamination. Dans cette optique, il semble opportun d'harmoniser dans un premier temps les pratiques entre les différentes PUI du territoire, ou du moins, de favoriser les échanges entre celles-ci pour identifier des potentiels axes d'amélioration dans le circuit de préparation des mélanges nutritifs individualisés. L'évaluation réalisée s'inscrit finalement dans une démarche d'amélioration continue en cohérence avec la récente publication des nouvelles règles des BPP.

4.2. Matériels et méthodes

4.2.1. Travail préliminaire

Le travail préliminaire à l'élaboration du questionnaire d'évaluation des BPP a consisté à prendre connaissance de la nouvelle édition du référentiel publiée en 2023 et à identifier les directives relatives à la préparation des MNP individualisés.

4.2.2. Élaboration du questionnaire d'évaluation

Le questionnaire d'évaluation, présenté en annexe 1, a été conçu à l'aide du logiciel Google Forms en s'appuyant majoritairement sur les principes détaillés dans la première ligne directrice des BPP, spécifiquement dédiée à la préparation des médicaments stériles, parmi lesquels sont inclus les MNP individualisés.

Il se compose de 7 rubriques qui regroupent au total 57 questions portant sur les thématiques suivantes:

1. Informations générales sur l'activité de la PUI évaluée relative aux MNP individualisés.
2. Locaux et équipements dédiés à l'activité de NP.
3. Habillage, hygiène et formation du personnel.
4. Gestion, nettoyage et désinfection du matériel et des locaux: cette rubrique, bien qu'elle ne soit pas spécifiquement traitée à part entière dans les BPP, a été volontairement ajoutée dans le but d'identifier des pistes d'amélioration à la suite des incidents de biocontamination au CHUN. Les recommandations relatives aux opérations de nettoyage et de désinfection sont disséminées dans quelques passages des chapitres généraux des BPP et sont plus détaillées dans la première ligne directrice du référentiel. Les procédures d'entretien sont propres à chaque établissement.
5. Contrôle qualité
6. Événements indésirables
7. Référentiels réglementaires

Le chapitre 4 des BPP portant sur la documentation n'a pas été évalué car il n'apparaissait pas directement pertinent pour évaluer le risque de biocontamination dans une ZAC. L'évaluation concernant la préparation et le conditionnement des MNP, décrite dans le chapitre 5 des BPP, a été intégrée, par certains aspects, dans ces différentes rubriques du questionnaire.

Enfin, le chapitre 7 des BPP concernant les activités externalisées n'a pas été inclus dans le questionnaire car l'étude s'est concentrée sur les PUI produisant les MNP individualisés pour leur propre usage ou pour d'autres établissements. De plus, les aspects réglementaires liés à la sous-traitance n'apportent pas de contribution significative à la maîtrise du risque de contamination microbiologique des préparations stériles.

4.2.3. Soumission du questionnaire

L'envoi du questionnaire s'est concentré sur les CHU français afin d'obtenir une évaluation des pratiques étendue sur l'ensemble du territoire. L'élaboration de ce questionnaire s'est référée dans un premier temps au rapport de l'IGAS relatif à l'évaluation des pratiques en matière de NP pédiatrique, qui avait recensé les données d'établissements publics et privés dotés d'une unité de fabrication de NP pédiatrique. Dix-neuf CHU dotés d'une telle unité avaient participé à cette enquête en 2015.

Dans le cadre de cette évaluation, il a été décidé d'inclure également les unités de préparation de MNP individualisés adultes et/ou agréées pour la NP à domicile. Ainsi, les 32 CHU français ont été contactés dont 4 établissements pour l'Assistance Publique- Hôpitaux de Paris. (50) Parmi ces 32 CHU, 7 PUI sous-traitent leur fabrication de MNP individualisés à des façonniers implantés à proximité ou à d'autres PUI. Par conséquent, 28 unités de production au total ont reçu le questionnaire d'évaluation, pouvant être complété par un pharmacien senior, un pharmacien assistant, un docteur junior ou un interne en pharmacie.

Les données ont été collectées via le formulaire Google Forms de janvier à mars 2024. Pour certains établissements, des informations complémentaires ont été requises par le biais d'échanges téléphoniques ou par courriel.

4.3. Résultats

4.3.1. Informations générales

L'analyse des résultats concerne les 22 établissements (78,6%) ayant participé au questionnaire d'évaluation des BPP des MNP individualisés.

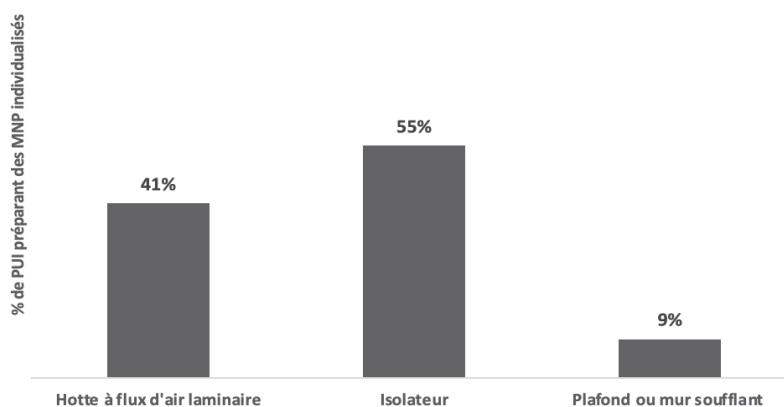
Le volume d'activité annuel varie considérablement, allant de 310 à 15 475 MNP individualisés réalisés annuellement, en incluant les patients hospitalisés et à domicile. La moyenne nationale se situe à 3 626 mélanges nutritifs "à la carte" réalisés chaque année par établissement. L'intégralité des établissements évalués réalise des MNP individualisés et 10 unités de préparation réalisent également des mélanges nutritifs standardisés. Dans l'ensemble, 89,9% des MNP, qu'ils soient standardisés ou individualisés, sont destinés aux nouveau-nés hospitalisés en réanimation et en soins intensifs.

4.3.2. Locaux et équipements

4.3.2.1. Équipements dédiés

La ZAC de production des MNP individualisés est dédiée à cette activité dans 81,8% des cas. En ce qui concerne le choix de l'équipement dédié à cette tâche, les résultats présentés dans la figure 13 montrent que les établissements ont opté majoritairement pour l'utilisation d'un ou plusieurs isolateurs plutôt qu'un poste à flux d'air unidirectionnel. Une PUI est équipée de deux plafonds soufflants et une unité de production utilise un mur soufflant. Un des établissements a déclaré travailler à la fois avec une hotte à flux d'air laminaire et un isolateur, ce dernier étant utilisé pour fabriquer des seringues destinées à alimenter l'automate présent dans la hotte. Indépendamment de l'enceinte utilisée pour la préparation des MNP individualisés, 91 % des unités de production font usage d'un automate de production, avec une moyenne de 1,6 automate par centre. En effet, de nombreuses unités sont équipées d'un automate de secours.

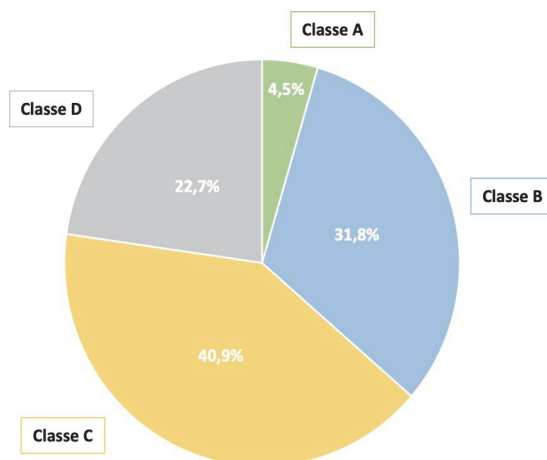
Figure 13 : Répartition du choix de l'équipement dédié à la préparation des MNP individualisés



4.3.2.2. ZAC

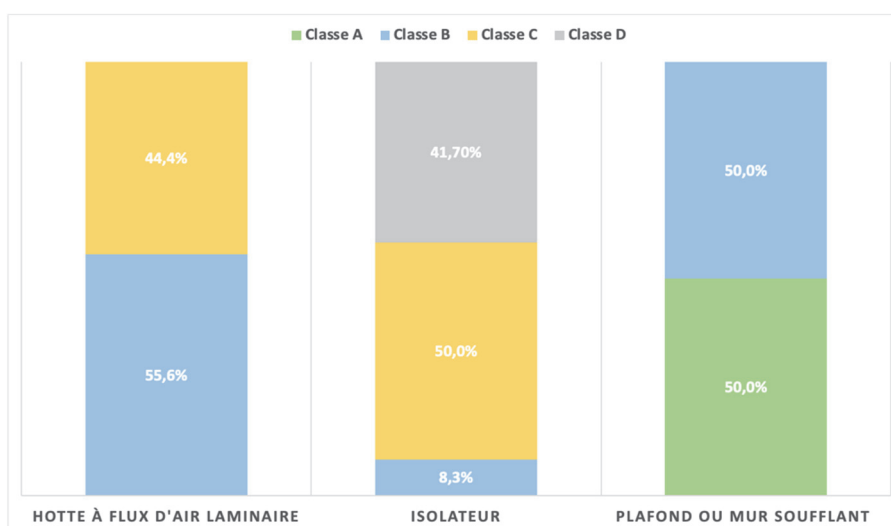
Le tableau 5, présenté dans la seconde partie de ce travail, fournit des indications sur la classe environnementale minimale requise autour de l'équipement choisi pour la fabrication des préparations stériles. Ainsi, la répartition des classes environnementales des ZAC des 22 établissements a été évaluée et illustrée dans la figure 14.

Figure 14 : Répartition des classes environnementales des ZAC dédiées à la préparation des MNP individualisés



Les BPP rappellent que les exigences particulières de la ZAC dépendent du procédé de préparation aseptique utilisé par l'unité de pharmacotechnie et des équipements employés à cet effet. Cet aspect a été évalué et présenté dans la figure 15.

Figure 15 : Classification environnementale de la ZAC selon l'équipement utilisé pour la préparation des MNP individualisés



Parmi les utilisateurs de hotte à flux d'air laminaire, 55,6% ont un environnement immédiat de classe B et 44,4% de classe C. Un établissement n'est pas conforme aux BPP car sa ZAC de préparation est de classe C, alors que l'unité n'est pas équipée d'un automate de production, obligeant la réalisation de la préparation aseptique en système ouvert, ce qui exige au minimum une classe B environnante.

Les utilisateurs d'isolateurs préparent les MNP individualisés dans un environnement de classe C pour la moitié d'entre eux et dans une ZAC de classe B pour l'un des établissements, ce qui n'est pourtant pas requis pour les isolateurs placés en surpression qui sont majoritairement utilisés pour la préparation des MNP stériles. Le choix de la classe environnementale immédiate à l'isolateur s'explique, pour certains établissements, par la présence d'un poste à flux d'air unidirectionnel de secours dans la même ZAC. De plus, une des unités de production utilise à la fois un isolateur et une hotte à flux d'air laminaire pour la préparation de ses MNP individualisés.

Enfin, la PUI équipée de plafonds soufflants se trouve dans un environnement de classe A tandis que l'unité équipée du mur soufflant prépare les MNP dans une ZAC de classe B.

4.3.3. Personnel

Le personnel chargé de la préparation des MNP individualisés est principalement constitué de préparateurs en pharmacie hospitalière (PPH), avec une moyenne de 2 PPH dédiés à cette activité quotidiennement. Dans tous les établissements, la production est assurée par au moins un PPH et sous la responsabilité d'un pharmacien, avec une moyenne de 1 pharmacien par centre par jour. Conformément aux BPP, les établissements doivent disposer d'un effectif suffisant en personnel qualifié mais limité au strict minimum nécessaire dans les zones de préparation afin d'éviter l'émission de particules. Cette recommandation semble être respectée par l'ensemble des PUI.

La NPAD est une activité soutenue par le fonds d'intervention régional (FIR) qui permet le financement de nouvelles ressources humaines dans les centres labellisés pour cette activité, en fonction du nombre de patients suivis en file active. (3)

4.3.3.1. Habillage

En utilisant les informations du tableau 8 présenté en deuxième partie de ce travail, il est possible d'ajouter une ligne permettant d'évaluer la conformité de l'habillage des opérateurs aux recommandations des BPP en fonction de la ZAC de préparation de chaque établissement. Au total, 31,8% des établissements n'observent pas un habillage conforme aux exigences des BPP selon la classe environnementale de leur zone de préparation (tableau 15).

Tableau 15 : Évaluation de la conformité de l’habillage des opérateurs selon la classe de la ZAC

	Classe A et B	Classe C	Classe D
Protection des cheveux	Cagoule (prise dans le col de la veste)	Requise	Requise
Masque	Requis	Selon la nécessité	<i>Non mentionné</i>
Cache-barbe	Cagoule enfermant la barbe et la moustache	Requis	Requis
Chaussures et/ou surchaussures	Bottes stériles ou désinfectées	Appropriées	Appropriées
Vêtement protecteur	Stérile et propre <ul style="list-style-type: none"> • bas du pantalon enserré dans les bottes • manchettes enserrées dans les gants • tissu qui ne libère pratiquement aucune fibre ou particule et retient les particules émises par l’opérateur 	Veste et pantalon ou combinaison <ul style="list-style-type: none"> • ajusté aux poignets • col montant • tissu qui ne libère pratiquement aucune fibre ou particule 	Approprié
Gants	Requis (stériles et non poudrés)	Requis (+/- stériles)	<i>Non mentionné</i>
Conformité des établissements aux BPP	3/8 ⇒ Bottes stériles : 37,5% ⇒ Cagoule : 62,5% ⇒ Gants stériles : 100%	7/9 ⇒ Cache-barbe : 44,4% ⇒ Masque : 77,8%	5/5 ⇒ Cache-barbe : 40% ⇒ Masque : 100%

Les non-conformités ont été principalement observées dans les ZAC exigeant un habillage plus strict. Bien que le respect du port de gants stériles soit généralisé dans les ZAC de classe A et B, peu d’unités fournissent des bottes stériles (37,5%) ou une cagoule (62,5%) pour les opérateurs.

Pour l’analyse des résultats, l’absence de port de cache-barbe n’est pas considéré comme une non-conformité si un masque couvrant le visage est porté par l’opérateur.

- **Lieu d’habillage**

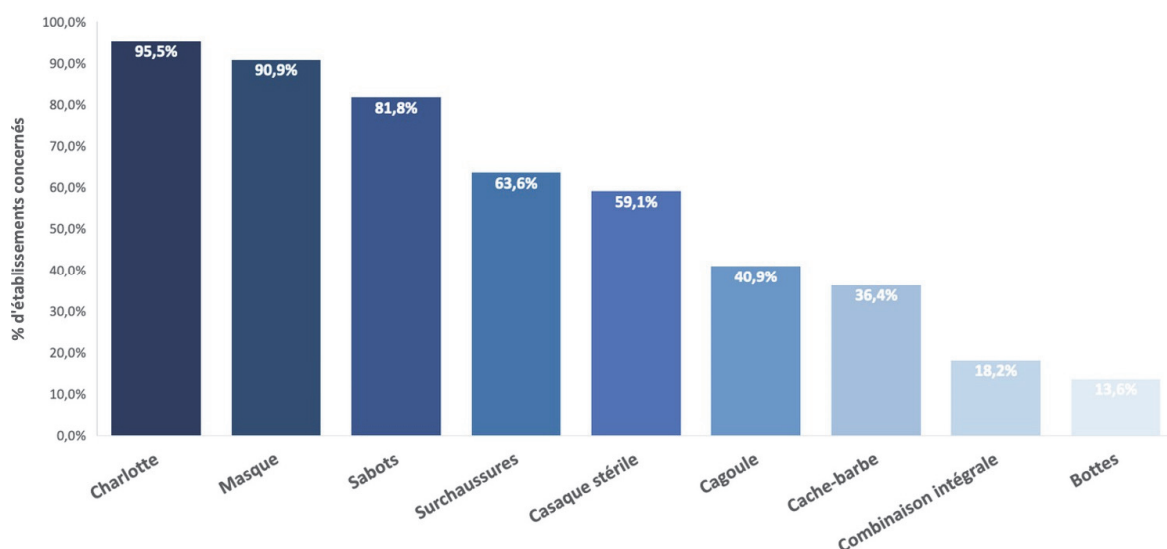
Un seul établissement a déclaré que la tenue de travail portée par le personnel opérateur est stérile. Pour les autres unités de production, une tenue propre est revêtue, dans 81,8% des cas dans le vestiaire du personnel. Cependant, quatre établissements utilisent le sas d’habillage des EPI attendant à la zone de préparation pour ôter la tenue de ville et revêtir la tenue de travail. Dans ces cas de figure, la séparation entre la zone dédiée à la tenue de ville et celle dédiée à la tenue de travail est assurée par l’utilisation d’armoires distinctes ou d’une séparation physique par l’usage d’un banc par exemple. Les BPP mentionnent cependant que les vêtements personnels ne doivent pas être introduits dans les sas personnels menant aux zones de classe B ou C. Ainsi, trois de ces établissements ne sont pas conformes aux exigences des BPP.

- EPI

Les EPI sont ajoutés à la tenue de travail avant l'entrée du personnel opérateur dans la zone de production des MNP individualisés, principalement dans le sas d'habillage du personnel (90,9% des cas). Deux établissements disposent d'un vestiaire attenant à la ZAC.

La figure 16 présente les types d'EPI utilisés par le personnel opérateur avant leur entrée en zone de production.

Figure 16 : Équipements de protection individuelle utilisés pour la préparation des MNP individualisés



Le personnel opérateur de deux établissements ne revêt ni casaque ni combinaison au-dessus de sa tenue propre de travail, mais la préparation des MNP individualisés dans ces cas de figure est réalisée dans des environnements de classe D, moins exigeants en matière d'habillage.

D'après les BPP, le personnel extérieur amené à pénétrer dans les locaux de préparation doit respecter les procédures d'habillage. Les EPI portés par les employés de société d'entretien ou de nettoyage correspondent strictement à la tenue des opérations préparant les MNP dans 72,7% des cas. Pour le reste, certains éléments sont remplacés par des équipements à usage unique, ou les sabots personnels sont remplacés par le port de surchaussures par exemple.

- Gants

Généralement, le choix du type de gants portés, stériles ou non, dépend de l'enceinte de production utilisée, comme présenté dans le tableau 16.

Tableau 16 : Choix du type de gants utilisés selon l'équipement de préparation des MNP individualisés

	Gants stériles seuls	Gants non stériles seuls	Gants non stériles + stériles
Isolateur		41,7%	58,3%
Hotte à flux d'air laminaire	100 %		
Plafond ou mur soufflant	100 %		

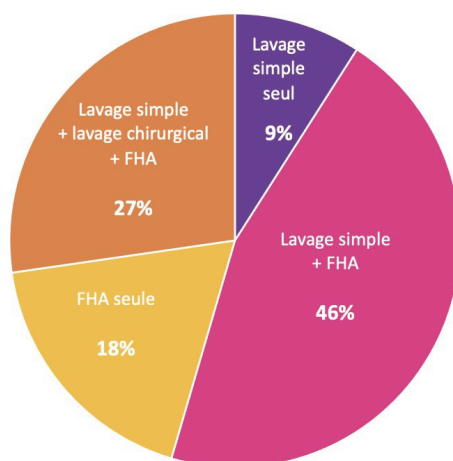
Les BPP ne fournissent pas de directives concernant la fréquence de changement des gants. D'après les résultats de l'évaluation, lorsque les MNP individualisés sont préparés dans un isolateur, la paire de gants non stériles utilisée seule est destinée à être portée sous les gants en néoprène de l'isolateur. Cette paire est ajoutée lors de l'habillage des EPI dans le sas personnel, avant l'entrée en zone de production. Pour 58,3% des établissements utilisant un isolateur, une paire de gants stériles est ajoutée au-dessus des gants en néoprène intégrés à l'enceinte.

Parmi les utilisateurs de hotte à flux d'air laminaire, un tiers porte deux paires de gants stériles, l'ajout de la deuxième paire étant réalisé sous le flux de la hotte. Enfin, le personnel opérateur utilisant un plafond ou mur soufflant utilise systématiquement deux paires de gants stériles pour la préparation des MNP individualisés.

4.3.3.2. *Hygiène des mains*

La figure 17 illustre les différentes techniques de lavage des mains appliquées dans les établissements évalués.

Figure 17 : Techniques de lavage des mains



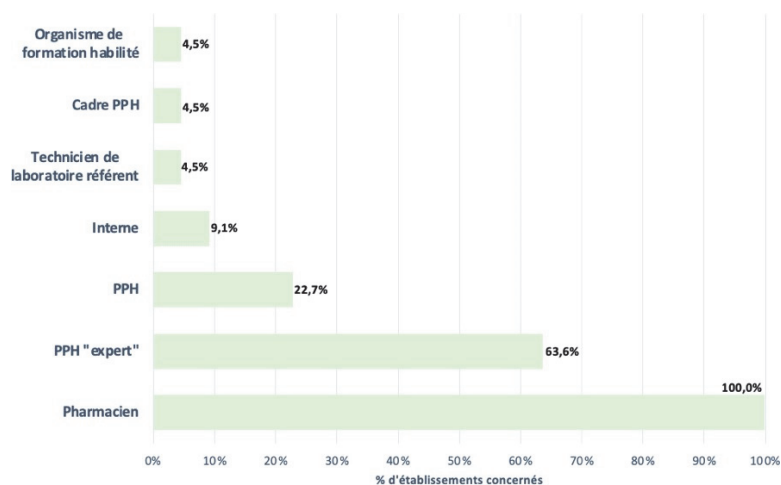
D'après les réponses recueillies, le délai appliqué entre le lavage des mains (simple ou chirurgical) et la FHA est très variable. La majorité des établissements applique le PHA dès que les mains sont sèches après lavage (62,5%), tandis que les autres prévoient un délai variant de 30 secondes à 10 minutes selon les centres.

4.3.3.3. Formation

Le niveau de formation des membres du personnel doit être adapté aux tâches qu'ils effectuent. Ainsi, diverses formations sont dispensées au personnel opérateur notamment concernant l'habillage en ZAC (100%), la manipulation et les règles d'hygiène et sécurité (95,5%), les équipements et la réalisation des différents contrôles qualité (90,9) ainsi que la maîtrise du logiciel dédié à l'activité de NP (77,3%).

Selon les BPP, le pharmacien responsable de la préparation des MNP doit veiller au suivi et à l'adéquation de la formation requise pour le personnel. Dans certains établissements, plusieurs membres du personnel sont habilités à former les opérateurs préparant les MNP (figure 18).

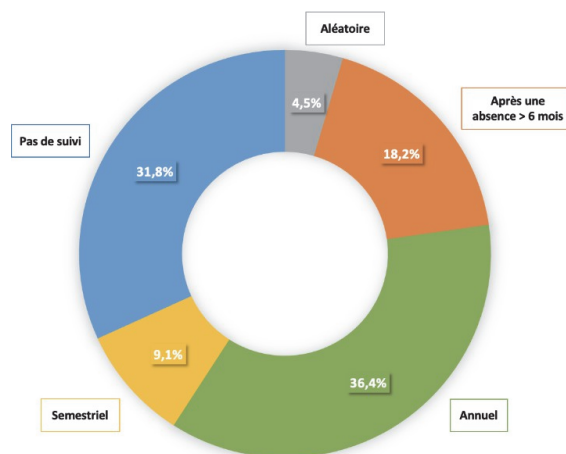
Figure 18 : Personnel habilité pour la formation des opérateurs préparant les mélanges nutritifs “à la carte”



L’intégralité des établissements évalués assurent une formation initiale au personnel avant qu’il ne soit autorisé à effectuer les opérations de préparation des MNP individualisés. Des formations sont également proposées en cas de changement des procédures ou d’un équipement de préparation (72,7%), à la demande d’un opérateur en particulier (40,9%), lors de réunions du personnel (31,8%) ou après un arrêt prolongé supérieur à six mois (18,2%).

Selon les BPP, la formation du personnel doit être réévaluée périodiquement, a minima une fois par an selon le niveau de risque associé à la préparation (fort dans le cas des MNP stériles). L’évaluation révèle que 15 établissements sur les 22 interrogés réalisent un suivi périodique de la formation du personnel. Cependant, les pratiques varient en ce qui concerne la fréquence de cette formation continue (figure 19).

Figure 19 : Fréquence de suivi de la formation continue du personnel opérateur



Parmi les établissements évalués, 31,8% ne sont pas conformes aux règles des BPP sur la thématique de la formation continue du personnel.

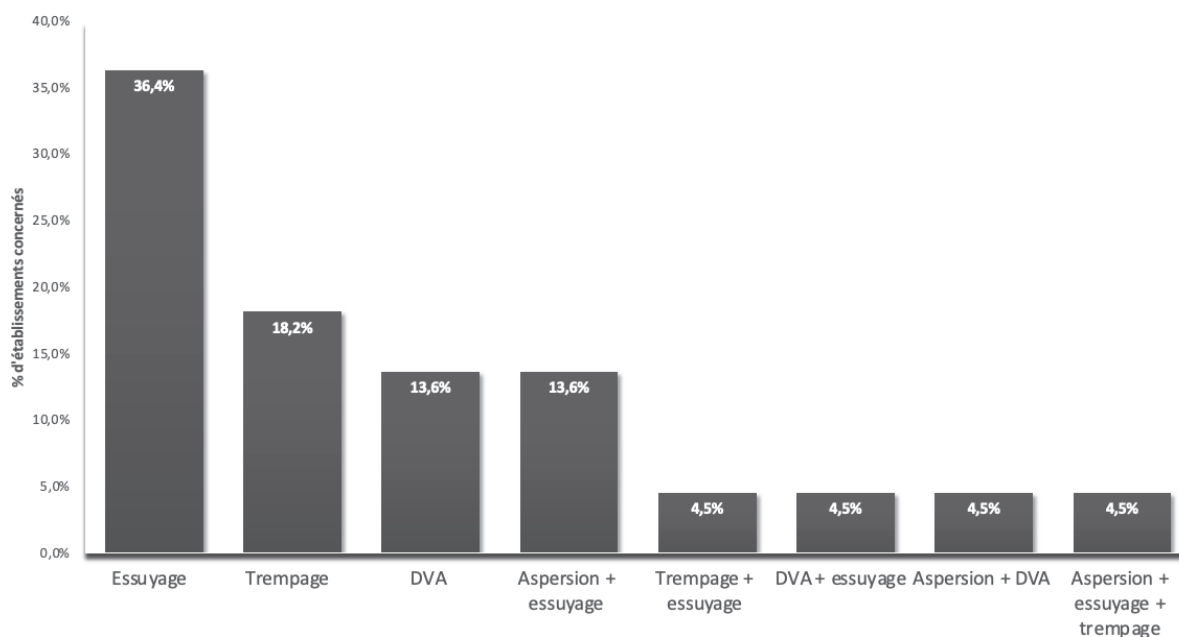
D'après les résultats, la formation initiale et continue du personnel est généralement dispensée sous forme de présentation théorique (81,8%), de simulation pratique à l'extérieur de la ZAC de préparation (63,6%), de doublage pendant la production (95,5%) ou par la réalisation d'un TRA (54,5%). Les BPP stipulent que l'essai de simulation doit reproduire au mieux les procédés de préparation aseptique en comprenant toutes les étapes.

4.3.4. Gestion, nettoyage et désinfection du matériel et des locaux

4.3.4.1. Nettoyage et désinfection du matériel et des matières premières

Selon les BPP, quelle que soit la solution désinfectante choisie, son système de diffusion ou dispersion doit être validé. Parmi les 22 établissements évalués, plus d'un tiers utilisent un processus de nettoyage et de désinfection du matériel et des matières premières par essuyage avant de les introduire dans la zone de préparation. La figure 20 illustre la répartition des différents modes de nettoyage et de désinfection selon les établissements interrogés.

Figure 20 : Répartition des différents modes de nettoyage et de désinfection du matériel et des matières premières avant l'entrée en zone de préparation

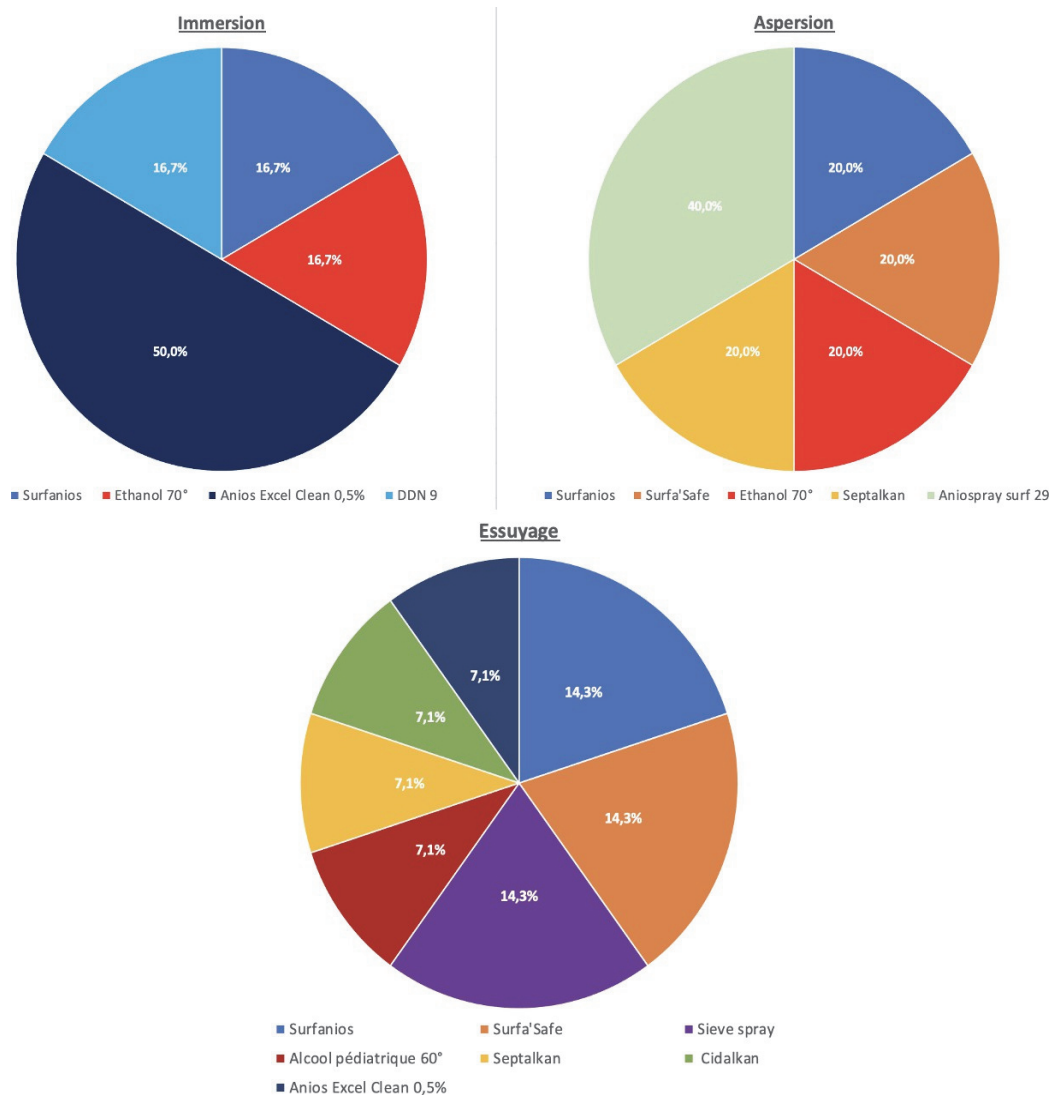


La durée du processus de nettoyage et de désinfection varie selon la méthode utilisée ainsi que le volume de matériel traité à chaque campagne de nettoyage. La question 4.3 du questionnaire interrogeait les établissements sur la durée octroyée à la méthode de nettoyage et de désinfection. Cependant, cette question n'a pas pu faire l'objet d'une analyse chiffrée en raison d'un manque de précision dans la question posée, et donc, dans les réponses recueillies. En effet, certains établissements ont indiqué le temps nécessaire pour désinfecter une seule matière première, sans spécifier le nombre d'éléments désinfectés lors de chaque session de désinfection. D'autres ont mentionné une durée totale sans préciser s'il s'agit du temps requis pour une seule campagne de nettoyage ou pour l'ensemble des sessions effectuées au cours d'une semaine (pour ceux qui réalisent ces opérations de nettoyage quotidiennement). Face à cette ambiguïté, la question n'a pas été incluse dans l'analyse. En effet, nous constaterons dans l'analyse d'un prochain résultat que les établissements approvisionnent leur stock à l'intérieur de la zone de production plus ou moins régulièrement, certains réalisant des campagnes de nettoyage quotidiennes, voire pluriquotidiennes, tandis que d'autres n'approvisionnent la zone de préparation qu'une fois par semaine, par exemple.

Les produits utilisés par les unités évaluées pour leurs opérations de nettoyage et de désinfection sont également très variés, bien que la majorité des établissements utilise des produits détergents-désinfectants afin d'obtenir un spectre d'action plus large contre les microorganismes (figure 21). Les biocides utilisés se présentent sous différentes formes, telles que des bidons à diluer, des flacons de pulvérisation, des dosettes ou des lingettes pré-imprégnées.

Les établissements utilisant une DVA vaporisent le matériel avec du peroxyde d'hydrogène de différentes concentrations (6%, 30%, 35%) à l'aide d'appareils de diffusion variés (Sas Bioquell, Nocospray, sas de l'isolateur).

Figure 21 : Répartition des biocides utilisés selon le procédé de nettoyage et de désinfection du matériel et des matières premières



Parmi les 27,3% d'établissements utilisant la méthode de nettoyage et de désinfection par trempage à un moment de leur processus, seulement la moitié déclare entretenir les bacs d'immersion entre chaque campagne de nettoyage. Les méthodes d'entretien sont diverses, comprenant l'essuyage humide, l'aspersion ou l'emballage dans une housse stérile notamment. Le lieu où s'effectuent les opérations de nettoyage et de désinfection du matériel et des matières premières est varié. Selon l'agencement de la ZAC, certains établissements disposent d'une pièce ou d'un sas spécifiquement dédié à cet usage (72,7%), tandis que les autres (27,3%) réalisent ces opérations à l'extérieur de la ZAC, sans lieu spécifique dédié, par exemple dans le couloir.

Parfois, le processus de nettoyage et de désinfection du matériel et des matières premières prend trop de temps (par exemple lors du trempage ou de l'utilisation d'un sas de DVA), ce qui peut poser problème en cas de besoin urgent d'approvisionnement à l'intérieur de la zone de production. Ainsi, 7 établissements ont établi des procédures, devant être validées par l'EOHH, pour les opérations de désinfection en mode dégradé. Parmi eux, près de la moitié (42,9%) utilisent de l'alcool comme alternative.

En effet, 81,8% des établissements utilisent de l'alcool dans la ZAC, dont la moitié de l'alcool éthylique à 70°. L'alcool est utilisé pour:

- désinfecter les contenants (44,4%) avant leur introduction dans l'enceinte de préparation des MNP
- désinfecter le septum des flacons (66,7%)
- désinfecter les gants (44,4%) de l'opérateur selon des fréquences variables et pas toujours définies, ou de l'isolateur à la fin de la campagne de production
- désinfecter l'enceinte de préparation (33,3 %), principalement les parois vitrées
- désinfecter l'automate de production (11,1%)

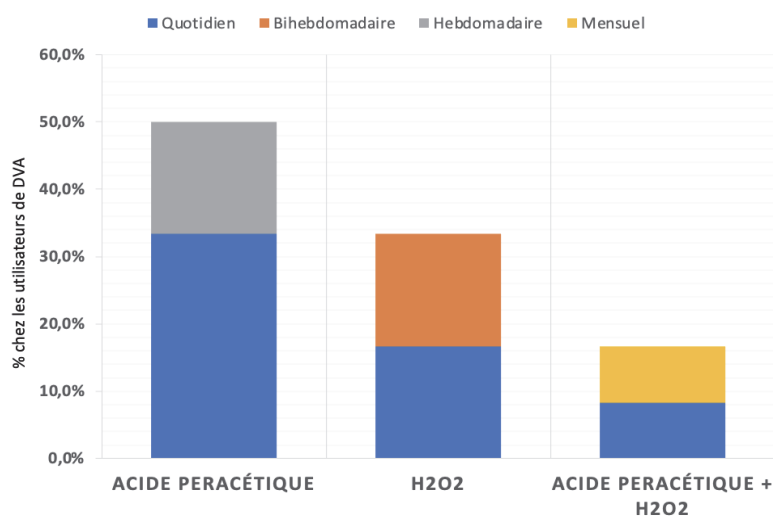
En dehors de la FHA réalisée lors du lavage des mains du personnel, 41% des établissements préconisent l'utilisation de PHA dans la ZAC, notamment entre le changement des gants des opérateurs ou en cours de production si nécessaire, sans définir de fréquence particulière.

4.3.4.2. Nettoyage et désinfection de la ZAC

La fréquence du bionettoyage de la ZAC est adaptée selon l'activité de production.

Seulement 27,3% des établissements réalisent une DVA, soit dans toute la ZAC pour la moitié des cas, soit dans le sas personnel (33,3%) ou dans les deux (16,7%). Le choix du biocide et la fréquence de réalisation de la DVA sont illustrés dans la figure 22.

Figure 22 : Choix du biocide et fréquence d'utilisation de la DVA



Les fréquences de nettoyage et de désinfection des enceintes de préparation et des plans horizontaux de la ZAC sont résumées le tableau 17.

Tableau 17 : Fréquences de nettoyage et de désinfection de la ZAC et de l'enceinte de préparation de classe A

	Biquotidien	Quotidien	Hebdomadaire	Bimensuel	Mensuel	Bimestriel
Entretien de l'enceinte de préparation	27,3%	77,3%	18,2%		13,6%	4,5%
Entretien des plans horizontaux de la ZAC	13,6%	86,4%	9,1%	4,5%		

 Recommandations des BPP

Les BPP stipulent que les surfaces internes de l'équipement de classe A doivent être régulièrement nettoyées à l'aide d'une solution détergente associée à une solution de désinfection. Certains établissements utilisent jusqu'à cinq biocides différents pour désinfecter l'enceinte afin d'éviter le risque de résistances des microorganismes et d'obtenir un large spectre d'action. Les BPP recommandent de nettoyer et de désinfecter l'enceinte de préparation au début et à la fin de chaque session de travail, une pratique suivie par seulement 27,3% des établissements. Les BPP précisent cependant que les fréquences minimales d'entretien doivent être adaptées selon l'activité et les recommandations du fournisseur, ce qui rend difficile l'évaluation de la conformité de ces pratiques aux BPP. Les établissements réalisant un entretien hebdomadaire, bimensuel, mensuel et bimestriel de l'enceinte de préparation ou des plans horizontaux de la ZAC le font en complément d'un nettoyage et d'une désinfection quotidienne,

dans le cadre de mises à blanc. Ainsi, l'intégralité des établissements sont conformes aux recommandations des BPP concernant l'entretien des plans horizontaux de la ZAC.

Un total de seize biocides différents a été recensé pour la désinfection de l'enceinte de classe A et des surfaces par les différentes unités de production.

En ce qui concerne l'entretien des points d'eau de l'unité, 63,6% des établissements mettent en place des actions telles que des changements réguliers des filtres ou des brise-jets des robinets (27,3%), l'utilisation de produits biocides variés (27,3%), le détartrage de la robinetterie (4,5%), la purge (4,5%) ou encore la mise en dépression du local de ménage par rapport aux autres locaux (4,5%).

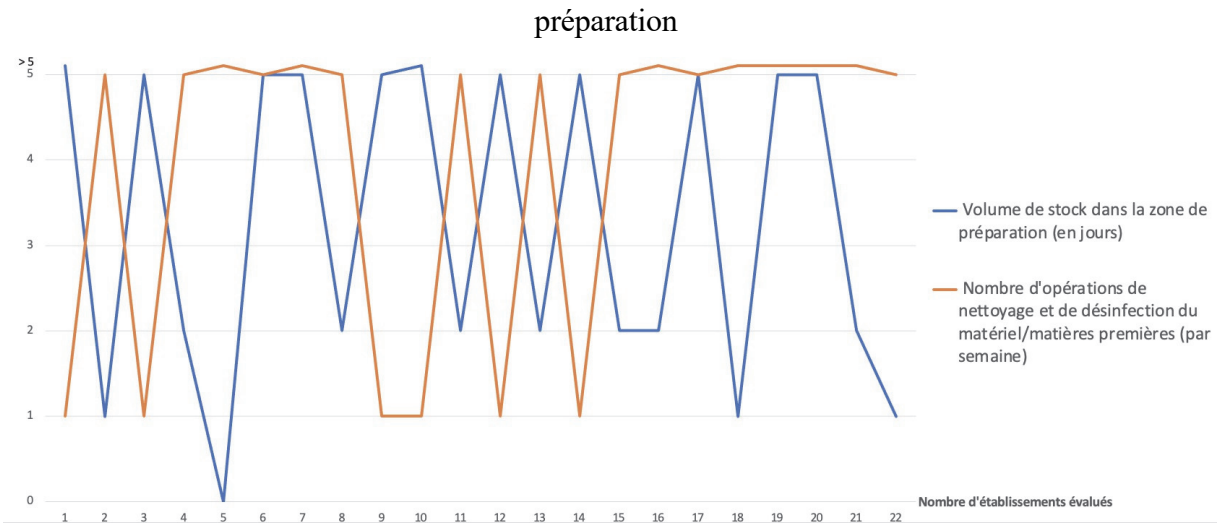
4.3.4.3. *Gestion de l'approvisionnement et du stockage*

Les BPP indiquent que le stockage des matières premières et des articles de conditionnement est autorisé dans les locaux de préparation, mais il doit être limité et réalisé dans des conditions appropriées afin de permettre une rotation du stock.

Selon les résultats de l'évaluation, les principaux lieux de stockage du matériel et des matières premières se situent à l'intérieur de la zone de préparation (95,5%) ou dans un local de stockage dédié à l'extérieur de la zone de préparation (77,3%). Seul un établissement fonctionne à flux tendu, sans aucun matériel stocké dans la zone de préparation. Le stock présent dans la zone de préparation sert souvent de stock tampon permettant d'assurer un ou deux jours de production (47,6%), mais certains établissements y conservent l'équivalent d'une semaine (42,9%) ou deux de production (9,5%), ce qui n'est pas réellement conforme aux BPP.

A travers la figure 23, il a été recherché un lien entre le nombre d'opérations de nettoyage et de désinfection du matériel et des matières premières par semaine et le volume de stock détenu dans la zone de préparation (exprimé en jours).

Figure 23 : Relation de corrélation entre le nombre d'opérations de nettoyage et de désinfection du matériel et des matières premières et le volume de stock dans la zone de

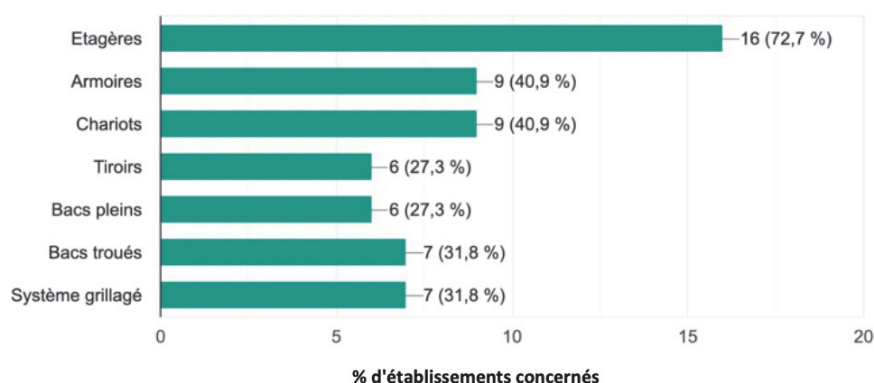


Le coefficient de corrélation entre ces 2 variables est de $-0,59$, ce qui indique une corrélation modérée et négative entre elles. En effet, lorsque le volume de stock dans la zone de préparation est important, la nécessité d'approvisionner en matériel dans cette zone, et par conséquent, de procéder à des opérations de nettoyage et de désinfection des produits, est moindre. Cependant, on observe que la relation entre ces deux variables n'est pas très forte. Par exemple, certains établissements, comme le numéro 7, peuvent avoir l'équivalent de cinq jours de stock dans la zone de préparation, et malgré tout, désinfecter les produits avant leur introduction dans la ZAC plus de cinq fois par semaine (pluriquotidiennement donc).

Dans l'ensemble, le processus de nettoyage et de désinfection est principalement réalisé quotidiennement (40,9%), tandis que 31,8% des établissements approvisionnent la zone de production pluriquotidiennement, et 27,3% ne le font qu'une fois par semaine.

Les types de rangements dédiés au stockage du matériel et des matières premières sont résumés dans la figure 24.

Figure 24 : Types de rangements utilisés pour le stockage du matériel et des matières premières



4.3.5. Contrôle qualité

Le contrôle de la qualité est un élément clé dans toutes les décisions relatives à la qualité d'une préparation. Un personnel qualifié et formé réalise ces contrôles dans des installations appropriées et avec un matériel dont la précision et l'entretien sont vérifiés périodiquement. Selon les BPP, les contrôles sont effectués par une personne différente de celle ayant réalisé la préparation.

Le personnel impliqué dans les différents contrôles du processus de préparation des MNP individualisés est diversifié. D'après les résultats recueillis, les principaux acteurs des contrôles qualité et la principale mission de contrôle qui leur est attribuée sont les suivants:

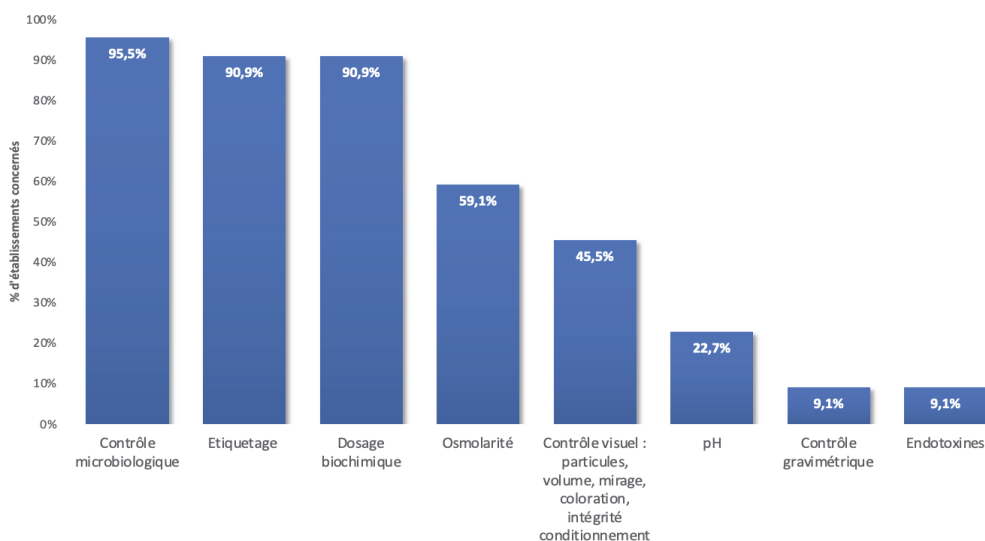
- le pharmacien, en tant que responsable de la réalisation de la préparation, est impliqué dans toutes les étapes du circuit et notamment pour la validation de tous les contrôles réalisés. Le principal contrôle validé par le pharmacien est celui du produit fini, pour 81,8% des établissements.
- les autres membres de l'équipe pharmaceutique sont également impliqués dans l'ensemble des contrôles mais en plus faible proportion parmi les établissements évalués:
 - l'interne en pharmacie est impliqué principalement dans le contrôle du produit fini, pour 72,7% des établissements.
 - le PPH et l'externe en pharmacie sont principalement impliqués dans le contrôle microbiologique des MNP, pour 45,5% et 22,7% des établissements respectivement.

- les prestataires externes et les services techniques de l'établissement interviennent pour le contrôle, les qualifications et la maintenance des locaux et des équipements, qui sont validés pharmaceutiquement.
- le laboratoire de biologie de l'établissement est impliqué pour 45,5% des établissements dans le contrôle microbiologique des MNP
- le service d'hygiène hospitalière a pour rôle principal d'assurer la surveillance microbiologique des locaux (pour 50% des établissements) et des MNP individualisés finis (dans 36,4% des cas).
- le laboratoire de biochimie de l'établissement est essentiellement impliqué dans le contrôle du produit fini (31,8% des établissements), notamment pour le dosage biochimique des éléments dans le mélange nutritif individualisé.
- enfin, un ou deux établissements déclarent confier différents contrôles au technicien de laboratoire interne à l'unité de production de la PUI.

4.3.5.1. Contrôle du produit fini

Conformément aux BPP, les contrôles du produit fini, nécessaires à la libération des MNP individualisés, comprennent entre autres les aspects pharmacotechniques, physico-chimiques, microbiologiques et la conformité de l'étiquetage. Les principaux contrôles du produit fini effectués par les établissements évalués sont résumés dans la figure 25. Les contrôles microbiologiques seront détaillés dans une partie ultérieure des résultats.

Figure 25 : Contrôles réalisés sur le MNP individualisé fini



L'évaluation montre que les contrôles réalisés sur les produits finis varient considérablement d'un établissement à l'autre. Chaque contrôle réalisé est le reflet d'un aspect spécifique de la préparation.

4.3.5.2. Contrôle des équipements et des locaux

La partie 2.3.2.4. de ce travail rappelle les recommandations des BPP en terme de surveillance de routine et les fréquences minimales de requalification des équipements et de la ZAC.

Le tableau 18 récapitule les principaux contrôles des équipements réalisés par les établissements et leur conformité aux recommandations des BPP.

Tableau 18 : Fréquences de contrôle des équipements

	Quotidien	Hebdomadaire	Mensuel	Trimestriel	Semestriel	Annuel	Non réalisé
EQUIPEMENTS							
Automate de production	31,8%					54,5%	13,6%
Pour les isolateurs (n= 12 établissements)							
Intégrité des filtres HEPA			8,3%	8,3%	8,3%	75%	
Pression	91,7%					8,3%	
Test d'étanchéité	50%	16,7%				33,3%	
Système de stérilisation de contact	50%					41,7%	8,3%
Intégrité des gants	75%	8,3%	8,3%			8,3%	
Pour les postes à flux d'air unidirectionnel (n= 11 établissements)							
Intégrité des filtres HEPA	18,2%			9,1%		72,7%	
Pression	45,5%					18,1%	36,4%
Essais de laminarité du flux	9,1%			9,1%		63,6%	18,2%

Recommandations des BPP

Dans l'ensemble, les établissements respectent les fréquences de contrôle recommandées par les BPP. Les différentes unités n'ont cependant pas été évaluées sur leurs fréquences de contrôle particulière dans l'enceinte de préparation, ni sur la vitesse du flux d'air pour les postes à flux d'air unidirectionnel. La fréquence de contrôle de l'automate de production, qui n'est pas spécifiée dans les BPP, est majoritairement réalisée annuellement parmi les établissements évalués.

La notion de "contrôle" n'ayant pas été bien définie dans le questionnaire, il est difficile de savoir lesquels sont effectivement réalisés en routine en dehors des requalifications annuelles obligatoires.

Le tableau 18 a été adapté au contrôle des différents paramètres de la ZAC (tableau 19).

Tableau 19 : Fréquences de contrôle des paramètres de la ZAC

	Quotidien	Hebdomadaire	Mensuel	Trimestriel	Annuel	Non réalisé
LOCAUX						
Particules			9,1%	18,2%	68,2%	4,5%
Cascade de pression	100%					
Température ambiante	95,5%					4,5%
Hygrométrie	59,1%				4,5%	36,4%
Bon fonctionnement des sas (asservissement, étanchéité)	72,7%			4,5%	4,5%	18,2%
Paramètres du système de traitement de l'air (filtres, brassage horaire, renouvellement d'air, vitesse, débit)	18,2%		4,5%		72,7%	4,5%
Alimentation de la CTA	18,2%		4,5%		50%	27,3%
Déclenchement des alarmes	31,8%				36,4%	31,8%

 Recommandations des BPP

Les établissements se conforment globalement aux recommandations des BPP en ce qui concerne le contrôle des paramètres de la ZAC. Certains paramètres, tels que la surveillance de la température ou du taux d'humidité relative, ne font pas l'objet de recommandations spécifiques dans les BPP en termes de fréquences de contrôle. Cependant, la majorité des établissements les contrôlent quotidiennement.

Conformément aux BPP, l'alimentation en air filtré doit être maintenue en toutes circonstances, sans exigence spécifique de fréquence de contrôle. Néanmoins, la moitié des établissements font vérifier annuellement le bon fonctionnement de l'alimentation en air filtré par la CTA.

La tenue d'un cahier de suivi, parfois sous forme dématérialisée, est pratiquée pour documenter la réalisation des contrôles des équipements (90,9%) et des locaux (68,2%). Pour le contrôle des locaux, certains établissements (13,6%) se limitent à ne tracer dans le cahier de suivi que le contrôle de la cascade de pression dans la ZAC.

Certains paramètres de la ZAC peuvent être reliés à un système d'alarme, notamment l'alimentation en air filtré, comme l'exigent les BPP, afin de détecter toute déficience du

système. Cependant, seulement la moitié des établissements évalués disposent d'un système de report d'alarme pour ce paramètre. Des systèmes d'alarme sont également prévus pour la cascade de pression dans la ZAC (68,2%), la température (59,1%), le taux d'humidité relative (27,3%) et le bon fonctionnement des sas (22,7%).

4.3.5.3. *Contrôles microbiologiques*

- MNP

Les BPP indiquent qu'un essai de stérilité ou une méthode équivalente validée et appliquée au mélange nutritif terminé représente le dernier volet d'une série de contrôles permettant de garantir la stérilité.

Parmi les 21 établissements réalisant un contrôle microbiologique du MNP individualisé fini sur les 22 évalués, 61,9% sont équipés d'un système automatisé de détection microbienne, tandis que les autres réalisent une filtration sur membrane ou un ensemencement direct sur un milieu de culture (23,8% pour les deux). Deux établissements réalisent à la fois un contrôle sur BacT/Alert[®] et un contrôle par filtration sur membrane.

Face aux défis associés à la mise en œuvre d'une méthode d'essai de stérilité, une PUI ne réalise pas de contrôle microbiologique de routine sur les MNP individualisés réalisés, mais conserve un échantillon de chaque MNP réalisé, pendant une durée déterminée, afin d'être en capacité de procéder à des analyses bactériologiques en cas de suspicion de contamination microbiologique d'un patient par le MNP administré.

- Locaux

Les fréquences recommandées pour la surveillance microbiologique des environnements classés selon les BPP ont été rappelées dans la deuxième partie de ce travail. Le tableau 20 répertorie le niveau de conformité à ces recommandations parmi les 22 établissements évalués.

Tableau 20 : Évaluation de la conformité de la surveillance microbiologique des environnements classés

Prélèvements	Enceinte de préparation (classe A) (BPP)	Conformité aux BPP parmi les centres évalués (en %)	Environnement immédiat à l'enceinte de préparation (classe B, C ou D) (BPP)	Conformité aux BPP parmi les centres évalués (en %)
Air par gélose de sédimentation	Quotidien	68,2%	Fréquence non déterminée	Non réalisé dans 68,2% des cas
Empreinte du gant opérateur au contact du produit	Quotidien (fin de session de travail)	72,7,3%	Fréquence non déterminée	
Prélèvements par contact dans la zone classée	Hebdomadaire	54,5% (27,3% le font quotidiennement)	Mensuel	36,4% (27,3% le font quotidiennement)
Prélèvements d'air « actif »	Mensuel	18,2% (13,6% le font quotidiennement ou hebdomadairement)	<ul style="list-style-type: none"> • Classe B : mensuel • Classe C : trimestriel • Classe D : semestriel 	<ul style="list-style-type: none"> • Classe B : 14,3% (42,8% le font hebdomadairement) • Classe C : 66,7% (22,2% le font hebdomadairement ou bimensuellement) • Classe D : 0% (80% le font mensuellement ou chaque trimestre)

Les fréquences observées de contrôle microbiologique des environnements classés correspondent dans la majorité des cas aux recommandations des BPP, voire sont effectuées plus fréquemment que recommandé. En revanche, les prélèvements d'air "actif" et ceux réalisés par gélose de sédimentation sont souvent omis.

La figure 26 met en évidence la variété des pratiques observées parmi les établissements évalués.

Figure 26 : Diversité des approches relatives à la surveillance microbiologique des environnements classés



Les méthodes et les fréquences de contrôle des environnements classés sont très diverses, et il semble que les BPP ne soient pas systématiquement suivies comme référentiel principal pour la mise en place de ces procédures.

Toutefois, 90,9% des établissements assurent une traçabilité des prélèvements microbiologiques réalisés dans l'enceinte de préparation et les locaux.

4.3.5.4. Auto-inspection

La mise en place d'un contrôle régulier pour assurer la conformité aux BPP et proposer des mesures correctives en cas de besoin n'est pas encore généralisée dans la plupart des

établissements évalués puisque seulement 22,7% d'entre eux effectuent ce type de surveillance, généralement une fois par an.

4.3.6. Évènements indésirables

Parmi les 22 PUI interrogées, 72,7% déclarent n'avoir jamais été confrontées à un antécédent microbiologique grave ayant eu un impact sur la prise en charge du patient ou ayant entraîné la fermeture de la ZAC. Hormis les cas de contaminations microbiologiques liés à la formation d'un biofilm dans les bacs de trempage du CHUN, cinq établissements ont fait l'objet de biocontamination des MNP, provenant de divers germes et sources:

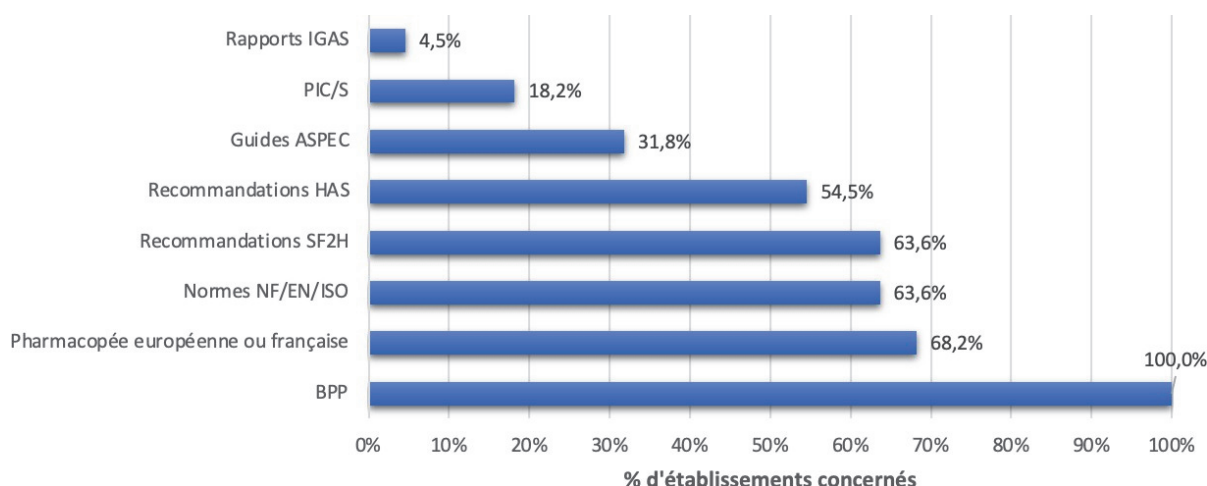
- *Paenibacillus pabuli* dont l'origine n'est pas précisément déterminée, mais probablement liée à la contamination d'un produit de montage de l'automate de production (gluconate de calcium). Le volume de stockage des matières premières à l'intérieur de la zone de préparation a été revu à la baisse (une journée de stock) et les opérateurs requalifiés par un TRA.
- Contaminations fongiques répétées lors de la mise en place de l'activité de NP. L'origine des contaminations est liée à la mise en dépression de la ZAC de préparation par rapport à l'extérieur, concentrant ainsi les microorganismes à l'intérieur. L'ouverture de la ZAC dédiée aux MNP a été retardée d'un an et les cascades de pression ont été inversées.
- *Pseudomonas putida* et *Microbacterium species* dont l'origine n'a pas été retrouvée. Des actions correctives à court terme ont été mises en place, telles qu'un délai de carence entre la production et la libération des MNP, une DVA quotidienne dans la ZAC, et la sensibilisation du personnel aux règles d'asepsie.
- Contaminations bactériennes multiples de l'enceinte de préparation ayant entraîné la fermeture de la ZAC de nutrition durant deux ans. Les contaminations étaient dues à des non-conformités lors de la qualification de performance de l'isolateur utilisé pour la préparation des MNP.
- *Staphylococcus warneri* issu de la flore cutanée des opérateurs. Des rappels des procédures de lavage des mains ont été effectués auprès du personnel opérateur.

Ces incidents mettent en évidence la nécessité de prendre en compte les risques de biocontamination à chaque étape de la préparation des MNP et de mettre en place des mesures techniques et organisationnelles pour les maîtriser.

4.3.7. Référentiels réglementaires

Les établissements évalués ont été interrogés sur les différents référentiels qu'ils utilisent pour élaborer leurs procédures concernant chaque thématique abordée précédemment. Les résultats de cette question sont résumés dans la figure 27.

Figure 27 : Principaux référentiels réglementaires utilisés pour l'élaboration du système qualité



Les BPP précisent qu'elles ne détaillent pas les méthodes permettant de déterminer la propreté microbiologique et particulière de l'air, des surfaces, etc. Pour cela, elles recommandent de se référer à d'autres documents tels que les normes NF, EN ou ISO.

De même, elles recommandent par ordre de priorité les référentiels suivants pour le contrôle des MNP individualisés finis: les pharmacopées européenne et française, les méthodes développées en interne par l'établissement, les méthodes des fabricants et/ou fournisseurs ou enfin les méthodes décrites dans la littérature, issues de recommandations de sociétés savantes.

4.3.8. Présentation des non-conformités et conformités partielles

Les non-conformités et conformités partielles relevées dans la quatrième partie de ce travail sont résumées dans le tableau 21.

Tableau 21 : Détail des non-conformités et conformités partielles observées

Thèmes abordés	Non-conformité et conformités partielles aux BPP observées
Locaux et équipements	<ul style="list-style-type: none"> - Défaut du choix de la classe environnementale de la ZAC au vu du procédé de préparation en système ouvert
Personnel	<ul style="list-style-type: none"> - Absence de port d'équipements de protection individuelle requis dans les ZAC de classe A, B et C - Absence de vestiaire personnel pour le changement de la tenue de ville vers la tenue de travail - Absence de formation continue du personnel
Gestion, nettoyage et désinfection du matériel et des locaux	<ul style="list-style-type: none"> - Absence de nettoyage et de désinfection de l'enceinte de préparation au début et à la fin de chaque session de travail - Stockage trop important dans la zone de préparation, ne permettant pas la rotation régulière du stock
Contrôle qualité	<ul style="list-style-type: none"> - Absence de contrôle microbiologique du MNP individualisé fini en routine - Absence de tenue d'un cahier de suivi pour l'ensemble des paramètres de la ZAC ou des équipements - Absence de système de report d'alarme pour l'alimentation en air filtré dans la ZAC - Absence de contrôle régulier des prélèvements d'air « actif » dans la ZAC et l'enceinte de préparation - Absence de mise en place du principe d'auto-inspection

DISCUSSION

La préparation des MNP individualisés en salle propre représente une responsabilité majeure pour le pharmacien, nécessitant une maîtrise rigoureuse du processus afin d'assurer la qualité et la sécurité de ces préparations stériles. Les MNP individualisés doivent répondre à plusieurs exigences de qualité, notamment en termes de stérilité, d'apyrogénicité, d'isotonie, de limpidité, de neutralité et de stabilité physico-chimique, avant d'être administrés aux patients. La conformité aux exigences réglementaires en vigueur et la qualité de l'environnement de la ZAC de préparation revêtent une importance capitale pour minimiser le risque de contamination microbiologique des mélanges nutritifs « à la carte ». Actuellement, les nouvelles règles des BPP de 2023 constituent le référentiel opposable applicable aux PUI dans le cadre de ces préparations.

En 2021, les incidents de contamination microbiologique survenus au CHUN, à l'époque où l'édition de 2007 des BPP était encore en vigueur, ont permis de constater l'absence de directives détaillées dans le référentiel au moment de la mise en œuvre de procédures correctives sur le circuit de préparation des MNP individualisés. Cela concernait notamment la gestion du nettoyage et de la désinfection du matériel, des matières premières et des locaux de la ZAC, mais également le système qualité. Ces insuffisances par rapport aux BPP ont incité à évaluer les pratiques nationales des établissements et leur conformité au regard de l'édition 2023 du référentiel. Cette évaluation, réalisée auprès de 22 unités de production de MNP individualisés de CHU français, de janvier à mars 2024, à travers un questionnaire, s'inscrit dans une démarche qualité préconisée par les nouvelles règles des BPP, qui définissent notamment le principe d'auto-inspection comme une exigence fondamentale.

En ce qui concerne la thématique « Informations générales » du questionnaire, on observe une variabilité significative dans le volume d'activité annuel de MNP individualisés réalisés (de 310 à 15 475 poches) par les établissements évalués. Cette hétérogénéité semble cohérente avec les différentes tailles de CHU à travers le territoire, ainsi qu'avec la demande de soins respective. Une partie du volume annuel de MNP individualisés préparés est sous-traitée pour d'autres PUI, ce qui peut entraîner l'augmentation du volume d'activité annuel d'une unité de préparation sans qu'il soit exclusivement destiné à ce même établissement. Cette donnée a été communiquée verbalement et n'a pas été spécifiée dans le questionnaire, elle n'est donc pas quantifiable de manière précise.

Tous les centres évalués réalisent des MNP individualisés, mais seulement 45,5% des établissements réalisent également des MNP standardisés. Cette situation soulève des interrogations quant à la conformité avec les recommandations de la HAS de 2018 qui préconisent de recourir en priorité à des mélanges nutritifs avec AMM compte tenu de leur niveau maximal de sécurité puis à des MNP standardisés dans les cas où les besoins des patients ne pourraient pas être couverts par ces premiers. La prescription d'une préparation magistrale n'est recommandée qu'en troisième intention. (4)

Concernant le choix de l'équipement utilisé pour la préparation des MNP individualisés, on constate que la majorité des établissements (55%) optent pour un isolateur accompagné d'un automate de production (91% des cas), situés dans une ZAC spécifiquement dédiée à cette activité. La recommandation est d'utiliser une ZAC d'environnement de classe B pour les processus de fabrication en système ouvert considérés à haut risque de contamination microbiologique, tandis que la classe C est jugée suffisante pour les modes de préparation en système clos, qui représentent la majorité des pratiques évaluées. Ainsi, dans 95,5% des cas, les établissements évalués respectent la classe environnementale minimale exigée par les BPP selon l'équipement de préparation utilisé.

En tenant compte du choix de l'équipement et de l'environnement immédiat requis pour la préparation et des BPP qui s'y appliquent, le pharmacien décide du circuit de préparation à mettre en œuvre pour répondre à la demande des services de soins. Toutes les unités de production utilisent un mode de préparation par répartition aseptique.

Par rapport à la thématique "Personnel" de l'évaluation, les non-conformités relevées pour l'habillement du personnel opérateur concernent principalement les établissements dotés d'une zone de préparation de classe A et B, pour lesquels le port de bottes stériles ou d'une cagoule intégrale n'est pas toujours respecté conformément aux BPP. Bien que de nombreux autres EPI soient revêtus par le personnel opérateur pour limiter l'émission de fibres et de particules, les BPP ne spécifient pas le modèle exact de tenue à utiliser.

Les vêtements personnels ne doivent pas être introduits dans le sas personnel menant aux ZAC de classe B ou C, or certaines non-conformités ont été observées en raison de l'utilisation d'un local commun pour le changement de la tenue de ville vers la tenue de travail, chez 18,2% des établissements évalués. Bien que ces deux types de vêtements soient distingués par le biais d'une séparation physique, cela augmente le risque de contamination microbiologique des MNP individualisés par portage par le personnel opérateur.

Il est crucial de maintenir une bonne hygiène des mains pour prévenir la contamination microbiologique des MNP individualisés par la flore cutanée humaine. Bien que le port de gants limite le risque de contamination, les BPP ne fournissent pas de directives détaillées sur l'hygiène des mains. Elles ne précisent pas le port de gants stériles ou non, ni le nombre de paires à porter ou à changer lors d'une campagne de production. De même, la méthode de lavage des mains n'est pas spécifiée, ce qui explique les différentes pratiques observées, bien que le lavage à l'eau savonneuse suivi d'une FHA soit la plus courante. La durée de lavage des mains n'est pas explicitée, ce qui explique le fait de retrouver des durées variant de 30 secondes à 10 minutes entre un lavage des mains au savon et une FHA par exemple. Les procédures relatives à l'hygiène des mains, y compris l'utilisation de gants et les méthodes de lavage des mains, ne font pas l'objet de recommandations spécifiques dans les BPP mais sont préalablement validées par l'EOHH de chaque établissement avant leur mise en œuvre.

Toutes les étapes de la préparation d'un MNP individualisé sont placées sous la responsabilité d'un pharmacien, chargé du respect des règles des BPP et de la qualité des préparations réalisées. Dans ce cadre, c'est lui qui est également responsable du suivi et de l'adaptation de la formation du personnel. Or, d'après les résultats, de nombreux intervenants sont habilités à former le personnel, bien que tous les établissements déclarent que le pharmacien soit l'un des formateurs. La formation initiale du personnel est obligatoire, aussi bien que la formation continue qui doit être réévaluée a minima tous les ans, mais seulement 68,2% des établissements respectent cette recommandation. Le manque de suivi de la formation du personnel est souvent attribué à un manque de temps et d'effectifs d'après les déclarations. Pourtant, ces formations continues contribuent à sensibiliser le personnel opérateur aux nombreux facteurs influençant le risque de contamination microbiologique des MNP individualisés notamment.

Les microorganismes présents dans l'environnement peuvent provenir de diverses sources, y compris les produits et les équipements utilisés dans les unités de production. Le manque de directives précises dans les BPP concernant les procédures de nettoyage et de désinfection en général, a souligné la nécessité de comprendre, dans une démarche d'amélioration continue, comment chaque établissement met en œuvre ces opérations critiques visant à contrôler le risque de contamination microbiologique. Les méthodes de nettoyage et de désinfection varient d'un établissement à l'autre, avec différentes techniques telles que l'essuyage, le trempage, la DVA ou l'aspersion, utilisées seules ou combinées, bien que la désinfection par essuyage humide soit la technique la plus représentée (36.4%).

Les BPP ne fournissent pas de détails sur les opérations de nettoyage des matières premières, leur fréquence ou les produits utilisés. Selon les établissements et leur activité de production, les fréquences de nettoyage et de désinfection du matériel et des matières premières peuvent être réalisées jusqu'à plusieurs fois par jour mais parfois seulement une fois par semaine, en fonction de la nécessité d'approvisionnement de la zone de préparation en matériel. Au final, une corrélation négative modérée a été observée entre le volume de stock dans la zone de préparation et la fréquence d'approvisionnement en matériel. En effet, lorsque le volume de stock dans la zone de préparation est important, la nécessité d'approvisionnement en matériel et par conséquent de réaliser des opérations de nettoyage et de désinfection avant l'introduction en zone de préparation est diminuée.

Les procédures de nettoyage et de désinfection des équipements et des locaux impactent l'environnement microbiologique. Le choix des biocides est fondamental et doit prendre en compte leur capacité à détruire les microorganismes tout en considérant le risque d'induction de résistances microbiennes, la sécurité de l'utilisateur, la méthode d'application ainsi que la compatibilité avec les équipements utilisés. Les établissements utilisent une variété de biocides pour leurs opérations de nettoyage et de désinfection, souvent en fonction de leurs propriétés détergentes et désinfectantes, afin d'avoir le spectre d'action le plus large possible contre les microorganismes. Les pratiques d'entretien du matériel servant à ces opérations, tels que les bacs de trempage, peuvent également varier, avec seulement la moitié des établissements déclarant les entretenir, malgré leur importance dans la prévention de la biocontamination des MNP individualisés.

En outre, les fréquences recommandées de nettoyage et de désinfection des zones de préparation ne sont pas toujours respectées, bien que les établissements se conforment généralement aux recommandations minimales d'entretien des locaux. Cependant, la recommandation de nettoyer biquotidiennement l'enceinte de production de classe A, n'est par exemple respectée que par 27,3% des établissements.

La surveillance des dispositifs de traitement de l'eau, milieu propice au développement de certains microorganismes, n'est pas explicitée dans les BPP, soulignant un autre domaine où des améliorations pourraient être apportées pour prévenir les incidents de contamination puisque seulement 63,6% des établissements observent une surveillance de ce paramètre.

L'exigence formulée par les BPP concernant le volume de stockage "strictement limité" dans les zones de préparation n'est pas quantitativement définie, rendant difficile l'analyse de la conformité des établissements sur ce paramètre. Cependant, il est notable que plus de la moitié des établissements entreposent une à deux semaines de stock dans ces zones, ce qui soulève des questions sur la gestion et la surveillance adéquates des niveaux de stock pour prévenir les risques de contamination microbiologique.

Dans le contexte de l'activité de préparation, le pharmacien doit garantir l'assurance de la qualité des préparations qu'il réalise. Pour ce faire, il met en œuvre divers contrôles, à la fois pour surveiller la qualité microbiologique et particulière de l'air et des surfaces, ainsi que pour évaluer la qualité du produit fini. Ces contrôles sont essentiels pour décider de la libération du lot de produit préparé qui est nécessaire avant sa dispensation, conformément aux BPP qui établissent des critères de qualité à atteindre en fonction de la classe de la ZAC considérée.

Concernant les contrôles du produit fini, plusieurs types sont réalisés, chacun visant à évaluer un aspect spécifique de la préparation. Les contrôles qualitatifs portent notamment sur l'étiquetage, le poids, l'intégrité de la poche, et la vérification visuelle. Par exemple, 20 établissements effectuent un contrôle de l'étiquetage des MNP individualisés, conformément aux exigences des BPP. Les contrôles quantitatifs sont également effectués, incluant des dosages biochimiques des principaux électrolytes et oligo-éléments, ou la mesure de l'osmolarité du mélange. Dans cette évaluation, il est constaté que 20 établissements réalisent des dosages biochimiques et 13 contrôlent l'osmolarité des MNP, représentant ainsi des pratiques répandues. Enfin, en ce qui concerne les contrôles microbiologiques et d'endotoxines dans le mélange nutritif, les résultats indiquent que 21 établissements sur les 22 évalués réalisent un contrôle microbiologique systématique des préparations, tandis que seulement 2 établissements effectuent des contrôles pour la présence d'endotoxines, ce qui ne fait toutefois pas l'objet d'une directive spécifique dans les BPP.

Cependant, les BPP ne précisent pas explicitement le type de contrôle microbiologique à effectuer sur le produit fini ni sa fréquence, si ce n'est qu'ils doivent être documentés dans le dossier de lot de la préparation. En résumé, les contrôles du produit fini constituent une étape cruciale dans le processus de préparation pharmaceutique, garantissant la qualité et la sécurité des produits avant leur mise à disposition des patients. Il est essentiel que ces contrôles soient menés de manière rigoureuse et conforme aux directives établies par les BPP, afin de maintenir les normes de qualité requises dans ce domaine.

De manière générale, les fréquences des différents contrôles réalisés sur les équipements et les locaux varient d'un établissement à l'autre, selon la nature spécifique du contrôle effectué. Les BPP fournissent des recommandations indicatives pour certaines fréquences de contrôle, que les établissements semblent respecter dans l'ensemble.

Cependant, le questionnaire réalisé présente des lacunes en ce qui concerne l'évaluation des fréquences de contrôle des équipements et des locaux. En effet, la notion de "contrôle" n'a pas été clairement définie, il est donc difficile d'évaluer si les unités de préparation ont considéré ce terme comme un contrôle de routine, une qualification ou une maintenance ponctuelle, et par conséquent de conclure à de réelles non-conformités par rapport aux BPP. De plus, certains éléments tels que le contrôle particulière de l'enceinte de préparation et la vitesse du flux d'air pour les postes à flux d'air unidirectionnel n'ont pas été inclus dans le questionnaire d'évaluation.

Bien que la température ambiante et l'hygrométrie ne fassent pas l'objet de recommandations spécifiques de fréquence de contrôle dans les BPP, la plupart des établissements les contrôlent quotidiennement. Cependant, il est à noter que l'hygrométrie n'est pas mesurée dans 36,4% des établissements, ce qui peut s'avérer préoccupant étant donné que des niveaux d'humidité excessifs peuvent compromettre le bon fonctionnement des filtres HEPA.

En ce qui concerne les systèmes d'alarme et leur déclenchement, presque un tiers des établissements ne respectent pas les recommandations en ne vérifiant pas annuellement le bon fonctionnement des alarmes. De plus, un pourcentage significatif d'établissements (27,3%) ne contrôle pas régulièrement l'alimentation de la CTA, et la moitié ne dispose pas d'un système d'alarme relié à ce paramètre, ce qui soulève des préoccupations quant à la sécurité et à la fiabilité des installations.

Malgré ces conformités partielles, la majorité des établissements déclarent maintenir une traçabilité des contrôles, que ce soit de manière informatique ou sous format papier. Cependant, certains établissements se limitent à un suivi de la cascade de pression pour le suivi des paramètres des locaux, ce qui pourrait ne pas être suffisant pour garantir une surveillance complète et efficace des conditions de préparation.

Les BPP soulignent l'importance d'un essai de stérilité ou d'une méthode équivalente validée comme dernière étape dans la garantie de la stérilité des préparations. Cependant, elles ne privilégient aucune méthode spécifique d'essai de stérilité.

Parmi les établissements évalués, 95,5% réalisent un contrôle microbiologique des MNP individualisés finis systématique. Parmi eux, 61,9% utilisent un système automatisé de détection microbienne, tandis que les autres optent pour la filtration sur membrane ou l'ensemencement direct sur milieu de culture. Les systèmes automatisés sont favorisés en raison de leur temps d'incubation plus court, permettant une détection plus rapide de la biocontamination et réduisant ainsi les risques associés. Cependant, toutes ces méthodes sont effectuées a posteriori de l'administration directe au patient après préparation du MNP individualisé. Le contrôle microbiologique des MNP intervient donc à la fin du circuit de préparation, complétant les mesures de maîtrise de la contamination microbiologique mises en place en amont et pendant la préparation.

Concernant les recommandations des BPP sur la fréquence de surveillance microbiologique des environnements classés, la majorité des établissements respectent ou surpassent ces recommandations. Le fait que certains établissements surveillent ce paramètre plus fréquemment que ce qui est préconisé peut s'expliquer par le fait que la précédente version des BPP ne spécifiait aucune recommandation de fréquence de surveillance, ce qui avait conduit les établissements à élaborer leurs propres procédures de contrôle en l'absence de directives précises. Ces procédures sont demeurées en place. Cependant, certaines pratiques, telles que le prélèvement de l'air dans les locaux par gélose de sédimentation, ne sont pas réalisées dans tous les établissements, car elles ne sont pas explicitement recommandées dans les BPP.

La quasi-totalité des établissements assurent une traçabilité des prélèvements microbiologiques réalisés dans l'enceinte de préparation et dans les locaux, permettant aux pharmaciens d'analyser et d'interpréter ces données pour anticiper toute défaillance et déclencher des actions correctives si nécessaire.

La diversité des pratiques observées en matière de surveillance microbiologique des équipements et des locaux suggère que les BPP ne sont pas toujours utilisées comme référentiel principal pour cette surveillance, soulignant peut-être le besoin de clarifications ou d'orientations supplémentaires dans ce domaine.

Un aspect essentiel de l'assurance qualité dans la préparation des MNP individualisés est la pratique de l'auto-inspection régulière au sein des établissements. Cette démarche vise à contrôler la conformité aux BPP et leur application à toutes les étapes du processus de préparation des MNP, ainsi qu'à proposer des mesures correctives si nécessaire.

Malgré son importance, cette pratique est largement sous-utilisée à l'échelle nationale, avec seulement 22,7% des établissements évalués déclarant la mettre en œuvre, généralement une fois par an.

Pourtant, l'auto-inspection offre l'opportunité de détecter tout dysfonctionnement dans le processus de préparation, fournissant ainsi une base solide pour l'amélioration continue de la stratégie de maîtrise de la biocontamination et de la surveillance au sein des unités de production des MNP individualisés.

Cette lacune dans la pratique de l'auto-inspection souligne la nécessité d'accorder une attention accrue à cette mesure proactive au sein des établissements, afin d'assurer une préparation sécurisée et de haute qualité des MNP individualisés, tout en renforçant l'engagement envers les normes de qualité et de sécurité en vigueur.

Le constat du manque de directives claires dans certains domaines des BPP, notamment en ce qui concerne les opérations de nettoyage et de désinfection des produits, des locaux et des équipements, essentielles pour maîtriser le risque de biocontamination des MNP individualisés, combiné à la diversité des pratiques observées dans les établissements, suggère que ces unités de production ne se limitent pas uniquement aux BPP comme référentiel pour encadrer leurs pratiques de préparation.

En effet, d'autres référentiels viennent compléter les BPP dans la gestion de la préparation des mélanges nutritifs stériles en milieu hospitalier, offrant des recommandations pour toutes les étapes cruciales du processus de préparation des MNP en ZAC, bien qu'ils ne soient pas juridiquement contraignants comme les BPP. Ces référentiels incluent notamment les normes françaises, européennes et internationales NF EN ISO 14644 ou NF EN 17141 pour les contrôles de l'environnement et la maîtrise de la biocontamination dans les ZAC, ainsi que la Pharmacopée européenne, française et d'autres pays, dont les monographies doivent être suivies si elles existent, en complément des directives des BPP.

La Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme (PIC/S), regroupant 54 autorités internationales compétentes en matière d'inspection, élabore également des recommandations de bonnes pratiques de fabrication et de distribution du médicament, notamment en détaillant des fréquences plus précises pour la surveillance microbiologique. De plus, les normes ISO ont inspiré la rédaction des BPP, tandis que le rapport de l'IGAS publié en 2015 sur l'évaluation des

pratiques en matière de NP en pédiatrie constitue également une référence importante pour les unités de préparation.

Les établissements interrogés utilisent principalement les BPP comme référentiel réglementaire principal, suivis des différentes pharmacopées, puis des normes françaises, européennes et internationales en vigueur. Les recommandations de la Société Française d'Hygiène Hospitalière (SF2H) ou les guides émis par l'Association pour la Prévention et l'Étude de la Contamination (ASPEC) sont également des références majeures pour ces établissements.

Quel que soit le référentiel utilisé, le contrôle régulier des paramètres environnementaux et microbiologiques demeure une exigence fondamentale pour assurer la qualité et la sécurité des MNP individualisés.

Il est important de noter que les données recueillies dans le cadre de cette évaluation n'interviennent qu'entre quatre et six mois après la publication officielle des nouvelles règles des BPP en septembre 2023. Ce court laps de temps peut expliquer certaines non-conformités qui n'auraient pas eu le temps d'être corrigées à la suite de la publication des nouvelles règles plus précises du référentiel, bien qu'une version provisoire du guide ait été publiée en 2019 dans le cadre d'une enquête publique menée auprès des pharmaciens.

La nouvelle édition des BPP a clarifié de nombreux aspects jusque-là non élucidés dans la précédente édition du référentiel, par l'ajout de chapitres dédiés au management du système qualité, au personnel, ou encore au principe d'auto-inspection. La stricte application de ces directives dans les unités de préparation des MNP individualisés peut réduire la proportion de pratiques non conformes à l'échelle nationale, toutefois, certaines directives de l'édition 2023 du référentiel demeurent ambiguës.

L'évaluation des pratiques réalisée dans ce travail s'est principalement concentrée sur les risques de contamination microbiologique et a mis en évidence une hétérogénéité des pratiques de préparation des MNP individualisés. Pour améliorer la conformité aux BPP, la mise à disposition d'un outil d'auto-évaluation dans une prochaine édition du référentiel semble pertinente pour aider les établissements à mettre ce principe en place de façon régulière dans leur unité de production. La mise en commun de procédures ou la création d'une grille d'auto-inspection formalisée commune, à travers la mise en place d'un groupe de travail au niveau national par exemple, permettrait d'harmoniser les pratiques existantes, de renforcer la qualité du circuit de préparation mais également de compléter les directives des BPP.

Le travail réalisé a mis en lumière la nécessité d'une approche plus uniforme et rigoureuse en matière de nettoyage et de désinfection dans les unités de production des MNP individualisés. L'évaluation réalisée pourrait constituer une base argumentaire pour la formation d'un groupe de travail axé sur l'harmonisation des pratiques nationales, afin d'élaborer des directives complémentaires à celles présentes dans les BPP, visant à réduire les risques de contamination microbiologique des mélanges nutritifs, entre autres. En effet, la gestion rigoureuse du risque de contamination microbiologique des MNP individualisés peut s'étendre également à d'autres produits stériles préparés dans des environnements contrôlés des établissements de santé tels que les agents chimiothérapeutiques ou les médicaments radiopharmaceutiques.

La notification périodique des incidents microbiologiques survenus lors de la préparation des mélanges nutritifs au sein des unités de production, comme une forme de veille sanitaire mise à jour à intervalles réguliers, aiderait à informer les établissements, entre chaque révision des BPP, sur les différentes problématiques rencontrées à l'échelle nationale.

Enfin, au-delà de la formation continue du personnel qui est un élément indispensable au respect des BPP dans les unités de production, une sensibilisation accrue des pharmaciens et des opérateurs à l'existence et au comportement des niches bactériennes au sein des environnements contrôlés pourrait améliorer leur expertise ainsi que leur capacité à comprendre et gérer les risques de contamination microbiologique des MNP individualisés lors de l'analyse des résultats bactériologiques des prélèvements ciblés de routine. Cela nécessiterait une coopération plus étroite avec les services de bactériologie des établissements de santé pour la communication des résultats microbiologiques, incluant des recommandations spécifiques en termes de conduite à tenir pour les équipes pharmaceutiques selon les microorganismes identifiés et leur environnement privilégié de développement.

CONCLUSION

La surveillance et la maîtrise des paramètres environnementaux et microbiologiques des ZAC, où sont préparés les MNP individualisés dans les établissements de santé, sont fondamentales pour garantir la qualité de ces préparations.

En se concentrant principalement sur le risque de contamination microbiologique des mélanges nutritifs « à la carte », l'évaluation réalisée dans ce travail a mis en évidence l'hétérogénéité des pratiques de préparation à l'échelle nationale. Les résultats obtenus soulignent la nécessité d'une approche conforme à la réglementation en vigueur depuis septembre 2023 et standardisée, afin de corriger certaines non-conformités dans le circuit de fabrication de ces préparations magistrales. Il apparaît cependant que l'édition 2023 des BPP manque encore d'exhaustivité, notamment en ce qui concerne les directives sur les opérations de nettoyage et de désinfection du matériel et des matières premières qui constituent un prérequis pour la préparation des mélanges nutritifs, ainsi que dans les procédures de bionettoyage des locaux et des équipements qui font partie des éléments essentiels à la maîtrise du risque de biocontamination des MNP individualisés dans le circuit de préparation au sein des unités de production. Bien que cette nouvelle édition des BPP ait clarifié de nombreux aspects par rapport à la version précédente de 2007, notamment concernant la surveillance des paramètres environnementaux et microbiologiques de la ZAC, des divergences subsistent dans les pratiques des unités de production, six mois après la mise en application de la nouvelle édition du référentiel.

Les conclusions de ce travail font écho aux constats antérieurs de l'IGAS en 2015, bien que les versions des BPP en vigueur diffèrent et que certaines directives du référentiel n'aient pas été prises en compte dans ce travail de thèse. Finalement, la diversité des pratiques observées dans les établissements suggère également que les PUI ne se limitent pas strictement aux BPP comme référentiel pour encadrer leurs pratiques de préparation, mais suivent également les différentes pharmacopées et normes françaises, européennes ou internationales à leur disposition.

L'application du principe d'auto-inspection préconisé dans les nouvelles règles des BPP reste encore minoritaire dans les PUI. Il apparaît donc essentiel de renforcer l'engagement envers les normes de qualité et de sécurité en vigueur, de façon collaborative et pluriprofessionnelle, en associant les équipes pharmaceutiques, les cliniciens, le service d'hygiène hospitalière, les microbiologistes et les qualitatifs.

Il est également crucial de former et sensibiliser continuellement le personnel opérateur aux référentiels en vigueur, afin d'assurer la préparation stérile la plus sécurisante et qualitative pour les patients en bénéficiant. L'élaboration d'un outil d'aide à la réalisation régulière de l'auto-inspection des pratiques au sein des unités de production, par du personnel qualifié et formé, est à développer, au sein de chaque établissement ou de manière harmonisée à l'échelle nationale dans le cadre d'un groupe de travail. Ce dernier pourrait être orienté vers l'uniformisation de certaines pratiques non détaillées des BPP, et constituerait une base argumentaire pour affirmer la nécessité de réévaluer périodiquement certaines directives du référentiel en vue d'améliorer la stratégie de maîtrise de la biocontamination au sein des unités de production, de façon concertée avec les différents intervenants du processus.

En définitive, l'application rigoureuse des BPP est essentielle à la maîtrise du risque de contamination microbiologique des MNP individualisés préparés. L'amélioration continue de la qualité grâce à l'évaluation des pratiques, au suivi des actions correctives et à la collaboration des différents acteurs du circuit de préparation, reste un levier de progression essentiel pour les unités de production.

BIBLIOGRAPHIE

1. ANSM. Bonnes Pratiques de Préparation [Internet]. 2023 [cité 28 nov 2023]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/uploads/2023/08/02/20230802-bonnes-pratiques-de-preparation-08-2023.pdf>
2. Worthington P, Balint J, Bechtold M, Bingham A, Chan L, Durfee S, et al. When Is Parenteral Nutrition Appropriate? *J Parenter Enter Nutr.* mars 2017;41(3):324-77.
3. Direction générale de l'offre de soins. Fiche Mesure NPAD : La nutrition parentérale à domicile, à l'exception des cas où le patient est pris en charge par une structure d'hospitalisation à domicile [Internet]. 2022 [cité 8 janv 2024]. Disponible sur: https://sante.gouv.fr/IMG/pdf/fiche_mesure_npad.pdf
4. HAS. Nutrition parentérale en néonatalogie (recommandation de bonne pratique) [Internet]. 2018 [cité 2 déc 2023]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2018-06/argu_np_neonat_2018-06-28_11-20-17_917.pdf
5. Pironi L, Boeykens K, Bozzetti F, Joly F, Klek S, Lal S, et al. ESPEN guideline on home parenteral nutrition. *Clin Nutr.* juin 2020;39(6):1645-66.
6. Bouchoud L. Formulation et impact clinique de nutriments parentéraux standards pour le prématuré et sécurisation du processus d'administration par des études de compatibilité physicochimique [Thèse]. Université de Genève; 2012.
7. Savelli M. Proposition de lignes directrices pour la gestion des automates de production en nutrition parentérale [Mémoire]. Université d'Aix-Marseille; 2018.
8. Layec S, Stefanescu C, Corcos O, Amiot A, Pinget I, Messing B, et al. Les vraies indications de la nutrition parentérale. *Nutr Clin Métabolisme.* sept 2011;25(3):164-71.
9. Cecchi-Tenerini R, Pierrat C, Vanneste A, Leblond C. Evaluation des pratiques en matière de nutrition parentérale pédiatrique. Inspection générale des affaires sociales; 2015. 321 p. Rapport n°2014-168R
10. Code de la santé publique. Article L5121-1 (version en vigueur depuis le 28 décembre 2023) [Internet]. Legifrance [cité 8 janv 2024]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000048701765
11. Quatremare É. Nutrition parentérale et maîtrise du risque microbiologique: validation d'une méthode alternative pour l'essai de stérilité des mélanges nutritifs "à la carte " [Thèse]. Université de Rouen; 2014.
12. Chambrier C, Lauverjat M, Boulétreau P. Émulsions lipidiques : indication des différentes émulsions lipidiques. *Nutr Clin Métabolisme.* juin 2006;20(2):73-8.
13. Cahova M, Bratova M, Wohl P. Parenteral Nutrition-Associated Liver Disease: The Role of the Gut Microbiota. *Nutrients.* 7 sept 2017;9(9):987.
14. Zingg W, Tomaske M, Martin M. Risk of Parenteral Nutrition in Neonates - An Overview. *Nutrients.* 16 oct 2012;4(10):1490-503.

15. Pittiruti M, Hamilton H, Biffi R, MacFie J, Pertkiewicz M. ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: Central Venous Catheters (access, care, diagnosis and therapy of complications). Clin Nutr. août 2009;28(4):365-77.
16. Journal officiel de la République française. Ordonnance n°2020-1407 du 18 novembre 2020 relative aux missions des agences régionales de santé [Internet]. Legifrance [cité 1 févr 2024]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000042532916?r=ft74Qkkza2>
17. ANSM. Note de synthèse relative aux contrôles microbiologiques sur les poches Marettte [Internet]. 2014 [cité 16 mars 2024]. Disponible sur: [https://archive.ansm.sante.fr/Activites/Processus-d-inspection/Les-rapports-de-l-ANSM-concernant-les-produits-de-l-etablissement-Pharmacie-Marettte/\(offset\)/3](https://archive.ansm.sante.fr/Activites/Processus-d-inspection/Les-rapports-de-l-ANSM-concernant-les-produits-de-l-etablissement-Pharmacie-Marettte/(offset)/3)
18. Carton C. Évolution des bonnes pratiques de préparation: état des lieux au sein de 4 préparatoires d'un centre hospitalier universitaire [Thèse]. Université d'Aix-Marseille; 2022.
19. Mourad MC, Niessen O, Peter V, Zogo A. Qualification d'une zone à atmosphère contrôlée. Guide méthodologique. GERPAC; 2014.
20. Bedjaoui W. Maîtrise de la contamination microbiologique dans les environnements contrôlés dans le cadre de préparations de médicaments stériles en pharmacie hospitalière [Thèse]. Université Grenoble Alpes; 2022.
21. Balty I, Belhanini B, Clermont H, Cornu JC, Jacquet MA, Texte JC. Postes de sécurité microbiologique, postes de sécurité cytotoxique. Choix et utilisation. Hygiène Sécurité Trav INRS. 2003;(193):1-16.
22. UniHA. Fiche marché M_2614 Automates de nutrition parentérale [Internet]. 2022 [cité 8 févr 2024]. Disponible sur: https://www.uniha.org/marche/m_2614/
23. Code de la santé publique. Section 13: Pharmacovigilance (Articles R5121-150 à R5121-201-8) [Internet]. Legifrance [cité 8 févr 2024]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/section_lc/LEGITEXT000006072665/LEGISCTA000006190_672/
24. International Organization for Standardization. Norme ISO 14698-1:2003 Salles propres et environnements maîtrisés apparentés - Maîtrise de la biocontamination [Internet]. 2003 [cité 5 janv 2024]. Disponible sur: <https://www.iso.org/obp/ui/fr/#iso:std:iso:14698:-1:ed-1:v1:fr>
25. Cappelletti C. Maîtrise de la contamination dans un secteur de remplissage aseptique [Thèse]. Université de Caen; 2017.
26. Le Gallou F, Lepelletier D. Contrôles particuliers et microbiologiques de l'air et contrôles microbiologiques des surfaces dans les établissements de santé [Article 90-25-0025-A]. EMC- Biol Médicale. 2017;12(4):1-11.
27. ASPEC. Les tenues: vêtements et accessoires - salles propres et environnements maîtrisés (préface du guide technique) [Internet]. 2010 [cité 5 janv 2024]. Disponible sur: <https://www.aspec.fr/publications/guides-techniques/les-tenues.htm>
28. SF2H. Place de la surveillance microbiologique de l'environnement dans la prévention des infections associées aux soins (recommandations). Hygiènes. 2018;XXVI(6). 83 p.
29. Tremblay YDN, Hathroubi S, Jacques M. Les biofilms bactériens : leur importance en santé animale et en santé publique. Can J Vet Res. (78):110-6.

30. Barlow D. EN 17141: Nouvelles normes pour la maîtrise de la contamination en salles propres [Internet]. 2022 [cité 21 janv 2024]. Disponible sur: <https://www.criver.com/eureka/en-17141-nouvelles-normes-pour-la-maitrise-de-la-contamination-en-salles-propres>
31. Sandle T. A Review of Cleanroom Microflora: Types, Trends, and Patterns. *PDA J Pharm Sci Technol.* 1 juill 2011;65(4):392-403.
32. Tršan M, Seme K, Srčić S. The environmental monitoring in hospital pharmacy cleanroom and microbiota catalogue preparation. *Saudi Pharm J.* mai 2019;27(4):455-62.
33. Kuwahara T, Kaneda S, Shimono K, Inoue Y. Effects of Lipid Emulsion and Multivitamins on the Growth of Microorganisms in Peripheral Parenteral Nutrition Solutions. *Int J Med Sci.* 2013;10(9):1079-84.
34. ANSM. Compte-rendu comité français de Pharmacopée « Produits biologiques et thérapies innovantes » [Internet]. 2021 [cité 16 févr 2024]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/uploads/2021/11/18/20211118-cr-cfp-bio-14-10-2021.pdf>
35. European Directorate for the Quality of Medicines and Healthcare. Newsroom : Pharmacopeial Discussion Group achievements [Internet]. 2023. Disponible sur: https://www.edqm.eu/en/newslist/-/asset_publisher/JaJ4OiL8a8pm/content/id/1274424?_com_liferay_asset_publisher_web_portlet_AssetPublisherPortlet_INSTANCE_JaJ4OiL8a8pm_languageId=en_GB
36. Pharmacopoeial discussion group. Microbial examination of non-sterile products: microbial enumeration tests - Revision 1 Correction 2 (code Q-05B) [Internet]. 2023 [cité 27 mars 2024]. Disponible sur: <https://www.edqm.eu/documents/52006/278493/Q05b+-+Official+document+-+European+Pharmacopoeia+Pharmacopoeial+discussion+group+Sign-off+document+Code+Q05b+Microbial+enumeration+of+non-sterile+products+microbial+enumeration+tests+-+July+2023.pdf/dbbcf8f-3d02-17f4-d231-9ff7d17fad52?t=1693402007716>
37. Sigma Aldrich. Les méthodes d'essai de stérilité pharmaceutique [Internet]. [cité 27 févr 2024]. Disponible sur: <https://www.sigmaaldrich.com/FR/fr/applications/microbiological-testing/sterility-testing#biosafety>
38. Callewaert R. La classification de propreté particulière et la qualification des zones à atmosphères contrôlées: exemple d'un site de production de médicaments stériles injectables [Thèse]. Université de Rouen; 2015.
39. Di Martino G, Pasqua S, Douradinha B, Monaco F, Di Bartolo C, Conaldi PG, et al. Efficacy of Three Commercial Disinfectants in Reducing Microbial Surfaces' Contaminations of Pharmaceuticals Hospital Facilities. *Int J Environ Res Public Health.* 18 janv 2021;18(2):779.
40. Règlement (CE) n°648/2004 du Parlement européen et du Conseil du 31 mars 2004 relatif aux détergents [Internet]. EUR-Lex [cité 24 févr 2024]. Disponible sur: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/PDF/?uri=CELEX:02004R0648-20150601>
41. Mounier M, Pestourie N, Ploy MC, Denis F. Les détergents et les désinfectants : rôle en médecine (1re partie). *Antibiotiques.* sept 2009;11(3):177-84.
42. Piotrowski A, Caron N, Tossa P. Détergents - désinfectants. *Environ Risques Santé.* 2021;20(3):329-329.
43. SF2H. Guide pour le choix des désinfectants: produits de désinfection chimique pour les dispositifs médicaux, les sols et les surfaces. *Hygienes.* 2015;XXII(6). 110 p.

44. HUG. Désinfectants et antiseptiques. Bull Inf CAPP Contact Avis Pharmacol Pharm. 2007;(46).
45. Jaffar M. La décontamination par voie aérienne des locaux dans l'industrie pharmaceutique: installation du Dry Fog® [Thèse]. Université de Bordeaux; 2018.
46. SF2H. Recommandations pour l'hygiène des mains. Hygienes. 2009;XVII(3). 102 p.
47. SF2H. Actualisation des précautions standards (recommandations). Hygienes. 2017;XXV(Hors série). 68 p.
48. OMS. Hygiène des mains: pourquoi, comment et quand [Internet]. 2009 [cité 21 févr 2024]. Disponible sur: <https://www.omedit-idf.fr/wp-content/uploads/2017/01/Recommandations-OMS-hygiene-des-mains.pdf>
49. Gouvernement du Canada. Pseudomonas putida - fiche d'information [Internet]. 2017 [cité 23 janv 2024]. Disponible sur: Gouvernement du Canada. Pseudomonas putida - fiche d'information [Internet]. 2017 [cité 23 janv 2024]. Disponible sur: <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/substances-chimiques/fiches/renseignements/en-bref/pseudomonas-putida.html>
50. République française. Centre hospitalier universitaire - annuaire de l'administration [Internet]. [cité 14 déc 2023]. Disponible sur: <https://lannuaire.service-public.fr/navigation/chu>

ANNEXE

Annexe 1 : Questionnaire d'évaluation

1. Informations générales/ activité:

1.1. Nom/prénom/fonction: *

Votre réponse _____

1.2. Nom de l'établissement: *

Votre réponse _____

1.3. Nombre de MNP réalisés à l'année dans votre PUI ? *

Préciser :

- la proportion liée aux adultes et aux enfants
- la proportion de mélanges standardisés ou "à la carte"
- la proportion de mélanges pour patients hospitalisés ou à domicile

Votre réponse _____

Commentaires à apporter aux questions ci-dessus

Votre réponse _____

2. Locaux et équipements

2.1 Disposez-vous d'une ZAC dédiée à la préparation de vos MNP ? *

Sélectionner ▼

2.2. Quelle est la classe environnementale de cette ZAC ? *

Sélectionner ▼

2.3. De quel type d'équipement disposez-vous dans la ZAC dédiée à la NP et en quel nombre ? *

	Aucun	1	2	3	4	5	>5
Hotte à flux d'air laminaire	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Isolateur	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Plafond soufflant	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Automate de production	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Commentaires à apporter aux questions ci-dessus

Votre réponse _____

3. Personnel

Habillage, hygiène des mains et formation

3.1. Personnel opérateur dédié à l'activité de préparation de nutrition parentérale *
par jour: fonction et nombre

	0	1	2	3	4	5	>5
PPH	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pharmacien	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Agent hospitalier	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Interne	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Externe	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

3.2. Où s'effectue l'habillage (tenue de ville --> tenue de travail) du personnel opérateur ? *

Sas habillage

Vestiaire

Autre : _____

3.3. Quel type de tenue de travail est revêtu ? *

- Tenue propre
- Tenue stérile jetable
- Autre : _____

3.4. Où s'effectue l'habillage (tenue de travail--> tenue d'entrée en ZAC) du personnel opérateur ? *

- Sas habillage
- Vestiaire

3.5. Que portez-vous sur votre tenue de travail avant d'entrer en ZAC ? *

- Casaque stérile
- Combinaison intégrale
- Autre : _____

3.6. A propos des gants utilisés : *

- Stériles
- Non Stériles
- 1 paire
- > 1 paire

3.7. Si vous portez plusieurs paires de gants, à quel moment du process la paire supplémentaire est-elle rajoutée ?

Votre réponse _____

3.8. Autre type d'équipement de protection individuelle porté : *

- Charlotte ou calot jetable
- Cagoule
- Surchaussures
- Bottes
- Sabots
- Masque
- Cache- barbe
- Autre : _____

3.9. Concernant les visiteurs (ex: personnel de sociétés d'entretien, de construction ou de nettoyage, délégués de laboratoire...): portent-ils la même tenue que le personnel opérateur? *

Si non, quelles sont les différences ?

Votre réponse _____

3.10. Quelle technique d'hygiène des mains est appliquée ? *

Lavage hygiénique au savon

Lavage chirurgical

Friction hydroalcoolique

Autre : _____

3.11. Quel délai appliquez-vous entre le lavage des mains et la friction hydroalcoolique si les 2 sont appliqués? *

Votre réponse _____

3.12. Quelles formations sont fournies au personnel de la pharmacie concernant les BPP des MNP ? *

L'habillement

Les logiciels

Les équipements

La réalisation des contrôles

Les règles d'hygiène et sécurité

La manipulation

Autre : _____

3.13. Qui assure la formation du personnel opérateur dédié à l'activité de nutrition parentérale ? *

Pharmacien

Interne

PPH désigné "expert"

PPH

Externe

Organisme de formation habilité

Autre : _____

3.14. A quel moment les formations sont-elles assurées ? *

- Formation initiale lors de la prise de poste
- Staff
- Lors d'un changement de procédure/équipement
- A la demande de l'opérateur
- Périodiquement pour tout le personnel
- Autre : _____

3.15. Comment est assurée cette formation ? *

- Formation théorique via une présentation
- Simulation pratique à l'extérieur de la ZAC
- Doublage en production
- Test de remplissage aseptique
- Autre : _____

3.16. A quelle fréquence assurez-vous le suivi de la formation du personnel ? *

Votre réponse _____

Commentaires à apporter aux questions ci-dessus

Votre réponse _____

4. Gestion et nettoyage du matériel et des locaux

Processus de désinfection des matières premières/matériel à l'entrée dans la ZAC , gestion des stocks de matières premières/matériel, produits utilisés dans la ZAC, entretien/ nettoyage de la ZAC

4.1. Quels sont les produits utilisés pour le processus de désinfection des matières premières/matériel à l'entrée dans la ZAC? Merci de préciser le nom/ forme/concentration ou dosage *

Votre réponse _____

4.2. Quelle est votre technique de désinfection des matières premières/matériel à l'entrée dans la ZAC ? *

- Aspersion
- Essuyage
- Immersion
- Sas de biodécontamination
- Autre : _____

4.3. Quelle est la durée octroyée à votre technique de désinfection citée ci-dessus? *

Votre réponse _____

4.4. Si vous pratiquez la technique d'immersion, quelle est votre procédure d'entretien des bacs de trempage ?

Votre réponse _____

4.5. Si besoin de sécher votre matériel après désinfection, quelle technique de séchage est appliquée ? *

Votre réponse _____

4.6. Où réalisez-vous les opérations de nettoyage et de désinfection du matériel et des matières premières avant leur entrée dans la ZAC? *

Sas

Pièce dédiée

A l'extérieur de la ZAC

Autre : _____

4.7. Dans une même semaine, avec quelle périodicité introduisez-vous les produits (matériel + matières premières) dans la ZAC après désinfection ? *

1 fois par jour

Plusieurs fois par jour

1 fois par semaine

1 jour sur 2

Autre : _____

4.8. Disposez-vous d'une procédure de bionettoyage d'appoint en cas de besoin d'approvisionnement ponctuel supplémentaire en matériel/matières premières dans la ZAC ? Si oui, précisez laquelle. *

Votre réponse _____

4.9. Où se situe votre lieu de stockage du matériel et des matières premières ? *

Dans la zone de préparation

Dans un sas matière première attenant à la zone de préparation

Dans une local de stockage extérieur à la ZAC

Autre : _____

4.10. Quel type de rangement utilisez-vous pour la gestion de vos stocks ? *

- Étagères
- Armoires
- Chariots
- tiroirs
- Bacs pleins
- Bacs troués
- Système grillagé
- Autre : _____

4.11. Quel volume de stock possédez-vous à l'intérieur de la zone de production ? *

- 1 journée de production
- 2 jours de production
- 1 semaine de production
- 2 semaines de production
- Autre : _____

4.12. Quel type d'alcool utilisez-vous dans la ZAC ? *

- Alcool éthylique
- Alcool isopropylique
- 60°
- 70°
- 95°
- Pas d'alcool dans la ZAC
- Autre : _____

4.13. Utilisez-vous de l'alcool dans la ZAC pour les activités suivantes ? *

	Oui	Non
Désinfection des contenants (flacons, dispositifs médicaux stériles...)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Désinfection du septum	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Désinfection des gants	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

4.14. Pour chaque élément ci-dessus, si oui, à quel moment du process ? *

Votre réponse _____

4.15. Utilisez-vous du gel hydroalcoolique à l'intérieur de la ZAC ? *

Sélectionner ▼

4.16. Si oui : *

- Quel produit ?
- A quel moment du process ?

Votre réponse

4.17. Quel produit utilisez-vous pour la décontamination par voie aérienne (DVA) *
des locaux ?

- H2O2 stabilisé
- Acide peracétique
- Ammoniums quaternaires
- Pas de DVA

4.18. A quel endroit est réalisé la DVA dans les locaux ? *

- ZAC
- Sas personnel
- Pas de DVA

4.19. A quelle fréquence est réalisée la DVA dans les locaux ? *

- 1 fois par jour
- 1 fois par semaine
- Pas de DVA
- Autre : _____

4.20. Entretien/ nettoyage de la ZAC : *

- Enceinte de préparation : produit(s) utilisé(s) ? fréquence ?

Votre réponse

4.21. Entretien/nettoyage de la ZAC : *

- Plans horizontaux: produit(s) utilisé(s) ? fréquence ?

Votre réponse

4.22. Entretien/nettoyage de la ZAC : *

- Points d'eau (filtres et siphons) : produit(s) utilisé(s) ? fréquence ?

Votre réponse

Commentaires à apporter aux questions ci-dessus :

Votre réponse

5. Contrôle qualité

5.1. Contrôle des MNP : quelle est la méthode utilisée pour le contrôle microbiologique du MNP fini ? *

- Ensemencement direct en milieu de culture
- Filtration sur membrane
- BacT/ALERT
- Autre : _____

5.2. Contrôle des MNP : quels sont les contrôles réalisés sur le produit fini ? *

- pH
- Osmolarité
- Dosage biochimique
- Contrôle particulaire: particules visibles ou non
- Endotoxines
- Etiquetage
- Autre : _____

5.3. Contrôle des équipements: quels contrôles sont effectués et à quelle fréquence ? *

	Quotidien	Hebdomadaire	Mensuel	Trimestriel	Semestriel	Annuel	Non réalisé
Intégrité des filtres HEPA de l'enceinte de préparation	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pression de l'enceinte	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Étanchéité de l'enceinte et des annexes / absence de fuite	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Système de stérilisation de contact (isolateur)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Intégrité des gants (isolateur)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Essais de laminarité du flux	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Automate de production	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

5.4. Possédez-vous un cahier de suivi de vos équipements ? *

- Oui
 Non
 Autre : _____

5.5. Contrôle des locaux: à quelle fréquence contrôlez-vous ces différents paramètres dans votre ZAC ? *

	Quotidien	Hebdomadaire	Mensuel	Trimestriel	Annuel	Non réalisé
Particules	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Cascade de pression	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Température ambiante	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Taux d'humidité	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Bon fonctionnement des sas (asservissement, étanchéité)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Paramètres du système de traitement d'air (filtres, brassage horaire, renouvellement d'air, vitesse, débit)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Alimentation en air filtré	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Déclenchement des alarmes	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

5.6. Un système de report d'alarme est-il prévu pour ces paramètres ? *

	Oui	Non
Cascade de pression	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Température ambiante	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Taux d'humidité	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Bon fonctionnement des sas (asservissement, étanchéité)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Alimentation en air filtré	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

5.7. Possédez-vous un cahier de suivi de ces paramètres ? *

- Oui
 Non
 Autre : _____

5.8. Contrôle des locaux: à quelle fréquence effectuez-vous les prélèvements microbiologiques suivants ? *

	Quotidien	Hebdomadaire	Mensuel	Trimestriel	Annuel	Non réalisé
Prélèvement d'air par gélose de sédimentation (ZAC)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Prélèvement d'air par gélose de sédimentation (enceinte de préparation)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Empreinte des gants opérateurs au contact du produit	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Prélèvement par contact (ZAC)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Prélèvement par contact (enceinte de préparation)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Prélèvement d'air actif (aérobiocollecteur - ZAC)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Prélèvement d'air actif (aérobiocollecteur - enceinte de préparation)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

5.9. Possédez-vous un cahier de suivi de ces paramètres ? *

- Oui
 Non
 Autre : _____

5.10. Quelles sont les personnes impliquées dans les contrôles suivants ?

	Contrôle microbiologique des MNP	Contrôle microbiologique des locaux	Contrôle du produit fini	Contrôle des équipements	Contrôle des locaux
Pharmacien	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Interne	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Externe	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
PPH	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Prestataire externe	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Service technique de l'établissement (ex: biomédical)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Laboratoire de biologie médicale de l'établissement	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Laboratoire de biochimie de l'établissement	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Service d'hygiène hospitalière	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Technicien de laboratoire interne à la pharmacotechnie	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

5.11. Appliquez-vous le principe d'auto-inspection (chapitre 9 des BPP) ? Si oui, à * quelle fréquence et par qui?

Votre réponse _____

Commentaires à apporter aux questions ci-dessus :

Votre réponse _____

6. Évènements indésirables

Avez-vous déjà fait l'objet d'un antécédent microbiologique grave ayant entraîné *
un impact sur la prise en charge du patient ou ayant entraîné la fermeture de
votre ZAC?

Si oui: quel était le microorganisme incriminé ? Quelle en était l'origine ?
Brièvement, quelles ont été vos actions correctives ?

Votre réponse _____

7. Référentiels règlementaires

Sur quels référentiels vous appuyez-vous pour élaborer les procédures des *
points cités ci-dessus?

- BPP
- Normes NF/EN/ISO
- PIC/S
- Recommandations HAS
- Recommandations SF2H
- Guides ASPEC
- Pharmacopée Française ou Européenne
- Autre : _____

SERMENT DE GALIEN

Je jure, en présence de mes maîtres de la Faculté, des conseillers de l'Ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

- ❖ D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.*
- ❖ D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.*
- ❖ De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.*
- ❖ En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.*

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre, méprisé de mes confrères, si j'y manque.

