

2015-2016

Mémoire du Diplôme d'Etudes Spécialisées de Pharmacie

Conformément aux dispositions du décret 90-810 du 10 septembre 1990

tient lieu de

Thèse

pour le

Diplôme d'État de Docteur en Pharmacie

**Management du risque à l'hôpital :
Méthode AMDEC et actions de sécurisation
appliquées à l'activité de nutrition parentérale
pédiatrique au CHU de Nantes**

Elodie Ducret

Née le 21 octobre 1989 à Amiens (80)

Sous la direction de Me le Docteur Emmanuelle OLIVIER
et Me le Docteur Marina FAUCON

Membres du jury

M. le Professeur Frédéric LAGARCE | Président

Me le Docteur Emmanuelle OLIVIER | Directeur

Me le Docteur Marina FAUCON | Co-directeur

Me le Docteur Dominique NAVAS | Membre

Me Aurélie FERRE | Membre

Soutenue publiquement le :

21 Septembre 2016

ENGAGEMENT DE NON PLAGIAT

Je, soussigné(e) Elodie Ducret.....

déclare être pleinement conscient(e) que le plagiat de documents ou d'une partie d'un document publiée sur toutes formes de support, y compris l'internet, constitue une violation des droits d'auteur ainsi qu'une fraude caractérisée.

En conséquence, je m'engage à citer toutes les sources que j'ai utilisées pour écrire ce rapport ou mémoire.

signé par l'étudiante le 01/09/2016

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Elodie Ducret', is written over a light blue rectangular background.

Elodie DUCRET
Née le 21/10/1989 à Amiens

LISTE DES ENSEIGNANTS DE L'UFR SANTE D'ANGERS

Directeur de l'UFR : Pr Isabelle Richard

Directeur adjoint de l'UFR et directeur du département de pharmacie : Pr Frédéric Lagarce

Directeur du département de médecine : Pr Nicolas Lerolle

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

ABRAHAM Pierre	Physiologie	Médecine
ASFAR Pierre	Réanimation	Médecine
AUBE Christophe	Radiologie et imagerie médicale	Médecine
AUDRAN Maurice	Rhumatologie	Médecine
AZZOUZI Abdel Rahmène	Urologie	Médecine
BARON-HAURY Céline	Médecine générale	Médecine
BARTHELAIX Annick	Biologie cellulaire	Médecine
BATAILLE François-Régis	Hématologie ; transfusion	Médecine
BAUFRETON Christophe	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire	Médecine
BEAUCHET Olivier	Gériatrie et biologie du vieillissement	Médecine
BENOIT Jean-Pierre	Pharmacotechnie	Pharmacie
BEYDON Laurent	Anesthésiologie-réanimation	Médecine
BIZOT Pascal	Chirurgie orthopédique et traumatologique	Médecine
BONNEAU Dominique	Génétique	Médecine
BOUCHARA Jean-Philippe	Parasitologie et mycologie	Médecine
BRIET Marie	Pharmacologie	Médecine
CAILLIEZ Eric	Médecine générale	Médecine
CALES Paul	Gastroentérologie ; hépatologie	Médecine
CAMPONE Mario	Cancérologie ; radiothérapie	Médecine
CAROLI-BOSC François-xavier	Gastroentérologie ; hépatologie	Médecine
CHABASSE Dominique	Parasitologie et mycologie	Médecine
CHAPPARD Daniel	Cytologie et histologie	Médecine
CONNAN Laurent	Médecine générale	Médecine
COUTANT Régis	Pédiatrie	Médecine
COUTURIER Olivier	Biophysique et médecine nucléaire	Médecine
CUSTAUD Marc-Antoine	Physiologie	Médecine
DARSONVAL Vincent	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique	Médecine
DE BRUX Jean-Louis	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire	Médecine
DESCAMPS Philippe	Gynécologie-obstétrique	Médecine
DIQUET Bertrand	Pharmacologie	Médecine
DUVAL Olivier	Chimie thérapeutique	Pharmacie
DUVERGER Philippe	Pédopsychiatrie	Médecine
ENON Bernard	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire	Médecine
EVEILLARD Mathieu	Bactériologie-virologie	Pharmacie
FANELLO Serge	Épidémiologie ; économie de la santé et prévention	Médecine
FAURE Sébastien	Pharmacologie physiologie	Pharmacie
FOURNIER Henri-Dominique	Anatomie	Médecine
FURBER Alain	Cardiologie	Médecine
GAGNADOUX Frédéric	Pneumologie	Médecine
GARNIER François	Médecine générale	Médecine
GARRE Jean-Bernard	Psychiatrie d'adultes	Médecine
GOHIER Bénédicte	Psychiatrie d'adultes	Médecine
GRANRY Jean-Claude	Anesthésiologie-réanimation	Médecine
GUARDIOLA Philippe	Hématologie ; transfusion	Médecine
GUILET David	Chimie analytique	Pharmacie
HAMY Antoine	Chirurgie générale	Médecine
HUEZ Jean-François	Médecine générale	Médecine
HUNAUULT-BERGER Mathilde	Hématologie ; transfusion	Médecine
IFRAH Norbert	Hématologie ; transfusion	Médecine
JEANNIN Pascale	Immunologie	Médecine
JOLY-GUILLOU Marie-Laure	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière	Médecine
LACCOURREYE Laurent	Oto-rhino-laryngologie	Médecine
LAGARCE Frédéric	Biopharmacie	Pharmacie
LARCHER Gérald	Biochimie et biologie moléculaires	Pharmacie
LASOCKI Sigismond	Anesthésiologie-réanimation	Médecine
LAUMONIER Frédéric	Chirurgie infantile	Médecine

LEFTHERIOTIS Georges	Physiologie	Médecine
LEGRAND Erick	Rhumatologie	Médecine
LERMITE Emilie	Chirurgie générale	Médecine
LEROLLE Nicolas	Réanimation	Médecine
LUNEL-FABIANI Françoise	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière	Médecine
MARCHAIS Véronique	Bactériologie-virologie	Pharmacie
MARTIN Ludovic	Dermato-vénéréologie	Médecine
MENEI Philippe	Neurochirurgie	Médecine
MERCAT Alain	Réanimation	Médecine
MERCIER Philippe	Anatomie	Médecine
MILEA Dan	Ophtalmologie	Médecine
PAPON Nicolas	Parasitologie mycologie	Pharmacie
PASSIRANI Catherine	Chimie générale	Pharmacie
PELLIER Isabelle	Pédiatrie	Médecine
PICHARD Eric	Maladies infectieuses ; maladies tropicales	Médecine
PICQUET Jean	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire	Médecine
PODEVIN Guillaume	Chirurgie infantile	Médecine
PROCACCIO Vincent	Génétique	Médecine
PRUNIER Fabrice	Cardiologie	Médecine
REYNIER Pascal	Biochimie et biologie moléculaire	Médecine
RICHARD Isabelle	Médecine physique et de réadaptation	Médecine
RICHOMME Pascal	Pharmacognosie	Pharmacie
RODIEN Patrice	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques	Médecine
ROHMER Vincent	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques	Médecine
ROQUELAURE Yves	Médecine et santé au travail	Médecine
ROUGE-MAILLART Clotilde	Médecine légale et droit de la santé	Médecine
ROUSSEAU Audrey	Anatomie et cytologie pathologiques	Médecine
ROUSSEAU Pascal	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique	Médecine
ROUSSELET M.-Christine	Anatomie et cytologie pathologiques	Médecine
ROY Pierre-Marie	Thérapeutique	Médecine
SAINT-ANDRE Jean-Paul	Anatomie et cytologie pathologiques	Médecine
SAULNIER Patrick	Biophysique pharmaceutique et biostatistique	Pharmacie
SENTILHES Loïc	Gynécologie-obstétrique	Médecine
SERAPHIN Denis	Chimie organique	Pharmacie
SUBRA Jean-François	Néphrologie	Médecine
UGO Valérie	Hématologie ; transfusion	Médecine
URBAN Thierry	Pneumologie	Médecine
VENIER Marie-Claire	Pharmacotechnie	Pharmacie
VERNY Christophe	Neurologie	Médecine
WILLOTEAUX Serge	Radiologie et imagerie médicale	Médecine
ZAHAR Jean-Ralph	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière	Médecine
ZANDECKI Marc	Hématologie ; transfusion	Médecine

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

ANNAIX Véronique	Biochimie et biologie moléculaires	Pharmacie
ANNWEILER Cédric	Gériatrie et biologie du vieillissement	Médecine
AUGUSTO Jean-François	Néphrologie	Médecine
BAGLIN Isabelle	Pharmaco-chimie	Pharmacie
BASTIAT Guillaume	Biophysique et biostatistique	Pharmacie
BEAUVILLAIN Céline	Immunologie	Médecine
BELIZNA Cristina	Médecine interne	Médecine
BELLANGER William	Médecine générale	Médecine
BENOIT Jacqueline	Pharmacologie et pharmacocinétique	Pharmacie
BIGOT Pierre	Urologie	Médecine
BLANCHET Odile	Hématologie ; transfusion	Médecine
BOISARD Séverine	Chimie analytique	Pharmacie
BOURSIER Jérôme	Gastroentérologie ; hépatologie	Médecine
CAPITAIN Olivier	Cancérologie ; radiothérapie	Médecine
CASSEREAU Julien	Neurologie	Médecine
CHEVAILLER Alain	Immunologie	Médecine
CHEVALIER Sylvie	Biologie cellulaire	Médecine
CLERE Nicolas	Pharmacologie	Pharmacie
CRONIER Patrick	Chirurgie orthopédique et traumatologique	Médecine
DE CASABIANCA Catherine	Médecine générale	Médecine
DERBRE Séverine	Pharmacognosie	Pharmacie

DESHAYES Caroline	Bactériologie virologie	Pharmacie
DINOMAS Mickaël	Médecine physique et de réadaptation	Médecine
DUCANCELLE Alexandra	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière	Médecine
FERRE Marc	Biologie moléculaire	Médecine
FLEURY Maxime	Immunologie	Pharmacie
FORTRAT Jacques-Olivier	Physiologie	Médecine
HELESBEUX Jean-Jacques	Chimie organique	Pharmacie
HINDRE François	Biophysique	Médecine
JEANGUILLAUME Christian	Biophysique et médecine nucléaire	Médecine
JOUSSET-THULLIER Nathalie	Médecine légale et droit de la santé	Médecine
KEMPF Marie	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière	Médecine
LACOEUILLE Franck	Biophysique et médecine nucléaire	Médecine
LANDREAU Anne	Botanique et Mycologie	Pharmacie
LE RAY-RICHOMME Anne-Marie	Valorisation des substances naturelles	Pharmacie
LEPELTIER Elise	Chimie générale Nanovectorisation	Pharmacie
LETOURNEL Franck	Biologie cellulaire	Médecine
LIBOUBAN Hélène	Histologie	Médecine
MALLET Sabine	Chimie Analytique et bromatologie	Pharmacie
MAROT Agnès	Parasitologie et mycologie médicale	Pharmacie
MAY-PANLOUP Pascale	Biologie et médecine du développement et de la reproduction	Médecine
MESLIER Nicole	Physiologie	Médecine
MOUILLIE Jean-Marc	Philosophie	Médecine
NAIL BILLAUD Sandrine	Immunologie	Pharmacie
PAPON Xavier	Anatomie	Médecine
PASCO-PAPON Anne	Radiologie et imagerie médicale	Médecine
PECH Brigitte	Pharmacotechnie	Pharmacie
PENCHAUD Anne-Laurence	Sociologie	Médecine
PETIT Audrey	Médecine et santé au travail	Médecine
PIHET Marc	Parasitologie et mycologie	Médecine
PRUNIER Delphine	Biochimie et biologie moléculaire	Médecine
RIOU Jérémie	Biostatistique	Pharmacie
ROGER Emilie	Pharmacotechnie	Pharmacie
SCHINKOWITZ Andréas	Pharmacognosie	Pharmacie
SIMARD Gilles	Biochimie et biologie moléculaire	Médecine
TANGUY-SCHMIDT Aline	Hématologie ; transfusion	Médecine
TRICAUD Anne	Biologie cellulaire	Pharmacie
TURCANT Alain	Pharmacologie	Médecine
<u>AUTRES ENSEIGNANTS</u>		
AMIARD Stéphane	Informatique	Médecine
AUTRET Erwan	Anglais	Médecine
BRUNOIS-DEBU Isabelle	Anglais	Pharmacie
CAVAILLON Pascal	Pharmacie Industrielle	Pharmacie
CHIKH Yamina	Économie-Gestion	Médecine
FISBACH Martine	Anglais	Médecine
LAFFILHE Jean-Louis	Officine	Pharmacie
LETERTRE Elisabeth	Coordination ingénierie de formation	Médecine
O'SULLIVAN Kayleigh	Anglais	Médecine

REMERCIEMENTS

Aux membres du jury, veuillez trouver ici l'expression de mes remerciements les plus sincères.

Monsieur le Professeur Frédéric Lagarce,

Pour me faire l'honneur d'avoir accepté la présidence de ce jury de thèse.

Madame le Docteur Dominique Navas,

Pour me faire l'honneur d'être membre du jury.

Madame Aurélie Ferré,

Pour avoir accepté de participer à ce projet et d'être membre du jury.

Je te remercie pour ta disponibilité et tes conseils.

A mes directrices de thèse qui m'ont fait une nouvelle fois confiance :

Madame le Docteur Emmanuelle Olivier,

Madame le Docteur Marina Faucon,

Pour votre encadrement, votre disponibilité, vos conseils, votre gentillesse,
recevez mes sincères et chaleureux remerciements.

Mes remerciements vont aussi :

À l'équipe de la pharmacotechnie et tout particulièrement Adeline, Edith et Sébastien qui ont
accepté de participer à ce travail.

À tous les pharmaciens, préparateurs, infirmières rencontrés durant mon cursus d'interne,
Merci de m'avoir accompagnée dans l'apprentissage du métier de pharmacien.

À tous mes amis internes, anciens internes, anciens chefs,

Amandine, Aurélie, Cécile, CHB, Hélène, Julien, Marina (re), Marion, Laurence,
Professeur Serandour, l'équipe des crapeaux-chiens, Stéphane...

Que de bons moments passés avec vous que ce soit à la pharmacie, au babyfoot, à
l'internat, en pause goûter, en soirées, en terrasse !

À Agathe et Chloé,

Merci pour cette belle amitié qui dure déjà depuis 9 ans.

À mes parents,

Par vos encouragements, votre accompagnement, votre soutien, votre confiance, vous
me permettez de concrétiser chaque projet que j'entreprends.

Je vous remercie d'avoir tant contribué à ma réussite.

À Fred,

Ton soutien, tes encouragements, tes mots m'ont insufflée l'énergie et la confiance
pour aller au bout de cet éprouvant travail auquel tu as énormément contribué. Merci
d'être là pour moi et de tant m'apporter au quotidien. Cette thèse marque la fin d'une
étape de ma vie, mais aussi elle symbolise avant tout le début de notre nouvelle vie.

TABLE DES MATIERES

Table des matières	7
Table des figures	10
Table des tableaux	12
Liste des abréviations	13
INTRODUCTION.....	14
PARTIE 1 : LA NUTRITION PARENTERALE PEDIATRIQUE A L'HOPITAL.....	16
1. Définition de la nutrition parentérale.....	16
2. La NP en néonatalogie et en pédiatrie	16
2.1. Les indications.....	16
2.2. L'administration	18
3. Les différents types de poches.....	19
3.1. Les NP industrielles standardisées	19
3.2. Les NP hospitalières standardisées	20
3.3. Les NP « à la carte »	20
4. La préparation des NP : aspects réglementaires	22
4.1. Les Bonnes Pratiques	22
4.2. La Pharmacopée Européenne.....	22
4.3. Autres recommandations européennes et internationales	23
4.3.1. Les Current Good Manufacturing Practice Guidelines (CGMPs)	23
4.3.2. Les normes ICH (International Conference on Harmonisation) :	23
4.3.3. Les normes ISO (Internationale Standardisation Organisation)	23
PARTIE 2 : PLACE DE LA GESTION DES RISQUES EN NP PEDIATRIQUE	25
1. La gestion des risques dans les établissements de santé et au CHU de Nantes.....	25
1.1. Généralités	25
1.2. Aspect réglementaire et normatif	26
1.3. Les méthodes d'évaluation des risques à l'hôpital	28
1.4. La gestion des risques au CHU de Nantes	29
1.4.1. Présentation du CHU de Nantes	29
1.4.2. Système de management de la qualité du CHU de Nantes	30
1.4.3. La gestion des risques à la PUI du CHU de Nantes	31
2. La NP pédiatrique : une activité à risques	34
2.1. Contexte.....	34

2.2. Les risques liés à la prescription	35
2.3. Les risques liés à la préparation	37
2.3.1. Généralités	37
2.3.2. Les risques physicochimiques	40
2.3.3. Les risques d'instabilité microbiologique	42
2.4. Les risques liés à la dispensation et au stockage	43
2.5. Les risques liés à l'administration	44
2.5.1. Les complications mécaniques	44
2.5.2. Les complications infectieuses	44
2.5.3. Les complications thrombotiques	45
PARTIE 3 : LA PRODUCTION DES POCHE DE NP PAR LA PUI DU CHU DE NANTES	47
1. Présentation de l'unité de préparation des poches de NP	47
1.1. Organisation générale et activité de la pharmacotechnie	47
1.2. Locaux et équipements de l'unité de préparation de NP	48
1.2.1. Les locaux	48
1.2.2. Les équipements	51
1.3. Méthode de préparation des poches de NP	52
1.4. Personnel pharmaceutique	54
2. Déroulement du processus de fabrication des poches de NP	55
2.1. Avant fabrication	55
2.1.1. Elaboration et paramétrage des formules de NPS	55
2.1.2. Prescription des NPN	56
2.1.3. Analyse et validation pharmaceutique	56
2.2. Préparation	57
2.2.1. Préparation des poches NPS	58
2.2.2. Préparation des poches de NPN	58
2.3. Contrôles et libération pharmaceutique	59
2.3.1. Contrôles microbiologiques	59
2.3.2. Contrôles biochimiques	60
2.3.3. Autres contrôles	61
2.4. Libération pharmaceutique	62
2.4.1. Libération pharmaceutique des NPS	63
2.4.2. Libération pharmaceutique des NPN	63
2.5. Dispensation	63
2.5.1. Dispensation des NPS	63
2.5.2. Dispensation des NPN	64
2.6. Résumé des circuits des NPN et NPS au CHU de Nantes	64

PARTIE 4 : AMDEC APPLIQUEE AU PROCESSUS DE FABRICATION DES POUCHES DE NP ET AUTRES ACTIONS DE SECURISATION	65
1. Application de la méthode AMDEC au processus de fabrication des poches de NP de la PUI du CHU de Nantes	65
1.1. Présentation de la méthodologie AMDEC	65
1.1.1. Définition.....	65
1.1.2. Objectifs de l'AMDEC	65
1.1.3. Déroulement de l'AMDEC	66
1.2. Mise en œuvre et résultats	68
1.2.1. Mise en œuvre	68
1.2.2. Résultats	73
1.2.3. Propositions des actions correctives et préventives	84
1.3. Discussion	88
1.3.1. AMDEC et mise en œuvre.....	88
1.3.2. Analyse des résultats.....	89
2. Autres actions de sécurisation	98
2.1. Sécurisation de la prescription	98
2.2. Sécurisation de la préparation et des contrôles	98
2.3. Sécurisation de la dispensation et du stockage.....	100
2.4. Sécurisation de l'administration	100
2.5. Développement de l'informatisation.....	103
CONCLUSION.....	104
Bibliographie.....	106
Annexe 1	110
Annexe 2	111
Annexe 3	113
Annexe 4	114
Annexe 5	115

TABLE DES FIGURES

Figure 1 : Nombre de poches prescrites en fonction de la typologie des poches et des services prescripteurs en néonatalogie et pédiatrie d'après l'IGAS ⁽⁶⁾	21
Figure 2 : Référentiels français, européens et internationaux s'appliquant à la préparation des médicaments dans les pharmacies et les industries pharmaceutiques	24
Figure 3 : Approche schématique des grandes catégories de risques en établissement de santé ⁽²⁰⁾ ..	26
Figure 4 : Représentation des 11 PHU du CHU de Nantes ⁽³⁰⁾	30
Figure 5 : Cartographie des processus de la PUI du CHU de Nantes ⁽³²⁾	32
Figure 6 : Circuit général des poches de NP préparées par les PUI ou leur sous-traitant	34
Figure 7 : Risques microbiologiques et d'instabilité physicochimique des poches de NP à disposition des prescripteurs ⁽⁶⁾	43
Figure 8 : Répartition du nombre d'unités pharmaceutiques par formes galéniques préparées par la pharmacotechnie hors UPCO en 2015	47
Figure 9 : Plan des locaux de la pharmacotechnie du CHU de Nantes	51
Figure 10 : Présentation de l'isolateur de NP de la PUI du CHU de Nantes.....	52
Figure 11 : Configuration des MP sur l'automate EM-2400	54
Figure 12 : Diagramme fonctionnel du processus des NPN	69
Figure 13 : Diagramme fonctionnel du processus des NPS	70
Figure 14 : Nombre de modes de défaillance recensés selon leur niveau de criticité par étape du processus NPN	73
Figure 15 : Nombre de modes de défaillance recensés selon leur niveau de criticité par étape du processus NPS	73
Figure 16 : Diagramme d'Ishikawa appliqué aux processus de fabrication des NPN et NPS	74
Figure 17 : Comparaison IC et IC' des modes de défaillance de criticité initiale inacceptable du processus NPN	86
Figure 18 : Comparaison IC et IC' des modes de défaillance de criticité initiale inacceptable du processus NPS	87

Figure 19 : Comparaison de l'IC des modes de défaillances obtenus à l'étape de préparation entre les processus NPN et NPS.....	94
Figure 20 : Comparaison des IC obtenus des modes de défaillance à l'étape de contrôle entre les processus NPN et NPS.....	96
Figure 21 : Résultats de l'audit d'administration (items préparation de l'administration)	101
Figure 22 : Résultats de l'audit d'administration (items contrôles)	102
Figure 23 : Résultats de l'audit d'administration (items traçabilité)	102

TABLE DES TABLEAUX

Tableau I : Indications de recours à la NP en néonatalogie et en pédiatrie ^(1,3)	17
Tableau II : Récapitulatif des différents outils d'analyse de risques pouvant être utilisés par les établissements de santé ⁽²⁰⁾	29
Tableau III : Niveaux et risques identifiés lors de l'étape de préparation susceptibles d'entraîner des erreurs ⁽²⁸⁾	38
Tableau IV : Caractéristiques particulières des différentes ZAC définies dans les BPP et l'ISO 14644-1 ^(11,15)	49
Tableau V : Limites recommandées pour la surveillance microbiologique des ZAC en activité selon les BPP ⁽¹¹⁾	49
Tableau VI : Description des vêtements requis en fonction de la classe de ZAC selon les BPP ⁽¹¹⁾	50
Tableau VII : Spécialités pharmaceutiques utilisées pour la préparation des poches de NP.....	53
Tableau VIII : Caractéristiques et gamme de sensibilité de l'automate Integra	60
Tableau IX : Contrôles de l'environnement et des équipements effectués dans l'unité de NP	62
Tableau X : Echelle d'acceptabilité des risques ⁽⁵⁶⁾	67
Tableau XII : Grille de cotation utilisée pour l'AMDEC.....	72
Tableau XIII : Seuils de criticité du risque établis pour l'étude	72
Tableau XIV : Tableau de synthèse de l'AMDEC du processus des NPN	75
Tableau XV : Tableau de synthèse de l'AMDEC du processus des NPS	79
Tableau XVI : Actions correctives et préventives proposées par le groupe de travail pour sécuriser le processus de fabrication des NPN et des NPS classées selon la méthode des 5M.....	84

LISTE DES ABREVIATIONS

AA	Acides Aminés
ALARM	Association of Litigation And Risk Management
AMDEC	Analyse des Modes de Défaillance, de leurs Effets et leur Criticité
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
ANSM	Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
APR	Analyse Préliminaire des Risques
APSEN	American Society for Parenteral and Enteral Nutrition
ARS	Agence Régionale de Santé
BCC	Bouillon Cœur Cerveille
BPF	Bonnes Pratiques de Fabrication
BPP	Bonnes Pratiques de Préparation
CAFEI	Comité d'Analyse des Fiches d'Evènements Indésirables
CF	Chambre Froide
CGMPs	Current Good Manufacturing Practices
CHU	Centre Hospitalier Universitaire
COSECURIMED	Commission de Sécurisation du Circuit du Médicament
COMEDIMS	Commission des Médicaments et Dispositifs Médicaux Stériles
CoViRis	Comité de Coordination des Vigilances et des Risques
CREX-CM	Comité de Retour d'Expérience du Circuit du Médicament
CSP	Code de la Santé Publique
DGOS	Direction Générale de l'Offre de Soins
DM	Dispositif Médical
DURQ	Direction des Usagers, des Risques et de la Qualité
EPSEN	Société Européenne de Nutrition clinique et métabolique
EVA	Ethylène vinyl acétate
FDA	Food an Drug Administration
HAS	Haute Autorité de Santé
IC	Indice de Criticité
ICH	International Conference on Harmonisation
IGAS	Inspection Générales des Affaires Sociales
ISO	International Standardisation Organisation
MP	Matières Premières
NAG	National Advisory Group
NN	Nouveau-né
NP	Nutrition Parentérale
NPN	Nutrition Parentérale Nominative
NPS	Nutrition Parentérale Standardisée
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
PE	Pharmacopée Européenne
PH	Préparation Hospitalière
PHU	Pôle Hospitalo-Universitaire
PIC/S	Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme
PM	Préparation Magistrale
PUI	Pharmacie à Usage Intérieure
PVC	Polychlorure de vinyl
RMM	Revue de Morbi-Mortalité
SMQ	Système de Management de la Qualité
TPO	Transporteur Petit Objet
USP	United States Pharmacopeia
ZAC	Zone à Atmosphère Contrôlée

INTRODUCTION

La nutrition parentérale (NP) est une technique d'assistance nutritionnelle par voie veineuse utilisée à l'hôpital pour prévenir et traiter la dénutrition chez des patients qui ne peuvent pas être totalement alimentés par voie orale ou entérale. En pédiatrie, elle est indiquée chez l'enfant en cas de pathologie digestive ou extradigestive responsable de malabsorption sévère d'origine médicale ou chirurgicale. Chez le nouveau-né (NN), la principale indication est la prématurité et ses complications.

La NP pédiatrique a été particulièrement au cœur de l'actualité pharmaceutique en décembre 2013 suite à la survenue d'incidents infectieux graves ayant entraîné le décès de 3 nouveau-nés sous NP au centre hospitalier de Chambéry. En 2014, l'Inspection Générale des Affaires Sociales (IGAS) a mené une évaluation des pratiques en matière de NP auprès des établissements de santé et a publié son rapport en janvier 2015. Dès le mois de mars de la même année, l'instruction de la Direction Générale de l'Offre de Soins (DGOS) N°DGOS/PF2/DGS/PP2/2015/85 reprenant les principales recommandations de l'IGAS relatives aux bonnes pratiques organisationnelles et de préparation liées à l'activité de NP a été diffusée.

Le circuit de la NP à l'hôpital est complexe et comporte de nombreuses étapes à risques allant de la prescription jusqu'à l'administration, en passant par la préparation. L'amélioration de la maîtrise des risques au cours de la préparation des NP est un des quatre axes de travail avancé par le rapport de l'IGAS pour améliorer la qualité et la sécurité du circuit des poches de NP en pédiatrie. En effet, malgré l'émergence depuis 2010 de solutions nutritives standardisées industrielles destinées spécifiquement à la population pédiatrique, les pharmacies à usage intérieur (PUI) des établissements de santé peuvent être amenées à produire elles-mêmes, ou par un sous-traitant, des poches de NP pour les enfants les plus instables ou pour lesquels les NP industrielles sont inadaptées à leurs besoins. La centralisation de cette activité au sein des unités de production des PUI est indispensable pour garantir des conditions de préparation répondant aux exigences des Bonnes Pratiques de Préparation (BPP).

Dans ce contexte, la pharmacie du Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Nantes qui produit quotidiennement des poches de NP destinées à la population néonatale et pédiatrique a souhaité faire l'état des lieux de son activité de préparation de NP par l'analyse des risques du procédé de fabrication. Pour réaliser ce travail, la méthode d'Analyse des Modes de Défaillance, de leur Effet et de leur Criticité (AMDEC) a été utilisée.

Au cours de ce travail, nous ferons un bref rappel de la NP pédiatrique à l'hôpital et du contexte national dans lequel s'est déroulée cette étude. Puis nous présenterons la place de la gestion des risques en NP pédiatrique et l'activité de préparation de NP par la PUI du CHU de Nantes. Enfin, nous appliquerons l'analyse de risques au processus de fabrication des poches de la PUI du CHU de Nantes afin de dégager les étapes critiques du processus et proposer des axes d'amélioration. Pour terminer, nous présenterons les autres actions de sécurisation mises en œuvre suite à la parution du rapport de l'IGAS et de l'instruction du 20 mars 2015.

PARTIE 1 : LA NUTRITION PARENTERALE PEDIATRIQUE A L'HOPITAL

1. DEFINITION DE LA NUTRITION PARENTERALE

La NP est une technique d'assistance nutritionnelle par voie veineuse utilisée pour maintenir un état nutritionnel suffisant ou traiter la dénutrition chez des patients qui ne peuvent pas être totalement alimentés par voie orale et/ou entérale.

La NP consiste à administrer un mélange de différents nutriments physiologiques adaptés aux besoins des patients. La NP peut contenir des acides aminés (AA), glucides, lipides, eau, électrolytes, vitamines et oligo-éléments. La prescription de NP nécessite l'évaluation médicale de l'état clinique et des besoins nutritionnels du patient afin de déterminer les apports nécessaires, le type de poche ainsi que la voie d'administration (périphérique ou centrale) les plus adaptés. La NP peut être totale, c'est-à-dire que les besoins nutritionnels du patient sont couverts uniquement par la NP, ou partielle, dans le cas où la NP est utilisée en complément d'une alimentation par voie orale ou entérale⁽¹⁾.

2. LA NP EN NEONATALOGIE ET EN PEDIATRIE

2.1. Les indications

Le recours à la NP en pédiatrie a pour objectif de corriger une éventuelle dénutrition et d'assurer un développement staturo-pondéral normal de l'enfant. La nutrition entérale doit toujours être privilégiée mais certaines situations cliniques peuvent impliquer la mise en route d'une NP. Les indications d'instauration de NP à plus ou moins long terme sont nombreuses. Elles sont présentées dans le Tableau I.

En néonatalogie, la principale indication est la prématurité et ses complications, par exemple l'entérococolite ulcéro-nécrosante⁽²⁾. Les objectifs de croissance du nouveau-né prématuré sont identiques à ceux du fœtus du même âge gestationnel, en termes de gain pondéral et de la composition de ce gain. Chez les grands prématurés (naissance avant 32 semaines d'aménorrhée), la NP doit être introduite rapidement après la naissance. En effet, un seul jour de jeûne peut avoir des effets délétères chez ces enfants fragilisés. Le système digestif est capable de digestion et d'absorption du lait pour les prématurés nés à partir de 25 semaines d'aménorrhée mais moins efficacement que celui de l'enfant né à terme, ce qui limite la tolérance de la nourriture par nutrition entérale chez ces enfants⁽²⁾.

En pédiatrie, les prescriptions de NP sont destinées à des enfants plus âgés dont l'état pathologique requiert une assistance nutritionnelle, par exemple dans le cadre d'une maladie métabolique ou d'une pathologie limitant la digestion et l'absorption des aliments et des nutriments. D'autres situations telles qu'une chirurgie lourde, des brûlures graves, un traitement de chimiothérapie anticancéreuse ou un traumatisme grave peuvent augmenter les besoins nutritionnels.

Tableau I : Indications de recours à la NP en néonatalogie et en pédiatrie^(1,3)

	Pathologies extra-digestives	Pathologies digestives
Indications à court terme	<ul style="list-style-type: none"> → Prématurité → Etat hypercatabolique : <ul style="list-style-type: none"> - Onco-hématologie (chimiothérapie) - Réanimation polyvalente → Etat d'agression : <ul style="list-style-type: none"> - Polytraumatismes - Brûlures étendues - Chirurgie digestive, cardiaque 	<ul style="list-style-type: none"> → Malformation congénitale : Réduction de la surface d'absorption intestinale : <ul style="list-style-type: none"> - Atrésie - Volvulus anténatal - Laparoschisis → Malabsorption : <ul style="list-style-type: none"> - Diarrhée grave prolongée - Entérostomie proximale - Fistule entéro-cutanée → Inflammation (nécessité d'une mise au repos du tube digestif) : <ul style="list-style-type: none"> - Maladie de Crohn - Colite ulcéreuse - Pancréatite aigue
Indications à long terme	<ul style="list-style-type: none"> → Déficit immunitaire → Encadrement de greffes : <ul style="list-style-type: none"> - Moelle osseuse - Hépatique, cardio-pulmonaire → Affection oncologique → Maladie métabolique 	<ul style="list-style-type: none"> → Malabsorption d'origine médicale ou chirurgicale : <ul style="list-style-type: none"> - Syndrome de grêle court - Maladie inflammatoire du tube digestif - Entéropathie congénitale → Trouble de la motricité : <ul style="list-style-type: none"> - Maladie de Hirschsprung - Obstruction intestinale chronique

La prescription de NP en pédiatrie et en néonatalogie est complexe et ne peut être basée sur les mêmes recommandations d'apports nutritionnels de l'adulte. La NP en pédiatrie doit tenir compte de l'évolution corporelle de l'enfant, de son âge et de sa pathologie sous-jacente⁽¹⁾. Afin d'encadrer la prescription de NP pédiatrique, la Société Européenne de Gastroentérologie, Hépatologie et Nutrition Pédiatrique (ESPGHAN) et la Société Européenne de Nutrition clinique et métabolique (ESPEN) ont émis en 2005 des recommandations d'apports de chaque nutriment selon le poids et l'âge des enfants⁽¹⁾. L'APSEN (American Society for Parenteral and Enteral Nutrition) publie régulièrement des recommandations en matière d'apports chez les enfants⁽⁴⁾.

2.2. L'administration

Les NP sont administrées soit par voie veineuse périphérique soit par voie veineuse centrale. Le choix de la voie d'abord dépend de l'état clinique de l'enfant, de la durée de NP prévisionnelle et de l'osmolarité de la solution.

- La voie veineuse périphérique est utilisée pour l'administration sur une courte durée (<1 semaine) de solutions ayant une faible osmolarité (<800 mOsmol/L) afin de ne pas endommager les vaisseaux et d'éviter l'apparition de complications veineuses (phlébites, thromboses)⁽¹⁾.
- La voie veineuse centrale est préférée pour les NP intensives de plus longue durée car elle permet un apport calorique plus important⁽⁴⁾. Cependant, cette voie nécessite la pose d'un cathéter par un médecin expérimenté dans des conditions d'asepsie rigoureuse. En raison de la nature hypertonique de la plupart des formulations de mélanges nutritifs, l'administration par voie veineuse centrale est la plus fréquente malgré une durée de traitement courte.

En pédiatrie, deux principaux sites d'insertion sont utilisés :

- Accès percutané dans une veine périphérique par l'insertion d'un cathéter épicutanéocave ;
- Accès par cathéter veineux ombilical. La veine ombilicale est uniquement accessible pendant la première semaine de vie du NN. Son utilisation est recommandée dans les cas d'urgence et un relais par un cathéter veineux central percutané doit être rapidement effectué⁽⁵⁾.

Pour les NP de très longue durée, il est possible de recourir à des cathéters centraux tunnelisés qui sont insérés dans une veine profonde (jugulaire interne, sous-clavière).

Les cathéters utilisés en pédiatrie peuvent être en polyuréthane ou en silicone. Dans tous les cas, la perfusion de NP nécessite une vérification attentive de l'osmolarité de la solution administrée et une surveillance accrue du site d'accès veineux afin de détecter d'éventuelles complications⁽⁵⁾.

L'utilisation d'une pompe à perfusion munie d'alarme est requise afin de permettre un contrôle précis de la vitesse de perfusion. Il est également recommandé de placer un filtre sur la ligne de perfusion

de NP afin de retenir les particules, les précipités et tout autre type de contamination^(1,4). Dans son rapport, l'IGAS constate que cette pratique n'est pas systématiquement suivie par les équipes médicales et soignantes⁽⁶⁾. En pratique, les poches de NP sont administrées sur une période de 24 heures dans les services de néonatalogie. Une administration cyclique sur une période de 12 heures peut être observée dans les services de pédiatrie⁽⁶⁾.

Ainsi, différents types de poches peuvent être utilisés en fonction de la composition, de la durée de traitement et de la voie d'administration choisie.

3. LES DIFFERENTS TYPES DE POCHEs

On distingue trois catégories de poches de NP :

- Les poches industrielles standardisées ;
- Les poches hospitalières standardisées ;
- Les poches hospitalières nominatives (ou « à la carte »).

Ces deux dernières catégories représentent les poches de NP préparées au sein des PUI des établissements de santé ou par leurs sous-traitants (soit une autre PUI soit un façonnier).

On distingue également deux types de NP selon leur composition :

- Les mélanges ternaires, si entrent dans leur composition protéines, glucides et lipides ;
- Les mélanges binaires, si entrent dans leur composition protéines et glucides mais n'incluent pas les lipides. Dans ce cas, les lipides peuvent être administrés en dérivation.

3.1. Les NP industrielles standardisées

Il s'agit de spécialités pharmaceutiques ayant obtenu une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM). Ces mélanges industriels, de composition fixe, présentent de nombreux avantages en termes de sécurité clinique (diminution du risque d'erreurs de dosage, de calcul ou de fabrication), et de sécurité microbiologique et physico-chimique permettant une date limite de conservation longue. Ces mélanges sont majoritairement conditionnés dans des poches souples multicouches compartimentées en 2 compartiments pour les NP binaires ou 3 compartiments pour les NP ternaires. Cependant, certains mélanges restent conditionnés en flacon verre (Solution NP 100 Prématuré). Les poches compartimentées favorisent la conservation prolongée des mélanges à température ambiante. Le mélange des différents compartiments est réalisé juste avant l'administration soit par une technique d'enroulement de la poche qui permet de rompre les soudures soit par le retrait d'un séparateur. Une supplémentation en électrolytes, vitamines et oligo-éléments peut être réalisée directement dans la poche juste avant l'administration selon les modalités décrites dans le résumé des caractéristiques du produit. Néanmoins, ces pratiques de supplémentation ne sont pas préconisées⁽⁶⁾.

La première gamme de poches de NP industrielles destinée à la pédiatrie en France a été la gamme Pediaven®, développée par l'AP-HP en collaboration avec le laboratoire Fresenius Kabi⁽³⁾. D'autres mélanges nutritifs destinés à la pédiatrie, majoritairement de composition binaire excepté le Numetah®, ont ensuite été commercialisés. Les différentes spécialités de NP ayant une AMM en France en pédiatrie et en néonatalogie sont présentées en annexe 1. Certains mélanges standardisés industriels pour adulte (Perikabiven®, Oliclinomel®, Periolimel®, Mednutriflex®) ont également une AMM chez l'enfant à partir de 2 ans mais leur composition est souvent inadaptée et en pratique leur prescription est préconisée chez les enfants de plus de 40 kg.

3.2. Les NP hospitalières standardisées

Ces mélanges de NP sont préparés par lot par la PUI de l'hôpital ou son sous-traitant en raison du manque de spécialités industrielles adaptées aux différents besoins cliniques. Bien que ces mélanges ne bénéficient pas d'une AMM, ils permettent de compléter la gamme de solutés de NP industriels. Leur formulation a été réfléchie et définie en amont entre les prescripteurs et les pharmaciens au sein de chaque établissement. De ce fait, il existe une grande hétérogénéité de formules standardisées développées en interne dans les établissements préparant des formules standardisées^(6,7). La standardisation permet une production anticipée par la PUI et une mise à disposition rapide de ces poches auprès des services de soins. Ces mélanges ont généralement une durée de conservation plus courte que les mélanges industriels qui doit être justifiée par des études de stabilité physicochimiques et microbiologiques⁽⁸⁾. Ces préparations ont le statut de préparations hospitalières (PH).

Une PH est définie comme tout médicament, à l'exception des produits de thérapies génique ou cellulaire, préparé selon les indications de la pharmacopée et en conformité avec les bonnes pratiques, en raison de l'absence de spécialité pharmaceutique disponible ou adaptée dans la PUI d'un établissement de santé. Les PH sont dispensées sur prescription médicale à un ou plusieurs patients par la PUI de l'établissement. Elles font l'objet d'une déclaration auprès de l'Agence Nationale de Sécurité des Médicaments (ANSM). La réalisation de PH est une activité dite « optionnelle »⁽⁹⁾ soumise à l'autorisation de l'Agence Régionale de Santé (ARS).

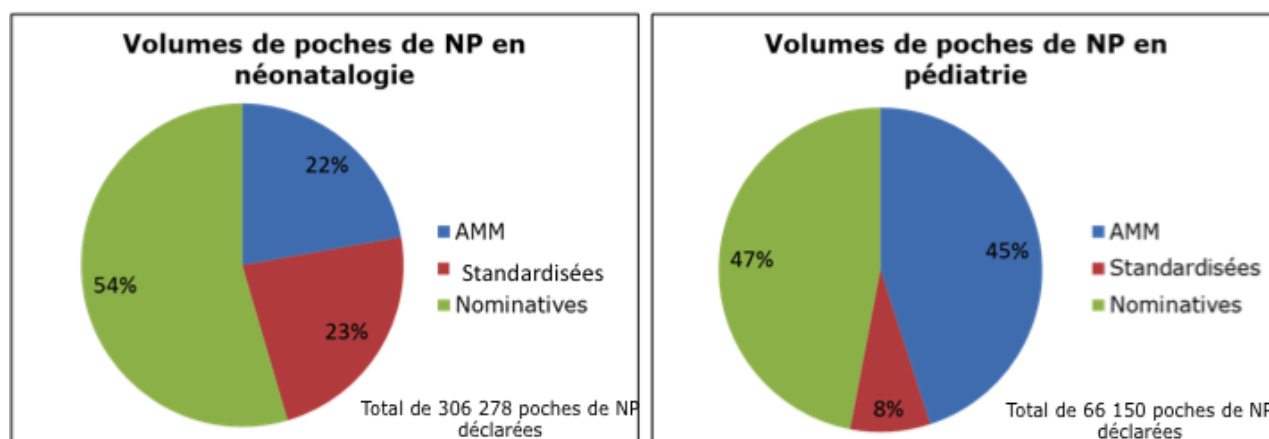
3.3. Les NP « à la carte »

La composition d'une poche de NP « à la carte » répond à une prescription personnalisée. La poche est préparée par la PUI ou son sous-traitant selon une prescription médicale adaptée spécifiquement aux besoins nutritionnels du patient et elle lui est exclusivement administrée. Les NP « à la carte » permettent aux médecins de contrôler avec une grande précision les volumes et les apports nutritionnels administrés au patient.

Ces préparations individuelles ont le statut de préparations magistrales (PM). Une PM est définie comme tout médicament préparé extemporanément au vu de la prescription, destiné à un malade déterminé soit dans la pharmacie dispensatrice, soit son sous-traitant, en raison de l'absence de spécialité pharmaceutique disponible. La réalisation de PM est une des activités des PUI dite « obligatoire »⁽¹⁰⁾.

La préparation de poches de NP, qu'elles soient standardisées ou nominatives, nécessite la mise en place par la PUI de l'établissement, d'un processus complexe devant répondre à des recommandations et conditions de fabrication précises. Leur recours est donc plus contraignant par rapport aux poches industrielles prêtes à l'emploi directement achetées par l'établissement. À l'échelle nationale, les poches « à la carte » sont majoritairement prescrites dans les services de pédiatrie et de néonatalogie. En effet, celles-ci représentent 53% des prescriptions de NP déclarées (n=372428) dans l'enquête de l'IGAS. Le recours aux poches nominatives s'observe plus particulièrement dans les services de réanimation néonatale et de soins intensifs de néonatalogie⁽⁶⁾. Cette tendance s'explique par le fait que ces services ont en charge de grands prématurés nés entre 28 et 32 semaines d'aménorrhée, souvent instables, nécessitant une adaptation posologique quotidienne. Un relais par poches standardisées sous AMM ou hospitalières est envisagé après stabilisation de l'état clinique. Les poches avec AMM et les standardisées hospitalières représentent quant à elles respectivement 27% et 20% des prescriptions totales de NP pédiatrique toutes spécialités confondues⁽⁶⁾. Néanmoins, si on considère séparément les volumes de NP prescrits par les services de néonatalogie versus les services de pédiatrie, on constate, comme le montre la Figure 1, que cette répartition n'est pas homogène. En effet, la part de prescription de poches industrielles est supérieure aux prescriptions de poches standardisées hospitalières en pédiatrie, alors que ces dernières sont plus prescrites en néonatalogie. Cette différence pourrait s'expliquer par le nombre limité de spécialités industrielles destinées aux prématurés (cf. annexe 1).

Figure 1 : Nombre de poches prescrites en fonction de la typologie des poches et des services prescripteurs en néonatalogie et pédiatrie d'après l'IGAS⁽⁶⁾



4. LA PREPARATION DES NP : ASPECTS REGLEMENTAIRES

La réalisation de préparation de médicament, dont les mélanges de NP, est une des missions des PUI définies par le Code de la Santé Publique (CSP) et doit répondre aux exigences réglementaires en vigueur.

4.1. Les Bonnes Pratiques

Selon l'article L.5121-5 du CSP, la préparation de médicament doit être réalisée conformément à des bonnes pratiques dont les principes sont définis par l'ANSM. En France, deux référentiels opposables existent et s'appliquent en fonction de la taille du lot du médicament préparé.

- Les Bonnes Pratiques de Préparation (BPP), texte de référence opposable depuis novembre 2007, s'appliquent aux pharmacies d'officine et hospitalières pour des préparations en petites séries de 300 unités galéniques maximum par lot de production, ce qui est généralement le cas des poches de NP préparées en PUI. Le chapitre 6 des BPP est consacré à la préparation de médicaments stériles⁽¹¹⁾.
- Les Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF), s'appliquent aux industries pharmaceutiques et aux PUI dès lors qu'il s'agit d'une série supérieure au seuil des 300 unités.

4.2. La Pharmacopée Européenne

La fabrication des médicaments doit également répondre aux exigences de la Pharmacopée Européenne (PE). La PE 8^{ème} édition est l'ouvrage réglementaire opposable aux états signataires de la Convention pour son élaboration. En France, elle est complétée par la Pharmacopée Française 11^{ème} édition et le formulaire national de préparations. Le rapport de l'IGAS recommande d'ailleurs d'inscrire au formulaire national les préparations standardisées de NP après définition d'un nombre limité de formules⁽⁶⁾. Les deux textes sont opposables⁽¹²⁾ bien que, dans la pratique, la PE est préférentiellement utilisée. La PE regroupe sous forme de monographies les critères de qualité optimale des substances pharmaceutiques entrant dans la fabrication des médicaments, ainsi que les formes pharmaceutiques terminées et les méthodes d'analyses à utiliser pour en assurer leur contrôle. Les mélanges de NP sont des préparations à usage parentérale devant être stériles, apyrogènes, limpides et exemptes de particules⁽¹³⁾ devant répondre aux essais de stérilité et de comptage particulaire définis par la PE.

4.3. Autres recommandations européennes et internationales

4.3.1. Les Current Good Manufacturing Practice Guidelines (CGMPs)

Ces recommandations internationales ont une structure proche des BPF. Les CGMPs décrivent les pratiques de production et les mesures à appliquer pour garantir la sécurité des produits de santé. Les inspecteurs des autorités compétentes peuvent s'appuyer de plus sur les recommandations PIC/S (Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme) pour évaluer l'application des lignes directrices des CGMPs par les laboratoires fabricant de médicaments⁽¹⁴⁾. Ces documents ont pour objectif d'améliorer et d'harmoniser les normes et procédures techniques relatives à l'inspection de la fabrication de médicaments afin de juger la conformité des pratiques sur le terrain.

4.3.2. Les normes ICH (International Conference on Harmonisation) :

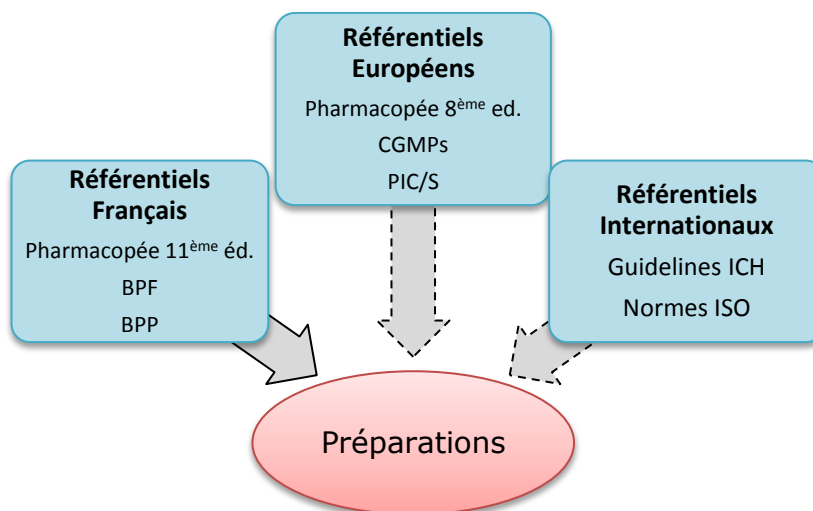
Ces recommandations décrivent les approches du processus de développement de produits médicamenteux. Ces documents ont pour but d'harmoniser et de fournir des normes internationales à appliquer, entre autres, pour la mise au point des nouveaux médicaments (par exemple les conditions de réalisation d'une étude de stabilité). La PE ainsi que la Pharmacopée Américaine (USP) et la Pharmacopée Japonaise sont les trois référentiels intégrés dans ce système d'harmonisation des normes.

4.3.3. Les normes ISO (Internationale Standardisation Organisation)

L'ISO est une organisation internationale indépendante établissant des normes internationales d'application volontaire dans une optique de qualité, de sécurité et d'efficacité. Ces normes couvrent de nombreux secteurs de l'industrie alimentaire, agricole, électronique, automobile, et également pharmaceutique. Les normes ISO 14644-1 à 10⁽¹⁵⁾ et ISO 14698-1 et 2⁽¹⁶⁾ sont consacrées aux salles propres et aux environnements apparentés portant sur la contamination particulière, chimique et microbiologique.

Parmi ces documents, seuls les BPP et les BPF sont les textes de références officiels en France. L'utilisation des guides internationaux est néanmoins répandue et permet d'aider les pharmaciens dans leurs pratiques afin de compléter certaines imprécisions des textes français. Il faut noter les besoins d'évolutions des BPP identifiés dans l'état des lieux réalisé par l'IGAS⁽⁶⁾ concernant notamment le type de contrôles à réaliser sur les NP ainsi que la place et les conditions dans lesquelles des PH préparées en conditions aseptiques peuvent être utilisées comme matière première (MP) à la réalisation de préparation. Les recommandations des bonnes pratiques ont pour objectif de garantir la qualité des préparations réalisées au sein des pharmacies et donc d'améliorer la sécurité des soins.

Figure 2 : Référentiels français, européens et internationaux s'appliquant à la préparation des médicaments dans les pharmacies et les industries pharmaceutiques



Il revient au pharmacien la responsabilité de mettre en œuvre les moyens en termes de locaux, d'équipements et de personnes pour assurer la préparation des médicaments et l'ensemble des contrôles qui en découlent⁽¹¹⁾. Dans le cas où la PUI d'un établissement de santé ne dispose pas des moyens techniques adaptés à la réalisation de préparation, un recours à la sous-traitance, c'est-à-dire à un tiers, est alors permis selon les dispositions décrites par le CSP⁽¹⁷⁾. Un contrat écrit de sous-traitance doit être signé par le donneur d'ordre (la pharmacie demandeuse) et le sous-traitant. Dans son rapport, l'IGAS indique qu'environ 37% des établissements de santé français (70 sur 188) font appel à une sous-traitance extérieure pour la préparation de poches de NP auprès, soit d'une PUI externe, soit d'un façonnier⁽⁶⁾. La réalisation d'audit régulier par le donneur d'ordre permet de s'assurer de la qualité de la prestation du sous-traitant.

La NP est une technique de prise en charge thérapeutique complexe dont les pratiques cliniques et pharmaceutiques peuvent être hétérogènes d'un établissement à un autre malgré la diffusion de recommandations et de bonnes pratiques. Dans le chapitre suivant, nous allons aborder la gestion des risques dans les établissements de santé et plus particulièrement les risques relatifs à l'activité de NP.

PARTIE 2 : PLACE DE LA GESTION DES RISQUES EN NP PEDIATRIQUE

1. LA GESTION DES RISQUES DANS LES ETABLISSEMENTS DE SANTE ET AU CHU DE NANTES

1.1. Généralités

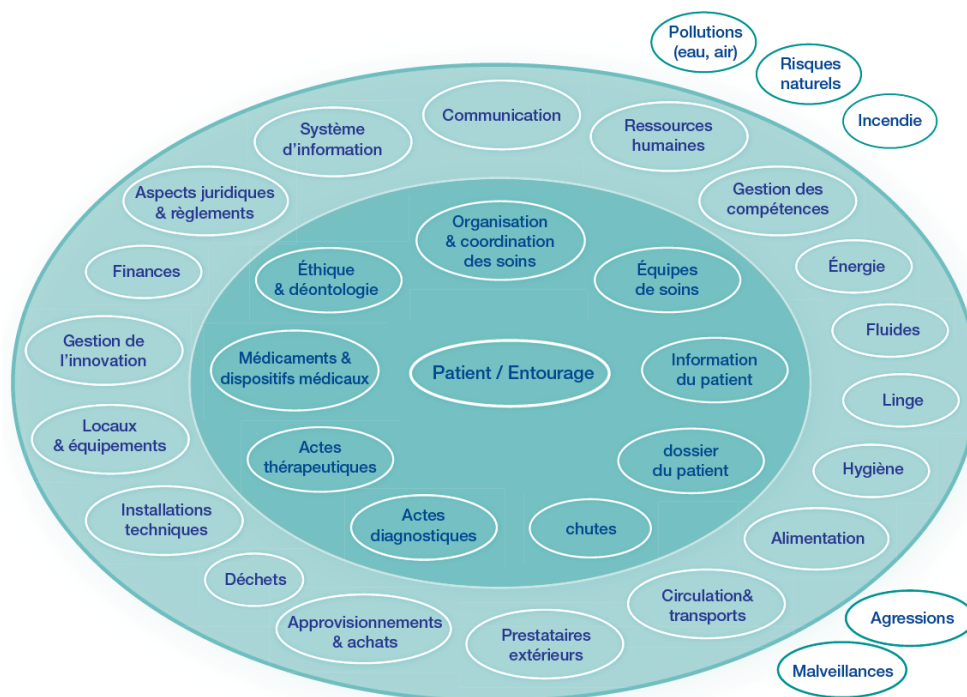
Le risque est défini comme la probabilité de survenue d'un événement indésirable. Pour analyser un risque, on tient compte de sa fréquence d'apparition et de la gravité des effets ou conséquences qu'il entraîne. Ainsi, une démarche de gestion des risques consiste à s'interroger sur les dangers potentiels d'un système, leurs probabilités d'apparition et leurs impacts afin de définir les solutions permettant d'en réduire l'occurrence ou la gravité⁽¹⁸⁾. Elle a pour objectif d'assurer la qualité des soins, la sécurité des patients et du personnel. Cette démarche doit de plus tenir compte des dimensions humaines, éthiques, sociales et médicales propres à l'environnement hospitalier. Au cours de ces dernières années, la détermination des risques s'est considérablement développée au sein des établissements de santé. Le risque va de pair avec la notion de qualité définie comme l'ensemble des propriétés et caractéristiques d'un produit, service ou processus qui répondent aux attentes des «clients». La médiatisation de la santé, l'obligation de maîtrise des dépenses en santé, les difficultés organisationnelles des établissements de santé ont notamment contribué au développement de la politique qualité⁽¹⁹⁾.

La gestion des risques repose sur deux principes :

- L'identification et l'évaluation des risques ;
- Leur maîtrise afin d'obtenir un produit reproductible et de qualité attendue par la mise en place d'actions correctives et préventives. Le suivi de l'efficacité de chaque action est à réaliser afin de mesurer leur réel impact sur le système.

La Figure 3 reprend les grandes catégories de risques dans les établissements de santé.

Figure 3 : Approche schématique des grandes catégories de risques en établissement de santé⁽²⁰⁾



1.2. Aspect réglementaire et normatif

L'engagement des établissements de santé dans une politique de gestion des risques est marqué depuis une vingtaine d'années par les parutions de différents textes réglementaires destinés à structurer les organisations propices au développement de la gestion des risques et à définir les activités à risque à prioriser. On peut tout particulièrement citer la loi « Hôpital, Patient, Santé et Territoires » (HPST) du 21 juillet 2009⁽²¹⁾ qui a renforcé la politique d'amélioration continue de la sécurité et de la qualité des soins à entreprendre par les établissements de santé. Le texte impose l'élaboration par les établissements de santé d'un programme d'actions prenant en compte les bilans d'analyse des événements indésirables et l'organisation d'une coordination de la lutte contre les événements indésirables associés aux soins. Depuis cette loi, ont suivi de nombreux décrets et circulaires. Le décret 2010-1408 du 12 novembre 2010 relatif à la lutte contre les événements indésirables associés aux soins dans les établissements de santé⁽²²⁾ et de la circulaire DGOS/PF2 n°2011-416 du 18 novembre 2011⁽²³⁾ en vue de son application prévoient, entre autres, qu'une organisation dédiée à la lutte contre les événements indésirables doit être concertée entre le représentant légal de l'établissement et le président de la commission médicale. Un coordonnateur de la gestion des risques associés aux soins doit être désigné pour contribuer à la bonne exécution des missions de cette organisation. Il revient à chaque établissement de définir l'organisation la mieux adaptée à la fois à ses activités, à l'état d'avancement de sa démarche de gestion des risques et à ses objectifs spécifiques.

La certification globale des établissements de santé est une procédure d'évaluation externe sur la base d'un manuel de certification lui-même élaboré pour aider les établissements à mettre en œuvre cette démarche, et est réalisée tous les 4 ans par des experts visiteurs mandatés par la Haute Autorité de Santé (HAS). La certification évalue le niveau des prestations et des soins délivrés aux patients, la dynamique d'amélioration de la qualité et de la sécurité des soins mise en œuvre et des prises en charge dans chacun des secteurs d'activité. La dernière version du manuel de certification (V2014) a renforcé ses exigences en matière de gestion des risques⁽²⁴⁾. Afin d'observer la prise en charge réelle d'un patient, la HAS évalue la prise en compte des critères de certification par l'établissement selon une liste de thématiques définies à auditer et de patients-traceur à réaliser. Pour chaque thématique investiguée, la HAS émet des recommandations d'amélioration ou des obligations d'amélioration ou des réserves et attribue un niveau de certification final à l'établissement.

La norme ISO 9001 est une norme internationale qui spécifie les exigences fondamentales auxquelles doit satisfaire un système de management de la qualité⁽²⁵⁾. Ce document précise un ensemble d'exigences qui, si elles sont respectées, sont un gage de confiance que le processus est en mesure de livrer systématiquement des produits et services qui répondent aux besoins du demandeur et sont conformes à la réglementation. La norme ISO 9001 adopte une approche préventive de la qualité fondée sur le risque et couvre un éventail d'aspects (adéquation des ressources, compétence du personnel, gestion du processus, poursuite d'une démarche d'amélioration continue du système de management qualité). L'ISO 9001 édition 2008 a fait l'objet d'une révision en septembre 2015. La norme ISO 9001 est une démarche volontaire contrairement à la certification HAS qui elle est obligatoire pour tous les établissements de santé.

En parallèle de cette réglementation « transversale », des textes sectoriels ont été publiés, reliant leur thématique au cadre général de la politique d'amélioration de la qualité et de la sécurité des soins des établissements de santé. Dans le domaine des produits de santé, on retrouve notamment l'arrêté du 6 avril 2011⁽²⁶⁾. Ce texte concerne le management de la qualité de la prise en charge médicamenteuse et des médicaments dans les établissements de santé. La prise en charge médicamenteuse est considérée comme une pratique à risques puisque ce processus comprend de nombreuses étapes pluridisciplinaires susceptibles d'engendrer des erreurs médicamenteuses. La maîtrise de chaque étape conditionne l'efficacité de la prise en charge médicamenteuse du patient. Ainsi, un responsable du système de management de la qualité doit être désigné dans l'établissement et un système documentaire relatif à l'assurance qualité de la prise en charge médicamenteuse établi. Cet arrêté est complété par la circulaire N°DGOS/PF2/2012/72 du 14 février 2012⁽²⁷⁾ relative au management de la qualité de la prise en charge médicamenteuse dans les établissements de santé.

Un guide intitulé « Qualité de la prise en charge médicamenteuse. Outils pour les établissements de santé » a également été publié en février 2012⁽²⁸⁾. Ce guide a pour objectif d'optimiser la prise en charge thérapeutique des patients et de sécuriser le circuit en réduisant les erreurs évitables.

1.3. Les méthodes d'évaluation des risques à l'hôpital

Les méthodes et outils d'analyse des risques utilisés par les établissements de santé sont directement inspirés de ceux développés dans d'autres secteurs d'activité telle que l'aviation et le nucléaire. L'évaluation des risques qualité se fait au travers d'une analyse de risques, qui, à partir de la vision globale de l'ensemble d'un processus, permet d'évaluer sa fiabilité, de déterminer des points critiques, de définir des priorités d'action et d'estimer l'impact des mesures préventives et correctives mises en place^(18,29).

La gestion des risques peut être abordée de deux façons :

→ L'analyse *a priori* :

C'est une démarche préventive destinée à mettre en place des mesures susceptibles d'empêcher ou limiter la survenue d'événements indésirables. Le travail est mené en amont de l'événement indésirable. L'objectif est de recenser les situations à risques éventuelles, n'ayant jamais été signalées. On anticipe les problèmes avant qu'ils ne se produisent. Les méthodes classiques couramment utilisées sont l'analyse de processus, l'AMDEC (Analyse des Modes de Défaillance de leurs Effets et de leur Criticité) ou bien l'APR (Analyse Préliminaire des Risques).

→ L'analyse *a posteriori* :

Cette démarche corrective vise à comprendre un événement lorsque celui-ci est déjà apparu. On analyse de façon rétrospective les événements indésirables par l'identification des causes apparentes et latentes de survenue. Suite à cette analyse, on procède au traitement des causes identifiées afin d'éviter que les événements indésirables ne se reproduisent. Les méthodes recommandées d'analyse de risques *a posteriori* sont les méthodes ALARM (Association of Litigation And Risk Management), l'arbre des causes ou la méthode REMED (Revue des Erreurs liées aux Médicaments Et Dispositifs médicaux associés) qui est spécifique aux médicaments et dispositifs médicaux (DM).

Le choix de la méthode d'analyse est conditionné par les modalités d'entrée dans la démarche. Par exemple, pour la réalisation d'une analyse préventive, on peut s'appuyer sur un référentiel, sur le suivi d'indicateurs ou d'un processus. Pour les méthodes correctives, la seule modalité d'entrée dans la démarche est l'analyse d'un problème déjà apparu. Dans les établissements de santé, la démarche la plus adaptée est une combinaison des deux types d'approche. En 2012, la

HAS a mis à disposition un guide explicatif pour la mise en œuvre de ces différentes méthodes d'analyse intitulé « Mettre en œuvre la gestion des risques associés aux soins en établissement de santé »⁽²⁰⁾. Présenté sous forme de fiches techniques, il a pour but d'aider les professionnels de santé à mettre en place une gestion des risques associés aux soins. En pratique, l'analyse des risques *a posteriori* est réalisée par des groupes de travail comme la CAFEI (Cellule d'Analyse des Fiches d'Evénements Indésirables), la RMM (Revue de Morbidité-Mortalité), le CREX (Comité de Retour d'Expérience). Les outils utilisés pour l'analyse des risques *a priori* sont le plus souvent l'APR et l'AMDEC. Le Tableau II présente différentes méthodes d'évaluation des risques pouvant être utilisées par les établissements de santé.

Tableau II : Récapitulatif des différents outils d'analyse de risques pouvant être utilisés par les établissements de santé⁽²⁰⁾

Type de démarche	Modalités d'entrée dans la démarche	Combinaison des méthodes et outils spécifiques et non spécifiques	
		Spécifiques	Non spécifiques
Préventive (<i>a priori</i>)	Approche par comparaison à un référentiel	<ul style="list-style-type: none"> - Audit qualité - Audit clinique - Visite de risques 	<ul style="list-style-type: none"> - Organisation de la démarche - Analyse documentaire - Description et analyse critique de la pratique existante sur la base de critères de sécurité - Définition des modalités de suivi - Mise en œuvre de la pratique nouvelle - Mesure et suivi des résultats
	Approche par les processus	<ul style="list-style-type: none"> - Analyse de processus - APR - AMDEC 	
	Approche par les indicateurs	<ul style="list-style-type: none"> - Indicateurs 	
Corrective (<i>a posteriori</i>)	Approche par les problèmes	<ul style="list-style-type: none"> - Méthode ALARM - Arbre des causes - Diagramme causes-effets - Méthode QQQQCP (Quoi ? Qui ? Où ? Quand ? Comment ? Pourquoi ?) 	

Nous allons présenter ci-après la politique de gestion des risques développée au CHU de Nantes.

1.4. La gestion des risques au CHU de Nantes

1.4.1. Présentation du CHU de Nantes

Le CHU de Nantes compte 2900 lits répartis sur les 9 établissements localisés à Nantes et son agglomération : Hôtel-Dieu, Hôpital mère-enfant, le Tourville, Hôpital Saint-Jacques, Hôpital Nord Laënnec, Hôpital Bellier, La Seilleraye, Maison Beauséjour et Maison Pirmil.

L'organisation interne est structurée depuis 2013 en 11 pôles hospitalo-universitaires (PHU) cliniques et médico-techniques regroupant chacun 6 à 7 disciplines selon leur cohérence soignante et géographique (Figure 4). Les services administratifs, techniques et logistiques sont également structurés en pôles (pôle direction générale et stratégie, pôle investissements, logistique et nouvel hôpital, pôle offres de soins, pôle ressources humaines et le pôle finances et services numériques).

Figure 4 : Représentation des 11 PHU du CHU de Nantes⁽³⁰⁾

PHU 10 - Pôle Hospitalo-universitaire « MPR »				
PHU 9 - « Gériatrie Clinique »				
PHU 8 - « Psychiatrie et santé mentale »				
- PHU 1 - Cancérologie- Immuno-Intervention- Digestif-Nutrition: (Hématologie, Cancérologie d'organes, IMAD, ITUN, Dermatologie)	- PHU 2 - Institut du Thorax et du Système nerveux : (Institut du Thorax, Neurologie, Explorations fonctionnelles)	- PHU 3 - Médecine - Urgences - Soins Critiques: (Pôle Anesthésie - Réanimations, Médecine Interne, Médecine Infectieuse, Urgences)	- PHU 4 - OTONN: (Ostéo-articulaire, Tête et Cou, Odontologie, Neuro chirurgie Neuro-traumato)	- PHU 5 - Femmes Enfants Adolescents: (Pôle Mère- Enfant)
PHU 6 – « Imagerie Médicale»				
Ensemble fonctionnel « CRBO-Ambulatoire»				
PHU 7 - « Biologie »				
PHU 11 - « Pharmacie- Stérilisation- Santé Publique – Santé au travail »				

1.4.2. Système de management de la qualité du CHU de Nantes

L'engagement du CHU de Nantes dans une politique qualité est marqué par la mise en place d'un programme pluriannuel « Qualité-Risques-Évaluation »⁽³¹⁾. Ce programme définit les objectifs prioritaires permettant de répondre aux exigences fixées par la HAS. Ces priorités s'articulent autour de la sécurité et la qualité de la prise en charge des patients, la sécurité des professionnels et le management de la qualité en proximité.

La gestion des évènements indésirables et des vigilances

La gestion des évènements indésirables et des vigilances est organisée par le coordonnateur de la gestion des risques associés aux soins et la Direction des Usagers, des Risques et de la Qualité (DURQ). Ce dispositif est piloté par le Comité de Coordination des Vigilances et des Risques Associés aux Soins (CoViRis) qui associe les experts risques, les correspondants des vigilances, et se déploie

en proximité dans les cellules qualifiées de pôle. Le signalement des événements indésirables et des vigilances est informatisé via le logiciel Norméa® (éditeur : ISWARE) et relève d'une démarche volontaire des professionnels. De plus, chaque PHU dispose d'une CAFEI où sont analysées les fiches d'événements indésirables émanant des professionnels du PHU.

La gestion des risques relative à la prise en charge médicamenteuse

Conformément à l'arrêté du 6 avril 2011, au CHU de Nantes, un responsable du système de management de la prise en charge médicamenteuse a été désigné⁽²⁶⁾. De plus, une commission de sécurisation du circuit du médicament (COSECURIMED) a été créée en 2012. Cette commission travaille en collaboration avec la COMEDIMS (Commission du Médicament et des Dispositifs Médicaux Stériles) et le CoViRis. Elle définit et met en œuvre avec les services cliniques et la pharmacie, un plan d'amélioration de la qualité du circuit du médicament. Cette commission est constituée d'une Cellule de Retour d'Expérience du circuit du médicament (CREX-CM) destinée à analyser les événements indésirables, erreurs et dysfonctionnements liés à la prise en charge médicamenteuse. Cette cellule a pour objectifs :

- D'identifier les défaillances et les événements indésirables survenus sur le circuit du médicament ;
- De s'assurer que l'analyse approfondie des causes des événements graves a bien été réalisée au sein des CAFEI ;
- De proposer à la COSECURIMED des actions de sécurisation et de réaliser le suivi de ces actions.

Un système documentaire relatif au système de management de la qualité de la prise en charge médicamenteuse est mis en place. Celui-ci s'intègre au système documentaire institutionnel du CHU, accessible sur l'intranet via un logiciel de gestion électronique des documents ENNOV-DOC® (éditeur : Ennov Inc).

La dernière certification de la HAS du CHU de Nantes a été effectuée en 2015. Le CHU de Nantes a obtenu le niveau de certification de l'établissement avec obligation d'amélioration. Les obligations d'amélioration portent sur le management de la prise en charge médicamenteuse du patient et le management de la prise en charge du patient en imagerie interventionnelle. Des recommandations d'amélioration portent sur les droits des patients.

1.4.3. La gestion des risques à la PUI du CHU de Nantes

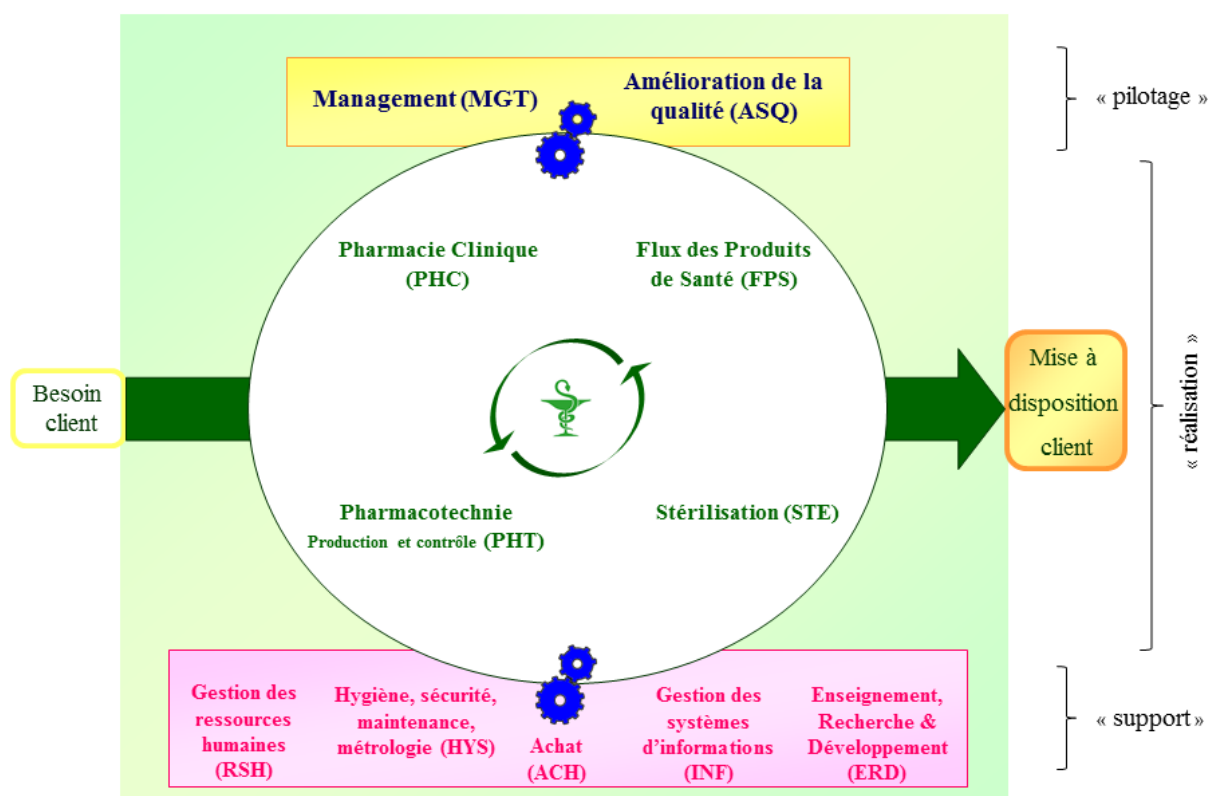
La PUI du CHU de Nantes a développé un système de management qualité (SMQ) selon une approche processus tel que décrit dans la norme ISO 9001⁽²⁵⁾. Les objectifs sont d'assurer la sécurisation du circuit du médicament et d'améliorer la satisfaction des patients et de ses

interlocuteurs. Un manuel qualité a été rédigé par le responsable qualité de la PUI dans lequel les objectifs « qualité » et les dispositions prises par le service pour organiser et mettre en œuvre le SMQ sont décrits⁽³²⁾.

Le SMQ de la PUI s'appuie sur 3 types de processus (Figure 5) :

- Les processus « **pilotage** ». Ils permettent de conduire la démarche qualité et d'organiser les ressources pour atteindre les objectifs fixés ;
- Les processus « **réalisation** ». Ils répondent directement aux besoins des clients (personnels médicaux et paramédicaux des unités de soins, patients hospitalisés et ambulatoires). Ils couvrent l'ensemble de la prise en charge thérapeutique allant de l'évaluation du besoin à la mise à disposition du produit de santé ;
- Les processus « **support** ». Ils contribuent au bon fonctionnement des processus « réalisation » en apportant le soutien nécessaire pour réaliser une prestation de qualité auprès des clients.

Figure 5 : Cartographie des processus de la PUI du CHU de Nantes⁽³²⁾



La PUI est sous la responsabilité du pharmacien gérant et elle est organisée selon 3 processus «réalisation», chacun dirigé par un pharmacien responsable : Pharmacie clinique, Pharmacotechnie, Flux de Produits de Santé.

La mise en œuvre de la politique qualité s'effectue par :

- Le Comité Qualité : ce groupe a pour mission d'assurer le suivi du plan d'amélioration de la qualité, de suivre les actualités réglementaires et de diffuser toutes les informations utiles à la démarche qualité de la PUI ;
- La CAFEI Pharmacie : cette instance a pour mission d'analyser mensuellement les événements indésirables, de proposer des actions d'amélioration et d'évaluer leur efficacité ;
- La revue de direction, organisée régulièrement afin d'évaluer la pertinence et l'efficacité du SMQ via l'analyse du fonctionnement des processus, des résultats des audits qualité et du tableau de bord des indicateurs.

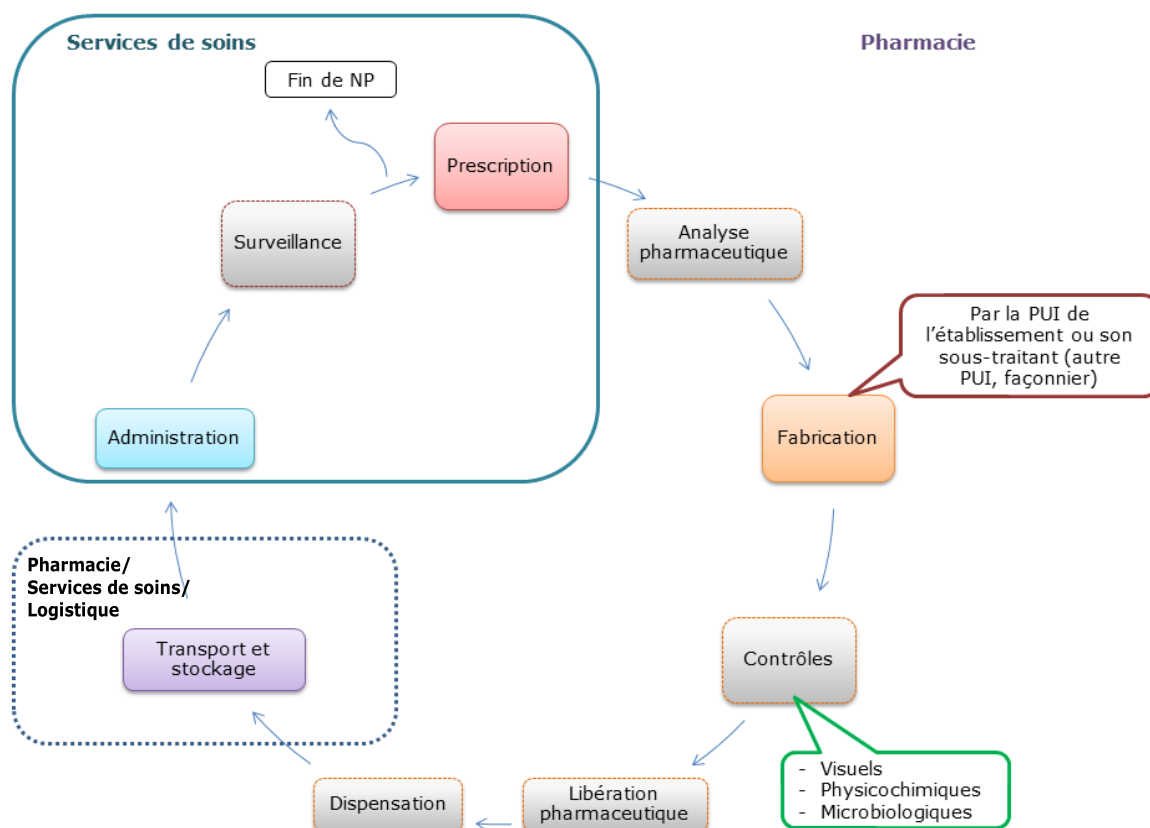
Dans le secteur de la pharmacie hospitalière, le risque relatif au circuit du médicament est omniprésent et touche les nombreuses activités intrinsèques qui en découlent. En deuxième partie de ce chapitre, nous allons décrire les risques relatifs au circuit des NP prescrites en néonatalogie et pédiatrie à l'hôpital.

2. LA NP PEDIATRIQUE : UNE ACTIVITE A RISQUES

2.1. Contexte

La NP est une technique de prise en charge complexe tant dans sa composante clinique que technique. En décembre 2013, 4 NN hospitalisés au centre hospitalier de Chambéry ont présenté un tableau de choc septique à la suite de l'administration de poches de NP « à la carte » ; 3 de ces enfants sont décédés. Ces poches avaient été fabriquées le même jour dans le cadre d'une sous-traitance par un façonnier. Suite à cet évènement grave, l'ANSM a effectué un rappel de lot auprès des établissements de santé concernés de toutes les poches fabriquées le même jour par le façonnier bien qu'aucun cas similaire n'ait été signalé. Par ailleurs, l'activité du fabricant a été suspendue et une enquête sanitaire a été menée. Les résultats des contrôles microbiologiques effectués ont conclu à une contamination bactérienne de 6 des 17 poches analysées, avec la mise en évidence d'une entérobactérie jusqu'alors non référencée (*Rouxiella chamberiensis*). Cependant, l'origine de la contamination microbienne des poches n'a pas été identifiée et ne peut être directement attribuée aux conditions de préparation des poches⁽³³⁾. Ces évènements tragiques ont remis en lumière les risques liés la NP pédiatrique. En effet, le risque d'erreur médicamenteuse peut concerner une ou plusieurs étapes du circuit général (Figure 6) de cette technique de prise en charge : la prescription, l'analyse pharmaceutique, la préparation, le stockage, la dispensation, l'administration⁽²⁸⁾.

Figure 6 : Circuit général des poches de NP préparées par les PUI ou leur sous-traitant



Le circuit des poches NP a notamment été étudié outre-Atlantique dans le but d'estimer et cibler les risques d'erreurs liés à cette activité. Dans une étude rétrospective de 2009, Sacks et al. se sont penchés sur les erreurs médicamenteuses liées à l'activité de NP⁽³⁴⁾. L'équipe a répertorié que 74 sur 4730 (soit 1,6%) des prescriptions de NP ont été associées à une erreur médicamenteuse ce qui équivaut à 15,6 erreurs pour 1000 NP. Ces erreurs concernaient dans 1% des cas la prescription (toutes détectées avant préparation), 39% la retranscription, 24% la préparation et 35% l'administration. Les erreurs d'administration sont liées au manque d'utilisation de filtres sur la ligne de perfusion, à un mauvais débit ou voie d'administration. Plus récemment en 2016, MacKay et al. ont répertorié 230 erreurs médicamenteuses sur 84503 prescriptions de NP dans un hôpital pédiatrique soient 2,7 erreurs pour 1000 NP⁽³⁵⁾. Les principales lacunes identifiées concernent le manque d'informatisation de la prescription et sa retranscription pour la préparation.

En France, à la suite des événements de Chambéry, l'IGAS a mené une enquête sur les pratiques professionnelles relatives à l'activité de NP auprès des services de néonatalogie, de soins intensifs, de réanimation néonatale et de pédiatrie de 247 établissements de santé français, dont 188 ont répondu au questionnaire. Les résultats ont été rendus publics en janvier 2015 dans le rapport «Evaluation des pratiques en matière de nutrition parentérale pédiatrique»⁽⁶⁾. Dans cette enquête, l'IGAS s'est intéressée au circuit de la gestion des NP en évaluant via un questionnaire de 35 pages d'une part les pratiques cliniques relatives à la prescription de NP et leur administration, et d'autre part les pratiques pharmaceutiques portant sur la préparation et le contrôle des poches, leurs conditions de transport, de stockage et leur dispensation. Le rapport a mis en avant pour chacune de ces étapes la multiplicité des risques liés à la prescription, aux modalités de production et aux conditions d'administration.

2.2. Les risques liés à la prescription

La prescription de NP est un acte médical complexe qui nécessite l'évaluation de l'état clinique et des besoins nutritionnels de l'enfant. La composition de la NP doit être la plus adaptée à l'enfant compte-tenu des risques d'apparition de complications métaboliques. En effet, ces complications peuvent être directement liées à la composition de la NP, par déficit ou par excès d'un nutriment et favorisées par la pathologie sous-jacente. On rapporte :

- Des complications hépatobiliaires telles que la cholestase (apparaissant à partir de 2 semaines de NP), la stéatose hépatique (d'apparition précoce), les lithiases biliaires. L'étiologie de ces perturbations est complexe. Les principaux facteurs de risques identifiés sont le jeune âge des patients (l'immaturation hépatique des bébés prématurés), l'absence de nutrition entérale, des bactériémies récurrentes, des apports caloriques azotés ou lipidiques excessifs⁽³⁶⁾.

- Des complications osseuses (ostéopénie, fractures) en cas d'apports phosphocalciques insuffisants. L'origine de ces troubles est toutefois multifactorielle et peut être favorisée par la présence d'une maladie sous-jacente⁽³⁷⁾.
- D'autres complications métaboliques et nutritionnelles liées à des apports inappropriés des différents nutriments⁽¹⁾ telles que :
 - Des perturbations hydro-électrolytiques (troubles de l'hydratation, de la natrémie, kaliémie, phosphorémie, calcémie) ;
 - Une hypertriglycémie ;
 - Une hyperglycémie nécessitant une adaptation du débit de perfusion du glucose voire l'initiation d'une insulinothérapie, plus rarement une hypoglycémie ;
 - Des carences en vitamines et oligo-éléments (carence en vitamine D responsable d'une ostéomalacie, carence en acide folique entraînant une pancytopenie).

La surveillance clinique des critères anthropométriques et de la vitesse de croissance appuyée par la surveillance biologique de l'enfant par l'équipe médicale est indispensable pour évaluer l'efficacité et la tolérance de la NP mise en place.

Le rapport de l'IGAS a mis en avant la grande hétérogénéité des pratiques de prescription de NP en pédiatrie selon les établissements. Comme évoqué dans la première partie de ce travail, la prescription de poches nominatives est prépondérante par rapport aux poches industrielles avec AMM. Néanmoins, l'IGAS précise que cette répartition dépend du niveau de la maternité de l'établissement, des modalités de fabrication des poches par sa PUI et de la proximité géographique d'un façonnier. L'utilisation des poches standardisées hospitalières est limitée et hétérogène. La mission n'a pas étudié la composition précise des poches prescrites mais a tout de même constaté que 60% de la totalité des poches déclarées dans l'enquête étaient des poches binaires (cette proportion de poches binaires est identique en considérant séparément les prescriptions de néonatalogie et de pédiatrie). L'utilisation d'un référentiel de prescription par les équipes médicales est variable et est majoritairement développée dans les services de réanimation néonatale. Néanmoins, l'encadrement de la prescription par un médecin sénior expérimenté est quasi systématique dans tous les services confondus. Afin de standardiser les pratiques, l'IGAS recommande l'élaboration d'un arbre décisionnel permettant de définir les critères d'introduction précoce et rapide de la nutrition entérale de manière à diminuer le recours et la durée de NP. La mission insiste également sur le fait de définir les critères de choix du type de poches en privilégiant le recours aux poches avec AMM en premier lieu⁽⁶⁾.

Un des points essentiels dans la sécurisation de la prescription de NP est son informatisation. Outre le gain de temps apporté pour les prescripteurs, l'informatisation de la prescription permet d'améliorer et standardiser la composition des NP par rapport à la prescription manuelle sur support papier et de garantir leur lisibilité. Bien que l'informatisation de la prescription soit une des recommandations de l'EPSEN et l'EPSGHAN, les résultats de l'enquête de l'IGAS montrent que la part d'informatisation est variable entre les unités de néonatalogie et unités de pédiatrie interrogées, allant de 77% à 53% respectivement⁽⁶⁾. L'IGAS recommande d'informatiser non seulement la prescription mais également le dossier médical des patients et le développement d'un système informatique permettant de sécuriser le circuit de la NP dans sa globalité, de la prescription à l'administration. La société française de néonatalogie a d'ailleurs élaboré un logiciel d'aide à la prescription (LOGIPREN)⁽³⁸⁾ destiné à sécuriser la prescription de l'alimentation entérale et parentérale permettant d'avoir une vue d'ensemble des apports en eau, électrolytes etc.

2.3. Les risques liés à la préparation

2.3.1. Généralités

Les risques survenant lors de la préparation des poches de NP ne sont pas limités à l'erreur de composition finale de la poche par rapport à la prescription. Outre-Atlantique, l'enquête d'O'Neal de 2002 avait pour objectif d'évaluer le respect des lignes directrices émises par le NAG (National Advisory Group), groupe consultatif missionné par l'APSEN, afin de recenser les problèmes associés à la préparation des poches de NP et d'émettre les recommandations nécessaires en matière de préparation des NP⁽³⁹⁾. Les points présentant le taux de conformité le plus faible par rapport aux recommandations étaient les mentions figurant sur l'étiquetage, ainsi que les contrôles qualités réalisés en cours et fin de production des poches. En revanche, l'étude a montré un bon taux de conformité pour les étapes d'analyse pharmaceutique et la qualification du personnel.

En France, la DGOS a consacré dans son guide⁽²⁸⁾ une partie à la préparation magistrale ou hospitalière et fait la liste des risques d'erreurs spécifiques à l'étape de préparation. Ces risques identifiés s'appliquent également à la préparation de NP (Tableau III).

Tableau III : Niveaux et risques identifiés lors de l'étape de préparation susceptibles d'entraîner des erreurs⁽²⁸⁾

Différents niveaux où peuvent intervenir des risques d'erreurs :

- Organisation, hygiène, protection et formation du personnel ;
- Opérations de préparation, de conditionnement et de contrôle ;
- Opérations de division, de conditionnement et d'étiquetage de toute matière première ou de préparation ;
- Qualification des équipements et des installations de préparation ou de contrôle ;
- Validation de la méthode de préparation et de contrôle ;
- Identification des matières premières, des matériels utilisés et des préparations.



Risques identifiés lors de l'étape de préparation susceptibles d'entraîner des erreurs :

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

Le rapport de l'IGAS montre l'existence de nombreuses lacunes et disparités dans le système de production des poches de NP destinées à la population pédiatrique en France. La préparation des poches de NP « à la carte » et standardisées hospitalières est sous responsabilité pharmaceutique et doit donc être centralisée à la PUI de l'hôpital si celle-ci possède les équipements adéquats ou par son sous-traitant le cas échéant. Or le rapport de l'IGAS montre qu'une part importante des préparations de NP est effectuée au sein des services de soins (représentant 24% du total des poches préparées déclarées dans l'enquête de l'IGAS). Il est à noter qu'une nouvelle fois les pratiques réalisées dans les services de néonatalogie diffèrent de celles des services de pédiatrie. En effet, la production de poches dans les unités de soins répond essentiellement aux besoins des services de néonatalogie et représente près de 20% du besoin (62437 poches sur 306278 déclarées). Cette différence peut s'expliquer par l'état clinique plus instable des enfants de néonatalogie par rapport aux enfants de pédiatrie, ainsi que la plus faible consommation de poches de NP nominatives des services de

pédiatrie faisant davantage appel aux NP industrielles. Bien que généralement, la préparation de NP dans les services de soins ait pour but de répondre à des situations d'urgence non programmées en-dehors des heures ouvrables des PUI (week-end, jour fériés), l'IGAS recommande de « cesser toute activité de préparation de NP en unité de soins »⁽⁶⁾ compte-tenu des conditions de préparation moins sécuritaires telles que l'absence de validation pharmaceutique des prescriptions, la réalisation de calculs manuels des volumes des différentes MP à mélanger, la préparation en dehors des conditions réglementaires de propreté ou l'absence de contrôles particuliers et bactériologiques réguliers pour les services dotés d'une hotte à flux laminaire, l'absence de double contrôle des étapes de préparation et l'absence de contrôles de la préparation finie.

Lorsque la préparation des poches est réalisée au sein des PUI (n=36), l'IGAS montre également une certaine hétérogénéité des pratiques pharmaceutiques concernant :

- Le nombre de poches préparées par les PUI allant de 50 à plus de 10000 poches par an ;
- Le type d'environnement et d'équipements choisis pour la préparation (64% utilisent un automate de fabrication). La préparation automatisée permet de réduire le nombre de manipulations diminuant ainsi le risque de contamination microbiologique et diminuer le risque d'erreurs dans les quantités prélevées lors de la préparation manuelle ;
- La nécessité d'une étape de retranscription de la prescription liée à une informatisation incomplète de la prescription à la fabrication qui concerne 64% des unités de fabrication des PUI ;
- L'existence de nombreuses formules différentes de NP standardisées hospitalières ;
- Les ajouts d'éléments non nutritifs (antibiotiques, héparine, insuline) dans les poches bien que ces pratiques ne sont pas recommandées^(1,8) ;
- La réalisation de contrôles variables sur les poches finies ;
- La fréquence des contrôles environnementaux de production.

Sur les 41 recommandations émises par l'IGAS, 21 concernent la préparation des NP et dont 13 sont directement destinées aux établissements de santé. Ces recommandations sont présentées en annexe 2.

L'équipe de P. Bonnabry de Genève a été la première à entreprendre l'analyse de risques *a priori* de son processus de fabrication des poches de NP en 2005 via la méthode AMDEC⁽⁴⁰⁾. En comparant leur ancien processus à leur nouveau processus, cette étude a montré que l'élimination des étapes de retranscription des prescriptions et l'automatisation de la préparation permettaient de sécuriser leur processus de préparation de NP. De plus, elle a montré l'applicabilité et l'utilité de ce type de méthode sur un processus de fabrication de poches de NP. Depuis cette première approche, la littérature s'est enrichie en communications portant sur les analyses de risques réalisées sur des

processus de fabrication de poches de NP au sein de plusieurs établissements français et européens⁽⁴¹⁻⁴⁴⁾. Les erreurs de dosages, l'échange de produits, la non détection d'une erreur lors des contrôles, l'omission d'un produit, le risque de contamination microbienne des poches et de l'environnement de production figurent parmi les risques les plus critiques identifiés par les différentes équipes.

2.3.2. Les risques physicochimiques

L'analyse pharmaceutique de la prescription de NP par un pharmacien est une étape impérative en cas de prescription de NP « à la carte ». Pour les NP standardisées, la formulation est réfléchie et définie en amont. Outre la vérification de la conformité de base de la prescription, cette analyse a pour objectif de vérifier la composition du mélange par rapports aux données cliniques et biologiques du patient et d'évaluer la faisabilité de la préparation et sa stabilité physico-chimique. Compte-tenu de la composition des NP, de nombreux phénomènes de dégradation peuvent survenir et rendre les mélanges nutritifs instables. Ces réactions chimiques dépendent de nombreux facteurs : des concentrations relatives des nutriments, de la nature des sels utilisés, de l'ordre d'introduction des éléments, du pH, des conditions de stockage, des matériaux du conditionnement. Les principales réactions d'instabilité sont liées à la présence de lipides (crémage, floculation, coalescence), à l'interaction calcium-phosphore, à la présence de vitamines et aux oligo-éléments, les interactions contenu/contenant⁽⁴⁵⁾. Nous en présenterons quelques-unes ci-après.

Précipitation du phosphate et du calcium :

La formation de sels phosphocalciques est l'une des incompatibilités les plus redoutées en NP. Lorsqu'elles sont administrées, ces particules, présentes sous forme de cristaux plus ou moins visibles, sont susceptibles d'endommager les microcapillaires sanguins et d'engendrer des embolies au niveau des organes vitaux (poumons, reins, foie, rate et cerveau). Ces sels phosphocalciques ont une solubilité très différente selon le pH de la solution. Dans le cas des NP, il est préférable d'obtenir un pH acide entre 4 et 5 afin de favoriser la formation de phosphate monocalcique beaucoup plus soluble que le phosphate dicalcique. Le risque de précipitation limite de ce fait les quantités apportées en calcium (Ca) et en phosphore (P) dans les mélanges nutritifs. D'autres facteurs que le pH peuvent augmenter le risque de formation de précipitation phosphocalcique tels que : des concentrations en Ca et en P élevées, l'emploi de sels de Ca et phosphates inorganiques (chlorure de calcium, phosphate de potassium), une faible concentration en AA, une faible concentration en glucose (Glc), une température élevée, l'ordre d'ajout des sels⁽⁸⁾. Si des apports de Ca et P élevés sont nécessaires, l'utilisation d'un sel de phosphate organique (par exemple le glucose-1-phosphate) est préférée. De plus, en cas de doute, l'emploi d'un filtre sur la ligne de perfusion est une barrière sécuritaire pour limiter l'administration de précipités⁽⁴⁵⁾.

Réaction de Maillard :

La réaction de Maillard, qui est due à l'interaction entre les groupements carbonyles du Glc et les fonctions amines des AA, est également fréquemment retrouvée dans les mélanges de NP⁽⁴⁶⁾. Cette réaction, favorisée elle aussi par un pH alcalin, est responsable de l'apparition d'une coloration jaune des solutions due aux produits de dégradations. Ce phénomène a une cinétique d'apparition lente à 4°C alors qu'elle est accélérée lorsque la température augmente d'où les conditions de conservation réfrigérées des poches.

Réaction d'oxydation des vitamines :

Les vitamines sont les éléments les plus instables des NP et se dégradent rapidement. L'oxygène et la lumière du jour sont les principaux facteurs responsables de la dégradation des vitamines. C'est pourquoi, il est préconisé de réaliser la supplémentation des vitamines juste avant administration de la NP. Le type et le matériau du conditionnement ainsi que les conditions de stockage doivent être optimales pour limiter l'apparition de ces réactions. Une conservation à l'abri de la lumière entre 2 et 8°C est préconisée pour les NP. Le matériau du conditionnement peut être responsable d'interactions entre la solution et le composant sensibles à l'oxydation. Les poches peuvent être composées d'EVA (éthylène-vinyl-acétate) ou de PVC (polychlorure de vinyl). L'emploi de poches multicouches en PVC permet de limiter les échanges d'oxygène⁽⁴⁷⁾.

Contamination aluminique

La contamination en aluminium des solutés commerciaux et des mélanges de NP a été décrite dans la littérature. Cette contamination aluminique provient d'une part des MP utilisées pour la fabrication de ces solutions, et d'autre part, de l'existence d'une interaction entre le produit et le verre (exemple du gluconate de calcium) responsable d'un relargage d'aluminium. Ce phénomène est favorisé par le procédé de stérilisation à la chaleur, la durée et la température de stockage. Des travaux publiés en 2013 ont permis de quantifier la teneur en aluminium de 26 solutés utilisés en pratique courante pour la préparation des NP⁽⁴⁸⁾. Les valeurs les plus élevées obtenues concernaient les solutions de gluconate de calcium (710 µg/L), les solutions vitaminiques (\approx 360 µg/L) et la solution de glucose-1-phosphate (269 µg/L). Les teneurs en aluminium des mélanges de NP étaient comprises entre 29 et 61 µg/L. Ces valeurs ont été comparées au seuil de 25 µg/L fixé par la FDA (Food and Drug Administration) comme étant la concentration maximale en aluminium autorisée dans les solutés de NP supérieurs à 100 mL sur la base d'une exposition quotidienne inférieure à 5 µg/kg par jour⁽⁴⁹⁾. Il est à noter l'absence de ce type de recommandation à l'échelle européenne. Les risques de l'exposition à l'aluminium chez les NN prématurés et les patients présentant une fonction rénale altérée sont des atteintes neurologiques et des troubles du métabolisme osseux. Afin de limiter

l'exposition de l'aluminium pour ces patients, l'ANSM recommande de privilégier l'utilisation des solutions conditionnées en récipients en matière plastique⁽⁵⁰⁾.

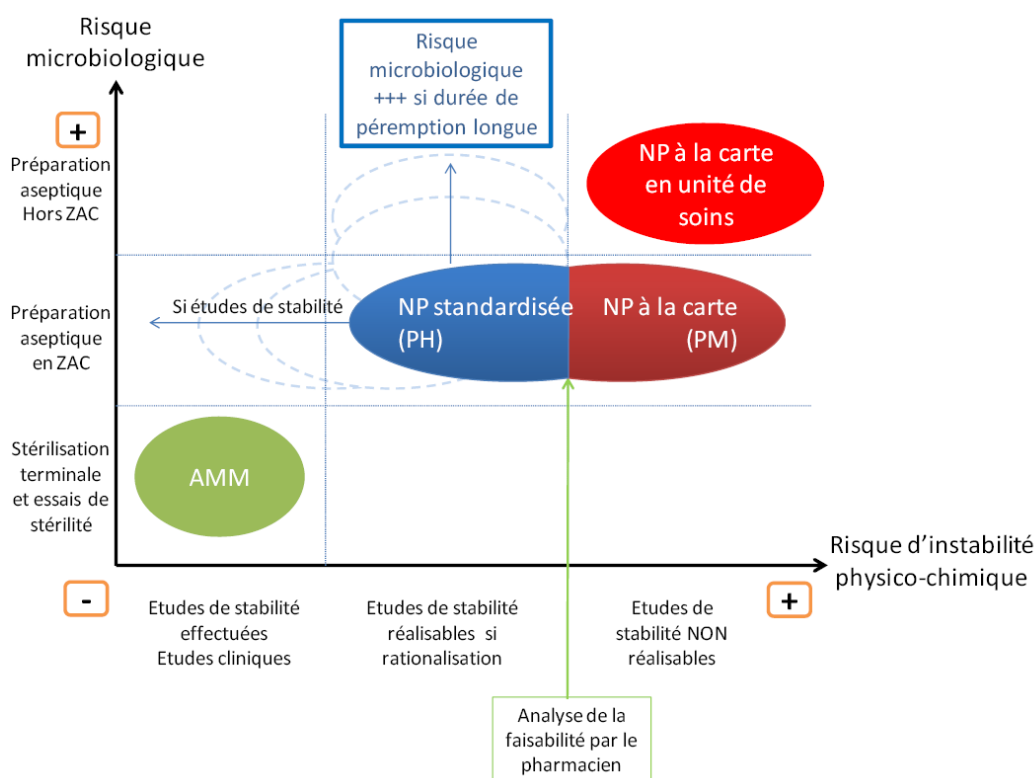
Une étude de stabilité doit être menée pour évaluer les risques d'instabilité de tout mélange standardisé, qu'il soit industriel ou préparé par une PUI. Pour les poches nominatives, en raison de la multitude de combinaisons possibles de composition, une étude de stabilité de chaque mélange n'est pas envisageable. L'analyse pharmaceutique effectuée par le pharmacien avant la préparation est un moyen d'évaluer le risque d'instabilité physicochimique au regard des données de stabilité bibliographiques ou internes qui sont à sa disposition. La détermination d'une durée de conservation basée sur des données uniquement bibliographiques introduit un risque d'erreur et d'inexactitude lié à la différence entre les caractéristiques de la NP considérée et les caractéristiques du produit étudié dans la littérature.

2.3.3. Les risques d'instabilité microbiologique

Le risque de contamination microbiologique est associé à toute préparation de médicament à usage parentérale. Dans une étude américaine évaluant les préparations stériles réalisées par les pharmacies hospitalières, les mélanges de NP figurent parmi les préparations associées à des cas d'infections bactériennes et fongiques⁽⁵¹⁾. Pour limiter ce risque de contamination, la préparation des NP doit être effectuée dans des conditions répondant à des exigences de propreté définies par les BPP, que nous développerons dans la troisième partie de ce travail. Outre les conditions de propreté requises pour la préparation des NP, d'autres critères sont à prendre en considération pour évaluer le niveau de risque microbiologique de ces mélanges. Les référentiels américains (USP) déterminent le niveau de risque microbiologique d'une préparation stérile en fonction du nombre, de la nature des produits utilisés et du nombre d'interventions sur le contenant. Ainsi, les préparations de NP sont considérées de niveau de risque de contamination modéré. De plus, l'USP préconise des conditions et une durée de conservation des mélanges stériles selon leur niveau de risque, en l'absence de test de stérilité et en dehors de toutes données concernant la stabilité physicochimique. Dans les BPP, ce niveau de risque est évalué selon les modalités de préparation en système clos (contamination microbiologique faible) ou en système ouvert (risque de contamination microbiologique élevé)⁽¹¹⁾.

Ce manque de précision dans les textes français a été relevé par l'IGAS, qui dans son rapport a récapitulé dans la Figure 7 les risques microbiologiques et d'instabilité physico-chimique liés aux conditions de préparation des poches.

Figure 7 : Risques microbiologiques et d'instabilité physicochimique des poches de NP à disposition des prescripteurs⁽⁶⁾



2.4. Les risques liés à la dispensation et au stockage

Les conditions de conservation des poches de NP sont déterminantes pour garantir et maintenir la stabilité physicochimique et microbiologique du mélange. L'organisation du stockage des poches préparées est très variable entre les établissements mais la tendance générale est en faveur du stockage des poches au sein des PUI. Le stockage est considéré comme optimal si les poches sont conservées dans les chambres froides équipées de sonde de suivi de température reliée à une alarme, conditions remplies pour 72% des PUI des établissements répondants. Les unités de soins sont souvent amenées à réaliser un stockage secondaire des poches, principalement pour les poches standardisées. Or seulement 15% des unités de soins répondent aux conditions optimales de conservation avec un système de surveillance de la température. Ainsi, l'IGAS recommande que le stockage dans les unités de soins soit limité au minimum requis pour prendre en charge rapidement les patients⁽⁶⁾.

Selon les organisations, le transport interne des poches de NP peut être assuré par l'équipe de la pharmacie, les services de soins eux-mêmes ou par le service logistique de l'établissement. Le transport doit se faire dans le respect de la chaîne du froid avec traçabilité de la température. Cependant, cette traçabilité semble peu réalisée par les établissements, ceci est expliqué par le fait que les délais de transports sont faibles mais l'enquête ne précise pas si cela s'applique à tous les

types de poches. Le personnel en charge de la réception des poches dans les services de soins est variable et cette tâche ne semble pas clairement attribuée à un responsable. Ces mêmes exigences et contraintes s'appliquent au transport externe des poches notamment en cas de sous-traitance.

2.5. Les risques liés à l'administration

Les risques liés à l'administration sont principalement dus aux complications liées à la voie d'abord.

2.5.1. Les complications mécaniques

Un mauvais positionnement du cathéter peut entraîner son délogement ou provoquer des blessures vasculaires responsables d'hématome, d'hémorragie, d'un pneumothorax, ou épanchement pleural et péricardique. D'autres complications peuvent survenir directement sur la ligne de perfusion suite à une plicature ou fissure de la tubulure entraînant un défaut d'écoulement ou fuites de la solution de NP⁽⁵⁾. Une surveillance accrue de signes d'occlusion ou de dysfonctionnement doit être effectuée.

2.5.2. Les complications infectieuses

Les cas d'infection liés à la présence du cathéter, par contamination du site d'insertion ou de ligne de perfusion, sont les plus fréquents en NP⁽⁵²⁾. Le groupe NéoCat est un réseau de surveillance de l'incidence de bactériémie et d'infection liées au cathéter dans les services de néonatalogie et de réanimation néonatale dans l'ensemble de la France. D'après les derniers résultats publiés en 2016, l'incidence de bactériémie liée à un cathéter veineux ombilical est de 2,1 pour 100 (soit 70 cas sur 3392 NN) pour une durée médiane de maintien du dispositif de 4 jours et l'incidence de bactériémie liée à un autre type de cathéter veineux central est de 13,3 pour 100 (soit 417 sur 3146 NN) avec une durée médiane de maintien de 12 jours. Les germes isolés sont principalement les staphylocoques à coagulase négative⁽⁵³⁾. Afin d'éviter ce type de complications, une asepsie chirurgicale à la pose du dispositif est nécessaire. De même, les manipulations et les changements de ligne sont réalisés en stérile afin de préserver le site d'entrée. Les complications infectieuses sont réduites lorsque les dispositifs d'accès sont dédiés exclusivement à l'utilisation de NP et les manipulations réduites. Ce type de complication chez des enfants fragilisés est aussi lié à la pathologie sous-jacente pouvant favoriser la contraction d'une infection. De plus, ce risque infectieux peut être attribuable à la qualité microbiologique du produit injecté. La NP comme tout médicament injectable impose le respect absolu des règles d'asepsie lors de la préparation des poches.

2.5.3. Les complications thrombotiques

Les complications thrombotiques sont plus fréquentes sur l'abord veineux périphérique et sont responsables d'occlusion du cathéter. La thrombose sur cathéter périphérique se caractérise par un érythème cutané, une inflammation sous-cutanée périveineuse, un œdème ou une douleur locale. La thrombose sur cathéter central est peu symptomatique et peut se révéler par un œdème et une cyanose.

La surveillance de la ligne de perfusion permet de dépister les complications liées à la présence du cathéter. Un examen du site d'insertion ainsi que le suivi de la courbe thermique chez les plus grands enfants, la survenue d'une dysrégulation thermique ou glycémique chez les plus jeunes, sont requis afin de dépister une complication infectieuse.

L'IGAS a étudié les pratiques relatives à l'administration des poches de NP dans les services par le biais de différents indicateurs qualité et sécurité (conditions de branchement des poches, plage horaire d'administration, procédure de contrôles avant administration, pose de filtres, traçabilité des poches administrées). Il en ressort un manque de procédures et de traçabilité dans la réalisation de contrôles visuels et de l'étiquetage de la poche (aspect du mélange, intégrité du conditionnement, date de péremption, identité du patient) avant connexion au cathéter et de la traçabilité du numéro de lot de la poche administré dans le cas des NP standardisées. De plus, l'enquête constate que la pose d'un filtre sur la ligne de perfusion est également peu réalisée (seulement 30% des services toutes spécialités confondues)⁽⁶⁾. La maîtrise des risques liés à l'administration (erreur d'identité, administration d'un mélange non conforme,...) est dépendante de la formation du personnel aux bonnes pratiques d'administration et de l'organisation des services.

A l'issu de ce rapport, l'IGAS propose quatre axes de travail pour améliorer la qualité et la sécurité des pratiques professionnelles cliniques et pharmaceutiques relatives à la NP dans les établissements de santé :

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

Dans la continuité de la publication de ces résultats, est parue l'instruction du 20 mars 2015 n°DGOS/PF2/DGS/PP2/2015/85 « relative à la gestion des risques liée à l'activité de nutrition parentérale en réanimation néonatale, en néonatalogie et en pédiatrie par la mise en place de bonnes pratiques organisationnelles »⁽³⁸⁾. Cette instruction met en œuvre les recommandations de l'IGAS afin de définir les actions à mener par les ARS et par les établissements de santé. Afin de connaître les limites et les forces de son processus de préparation de NP, chaque établissement est incité au travers de l'instruction DGOS/PF2/DGS/PP2/2015/85⁽³⁸⁾ à produire sa propre cartographie des risques. C'est dans ce contexte que nous avons entrepris la réalisation d'une analyse de risques du process de préparation et contrôle des poches de NP au sein de l'unité de préparation du CHU de Nantes.

PARTIE 3 : LA PRODUCTION DES POUCHES DE NP PAR LA PUI DU CHU DE NANTES

1. PRESENTATION DE L'UNITE DE PREPARATION DES POUCHES DE NP

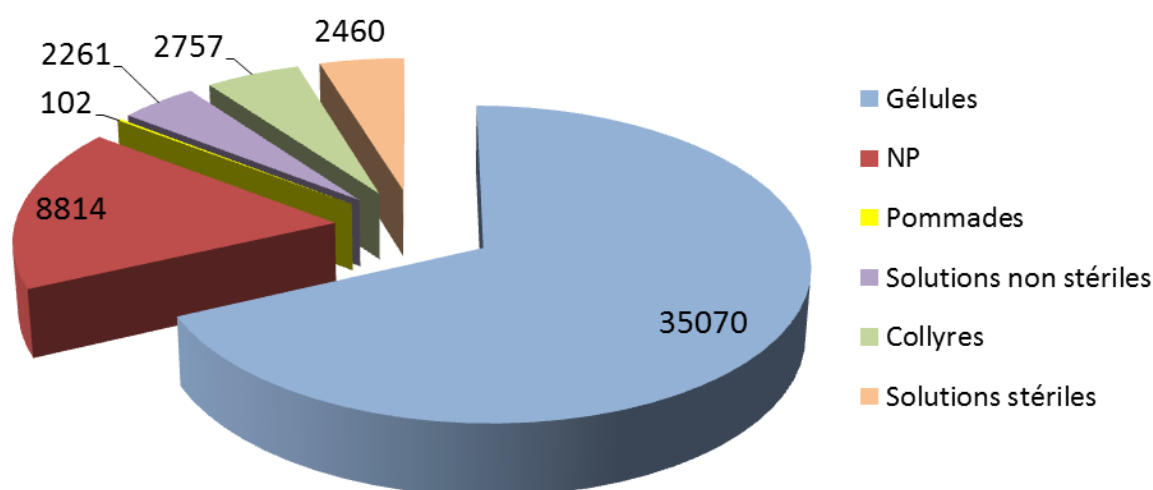
1.1. Organisation générale et activité de la pharmacotechnie

La préparation des poches de NP du CHU de Nantes est réalisée dans l'unité de pharmacotechnie de la PUI (process « pharmacotechnie-contrôles-radiopharmacie »). Ces locaux hébergent deux secteurs d'activité de préparation distincts :

- L'Unité de Pharmacie Clinique Oncologique (UPCO) dédiée à la gestion et à la préparation des médicaments anticancéreux injectables ;
- La pharmacotechnie hors UPCO dédiée à la gestion et à la fabrication de toutes les autres préparations stériles (poches de NP, collyres, autres formes ophtalmiques) et non stériles (gélules pédiatriques, pommades, solutions...). La préparation des poches de NP est gérée par ce secteur.

La répartition de l'activité par type de préparations réalisées par la pharmacotechnie hors UPCO est représentée par la Figure 8. La préparation de NP représente la deuxième part d'activité du secteur après les gélules en nombre d'unités fabriquées mais elle est cependant l'activité la plus chronophage.

Figure 8 : Répartition du nombre d'unités pharmaceutiques par formes galéniques préparées par la pharmacotechnie hors UPCO en 2015



L'unité réalise la préparation de poches standardisées (NPS) et de poches nominatives (NPN), équivalent à une activité de 6171 NPS et de 2643 NPN pour l'année 2015. La médiane nationale est de 3000 poches (tous types confondus) par an⁽⁶⁾. Les NP préparées sont uniquement destinées à la population pédiatrique, aucune poche pour adulte n'est préparée par la PUI. Néanmoins, un projet est en cours d'étude pour que le CHU de Nantes soit centre de référence de NP à domicile pour les adultes et enfants. Si ce projet aboutit, la sous-traitance ou la préparation de NP pour adulte sera envisagée. En concertation avec les prescripteurs, l'unité de NP de la PUI prépare uniquement les mélanges binaires. Les seringues vitamino-lipidiques sont actuellement préparées sous hotte à flux d'air laminaire dans les services de soins et sont administrées en dérivation de la poche de NP. La centralisation de la préparation de ces seringues à la PUI est en cours d'évaluation.

Les services faisant appel à la PUI pour la préparation de poches de NP sont :

- Les services de médecine néonatale. La maternité du CHU de Nantes étant classée niveau 3, elle comprend un service de réanimation néonatale (12 lits), un service de soins intensifs de néonatalogie (24 lits), un service de néonatalogie (12 lits) et l'unité « Kangourou » qui accueille les NN avec leur mère, nécessitant des soins dans le cadre d'une pathologie bénigne ou d'une prévention (6 lits) ;
- L'unité de réanimation pédiatrique (6 lits) qui accueille les enfants de 0 à 15 ans nécessitant des soins intensifs ;
- Le service de pédiatrie spécialisée et l'unité de soins continus. Ces services accueillent les enfants de 0 à 15 ans souffrant de pathologies complexes (diabète, mucoviscidose, cardiopathie congénitale,...).

La PUI a également établi un contrat de sous-traitance avec un façonnier (laboratoire FASONUT). Les poches commandées auprès de cet établissement sont des poches binaires ou ternaires de volume supérieur à celles préparées par la PUI (en moyenne 1,3L) destinées à des enfants stables hospitalisés dans les services de pédiatrie spécialisée, d'oncologie et de chirurgie pédiatrique. En 2015, environ 800 poches ont été commandées auprès du façonnier. Le délai de livraison de ces poches varie entre 2 à 4 jours. Ces poches ont une durée de stabilité de 12 jours. Le circuit de ces poches est indépendant du circuit des poches de NP préparées par la PUI.

1.2. Locaux et équipements de l'unité de préparation de NP

1.2.1. Les locaux

Les BPP exigent que les préparations de NP, comme tout médicament stérile, soient réalisées dans des Zones à Atmosphère Contrôlée (ZAC) devant être organisées selon l'ordre logique des opérations afin d'éviter tout retour en arrière des produits finis⁽¹¹⁾, c'est le principe de la marche en

avant. On entend par ZAC (aussi appelée salle à empoussièrément contrôlé ou zone propre) les locaux et équipements dont le niveau de contamination microbiologique et particulaire de l'air est maîtrisé⁽¹¹⁾. Ces zones sont classées selon le nombre de particules et particules en suspension dans l'air par unité de volume. Les niveaux de propreté exigés dépendent de l'état d'activité dans la zone, du type et du niveau de risque de la préparation qui y est réalisée (stérile/non stérile). On utilise le terme « en activité » lorsque les opérateurs sont présents dans la salle et que les installations fonctionnent. On parle d'une zone « au repos » lorsque le personnel n'est pas présent depuis au moins 20 minutes mais que les installations avec le matériel de production sont en place et opérationnelles. Les ZAC sont en surpression par rapport à l'environnement extérieur avec des cascades de pression entre les pièces adjacentes de 10 à 15 Pascal afin de maîtriser les exigences microbiologiques et particulaires conformes.

Les Tableau IV et Tableau V récapitulent les exigences de contamination particulaire de l'air et de contamination microbiologique (air et surface) des ZAC définies par les BPP⁽¹¹⁾ et la norme ISO 14644-1⁽¹⁵⁾.

Tableau IV : Caractéristiques particulaires des différentes ZAC définies dans les BPP et l'ISO 14644-1^(11,15)

Classe		ISO		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		4,8		3520		20		3520		20	
B		5		3520		29		352 000		2900	
C		7/8		352 000		2900		3 520 000		29 000	
D		8		3 520 000		29 000		Non défini		Non défini	

Tableau V : Limites recommandées pour la surveillance microbiologique des ZAC en activité selon les BPP⁽¹¹⁾

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

L'accès aux ZAC est limité aux personnes habilitées et s'effectue via des sas permettant un habillage spécifique du personnel (Tableau VI). Le flux d'entrée du matériel et des MP se fait par un sas de décontamination séparé. La décontamination du matériel dans ce sas permet également de garantir et de maintenir la qualité particulaire et microbiologique des ZAC.

Tableau VI : Description des vêtements requis en fonction de la classe de ZAC selon les BPP⁽¹¹⁾

Classe	Habillage
Classe D (ISO 8)	<ul style="list-style-type: none"> - Cheveux/barbe couverts (charlotte) - Vêtement protecteur normal (blouse-pantalon) - Chaussures adaptées ou surchaussures
Classe C (ISO 7)	<ul style="list-style-type: none"> - Cheveux/barbe couverts (charlotte) - Vêtement (veste/pantalon ou combinaison) serré au poignet et col montant (<i>le tissu ne doit pas libérer de fibre ni particule</i>) - Chaussures adaptées ou surchaussures
Classe A/B (ISO 5)	<ul style="list-style-type: none"> - Cagoule et masque - Gants stériles non poudrés - Bottes stériles ou désinfectées - Pantalon enserré dans les bottes, manchettes dans les gants, cagoule dans le col

Les locaux de la pharmacotechnie du CHU de Nantes répondent aux exigences de propreté définies par les BBP. Les locaux dédiés à la NP se composent :

- D'une zone de production dont l'accès se fait via un sas d'entrée du personnel et un sas d'entrée pour les MP. Les locaux dédiés à la NP sont gérés par une centrale d'air indépendante ;
- D'une zone de « planification » où s'effectue la validation pharmaceutique des prescriptions de NP ;
- D'une zone de stockage attenante à la zone de production, constituée de 2 chambres froides (CF) équipées de sondes permettant le suivi continu de la température :
 - 1 CF pour les NP préparées en cours de contrôle (quarantaine);
 - 1 CF pour les préparations libérées (NP et autres formes stériles) ;
- Le laboratoire de contrôle où sont réalisés les contrôles biochimiques et microbiologiques des NP (ainsi que les contrôles des autres préparations).

Figure 9 : Plan des locaux de la pharmacotechnie du CHU de Nantes

Le schéma illustre la disposition des zones de production et de stockage des produits pharmaceutiques, avec une légende explicative.

Legende :

- Zones d'activités hors NP
- MP non décontaminées
- MP décontaminées
- NP en cours de contrôles
- NP finies libérées
- Dispensation NP
- CF : chambre froide
- EC : essais cliniques
- MP : matières premières
- DM : dispositifs médicaux

Détails du schéma :

- Zones d'activités hors NP :** Laboratoire de contrôle (ISO 8), Préparation EC, Stock NP, Détente, Bureaux.
- Zones de production des NP (ISO 7) :** CF produits finis, CF produits libérés, CF NP quarantaine, CF UPCO, Isolateur NP (ISO 5), PSM (ISO 5), Isolateurs biothérapie, Isolateurs EC et collyres.
- Zone de stockage des MP et DM (ISO 8) :** Stockage MP et DM, UPCO, Vestiaires personnel, Sas d'entrée, Sas décontamination MP.
- Flux :**
 - Flux bleu : NP en cours de contrôles (de la zone de production vers le laboratoire de contrôle).
 - Flux vert : NP finies libérées (du laboratoire de contrôle vers la zone de production).
 - Flux orange : Dispensation NP (du stockage vers la zone de production).
- Autres éléments :** Couloir, Guichet « Pharmacie clinique », Sas perso, Planification, UPCO.

1.2.2. Les équipements

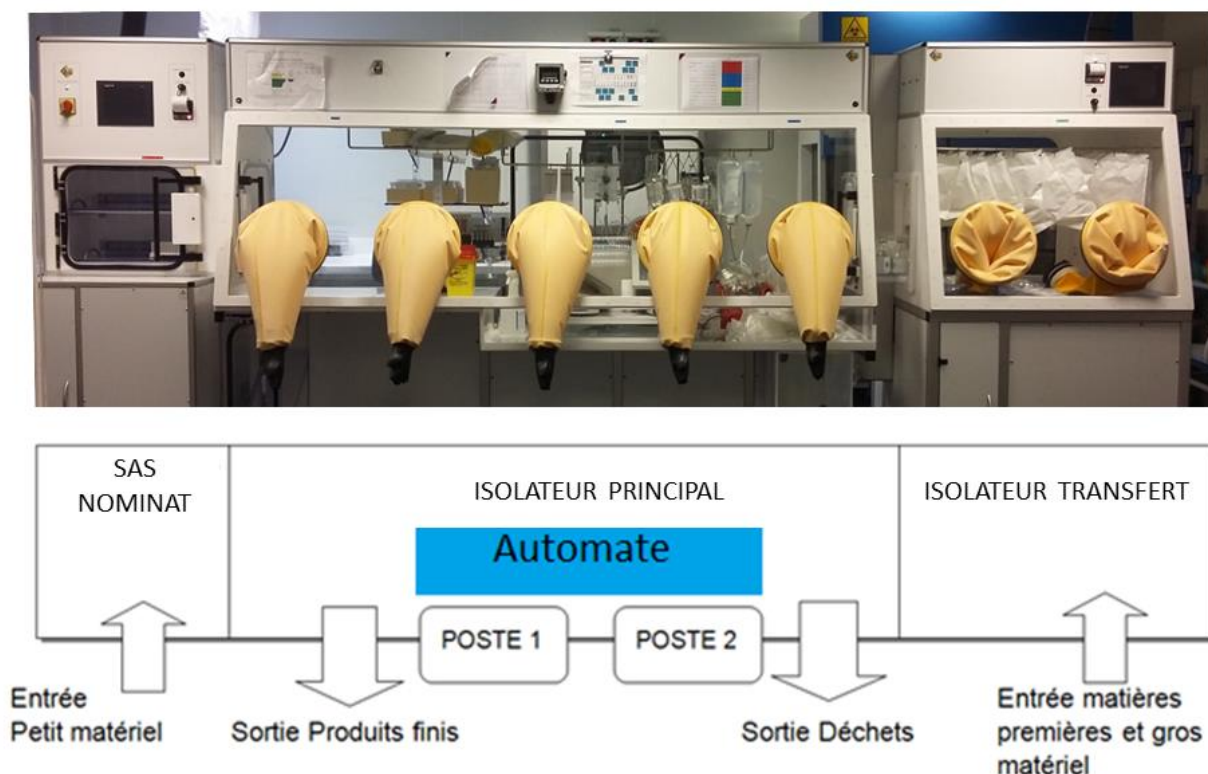
51

septembre à octobre 2013. Un contrat de maintenance est établi avec le fournisseur et prévoit une visite préventive annuelle avec contrôles des aspects fonctionnels de tous les éléments nécessaires au bon fonctionnement de l'appareil (contrôle d'étanchéité, contrôle des débits d'air et taux de renouvellement, contrôle bactériologique...). Une qualification microbiologique avec plan de chargement des sas a été réalisée en 2013 et 2015.

1.3. Méthode de préparation des poches de NP

La préparation des poches se fait à l'aide d'un automate de préparation (Exacta-Mix™ 2400, Baxter) placé à l'intérieur de l'isolateur (Figure 10). L'automate EM-2400 est doté d'une balance intégrée et d'une valve de 24 ports sur lesquels sont connectées les MP (Figure 11). Le transfert de produits dans la poche est réalisé en système clos selon une distribution volumétrique. La préparation manuelle par transfert aseptique est employée uniquement en mode dégradé, par exemple lors d'une panne prolongée de l'automate ou de l'isolateur. Un contrat de maintenance avec le fournisseur de l'automate inclut une visite préventive annuelle de l'appareil. Un appareil de remplacement est également mis à disposition par le fournisseur dans un délai de 48 heures en cas de panne prolongée.

Figure 10 : Présentation de l'isolateur de NP de la PUI du CHU de Nantes



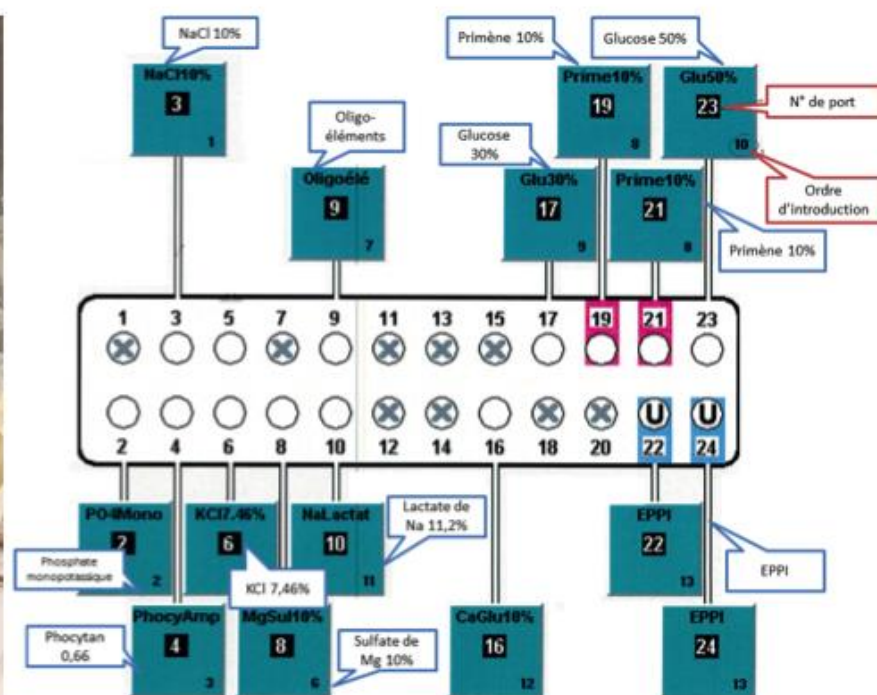
Les spécialités utilisées au CHU de Nantes pour la préparation des poches de NPS et NPN sont présentées dans le Tableau VII. Les spécialités reconditionnées dans des seringues ou des poches pour pouvoir être branchées sur l'automate sont précisées.

Tableau VII : Spécialités pharmaceutiques utilisées pour la préparation des poches de NP

Désignation, dosage et volume	Fabricant	Conditionnement	Reconditionnement
Glucose 30% - 500 ml	Macopharma	Poche	Non
Glucose 50% - 1000 ml	Macopharma	Poche	Non
Primène 10% - 250 ml	Baxter	Flacon	Non
Eau PPI - 1000 ml	BBraun	Poche	Non
Sodium Chlorure 10% m/V - 10 ml	Aguettant	Ampoule (plastique)	Oui : seringue de 60 ml
Potassium chlorure 7,46% m/V - 250 ml	AGEPS	Flacon	Non
Lactate de sodium 11,2% - 250 ml	AGEPS	Flacon	Non
Calcium gluconate 10% m/V - 10 ml	Aguettant	Ampoule (plastique)	Oui : poche de 500ml
Phocytan 0,66 mmol/ml - 10 ml	Aguettant	Ampoule (plastique)	Oui : seringue de 60 ml
Phosphate monopotassique 136,10 mg/ml- 10 ml	Renaudin	Ampoule (verre)	Oui : seringue de 60 ml
Magnésium sulfate 10% m/V - 250 ml	AGEPS	Flacon	Non
Oligo-éléments pédiatriques - 40 ml	Aguettant	Flacon	Non

La position de chaque MP sur les ports de l'automate est configurée et validée (facteurs de débit). Le respect de cette configuration (Figure 11) lors du montage des flacons, poches et seringues avant préparation est indispensable pour garantir la qualité de la composition physico-chimique des poches préparées.

Figure 11 : Configuration des MP sur l'automate EM-2400



1.4. Personnel pharmaceutique

Les préparations de NP, qu'elles soient magistrales ou hospitalières, relèvent de la responsabilité du pharmacien. Il est le garant du bon déroulé des opérations et *in fine* de la qualité des poches amenées à être dispensées⁽¹¹⁾. Celui-ci est assisté par les préparateurs en pharmacie et éventuellement d'internes en pharmacie exerçant leurs fonctions sous le contrôle effectif du pharmacien. Comme pour tout médicament stérile, le personnel doit être sensibilisé aux enjeux de la qualité des préparations de NP et formé régulièrement aux éléments d'hygiène et de microbiologie spécifiques des ZAC en termes d'habillage et de propreté. De plus, la réalisation des préparations de NP doit être effectuée par un personnel qualifié à la préparation aseptique.

Au CHU de Nantes, le personnel de la pharmacotechnie hors UPCO se compose de :

- 1 pharmacien chef de service de la pharmacotechnie (UPCO et hors UPCO);
- 2 pharmaciens (1 praticien hospitalier et 1 assistant spécialiste) ;
- 1 interne en pharmacie ;
- 1 ou 2 externes en pharmacie ;
- 1 cadre de santé;
- 6,6 ETP (Equivalent Temps Plein) préparateurs en pharmacie tournant sur toutes les activités de fabrication dont 1 ETP affecté au laboratoire de contrôle et 0,6 ETP affecté à l'automate de contrôle pour NP ;
- 0,25 ETP agent chargé de la réception des MP et DM.

L'activité de préparation des NP étant réalisée uniquement le matin, deux préparateurs de l'équipe sont affectés à la préparation des NP. La grille d'habilitation de chaque préparateur permet de suivre la formation et les compétences acquises. De même, l'interne en pharmacie est formé à l'activité de NP en doublon avec un pharmacien pour la validation pharmaceutique, les contrôles et la libération. Une grille d'habilitation permet de suivre l'avancement de la formation de l'interne durant son stage.

2. DEROULEMENT DU PROCESSUS DE FABRICATION DES Poches de NP

Les flux d'informations et les processus de production des NPN et NPS sont distincts mais ils ne peuvent être pour autant dissociés du fait que certaines étapes sont communes. Ainsi, nous présenterons les deux processus conjointement.

La production des poches de NPS est réalisée en début de matinée (8 heures 30 à 10 heures 30) du lundi au vendredi puis est suivie de la production des poches de NPN. Les poches de NPN sont préparées le matin du lundi au vendredi par la PUI après la production des NPS. La production est effectuée en triple le vendredi afin de couvrir les besoins du week-end. Un outil d'aide à l'analyse «maison» à l'aide du tableur Excel® a été élaboré en interne. Par la suite, ce fichier a été développé et son utilisation a été élargie aux étapes de contrôles, libération, dispensation et de traçabilité des NPN. Un fichier de structure similaire a été mis au point pour les NPS.

2.1. Avant fabrication

2.1.1. Elaboration et paramétrage des formules de NPS

La mise en place de la production de NPS par la pharmacie a débuté en 2002. Sept formules avaient été élaborées par les médecins du service de pédiatrie puis leurs études de stabilité avaient été sous-traitées auprès d'un laboratoire industriel externe. En 2015, un travail en collaboration avec les pédiatres du CHU a abouti au maintien de six formules dont la composition et la stabilité ont été

revues et validées par de nouvelles études de stabilité. Les formules sont présentées en annexe 3. Chaque formule de NPS a ensuite été paramétrée dans Abacus®, logiciel de préparation interfacé avec l'automate EM-2400. Le jour de la production, le préparateur sélectionne le type de formule à fabriquer et la quantité de poches sur le logiciel ce qui transmet à l'automate les volumes de chaque MP à prélever. Le logiciel attribue un numéro de lot individuel à chaque poche et édite un jeu d'étiquettes correspondant. Généralement, une production de 30 à 40 poches de NPS est réalisée par jour. La programmation du type de formule est adaptée en fonction du stock disponible et des consommations par les services.

2.1.2. Prescription des NPN

Les médecins prescrivent les NPN via un logiciel de prescription développé en interne au CHU de Nantes (PréNéonat®, éditeur : IDBC) déployé dans tous les services concernés. Les prescripteurs, internes de médecine et médecins seniors, s'appuient sur un référentiel disponible sur le système documentaire du CHU, élaboré par les médecins à partir des recommandations des différentes sociétés savantes. Comme recommandé dans le rapport de l'IGAS⁽⁶⁾, les prescriptions des internes sont seniorisées par les médecins référents de leur service. Les éléments entrant dans la composition de la poche sont prescrits en mmol/kg. Les prescriptions sont directement transmises à la pharmacie via le logiciel. Un exemple de prescription est présenté en annexe 4.

2.1.3. Analyse et validation pharmaceutique

Avant la réception des prescriptions, un tableau prévisionnel du nombre d'enfants concernés par une NPN par service est établi quotidiennement après contact de l'externe en pharmacie présent dans les services de néonatalogie et de réanimation pédiatrique.

Le pharmacien ou l'interne imprime la prescription directement à partir de PréNéonat®. Au regard des données scientifiques et des données cliniques à sa disposition, le pharmacien effectue l'analyse pharmaceutique de la prescription de NP. Il vérifie notamment que les apports sont conformes aux recommandations et adaptés à la pathologie et au bilan biologique de l'enfant. De plus, il s'assure de la faisabilité de la préparation par l'automate (volume minimal requis) et vérifie la stabilité physico-chimique à l'aide du fichier d'analyse sur lequel les quantités prescrites sont retranscrites dans un tableau sur un onglet spécifiquement créé au nom de l'enfant. L'outil évalue de façon automatique la conformité des apports ainsi que la stabilité générale du mélange et le risque de précipitation phosphocalcique. Cette fiche synthétique est imprimée et est jointe à la prescription pour figurer dans le dossier de lot. Un exemple de fiche de validation est présenté en annexe 5.

Si la prescription est conforme, elle est directement validée sur PréNéonat® et un jeu de quatre étiquettes est édité : la première étiquette est collée sur la poche, une autre est jointe à la poche afin d'être collée dans le dossier du patient, la troisième est collée dans l'ordonnancier papier des NPN et la dernière est collée sur la prescription/fiche de fabrication pour les contrôles. Une interface entre PréNéonat® et le logiciel de l'automate EM 2400 permet l'envoi de la fiche de fabrication (« fichier pat ») de la poche sans étape de retranscription ni de calcul.

2.2. Préparation

La veille du jour de production, un préparateur charge les MP et les DM dans l'isolateur de transfert (Figure 10) qui seront nécessaires à toute la production de NPS et de NPN. Dans ce sas, une décontamination de surface d'une durée de 1H30 par vaporisation de peroxyde d'hydrogène est réalisée. Une fois cette étape terminée, les produits sont pelés si besoin et sont transférés dans la zone « isolateur principal » où est localisé l'automate de préparation. Le petit matériel (tubes à prélèvement, seringues, aiguilles, compresses, champs, gants...) est déposé dans le « sas nominat » où ils subissent également une décontamination de surface par le peroxyde d'hydrogène d'une durée de 15 minutes.

Le jour de la préparation, la mise en route de l'automate de préparation requiert plusieurs étapes :

- La calibration de la balance réalisée à l'aide d'un poids de calibration de 2kg ;
- La sélection de la configuration (correspondance de l'ingrédient au numéro de port) ;
- Le montage de la valve et des tubulures reliant les MP à l'automate est réalisé deux fois par semaine (le lundi et le jeudi). La fréquence des changements de montage a été validée microbiologiquement. Le circuit reste en place au maximum 72 heures avec des intervalles de 20 heures sans activité. Lorsque les MP dans leur conditionnement initial ou reconditionnés (Tableau VII) sont connectés à l'automate, un amorçage du système est effectué. Cette étape est importante puisqu'elle permet de vérifier la conformité des branchements réalisés et de veiller au bon écoulement des produits dans les tubulures et à l'absence de bulle d'air. En dehors du lundi et du jeudi, les préparateurs renseignent sur l'automate le volume restant de chaque ingrédient en fin de production. Ces volumes sont retranscrits le lendemain avant la nouvelle production dans le logiciel de l'automate ;
- L'automate rince ensuite le circuit commun avec de l'eau ppi ou du Primène®. Un échantillon de 4 ml est prélevé lors de ce rinçage et est intitulé « Purge 1 » en vue des contrôles microbiologiques ;

- La calibration de la pompe de l'automate. Cette étape permet de s'assurer que ce dernier prélève le volume requis de chaque ingrédient. Pour ce faire, l'automate pompe un volume de 100 ml d'eau injectable stérile dans la poche de purge, vérifie le poids, effectue tout réglage nécessaire et pompe de nouveau 100 ml.

2.2.1. Préparation des poches NPS

Lorsque toutes ces étapes ont été réalisées avec succès, la production des NPS peut démarrer. Une poche vide est connectée à la tubulure principale par un préparateur au niveau du poste 2. L'automate pompe chaque ingrédient, un par un, conformément à la séquence et au volume spécifié. Lorsque le remplissage de la poche est terminé, la balance intégrée de l'automate réalise une pesée afin de vérifier si le poids réel de la poche est dans le seuil acceptable de $\pm 3\%$ du poids attendu. Après homogénéisation de la poche, le préparateur du «poste 1» procède aux prélèvements destinés à réaliser les contrôles : le premier tube (10 ml) est utilisé pour les contrôles de stérilité, le second tube de 4 ml est utilisé pour les contrôles biochimiques. Les deux tubes sont identifiés par une étiquette indiquant le numéro de lot de la poche, la formule et la date de fabrication. Ensuite, la poche est débranchée, clampée, inspectée visuellement et étiquetée. Elle est ensuite placée dans un sachet stérile anti-UV. Les poches suivantes sont préparées les unes à la suite des autres selon les étapes décrites ci-dessus. Lorsque la série est terminée, les poches NPS sont placées dans la CF «quarantaine» dans un bac étiqueté au jour de production et selon la formule préparée par ordre croissant de numéro de lot.

2.2.2. Préparation des poches de NPN

La production des poches de NPN débute immédiatement après la série de NPS. Le préparateur au «poste 2» (Figure 10) sélectionne sur l'écran de l'automate la formule nominative à préparer, inscrit le numéro d'ordonnancier de la formule sur le haut de la poche vide qu'il connecte ensuite à la tubulure de l'automate. Le remplissage de chaque poche s'effectue de la même façon que les poches de NPS. Les poches et les tubes pour contrôles sont étiquetés au fur et à mesure de la production et de l'arrivée des prescriptions. Après la sortie de l'isolateur, les poches sont classées par unité de soins destinataire dans des sachets identifiés et sont également rangées dans la CF «quarantaine» dans un bac spécifique.

En fin de production, des contrôles de surface et de contamination de l'air sont réalisés avant le nettoyage de l'automate et de l'intérieur de l'isolateur afin de vérifier la stérilité de l'environnement de travail.

2.3. Contrôles et libération pharmaceutique

Différents types de contrôles sont applicables pour vérifier la qualité des poches de NP terminées. D'une part, on distingue les contrôles visuels qualitatifs tels que le contrôle de limpidité de la solution, de l'intégrité du conditionnement final et la conformité de l'étiquetage. D'autre part, des contrôles quantitatifs afin de vérifier la composition physicochimique des NP : contrôle de la masse de la poche, mesure du pH, mesure de l'osmolalité, évaluation de la concentration du glucose et des électrolytes majeurs (Na, K, Ca, Mg). Les valeurs mesurées sont conformes si elles sont situées dans un intervalle prédéfini lors de la validation de la méthode de contrôle.

Des essais de stérilité dont les conditions de réalisation sont définies par la PE⁽¹³⁾ doivent être réalisés avec un nombre d'échantillons représentatif du lot. En routine, les contrôles microbiologiques de NP réalisés par les PUI sont soit l'ensemencement direct sur milieux de culture appropriés (Trypticase soja, Thioglycolate) soit par la filtration sur membrane d'un volume de la solution à contrôler⁽⁵⁴⁾. Les milieux de culture sont ensuite incubés selon les températures favorables à la croissance microbienne (entre 20 et 25°C pour les milieux mycologiques, 35°C pour les milieux bactériologiques) pendant une durée de 14 jours. Ce type de contrôle a pour but de garantir la stérilité du produit fini⁽⁸⁾. Le contrôle des endotoxines bactériennes est moins pratiqué en routine par les PUI⁽⁵⁴⁾. Il est recommandé de faire une recherche des endotoxines bactériennes lorsque la préparation présente un risque de contamination pyrogène dans le cas d'une préparation en milieu ouvert⁽⁸⁾.

Les contrôles appliqués aux poches de NPS et NPN par la PUI du CHU de Nantes sont décrits ci-après.

2.3.1. Contrôles microbiologiques

Un contrôle microbiologique de chaque poche NPS et NPN est réalisé par ensemencement direct sur un milieu de culture. L'ensemencement est effectué juste après la fabrication par un préparateur dans des conditions aseptiques sous hotte à flux laminaire, située dans la même salle que l'isolateur de préparation.

Pour les NPS, un ensemencement par échantillon est réalisé :

- Un volume de 1 ml est ensemencé sur un milieu de culture « Bouillon Cœur Cervele ». Ce milieu liquide (référence : tube BCC 220837, Becton Dickinson) permet notamment la croissance des bactéries aérobies et anaérobies.

Pour les NPN, deux ensemencements par échantillon sont réalisés :

- Un volume de 1 ml est ensemencé sur un milieu de culture BCC ;
- Un deuxième volume de 1 ml est déposé sur une pente Sabouraud (gélose SAB2-T référence : 42037, Biomérieux) permettant la croissance de levures et autres champignons.

Ces milieux de cultures sont ensuite placés dans des étuves thermostatées à :

- 37°C pour les tubes BCC pendant les 3 premiers jours puis à 22°C pendant 4 jours ;
- 22°C pendant 7 jours pour les pentes Sabouraud.

La lecture des milieux de culture est réalisée et tracée à 24 heures, 72 heures et 7 jours après fabrication. La présence d'une turbidité à l'intérieur d'un tube est signe de croissance microbiologique. Les résultats des contrôles microbiologiques sont enregistrés sur les fichiers Excel® respectifs des NPS et des NPN. En cas de positivité, l'échantillon incriminé est envoyé au laboratoire d'hygiène du CHU pour identification du germe. Un réensemencement à partir du même échantillon est aussi réalisé pour éliminer un faux positif.

2.3.2. Contrôles biochimiques

Les échantillons pour contrôles biochimiques des poches sont pris en charge par le laboratoire de contrôle de la pharmacotechnie. Le dosage des éléments est réalisé à l'aide d'un automate dédié (Integra® 400, Roche). Le contrôle biochimique des poches de NP a été validé en 2012 selon les caractéristiques présentées dans le Tableau VIII. Initialement, l'automate était localisé au laboratoire de biochimie du CHU de Nantes qui réalisait les dosages. Celui-ci a été transféré à la pharmacie en avril 2016 et les dosages sont réalisés par un préparateur en pharmacie formé à l'utilisation de l'automate.

Tableau VIII : Caractéristiques et gamme de sensibilité de l'automate Integra

Eléments	Méthodes de dosage	Gammes de sensibilité
Sodium (Na)	Potentiométrie indirecte	20-350 mmol/L
Potassium (K)		1-150 mmol/L
Calcium (Ca)	Complexométrie	0.2-37,5 mmol/L
Magnésium (Mg)	Méthode à la calmagite	0,75-250 mmol/L
Glucose (Glc)	Glucose-oxydase (dilution au 1/100 ^{ième})	0,24-200 mmol/L

Les dosages biochimiques sont effectués le jour même de la préparation des NPS et des NPN. Dans le cas des NPN, tous les éléments sont dosés : Na, K, Ca, Mg et Glc. Dans le cas des NPS, seuls le Na et le K sont dosés. Les seuils de conformité fixés par élément sont les suivants :

- $\pm 10\%$ pour le Na, K, et Ca ;
- $\pm 15\%$ pour le Mg et le Glc.

La conformité des résultats des contrôles biochimiques est tracée dans les fichiers Excel® respectifs. En cas de non-conformité, un nouveau dosage est effectué à partir du même échantillon ou d'un nouveau prélèvement de la poche le cas échéant. La réalisation d'un nouveau prélèvement est à éviter compte-tenu du risque infectieux lié à la multiplicité des manipulations.

2.3.3. Autres contrôles

Les rapports de calibration de l'automate et de la balance et les rapports des contrôles gravimétriques effectués par l'automate sont vérifiés et archivés dans le dossier de lot. Une nouvelle pesée manuelle sur une autre balance peut être effectuée si le poids mesuré par l'automate est en-dehors du seuil de $\pm 3\%$ du poids théorique.

Chaque poche de NPN est inspectée visuellement par le pharmacien ou l'interne. Cette inspection visuelle consiste à vérifier :

- La conformité de l'étiquetage : identification du patient, date de péremption, numéro du service destinataire (numéro d'UF), correspondance du numéro d'ordonnancier figurant sur l'étiquette à celui inscrit sur la poche, correspondance de la 2^{ème} étiquette dans le sachet ;
- La conformité du conditionnement et caractères organoleptiques : couleur du mélange, absence de précipités ou de particules visibles à l'œil nu, intégrité du conditionnement.

Les contrôles relatifs aux locaux consistent au relevé régulier des différentiels de pression, de la température ainsi que le suivi des contrôles microbiologiques de l'air et des surfaces. Cependant, les BPP ne définissent pas la fréquence des contrôles à réaliser, ce qui a pour conséquence une certaine variabilité de la réalisation des contrôles environnementaux comme indiqué par le rapport de l'IGAS. Les contrôles environnementaux réalisés à la pharmacotechnie sont présentés dans le Tableau IX. La fréquence des tests de contamination microbiologique de l'air est basée sur les recommandations des PIC/S et la norme ISO 14644-1^(14,15).

Tableau IX : Contrôles de l'environnement et des équipements effectués dans l'unité de NP

Type de contrôle	Localisation	Technique	Fréquence	Condition	Norme attendue
Contamination particulaire	Isolateur NP PSM NP	Société extérieure	Annuelle	Au repos	Classe A
	Salle de production NP	Compteur particulaire (11 points)	Trimestrielle	Au repos	Classe C
	SAS MP, SAS personnel	Compteur particulaire (4 points)	Trimestrielle	Au repos	Classe D
	Zone de planification	Compteur particulaire (11 points)	Trimestrielle	Au repos	Classe D
Aérobio- contamination	Isolateur NP PSM NP	Société extérieure	Annuelle	Au repos	Classe A
	Salle de production NP	Aérobiocollecteur (impaction directe sur 1 gélose TCS et 1 gélose SG2)	Trimestrielle	Au repos	Classe C
Contrôles de surface	Isolateur NP	3 écouvillons 1 gélose TCS ouverte	Journalière	En activité	Classe A
		6 écouvillons supplémentaires	Hebdomadaire		
		4 écouvillons supplémentaires	Mensuelle		
	PSM NP	5 géloses contact	Hebdomadaire	En activité	Classe A
	Salle de production NP	4 géloses contact	Mensuelle	En activité	Classe C
	SAS MP, SAS personnel, Zone de planification	1 gélose contact	Mensuelle	En activité	Classe D

Gélose TCS : Trypticase Caseine Soja ; gélose SG2 : Sabouraud Gentamycine

2.4. Libération pharmaceutique

Seul le pharmacien est habilité à réaliser la libération du produit terminé au regard des données enregistrées dans le dossier de lot de la préparation. L'acceptation ou le refus de la préparation finale par le pharmacien doit figurer dans le dossier de lot sous forme de compte-rendu. La libération est réalisée avant dispensation du produit. En pratique, certaines opérations sont difficilement réalisables avant libération du lot. Pour les PH, un échantillon de chaque lot de préparations terminées doit être conservé pendant au moins un an après leur date limite d'utilisation. La durée de conservation de l'échantillonnage est fonction de la MP du produit et de sa stabilité. Cette obligation ne s'applique pas aux PM.

2.4.1. Libération pharmaceutique des NPS

Les poches NPS sont conservées en quarantaine jusqu'à l'obtention des résultats des contrôles bactériologiques et sont libérées 7 jours après la préparation. Le pharmacien ou l'interne libère les poches si les contrôles sont conformes et trace la libération sur le fichier dédié aux NPS. Le transfert des poches dans la chambre froide des produits libérés est réalisé et tracé par un préparateur. Les poches sont rangées par type de formule et par ordre croissant de numéro d'ordonnancier.

2.4.2. Libération pharmaceutique des NPN

Les résultats de tous les contrôles sont enregistrés dans le fichier d'analyse Excel® au numéro d'ordonnancier correspondant à l'enfant. Les poches de NPN, destinées à être administrées le jour même de la préparation, sont libérées de façon anticipée le jour même de la préparation sans attendre les résultats des contrôles microbiologiques. Les sachets par unité de soins contenant les poches sont thermo-soudés après libération et transférés dans la chambre froide des produits finis libérés. La libération pharmaceutique des poches NPN est tracée sur le fichier informatique. Le délai entre la réception de la prescription et la libération de la poche de NPN est compris entre 3 et 5 heures.

2.5. Dispensation

2.5.1. Dispensation des NPS

Le personnel soignant des services de médecine néonatale et pédiatrique définit les besoins en poches NPS en fonction des quantités consommées par jour, des quantités en stock et des dotations définies pour chaque type de formule. Le formulaire de commande est ensuite transmis par le cadre infirmier à la pharmacie via la boîte mail générique tous les lundis et jeudis pour une livraison les mardis et vendredis. L'interne en pharmacie ou le pharmacien valide les quantités commandées puis un préparateur se charge de préparer la commande. Pour cela, il se réfère au fichier des NPS. Les poches des NPS sont déposées dans des glacières dont le temps de maintien à +4°C a été qualifié. Les glacières sont étiquetées par numéro d'unité du service dans lesquelles un enregistreur de température (TomKey®) est positionné. Les glacières sont acheminées aux services via le service logistique interne du CHU et sont réceptionnées par une infirmière qui s'assure de la conformité de la température figurant sur l'enregistreur. Celui-ci est retourné à la pharmacie via le système d'envoi TPO (Transporteur Petit Objet). La lecture de la courbe de température est analysée et archivée avec l'accusé réception de la commande.

2.5.2. Dispensation des NPN

Une coursière de pédiatrie vient récupérer directement au guichet de la pharmacotechnie les poches de NPN. Les sachets contenant les poches de NPN sont placés dans une glacière. La dispensation fait l'objet d'une traçabilité (nom de la personne ayant dispensé, date et heure) sur le fichier informatique.

2.6. Résumé des circuits des NPN et NPS au CHU de Nantes

	NPN	NPS
Composition de la formule	Prescription le jour même de la préparation pour un enfant donné	6 formulations différentes
Stabilité	4 jours	3 mois
Horaires de production	lundi au vendredi 10H30 - 12H00	lundi au vendredi 9H30 - 10H30
Volumes de production	1 à 15 poches / jour	30 à 40 poches / jour
Logiciels	PréNéonat® Tableur Excel® « Ordonnancier NP »	Abacus® Tableur Excel® « ORDONNANCIER NP »
Méthode de préparation	Automate de fabrication EM 2400	
Contrôles	Contrôles visuels Contrôles gravimétriques Contrôles biochimiques : Na, K, Ca, Mg, Glc. Contrôles microbiologiques : - 1 BCC par poche - 1 Sabouraud par poche	Contrôles gravimétriques Contrôles biochimiques : Na et K. Contrôles microbiologiques : - 1 BCC par poche
Libération	Le jour même de la préparation	7 jours après préparation
Dispensation	Coursière des unités de soins Tous les jours	Support de commande 2 fois par semaine Transport par service logistique
Stockage	Court à la pharmacotechnie (5h max.) Court dans les services de soins (administration à partir de 17h)	À la pharmacotechnie (7j. à 3 mois) Dans les services de soins (après libération jusque 3 mois)
Traçabilité	Fichier Excel® « Ordonnancier NP »	Fichier Excel® « ORDONNANCIER NP »

PARTIE 4 : AMDEC APPLIQUEE AU PROCESSUS DE FABRICATION DES POUCHES DE NP ET AUTRES ACTIONS DE SECURISATION

1. APPLICATION DE LA METHODE AMDEC AU PROCESSUS DE FABRICATION DES POUCHES DE NP DE LA PUI DU CHU DE NANTES

1.1. Présentation de la méthodologie AMDEC

L'objectif de ce travail est de définir les actions prioritaires à mettre en place afin de sécuriser le processus de fabrication des poches de NP préparées par la PUI du CHU de Nantes et répondre aux exigences de l'instruction DGOS du 20 mars 2015⁽³⁸⁾. Ainsi, pour étudier les risques liés à notre processus, notre choix s'est orienté sur la méthode d'analyse *a priori* des risques AMDEC.

1.1.1. Définition

L'AMDEC est une méthode d'analyse et de prévention des dysfonctionnements d'un système par l'évaluation des défaillances potentielles d'un produit, d'un processus, ou bien d'une organisation. On entend par défaillance une fonction prévue non remplie. Le mode de défaillance est l'évènement par lequel se manifeste la défaillance. Après identification des défaillances susceptibles de survenir, la méthode permet de définir les actions à entreprendre afin de prévenir ces défaillances et/ou leurs conséquences. La connaissance précise du processus à étudier et de son environnement sont des prérequis indispensables lors de la mise en œuvre de l'AMDEC⁽⁵⁵⁾. Cette méthode nécessite également la constitution d'un groupe de travail pluridisciplinaire regroupant les personnes impliquées dans le processus étudié pouvant partager un retour d'expérience.

1.1.2. Objectifs de l'AMDEC

L'objectif de l'AMDEC appliquée à un processus de fabrication est de répondre à la question : « comment le procédé pourrait générer des paramètres du produit qui ne répondraient pas aux spécifications, les effets que cela pourrait entraîner, les causes possibles ainsi que les moyens prévus pour détecter ces non-conformités ? »⁽⁵⁵⁾.

Les objectifs de la réalisation d'une AMDEC sont de :

- Détecter les risques à un stade précoce ;
- Recenser les points critiques et les hiérarchiser par la détermination de leur criticité ;
- Mettre en œuvre les actions préventives et correctives pour les risques dépassant un seuil de criticité déterminé ;
- Suivre l'efficacité du plan d'action mis en place.

1.1.3. Déroulement de l'AMDEC

Le déroulement de l'AMDEC peut se décomposer selon les étapes suivantes :

Préparation de l'étude :

La mise en route du projet requiert une préparation initiale importante. Tout d'abord, elle commence par la constitution du groupe de travail réunissant les acteurs concernés par le processus. Le groupe doit définir le périmètre de l'étude afin de délimiter précisément le champ de travail et les objectifs.

Analyse fonctionnelle :

Cette étape a pour but de décomposer le système à analyser. Elle permet de mettre en avant les fonctions principales du processus ainsi que ses contraintes. Ainsi, chaque étape du procédé doit être recensée, caractérisée et hiérarchisée. La description du procédé permet de définir avec précision le cadre de l'étude et sert de base lors du déroulement de l'AMDEC.

Analyse des défaillances :

Le groupe de travail se réunit afin d'identifier les modes de défaillance potentiels, leurs causes et leurs effets sur le processus en reprenant les étapes du procédé dans l'ordre où elles sont réalisées. Afin de garantir l'exhaustivité de l'AMDEC, il est important de garder en tête l'objectif et les limites de l'analyse. À cette étape, le groupe peut s'aider de l'expérience des participants, de l'historique qualité (indicateurs, déclarations d'événements indésirables), d'autres AMDEC comparables.

Cotation des défaillances :

Pour chaque défaillance identifiée, le groupe attribue une note à trois paramètres à l'aide d'une grille de cotation qui doit être appropriée au système étudié :

- La Gravité (G) : c'est-à-dire le retentissement de la défaillance sur le processus ;
- La Fréquence (F) : elle correspond à la probabilité de survenue de l'évènement ;
- La Détectabilité (D) : elle correspond à la probabilité de détection de la non-conformité pendant le déroulement du processus.

Le produit des trois notes (GxFxD) détermine l'indice de criticité (IC). L'IC calculé permet de hiérarchiser les modes de défaillance et d'identifier celles à traiter en priorité. Le groupe de travail définit lui-même les valeurs seuils de la criticité correspondant aux limites au-delà desquelles les actions correctives et préventives doivent être conduites en tenant compte des moyens de maîtrise déjà mis en place ou non. On peut distinguer trois catégories de risque : acceptable en l'état, tolérable sous contrôle et inacceptable (Tableau X).

Tableau X : Echelle d'acceptabilité des risques⁽⁵⁶⁾

Risques acceptables ou sous contrôle	Risques à surveiller	Risques inacceptables ou à traiter
Criticité très faible ou faible ET Niveau de maîtrise bon ou très bon	Criticité moyenne ET Niveau de maîtrise faible	Criticité élevée ou très élevée ET Niveau de maîtrise mauvais ou inexistant
Aucune action particulière à envisager, mais vérifier régulièrement qu'ils se maintiennent à ce niveau	Devront faire l'objet d'indicateurs de suivi pour vérifier qu'ils ne rentrent pas dans la catégorie des risques à traiter	Devront être pris en compte prioritairement dans un programme d'actions

Actions correctives et/ou préventives :

Les actions peuvent être correctives ou préventives. Celles-ci sont décidées par le groupe de travail qui doit s'assurer de la faisabilité des propositions. Les actions à mettre en place doivent permettre de réduire la valeur de la criticité des modes de défaillance pour lesquels le niveau de risque est jugé inacceptable. L'élaboration d'un plan d'action permet d'ordonner les actions à mettre à place par ordre de priorité, de définir les personnes ressources pour chaque action et définir leur échéance.

Suivi de l'AMDEC :

Le suivi de l'AMDEC consiste à reprendre l'analyse à la première étape après la mise en place du plan d'action afin de réévaluer la criticité résiduelle des risques. Le suivi de l'AMDEC a aussi pour but d'évaluer si de nouveaux risques plus critiques ne sont pas générés par ces mesures.

Dans notre analyse, nous avons décidé de réaliser une réévaluation intermédiaire prédictive à partir des actions correctives et préventives proposées. La réévaluation définitive sera réalisée à échéance des actions déterminées par le plan d'amélioration de la qualité.

1.2. Mise en œuvre et résultats

Dans ce travail, nous avons analysé le processus de fabrication des poches NPN et le processus de fabrication NPS de la PUI du CHU de Nantes séparément bien que certaines étapes soient communes.

1.2.1. Mise en œuvre

a) Périmètre de l'étude

Les processus de fabrication des poches de NPS et NPN ont préalablement été découpés en étapes successives allant de la réception de la prescription à la pharmacie pour les NPN ou du paramétrage des formules pour les NPS jusqu'à la dispensation des poches. Pour les deux processus, le périmètre de l'analyse cible les étapes réalisées à la pharmacie. Les étapes de prescription, de transport et d'administration réalisées dans les services de soins n'ont pas été incluses dans cette étude. Les deux processus ont été découpés en 6 étapes et 23 sous-étapes. La Figure 12 présente le diagramme fonctionnel du processus NPN et la Figure 13 celui des NPS. L'étape « préparation » et les sous-étapes qui en découlent sont identiques entre les deux processus.

Figure 12 : Diagramme fonctionnel du processus des NPN

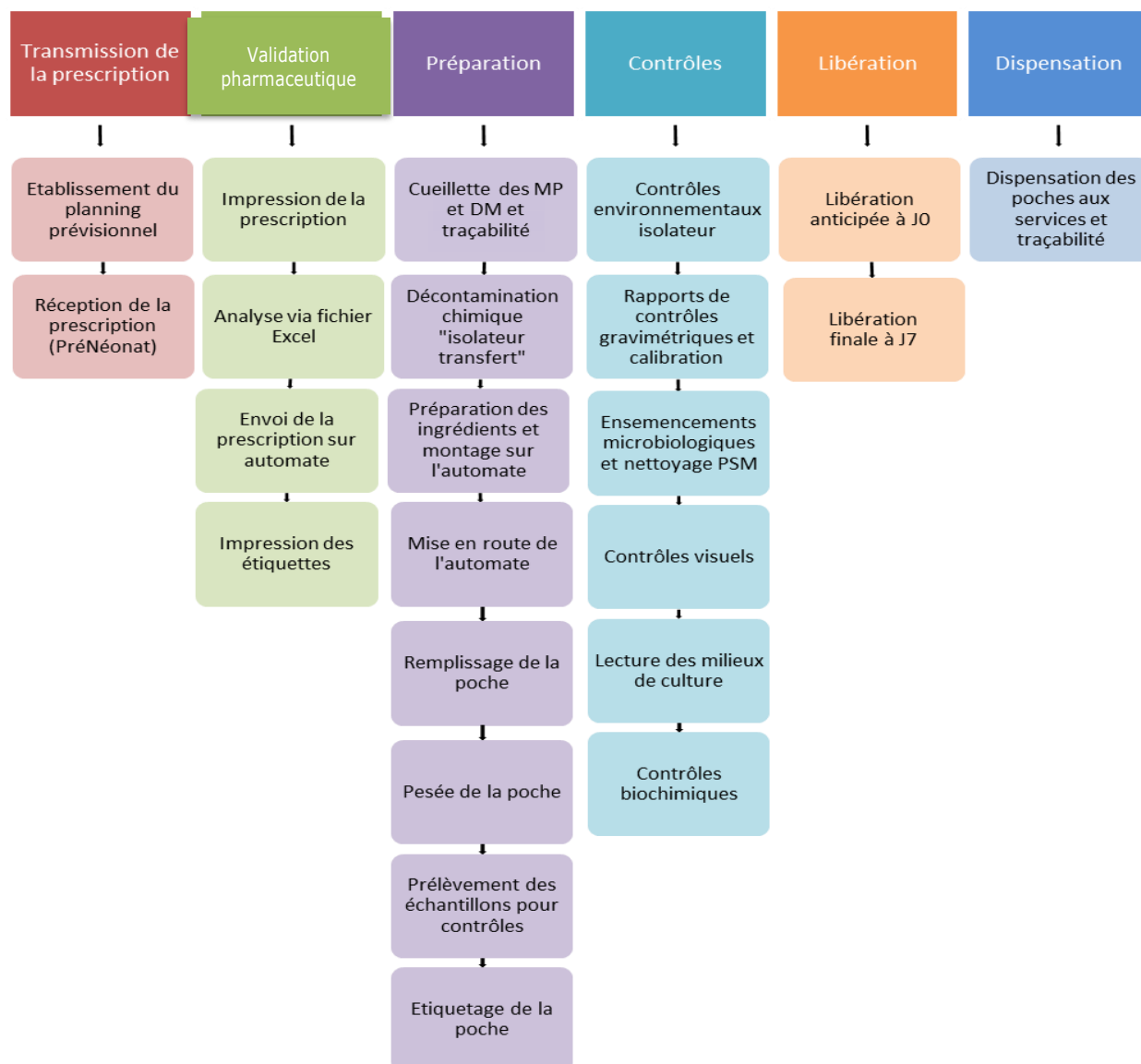
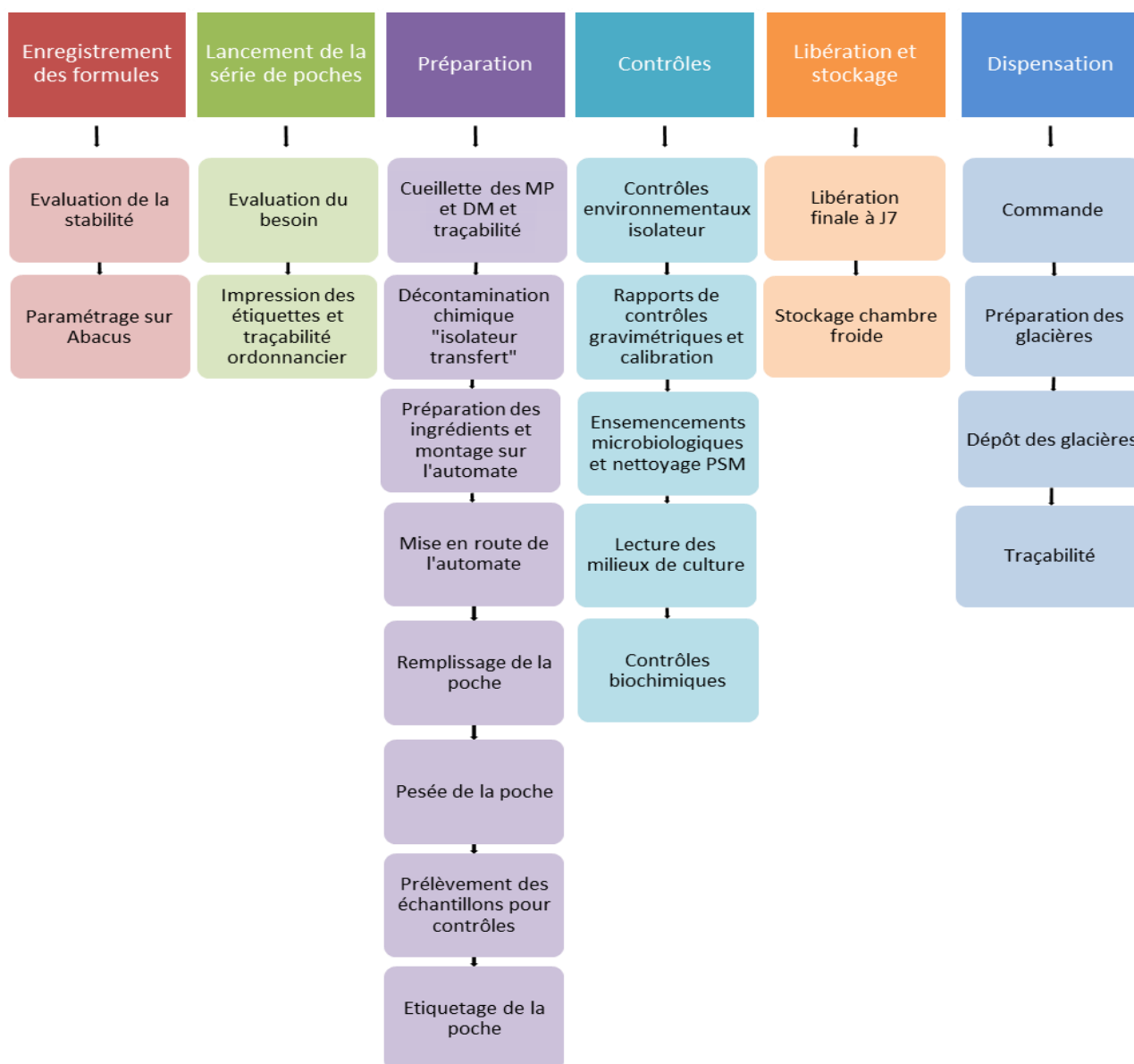


Figure 13 : Diagramme fonctionnel du processus des NPS



b) Groupe de travail et planification des réunions

Le groupe de travail a réuni :

- Les deux pharmaciens du secteur de fabrication et contrôles ;
- L'interne en pharmacie du secteur ;
- Trois préparateurs du secteur fabrication et contrôle ;
- L'ingénieur qualité de la pharmacie.

Au total, 23 heures réparties sur plusieurs réunions (d'une durée d'1 à 2 heures) entre avril et juillet 2016 ont été nécessaires pour analyser les deux processus. Le contenu de chaque réunion a été adapté à l'état d'avancement de l'analyse et à la disponibilité des différents préparateurs :

- Validation des étapes des processus de fabrication des NPN et des NPS ;
- Identification des modes de défaillances, de leurs causes, de leurs effets, des moyens de détection et des moyens de maîtrise existants ;
- Cotation et calcul de la criticité ;
- Proposition de mesures correctives ;
- Calcul de façon prédictive de l'IC résiduel.

c) Identification des modes de défaillance et évaluation de leur criticité

Identification des modes de défaillance

L'analyse de risques par application de la méthode AMDEC a permis d'identifier 60 modes de défaillance pour le processus des NPN et 59 modes de défaillance pour les NPS. Certains de ces modes de défaillance avaient fait l'objet d'une déclaration d'évènement indésirable. L'analyse de ces déclarations a permis de nous fournir des éléments concrets lors de l'étape de cotation et d'évaluer les moyens de maîtrises déjà mis en place.

Grilles de cotation

Les grilles de cotation de la fréquence (F), de la détectabilité (D) et de la gravité (G) ont été élaborées en s'inspirant de travaux menés par d'autres équipes pharmaceutiques de NP^(40,42). La gravité a été cotée selon l'impact du risque sur la performance du processus ou sur la qualité du produit fini et son impact sur le patient (poche non conforme, retard de livraison, retard de prise en charge du patient, rupture de stock, perte de produits). Les échelles de cotation sont présentées dans le Tableau XI. L'échelle de cotation de chaque paramètre comprend cinq niveaux d'un score allant de 1 à 9 ce qui permet de faire varier la criticité et d'augmenter la sensibilité. L'IC de ces modes de défaillance a ensuite été calculé par la multiplication des trois paramètres.

Tableau XI : Grille de cotation utilisée pour l'AMDEC

	Critère	Échelle	Interprétation / Exemple
Fréquence	Rare	1	Il est presque impossible que cet évènement se produise (<i>jamais vu ou une fois tous les 10 ans</i>)
	Peu probable	3	Cet évènement ne devrait pas se reproduire mais ce n'est pas impossible (<i>vu une fois tous les 2 ans</i>)
	Probable	5	Cet évènement pourra occasionnellement se reproduire (<i>vu une fois dans l'année à une fois par trimestre</i>)
	Fort probable	7	Cet évènement se reproduira sans doute mais pas fréquemment (<i>vu plus d'une fois par trimestre mais moins de toutes les semaines</i>)
	Très probable	9	Cet évènement se reproduira de nombreuses fois de façon certaine (<i>vu toutes les semaines à tous les jours</i>)
Gravité	Sans effet	1	Pas d'impact sur le process
	Mineure	3	Arrêt partiel d'une étape de la fabrication pendant un temps court (<i>pas de défaut qualité des poches, retard de livraison < 2h</i>)
	Modérée	5	Arrêt d'une étape de la fabrication et mode dégradé possible : Peut affecter le patient (<i>retard de livraison des poches > 2h, retard de la prise en charge des patients possible mais pas de défaut qualité des poches</i>)
	Majeure	7	Arrêt total d'une étape de fabrication sans mode dégradé possible durant un temps maximum de 4h et atteinte du patient (<i>retard de livraison des poches, retard de la prise en charge du patient, défaut qualité des poches acceptable avec impact clinique faible/maitrisable</i>)
	Catastrophique	9	Arrêt total d'une étape de la fabrication sans mode dégradé possible et atteinte du patient (<i>poches non fabriquées, non prise en charge du patient, défaut qualité des poches inacceptable avec impact clinique élevé</i>)
Déteçtabilité	Très élevée	1	Détection certaine
	Élevée	3	Détection fiable
	Modérée	5	Détection incertaine
	Basse	7	Détection de l'erreur difficile avant qu'elle n'atteigne le patient
	Inexistante	9	Détection impossible

Selon les IC obtenus, trois seuils de criticité ont été déterminés après la cotation (Tableau XII) : criticité inacceptable pour un IC supérieur ou égal à 105, tolérable pour un IC compris entre 45 et 105 et acceptable pour un IC inférieur à 45. La méthodologie AMDEC ne définit pas spécifiquement les seuils de criticité, c'est pourquoi nous les avons établis après la cotation. La cohérence de ces niveaux de seuil de criticité a été vérifiée afin de s'assurer qu'aucun mode estimé critique n'ait été ignoré.

Tableau XII : Seuils de criticité du risque établis pour l'étude

Indice de criticité	Interprétation	Conduite à tenir
< 45	Criticité acceptable	Priorité faible pour la mise en place d'actions correctives/préventives
$45 \leq IC < 105$	Criticité tolérable si contrôle/surveillance	Priorité moyenne pour la mise en place d'actions correctives/préventives
≥ 105	Criticité inacceptable	Priorité élevée pour la mise en place d'actions correctives/préventives

1.2.2. Résultats

Sur les 60 modes de défaillances identifiés pour le processus de fabrication des NPN, 25 ont une criticité inacceptable, 14 une criticité tolérable et 21 une criticité acceptable (Figure 14). Concernant les NPS, 11 modes de défaillance ont une criticité inacceptable, 23 une criticité tolérable et 25 une criticité acceptable (Figure 15). Ces modes de défaillances sont répartis sur l'ensemble du processus.

Figure 14 : Nombre de modes de défaillance recensés selon leur niveau de criticité par étape du processus NPN

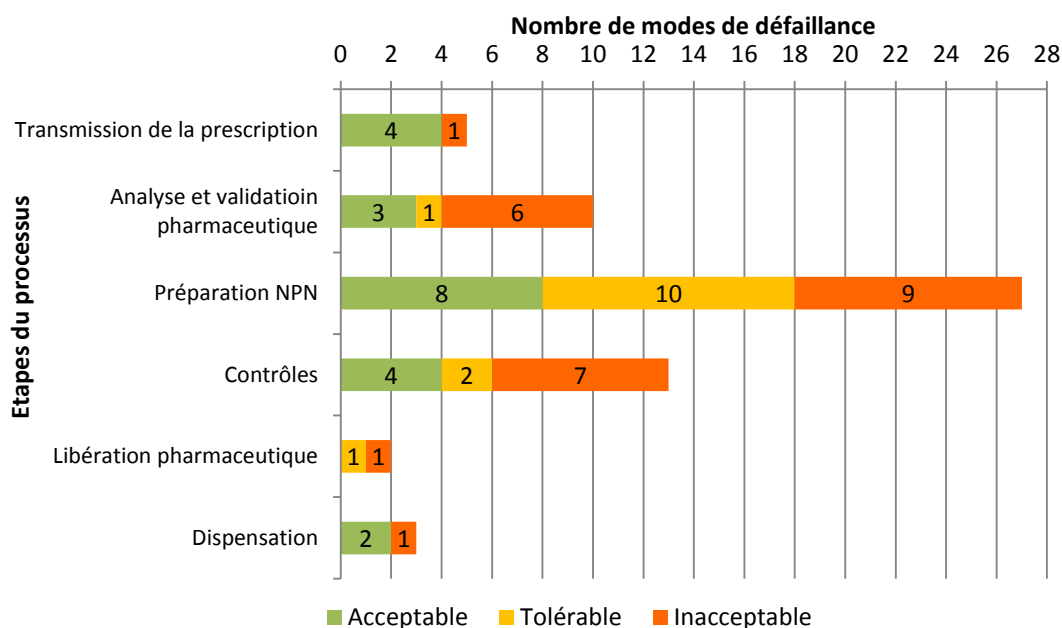
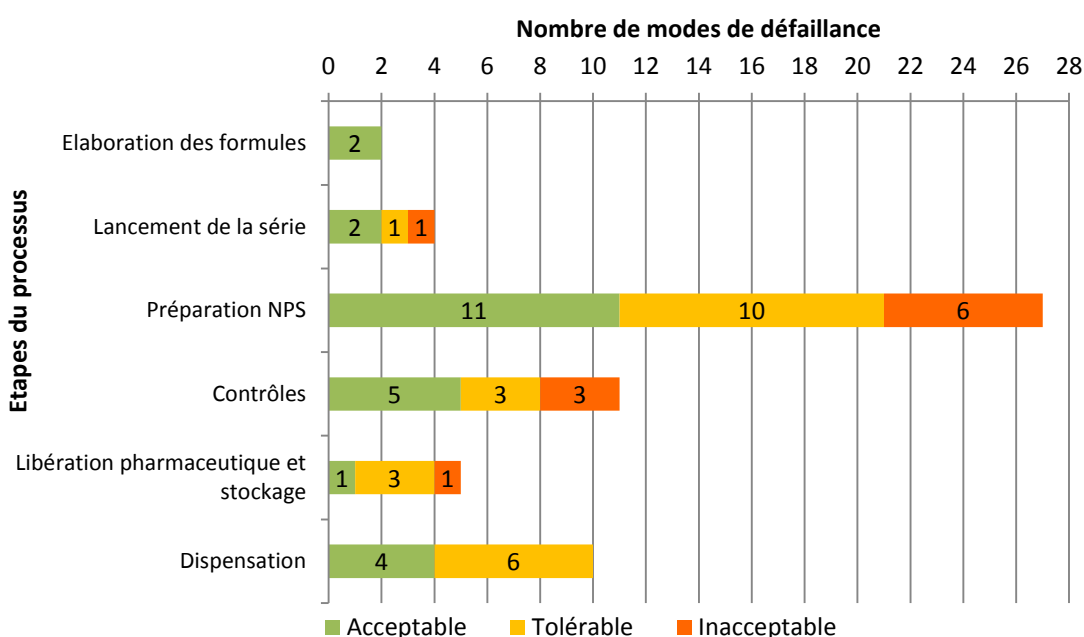
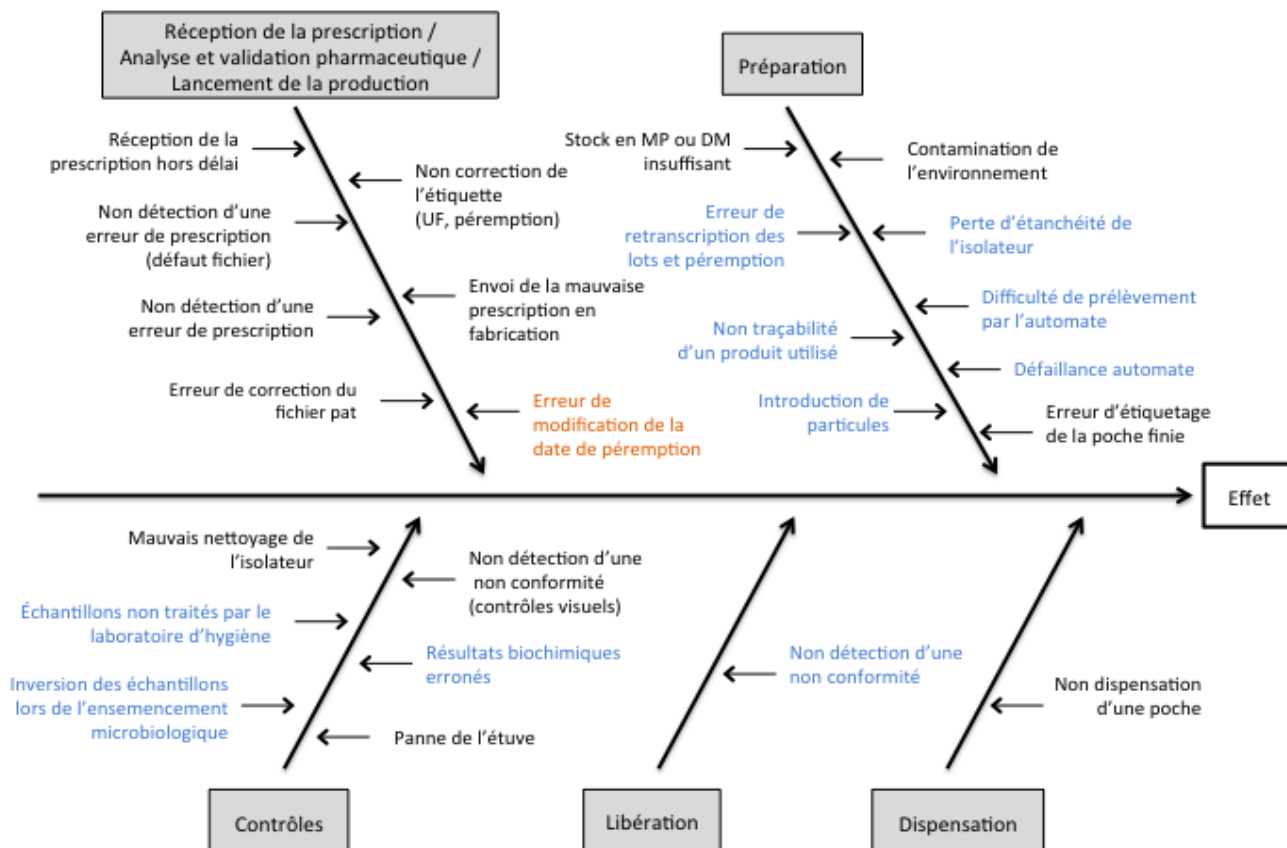


Figure 15 : Nombre de modes de défaillance recensés selon leur niveau de criticité par étape du processus NPS



Nous avons choisi de présenter les modes de défaillance de criticité inacceptable selon l'approche proposée par P. Bonnabry⁽⁴⁰⁾, inspirée de la représentation graphique du diagramme d'Ishikawa (Figure 16).

Figure 16 : Diagramme d'Ishikawa appliqué aux processus de fabrication des NPN et NPS



Noir : NPN ; Orange : NPS ; Bleu : Commun NPN et NPS

Les tableaux de réalisation de l'AMDEC des NPN et des NPS ont été complétés lors de chaque réunion du groupe de travail et contiennent l'ensemble des données et réflexions menées. Ils sont présentés ci-après (Tableau XIV et Tableau XV).

Tableau XIII : Tableau de synthèse de l'AMDEC du processus des NPN

Descriptif du processus		Analyse du processus								
Etape	Sous-étape	Modes de défaillance	Causes	Effets	Détections	Moyens de maîtrise existants	F	G	D	IC
Transmission de la prescription	Planning prévisionnel de fabrication	Mauvaise ou pas d'information (ajout d'un enfant, modification de la prescription)	Absence de l'externe Services non joignables Nombreux interlocuteurs	Retard de la production Poche non fabriquée par la PUI	Aucun	Appels réitérés dans les services Sensibilisation des prescripteurs	7	5	1	35
	Réception de la prescription (PréNéonat®)	Prescription non reçue (cas d'un enfant connu)	Dysfonctionnement du logiciel Oubli d'envoi Médecin non disponible	Retard de la production	Point avec l'externe en pharmacie Planning prévisionnel	Appel dans les services Appel assistance informatique	9	3	1	27
		Prescription non reçue (cas d'un enfant non connu)	Dysfonctionnement du logiciel	Retard de la production Poche non fabriquée par la PUI	Point avec l'externe en pharmacie Planning prévisionnel	Appel dans les services Appel assistance informatique	3	5	1	15
		Prescription reçue mais non lisible	Dysfonctionnement du logiciel Mauvaise saisie par le médecin (oubli d'un champ)	Retard de la production	Analyse pharmaceutique	Refaire la prescription, ou envoi par fax/mail	5	3	1	15
		Réception de la prescription hors délai sans information préalable	Médecin non disponible Oubli d'envoi	Retard de la production Poche non fabriquée par la PUI	Aucun après la fermeture du logiciel (≈12h)	Sensibilisation du personnel médical sur l'organisation Externe en pharmacie dans les services	5	5	5	125
Analyse et validation pharmaceutique	Impression de la prescription	Impossibilité d'imprimer la prescription	Problème de connexion au réseau CHU Imprimante en panne	Retard de la production	Visuelle	Redémarrer le logiciel Redémarrer l'imprimante Appel assistance informatique	5	1	1	5
	Analyse pharmaceutique outil d'analyse Excel	Non détection d'une erreur de prescription	Erreur de saisie sur le fichier Inattention, manque d'expérience	Poche non conforme (inadaptée aux besoins cliniques ou instabilité)	Message « non conforme » sur le fichier Excel Relecture avant envoi en fabrication	Formation de l'interne avec grille d'habilitation Développement du fichier d'analyse Contrôles avant dispensation	7	7	3	147
		Non détection d'une erreur de prescription liée à un défaut du fichier	Défaillance du fichier, (erreur dans les formules de calculs automatiques...)	Poche non conforme (inadaptée aux besoins cliniques ou instabilité)	Visuelle	Formation de l'interne avec grille d'habilitation Sauvegardes répétées du fichier d'analyse Contrôles	3	7	5	105
	Validation sur PréNéonat® (=envoi de la prescription sur l'automate)	Envoi de la mauvaise prescription	Inattention (plusieurs lignes de prescription possibles pour un même enfant)	Poche non conforme (inadaptée aux besoins cliniques ou instabilité)	Vérification du fichier pat avant validation finale Vérification des prescriptions envoyées (surlignées en vert)	Demande de confirmation par logiciel avant envoi définitif de la fabrication Procédure et formation à la validation	7	7	3	147
		Non correction du fichier pat (volume nul ou négatif)	Oubli, inattention...	Retard de la production	Blocage de l'automate	Procédure et formation, relecture avant envoi	5	1	1	5
		Erreur de correction du fichier pat (suppression de la mauvaise ligne, volume total erroné)	Inattention	Poche non conforme	Contrôles biochimiques et gravimétriques	Aucun	5	7	3	105
	Impression des étiquettes	Impossibilité d'imprimer les étiquettes	Problème de connexion au réseau CHU Imprimante en panne	Retard de la production (mode dégradé)	Visuelle	Appel assistance informatique	5	1	1	5
		Etiquette non conforme : mauvaise UF	Oubli de correction manuelle	Retard de livraison Non administration	Contrôles visuels	Formation, procédure de contrôles	7	7	3	147
		Etiquette non conforme : péremption (week-end)	Oubli de correction manuelle	Retard de prise en charge Non administration de la poche	Contrôles visuels	Formation, procédure de contrôle	7	5	3	105
		Etiquette non conforme : Composition (modification fichier pat)	Oubli de correction manuelle	Traçabilité non conforme	Aucun	Formation	7	1	7	21

Descriptif du processus		Analyse du processus								
Etape	Sous-étape	Modes de défaillance	Causes	Effets	Détections	Moyens de maîtrise existants	F	G	D	IC
Préparation NPN	Cueillette des MP et DM pour production et traçabilité	Erreur de cueillette (produit à la place d'un autre)	Inattention Mauvais rangement	Retard de la production	Traçabilité papier des MP/DM	Double contrôle lors du branchement	5	1	3	15
		MP ou DM non disponible	Produit non stocké (poche 3L) Rupture de stock fournisseur	Retard de la production	Visuelle	Gestion des stocks	3	3	1	9
		Stock MP et DM insuffisant (produits hors stock)	Pic de production Rupture de stock Commande non faite/non reçue	Retard de la production	Visuelle	Gestion des stocks	5	5	5	125
		Erreur de retranscription des lots et DLU	Inattention, oubli	Traçabilité non conforme	Aucun	Stockage et rangement des MP et DM par lot	5	3	9	135
		Pas de feuille de traçabilité des lots utilisés	Oubli	Traçabilité non conforme	Contrôles	Procédure de contrôles Formation	3	3	1	9
		Produit utilisé non tracé (reliquat de la veille, produit entré en urgence)	Oubli	Traçabilité non conforme	Aucun	Aucun	5	3	9	135
	Décontamination chimique des MP et DM dans "l'isolateur sas et transfert"	Défaillance de l'isolateur	Panne mécanique Fuite H ₂ O ₂	Retard de la production	Messages bloquant de l'isolateur	Contrat de maintenance avec le fournisseur	5	5	3	75
		Contamination de l'environnement liée à une mauvaise organisation du sas	Manque de formation, précipitation	Environnement non conforme et poche non conforme	Contrôles des surfaces et l'aérobiocontamination de l'isolateur	Formation Qualification microbiologique Support d'étiquettes	3	5	7	105
		Oubli de rechargement H ₂ O ₂	Inattention, oubli... Manque de formation	Retard de la production	Message d'alerte sur l'isolateur	Formation des préparateurs	5	3	3	45
	Préparation des ingrédients et montage sur l'automate	Erreur de produit reconditionné	Inattention, interruption de tâche	Poche non conforme (Mauvais produit incorporé)	Visuelle lors du montage, contrôles physicochimiques des poches	Double contrôle lors du reconditionnement	5	5	3	75
		Erreur d'étiquetage de la seringue ou poche des ingrédients reconditionnés	Inattention	Poche non conforme (Mauvais produit incorporé)	Visuelle lors du montage, contrôles biochimiques des poches	Double contrôle lors du reconditionnement	5	5	3	75
		Perte de l'étanchéité de l'isolateur (piqûre au niveau des gants)	Manipulation d'aiguilles et d'ampoules en verre	Environnement non conforme et poche non conforme	Visuelle : contrôle des gants et manchettes	Formation, check-list contrôle isolateur avant production	5	5	5	125
		Introduction de particules de verre dans l'isolateur	Manipulation d'ampoules en verre (phosphate monopotassique)	Poche non conforme (risque administration de particules de verre)	Non visible	Utilisation de filtres (pas systématique par les services)	5	7	9	315
		Instabilité des ingrédients reconditionnés qui restent en place pendant 72h	Interaction, instabilité	Poche non conforme	Contrôles visuels des ingrédients avant la préparation et contrôles de la poche	Préparation extemporanée tous les jours de la poche de gluconate de calcium Validation préalable du montage sur 72h	3	5	3	45
		Erreur de branchement d'un ingrédient ou de tubulure	Inattention Formation	Poche non conforme (Mauvais produit incorporé)	Double contrôle visuel lors de la purge de chaque soluté Contrôles de la poche	Affichage de la configuration sur l'isolateur Double contrôle lors du branchement	5	5	3	75
		Contamination microbiologique de la valve	Mauvaise décontamination des MP/DM, le montage reste en place 72h (max de 20h entre 2 utilisations)	Poche non conforme (contaminée)	Contrôles microbiologiques des purges et des poches	Purge du système avant la production Décontamination et stérilisation des MP/DM Qualification microbiologique du montage	1	9	7	63

Descriptif du processus		Analyse du processus								
Etape	Sous-étape	Modes de défaillance	Causes	Effets	Détections	Moyens de maîtrise existants	F	G	D	IC
	<i>Mise en route de l'automate (calibration automate et balance)</i>	Défaillance de l'automate	Panne mécanique	Retard de la production (mode dégradé production manuelle)	Visuelle Message de l'automate	Contrat de maintenance préventive et curative avec le fournisseur	5	5	5	125
		Défaut de calibration de l'automate	Défaillance de la balance Problème de tubulure Mauvais branchement Problème de la pompe	Retard de la production	Message bloquant de l'automate	Contrat de maintenance préventive et curative avec le fournisseur	5	3	3	45
		Mauvaise calibration de la balance	Défaillance de la balance, Mauvais positionnement de la balance	Retard de la production	Message bloquant de l'automate	Contrat de maintenance préventive et curative avec le fournisseur Check-list de mise en route lors de prêt et retour maintenance	5	3	1	15
	<i>Chargement du fichier de pat de la poche et pompage des ingrédients</i>	Pas de chargement du fichier de fabrication	Problème de réseau, problème informatique	Retard de la production (mode dégradé) Poche non conforme	Visuelle	Appel assistance informatique	3	5	1	15
		Difficulté de prélèvement par l'automate	Volume MP insuffisant Défaut qualité des tubulures Mauvais positionnement d'une seringue (piston coincé) Erreur de volume restant renseigné	Retard de la production Poche non conforme	Visuelle Message de l'automate (bulle) Contrôles	Paramétrage des MP sur l'automate (volume inférieur enregistré pour garder un volume résiduel sans pompage d'air) Traçabilité des volumes restant de la veille	7	5	3	105
	<i>Remplacement des ingrédients en cours de production si vides</i>	Erreur/inversion d'un ingrédient	Inattention Conditionnements similaires	Poche non conforme (Mauvais produit incorporé)	Contrôles gravimétriques et biochimiques	Affichage de la configuration sur l'isolateur	3	7	3	63
		Déconnexion d'une tubulure entraînant une fuite du circuit	Encombrement du montage avec beaucoup de tubulures Mouvements limités	Retard de la production Poche non conforme	Visuelle lors de la préparation Contrôles de la poche	Formation	5	3	1	15
	<i>Pesée de la poche finie par l'automate</i>	Poids mesuré non conforme	Mauvaise installation de la balance tubulure qui touche la balance	Retard de la libération (Repesée manuelle)	Vérification des rapports gravimétriques de l'automate	Vérification de l'installation	7	1	1	7
	<i>Prélèvement des échantillons pour contrôles</i>	Mauvaise homogénéisation de la poche	Oubli, formation, concentration en Glc élevée	Retard de la libération (contrôles physicochimiques non conformes et prélèvement d'un échantillon)	Contrôles biochimiques	Formation	5	3	3	45
		Erreur d'étiquetage des tubes	Inattention, oubli, inversion	Retard de la libération (contrôles biochimiques non conformes et re-prélèvement)	Contrôles biochimiques	Etiquetage au fur et à mesure	3	3	3	27
	<i>Etiquetage de la poche + mise sous sachet + 2^{ème} étiquette libre</i>	Erreur d'étiquetage de la poche finie	Inattention Entrée simultanée des étiquettes Préparation des poches avant entrée d'étiquettes	Retard de la libération (ré-étiqueter de façon stérile)	Contrôle visuel avant libération	Contrôle avant libération pharmaceutique et service avant administration, Formation de l'interne en pharmacie pour les contrôles visuels de l'étiquetage des poches	3	7	5	105

Descriptif du processus		Analyse du processus								
Etape	Sous-étape	Modes de défaillance	Causes	Effets	Détections	Moyens de maîtrise existants	F	G	D	IC
Contrôles	Contrôles de surface et environnement puis nettoyage isolateur	Contamination externe du prélèvement	Défaut qualité du consommable (écouvillon, gélose), contamination lors de l'acheminement à l'hygiène ou de l'ensemencement	Environnement de production des poches non conforme (faux positif)	Visuelle avant utilisation des consommables, visuel à réception de l'échantillon	Fermeture des tubes et des géloses (micropore) Déclaration de réactovigilance	7	1	5	35
		Défaut de nettoyage de l'isolateur	Non-respect de la procédure, Produit de nettoyage non adapté	Environnement non conforme et poche non conforme	Contrôles environnementaux	Formation Mode opératoire de nettoyage de l'isolateur	5	7	5	175
		Echantillon non traité par le laboratoire d'hygiène	Prélèvement non conforme, perdu, retardé (panne TPO)	Pas de contrôle pour le jour de production	Visuelle	Aucun	7	3	5	105
	Rapports de contrôles gravimétriques par l'automate	Impossibilité d'obtenir les poids théoriques et mesurés par l'automate	Arrêt de l'automate prématuré	Retard de la libération	Visuelle	Ph. qui arrête l'automate après avoir eu les rapports (et non les préparateurs en fin de production)	5	1	1	5
	Ensemencements microbiologiques sous PSM des échantillons des poches puis mise à l'étuve	Inversion ensemencement tubes/échantillons	Inattention	Contrôles non conformes, Retard de la libération	Visuelle mais tube déjà ensemencé	Mode opératoire de réalisation des ensemencements	3	7	5	105
		Contamination externe des milieux	Erreur de manipulation, défaut de désinfection préalable, environnement surface PSM contaminé	Contrôles non conformes (faux positif)	Identification du germe à partir du 1 ^{er} contrôle (hygiène) et 2 ^{ème} ensemencement (pharmacie)	Procédure du nettoyage du PSM	5	3	1	15
	Nettoyage du PSM	Défaut de nettoyage du PSM	Non-respect de la procédure Produit de nettoyage non adapté	PSM non stérile (risque contrôles microbiologiques non conforme avec faux positif)	Contrôles environnementaux hebdomadaires	Formation Procédure du nettoyage du PSM	5	3	5	75
	Contrôles visuels	Non détection d'une non-conformité (étiquetage, couleur, particule)	Mauvaise visibilité de la poche Inattention Non détectable à l'œil nu	Poche non conforme	Aucun	Vérification des poches lors de la production et de la mise en sachet Vérification avant administration par les IDE	5	5	7	175
		Erreur de répartition des poches	Inattention	Retard de livraison, voire non administration	Contrôle visuel avant libération	Formation	5	7	3	105
	Lecture des milieux ensemencés à J1, J3, J7	Non détection du trouble (à 24H++)	Formation, manque d'expérience	Poche non conforme (non détectée)	Visuelle avec lectures successives avant J7, aucun si au-delà de J7	Formation préalable	3	3	3	27
		Panne de l'étuve	Problème technique	Contrôles microbiologiques non interprétables	Afficheur de température sur l'étuve	Aucun	3	7	5	105
	Réalisation des contrôles biochimiques	Impossibilité d'obtenir des résultats (total ou partiel)	Problème technique Integra Manque de formation /expérience	Retard de la libération, dispensation de poche sans contrôle complet avec aval du prescripteur	Visuelle	Maintenance de l'automate Integra et formation, documentation (manuel utilisateur)	9	7	1	63
		Résultats biochimiques erronés	Problème technique Integra Concentration < seuil de sensibilité de l'automate, Interférences (présence de phosphate monopotassique)	Retard de libération, (contrôles non conformes)	Analyse des résultats pour libération	Aucun	9	7	5	315

Descriptif du processus		Analyse du processus								
Etape	Sous-étape	Modes de défaillance	Causes	Effets	Détections	Moyens de maîtrise existants	F	G	D	IC
Libération	Libération anticipée	Non détection d'une non-conformité	Erreur de saisie Défaillance du fichier	Libération d'une poche non conforme	Aucun <i>A posteriori</i> (libération finale)	Auto-contrôle par comparaison avec la prescription (bornes de concentration) Formation de l'interne	3	7	5	105
	Validation du dossier de lot à J7	Données erronées ou incomplètes du dossier de lot	Défaillance du fichier Excel	Traçabilité (dossier de lot) non conforme	Comparaison avec prescription	Aucun	5	3	5	75
Dispensation	Dispensation des poches	Dispensation de poches non libérées	Méconnaissance de la procédure Oubli de vérifier l'Excel	Dispensation d'une poche non conforme	Visuelle (absence de poche en CF quarantaine)	CF quarantaine/libéré séparée Statut de la poche sur le fichier Excel Formation des préparateurs	3	3	3	27
		Non dispensation d'une poche	Absence du coursier, défaut de rangement, inattention	Retard voire non administration	Appel du service, visuelle	Traçabilité la dispensation sur le fichier Excel Mise dans un sachet de toutes les poches d'une même UF	5	7	5	175
		Non traçabilité de la dispensation	Inattention, oubli...	Traçabilité non conforme	Visuelle (le lendemain)	Formation	9	3	1	27

Tableau XIV : Tableau de synthèse de l'AMDEC du processus des NPS

Descriptif du processus		Analyse du processus								
Etape	Sous-étape	Modes de défaillance	Causes	Effets	Détections	Moyens de maîtrise existants	F	G	D	IC
Elaboration des formules	Evaluation de la stabilité	Mauvaise évaluation de la stabilité	Non-respect des recommandations, Impossibilité technique ou financière de réaliser l'étude de stabilité Bibliographie disponible insuffisante ou inadaptée	Poche non conforme	Double contrôle pharmacien	Veille bibliographique; Si réalisation de l'étude en interne : mise au point et validation de la méthodologie; Si sous-traitance de l'étude de stabilité : élaboration d'un cahier des charges conforme	1	9	3	27
	Paramétrage des formules sur Abacus®	Erreur de saisie de la formule	Inattention Logiciel en anglais peu ergonomique	Poche non conforme	Contrôles physico-chimiques complets de la première production test	Double contrôle pharmacien lors du paramétrage	3	9	1	27
Lancement de la série	Programmation du type de formules à fabriquer	Mauvaise évaluation du besoin	Erreur informatique du stock sur le fichier Excel® Manque d'expérience	Rupture de stock ou surstockage (problème de péremption)	Visuelle	Inventaire régulier du stock réel dans la CF, Formation des PPH	5	5	3	75
	Impression des étiquettes et traçabilité sur l'ordonnancier papier et informatique des N° de lot	Erreur de sélection de formule sur Abacus®	Inattention, confusion des noms de formules proches	Retard de la production	Visuelle lors de la préparation	Changement des noms de formules	5	3	1	15
		Erreur de modification de la DLU (cas si MP avec péremption courte)	Inattention, interruption de tâche	Etiquetage de la poche non conforme	Contrôle visuel de la date de péremption sur l'étiquette	Double contrôle	3	7	5	105
		Impossibilité d'utiliser le logiciel Abacus®	Défaillance du logiciel Panne informatique (1 seul ordinateur avec Abacus®)	Retard ou pas de production	Visuelle	Contrat de maintenance	5	5	1	25

Descriptif du processus		Analyse du processus								
Etape	Sous-étape	Modes de défaillance	Causes	Effets	Détections	Moyens de maîtrise existants	F	G	D	IC
Préparation NPS	Cueillette des MP/DM et traçabilité	Erreur de cueillette (produit à la place d'un autre)	Inattention Mauvais rangement	Retard de la production	Visuel lors du montage des ingrédients sur l'automate, traçabilité papier	Double contrôle lors montage sur l'automate	5	1	3	15
		MP ou DM non disponible	Rupture de stock fournisseur	Retard ou pas de production	Visuelle lors de la cueillette	Anticipation des préparations de NPS Gestion des stocks	3	3	1	9
		Stock MP et DM insuffisant (produits hors stock)	Surproduction Rupture de stock Commande non faite/non reçue	Retard ou pas de production	Visuelle lors de la cueillette	Gestion des stocks	5	5	3	75
		Mauvaise retranscription des lots et DLU	Inattention, oubli	Traçabilité non conforme	Aucun	Rangement des produits par lot	5	3	9	135
		Pas de feuille de traçabilité des lots utilisés	Oubli	Traçabilité non conforme	Lors de la validation des contrôles par le pharmacien	Feuille utilisée à plusieurs étapes	3	3	1	9
		Produit utilisé non tracé (reliquat de la veille, produit entré en urgence)	Oubli	Traçabilité non conforme	Aucun	Aucun	5	3	9	135
	Stérilisation des MP et DM dans "l'isolateur sas"	Défaillance de l'isolateur	Panne mécanique Fuite H ₂ O ₂	Retard de la production	Messages bloquant de l'isolateur	Contrat de maintenance avec le fournisseur	5	5	3	75
		Contamination de l'environnement liée à une mauvaise organisation du sas	Manque de formation, précipitation	Poche non conforme (contamination microbiologique)	Contrôles des surfaces et aérobiocontamination de l'isolateur Contrôles bactériologiques des poches	Formation Qualification microbiologique Support d'étiquettes	3	5	3	45
		Oubli de rechargement H ₂ O ₂	Inattention, oubli... Manque de formation	Retard de la production	Message d'alerte sur l'isolateur	Formation des préparateurs	5	3	3	45
	Préparation des ingrédients et montage sur l'automate	Erreur de produit reconditionné	Inattention, interruption de tâche	Poche non conforme (mauvais produit incorporé)	Visuelle lors du montage, Contrôles physicochimiques des poches	Double contrôle lors du reconditionnement	5	5	3	75
		Erreur d'étiquetage de la seringue ou poche des ingrédients reconditionnés	Inattention	Poche non conforme (mauvais produit incorporé)	Visuelle lors du montage, Contrôles physicochimiques des poches	Double contrôle lors du reconditionnement	5	5	3	75
		Perte de l'étanchéité de l'isolateur (piqûre au niveau des gants)	Manipulation d'aiguilles et d'ampoules en verre	Contamination microbiologique et risque de poches non conforme, Retard de la production (changement de gant, stérilisation)	Visuelle lors de la préparation, contrôles environnementaux	Formation, check-list contrôle isolateur avant production	5	5	5	125
		Introduction de particules de verre dans l'isolateur	Manipulation d'ampoules en verre (phosphate monopotassique)	Poche non conforme (risque administration de particules de verre)	Visuelle mais impossible à voir	Utilisation de filtres (pas systématique par les services)	5	7	9	315
		Instabilité des ingrédients reconditionnés qui restent en place pendant 72h	Interaction, instabilité	Poche non conforme	Contrôles visuels des ingrédients avant lancement de la préparation, contrôles visuels des poches	Préparation extemporanée tous les jours de la poche de gluconate de calcium Validation préalable du montage sur 72h	3	5	3	45
		Erreur de branchement d'un ingrédient ou de tubulure	Inattention Formation	Poche non conforme (mauvais produit incorporé)	Double contrôle visuel lors de la purge de chaque soluté (automate ne détecte pas), contrôles de la poche (physicochimique et gravimétrique)	Affichage de la configuration sur l'isolateur Double contrôle lors du branchement	5	5	3	75

Descriptif du processus		Analyse du processus								
Etape	Sous-étape	Modes de défaillance	Causes	Effets	Détections	Moyens de maîtrise existants	F	G	D	IC
		Contamination microbiologique de la valve	Mauvaise décontamination des MP/DM, le montage reste en place 72h (max de 20h entre 2 utilisations)	Poche non conforme (contaminée)	Contrôles microbiologiques des purges et des poches	Purge du système avant la production Décontamination et stérilisation des MP/DM Qualification microbiologique du montage	1	9	3	27
	Mise en route de l'automate	Défaillance de l'automate	Panne mécanique	Retard de la production	Visuelle Message de l'automate	Contrat de maintenance préventive et curative avec le fournisseur	5	5	5	125
		Mauvaise calibration de l'automate	Défaillance de la balance Problème de tubulure Mauvais branchement Problème de la pompe	Retard de la production	Message bloquant de l'automate	Contrat de maintenance préventive et curative avec le fournisseur	5	3	1	15
		Mauvaise calibration de la balance	Défaillance de la balance, mauvais positionnement de la balance, usure du poids	Retard de la production	Message bloquant de l'automate	Contrat de maintenance préventive et curative avec le fournisseur Check-list de mise en route lors de prêt et retour maintenance	5	3	1	15
	Remplissage de la poche	Pas de chargement du fichier de fabrication	Problème de réseau, problème informatique	Retard de la production, voire non production	Visuelle	Appel assistance informatique	3	5	1	15
		Difficulté de prélèvement par l'automate	Volume MP insuffisant Défaut qualité des tubulures Mauvais positionnement d'une seringue (piston coincé) Erreur de volume restant renseigné	Retard de la production, risque de poches non conformes	Visuelle Message de l'automate (bulle) Contrôles	Paramétrage des MP sur l'automate (volume inférieur enregistré pour garder un volume résiduel sans pompage d'air) Traçabilité des volumes restant de la veille	7	5	3	105
		Erreur/inversion d'un ingrédient	Inattention Conditionnements similaires	Poche non conforme	Contrôles gravimétriques et biochimiques	Affichage de la configuration sur l'isolateur	3	5	3	45
		Déconnexion d'une tubulure entraînant une fuite du circuit	Encombrement du montage avec beaucoup de tubulures Mouvements limités	Retard de la production Poche non conforme	Visuelle lors de la préparation Contrôles de la poche	Formation	5	3	1	15
	Pesée de la poche finie par l'automate	Poids mesuré non conforme	Mauvaise installation balance tubulure qui touche la balance	Retard de la libération	Vérification des rapports gravimétriques de l'automate	Vérification de l'installation	7	1	1	7
	Prélèvement des échantillons pour contrôles	Mauvaise homogénéisation de la poche	Inattention, formation, poche avec beaucoup de glucose	Contrôles biochimiques non conformes → poche rejetée	Contrôles biochimiques	Formation	5	5	3	75
		Erreur d'étiquetage des tubes	Inattention, oubli, inversion	Contrôles biochimiques non conformes → poche rejetée	Contrôles biochimiques	Etiquetage au fur et à mesure	3	3	3	27
	Etiquetage de la poche	Erreur d'étiquetage de la poche finie	Inattention	Poche non conforme (ré-étiqueter de façon stérile)	Visuelle lors du scan de l'étiquette suivante	Scan du code barre figurant sur l'étiquette de la poche pour lancer la fabrication	1	3	1	3

Descriptif du processus		Analyse du processus								
Etape	Sous-étape	Modes de défaillance	Causes	Effets	Détections	Moyens de maîtrise existants	F	G	D	IC
Contrôles	Contrôles environnementaux isolateur	Contamination externe du prélèvement	Défaut qualité du consommable (écouvillon, gélose) Contamination lors de l'acheminement au labo l'hygiène ou réensemencement	Environnement de production des poches non conforme (faux positif)	Visuelle avant utilisation des consommables Visuelle à réception de l'échantillon (gélose ouverte...)	Fermeture des tubes et des géloses (micropore) Déclaration de réactovigilance	7	1	5	35
		Mauvais nettoyage de l'isolateur	Non-respect de la procédure, produit de nettoyage non adapté	Environnement de production non conforme Poches non conformes	Contrôles environnementaux (hebdo le lundi)	Formation Mode opératoire de nettoyage de l'isolateur	3	7	3	63
		Echantillon non traité par le laboratoire d'hygiène	Prélèvement non conforme, perdu, retardé (problème TPO)	Pas de contrôle pour le jour de production	Visuelle	Aucun	7	3	5	105
	Rapports de contrôles gravimétriques	Impossibilité d'obtenir les poids théoriques et mesurés par l'automate	Automate arrêté trop tôt	Retard de la libération (poids obtenus le lendemain de production donc pas de conséquence)	Visuelle	Ph. qui arrête l'automate après avoir eu les rapports (et non les préparateurs en fin de production)	5	1	1	5
	Ensemencements microbiologiques sous PSM des échantillons des poches test puis mise à l'étuve	Inversion ensemencement tubes/échantillons	Inattention	Contrôles non conformes	Aucun	Mode opératoire de réalisation des ensemencements	3	7	5	105
		Contamination externe des milieux	Erreur de manipulation, défaut de désinfection préalable, environnement surface PSM contaminé	Contrôles non conformes (faux positif)	Indentification du germe sur le 1er contrôle (hygiène) et réensemencement d'un nouvel échantillon	Procédure du nettoyage du PSM	5	3	1	15
		Mauvais nettoyage du PSM	Non-respect de la procédure, produit de nettoyage non adapté	Environnement d'ensemencement non conforme	Contrôles environnementaux (hebdo le lundi)	Formation Procédure du nettoyage du PSM	5	3	5	75
	Lecture des milieux ensemencés à J1, J3, J7	Non détection du trouble (à 24H++)	Formation, manque d'expérience	Poche non conforme (non détectée)	Visuelle : 3 lectures successives jusque J7 mais aucun si au-delà de J7	Formation préalable	3	1	3	9
		Panne de l'étuve	Problème technique	Contrôle non interprétable	Afficheur de T°C	Aucun	3	3	5	45
	Contrôles biochimiques	Impossibilité d'obtenir des résultats (total ou partiel)	Problème technique Integra Manque de formation /expérience	Retard, dispensation poche sans contrôle avec ok du prescripteur	Visuelle	Maintenance de l'automate Integra et formation, documentation (manuel utilisateur)	9	3	1	27
		Résultats biochimiques erronés	Problème technique Integra Concentration < seuil de sensibilité de l'automate, Interférences (présence de phosphate monopotassique)	modification de l'organisation pour libérer les poches	Analyse des résultats	Aucun	9	7	5	315
Libération pharmaceutique et stockage	Saisie des résultats de contrôles sur le fichier Excel et libération à J7	Non détection d'une non-conformité	Erreur d'analyse	Libération d'une poche non conforme	Aucun	Formation de l'interne en pharmacie	3	7	5	105
		Détection d'une fausse non-conformité	Erreur d'analyse, erreur de saisie	Poches non conforme → poche rejetée	Aucun	Formation de l'interne en pharmacie	3	3	5	45
	Stockage des poches en CF	Mise en stock d'une poche non conforme	Oubli d'isoler la poche à chaque étape des contrôles et non vérification lors de la mise en stock	Administration d'une poche non conforme	Préparation de la commande pour les services	Vérification lors de la libération et du transfert de CF que les poches non conformes sont détruites Vérification lors de la préparation de la commande	3	9	3	81
		Erreur de rangement (mélanges de formules)	Inattention	Dispensation d'une poche d'une autre formule	Préparation de la commande pour les services	Identification des bacs avec le type de formules et jour de fabrication	3	3	3	27
		Défaut des conditions stockage	Panne CF, porte ouverte...	Non-respect de la chaîne du froid → poches rejetées	Alarmes, suivi en continu des T°C (Labguard)	Maintenance des CF	5	5	3	75

Descriptif du processus		Analyse du processus								
Etape	Sous-étape	Modes de défaillance	Causes	Effets	Détections	Moyens de maîtrise existants	F	G	D	IC
Dispensation	Commande	Erreur de commande	Mauvaise gestion des stocks dans les services Fluctuation des consommations	Rupture de stock ou sur-stockage (péremption)	Vérification de la commande par le pharmacien	Révision régulière des dotations avec les services Inventaire par un préparateur dans les services (pas systématique)	7	3	3	63
		Non réception de la commande	Oubli d'envoi	Retard de préparation de commande	Vigilance de la pharmacie	Planning défini avec jours fixes de commande	7	3	1	21
	Préparation des glacières	Manque de matériels (glacières, plaques eutectiques, enregistreur de T°C...)	Perte	Retard de préparation de commande (voire de livraison)	Visuelle	Dotation et identification du matériel	5	3	1	15
		Mauvaise préparation de la glacière	Oubli ou mauvaise programmation de l'enregistreur de T°C	Traçabilité T°C non conforme	Visuelle	Formation Glacière validée	3	3	3	27
		Mauvaise préparation de la glacière	Plaques eutectiques non adaptées (déchoquage, nombre insuffisant)	Non-respect de la chaîne du froid → poches rejetées	Lecture de l'enregistreur de T°C	Formation préparateur Procédure	5	5	3	75
		Erreur de préparation de commande quantitative	Inattention	Rupture de stock ou sur-stockage (péremption)	Visuelle dans le service à réception commande	Relevé du nombre et numéro ordonnancier → traçabilité informatique	3	3	3	27
		Erreur de préparation de commande qualitative	Inattention	Rupture de stock ou sur-stockage, Administration mauvaise poche	Visuelle dans le service à réception commande	Relevé du nombre et numéro ordonnancier → traçabilité informatique	3	5	3	45
	Dépôt des glacières au niveau du quai des départs (prise en charge par la logistique)	Oubli de déposer les glacières	Inattention Modification planning (jours fériés)	Retard de livraison	Appel du service qui n'a pas reçu sa commande	Planning défini jours fixes de commande	3	5	3	45
		Non prise en charge des glacières par la logistique	Défaut de formation du personnel logistique	Retard de livraison	Appel du service qui n'a pas reçu sa commande	Emplacement spécifique dans le local de départ Feuille de traçabilité lors de l'enlèvement	5	5	3	75
	Traçabilité de la dispensation	Erreur de traçabilité	Fichier en lecture seule, non enregistrement, oubli	Défaut de traçabilité des poches dispensées Mauvaise gestion des stocks informatiques	Visuelle à la prochaine commande	Formation	5	5	3	75

1.2.3. Propositions des actions correctives et préventives

Seuls les modes de défaillance dont la criticité était considérée comme inacceptable ont été traités. Pour présenter les actions préventives et correctives proposées par le groupe de travail, nous avons choisi de les classer selon la règle des 5M (Méthodes, Milieu, Matières, Matériel, Main d'œuvre). Celles-ci sont présentées dans le Tableau XVI.

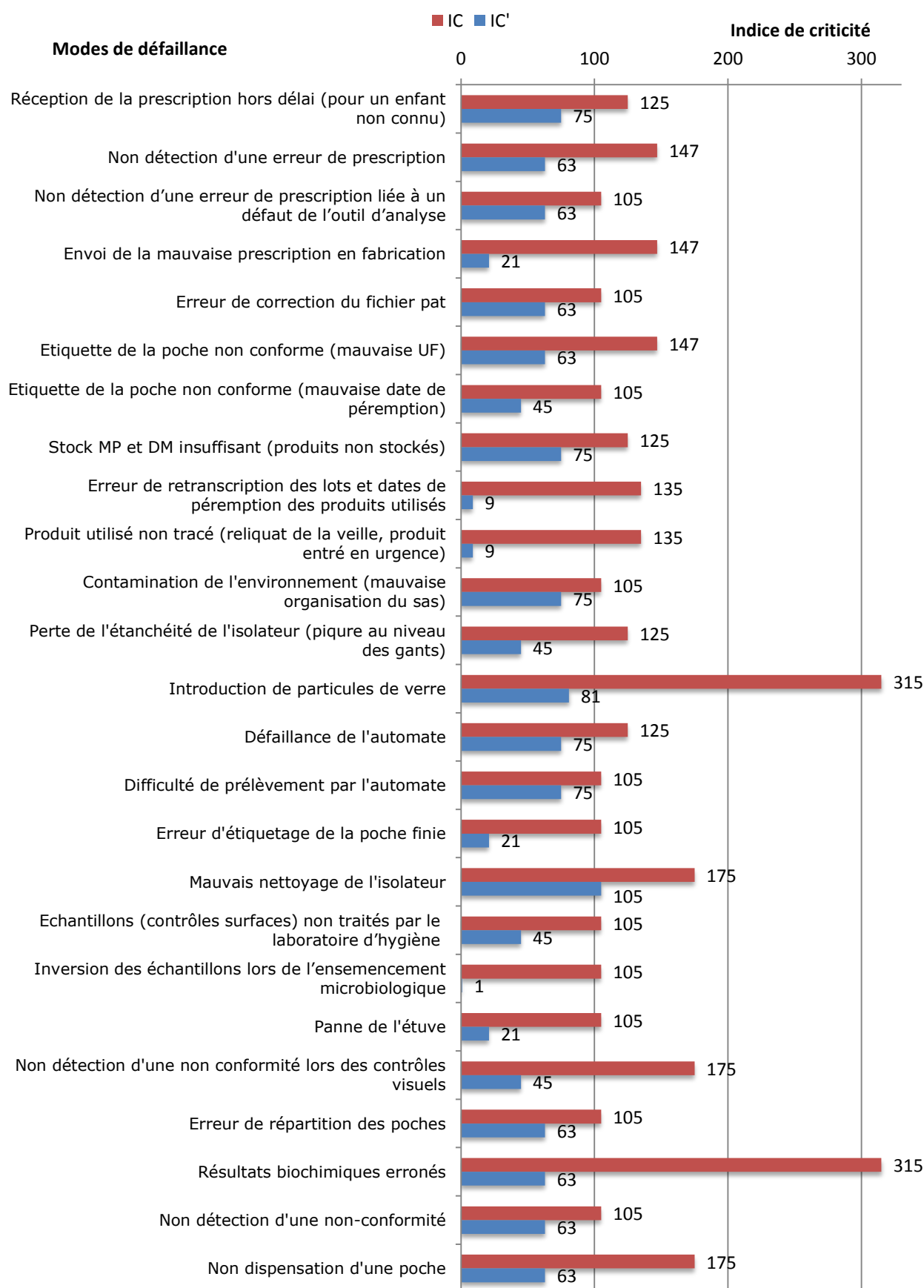
Tableau XV : Actions correctives et préventives proposées par le groupe de travail pour sécuriser le processus de fabrication des NPN et des NPS classées selon la méthode des 5M

Actions correctives et/ou préventives proposées par le groupe		NPN	NPS
Méthodes	Rédaction de la procédure dégradée de la préparation manuelle des poches	X	
	Révision de la procédure de traçabilité des MP et DM	X	X
	Rédaction de la procédure relative à la gestion des stocks	X	X
	Révision de la procédure de nettoyage de l'isolateur	X	X
	Affichage de la photographie du plan de chargement validé du "sas transfert"	X	X
	Mise en place de la méthode de contrôles microbiologiques par filtration (Steritest®)	X	X
	Inscription systématique des noms des enfants sur les sachets	X	
	Traçabilité de l'envoi des échantillons de contrôles environnementaux au laboratoire d'hygiène (n° cartouche + heure d'envoi)	X	X
	Traçabilité de la dispensation des poches à faire signer par le coursier	X	
	Mise en place de contrôles visuels (étiquetage) par le pharmacien		X
Milieu	Suivi des températures des étuves par installation d'une sonde avec alarme reliée à Labguard®	X	X
	Identification d'un bac spécifique pour les NPN libérées dans la CF des produits libérés	X	
	Réalisation d'un audit des pratiques sur les contrôles environnementaux (en commun avec l'UPCO)	X	X
Matières	Recherche auprès des fournisseurs de conditionnements adaptés au branchement sur l'automate	X	X
	Informatisation de la gestion des stocks des MP et DM (possible avec logiciel BP'PREP) et scan des "codes-barres"/data matrix lors du branchement sur l'automate	X	X

Actions correctives et/ou préventives proposées par le groupe		NPN	NPS
Matériel	Protection du fichier d'analyse Excel "Ordonnancier NP" et "ORDONNANCIER" : enregistrement d'une trame vierge et impression des formules de calculs, blocage de certaines cellules contenant des formules de calcul, mot de passe	X	X
	Evolution de PréNéonate® : suppression des modifications manuelles, suppression des prescriptions annulées → évolution vers Millenium	X	
	Acquisition d'un nouveau logiciel (BP'PREP) → enchaînement de toutes les étapes sur le même logiciel	X	X
	Scan de l'étiquette de la poche lors du lancement de la préparation	X	
	Acquisition de nouveaux équipements pour contrôles visuels et biochimiques (table de mirage, ICP optique, osmomètre)	X	X
	Disposition de l'étiquette libre dans le sachet pour faciliter le contrôle visuel	X	X
	Utilisation d'aiguilles filtres pour la préparation	X	X
Main d'œuvre	Formation et sensibilisation des prescripteurs sur les horaires (Contractualisation)	X	
	Révision de la grille d'habilitation préparateur et son suivi :		
	- Ajout de la manipulation particulière pour le changement en cours de production des manchettes de l'isolateur	X	X
	- Contrôle du montage de l'automate + messages d'alarme		
	Personnel infirmier :		
	- Utilisation systématique d'un filtre sur ligne de perfusion (suite résultats audit)	X	X
	- Vérification dans les autres services voisins si présence de la poche recherchée		
	Formation et sensibilisation sur les contrôles avant administration (en lien avec les résultats de l'audit d'administration)	X	X

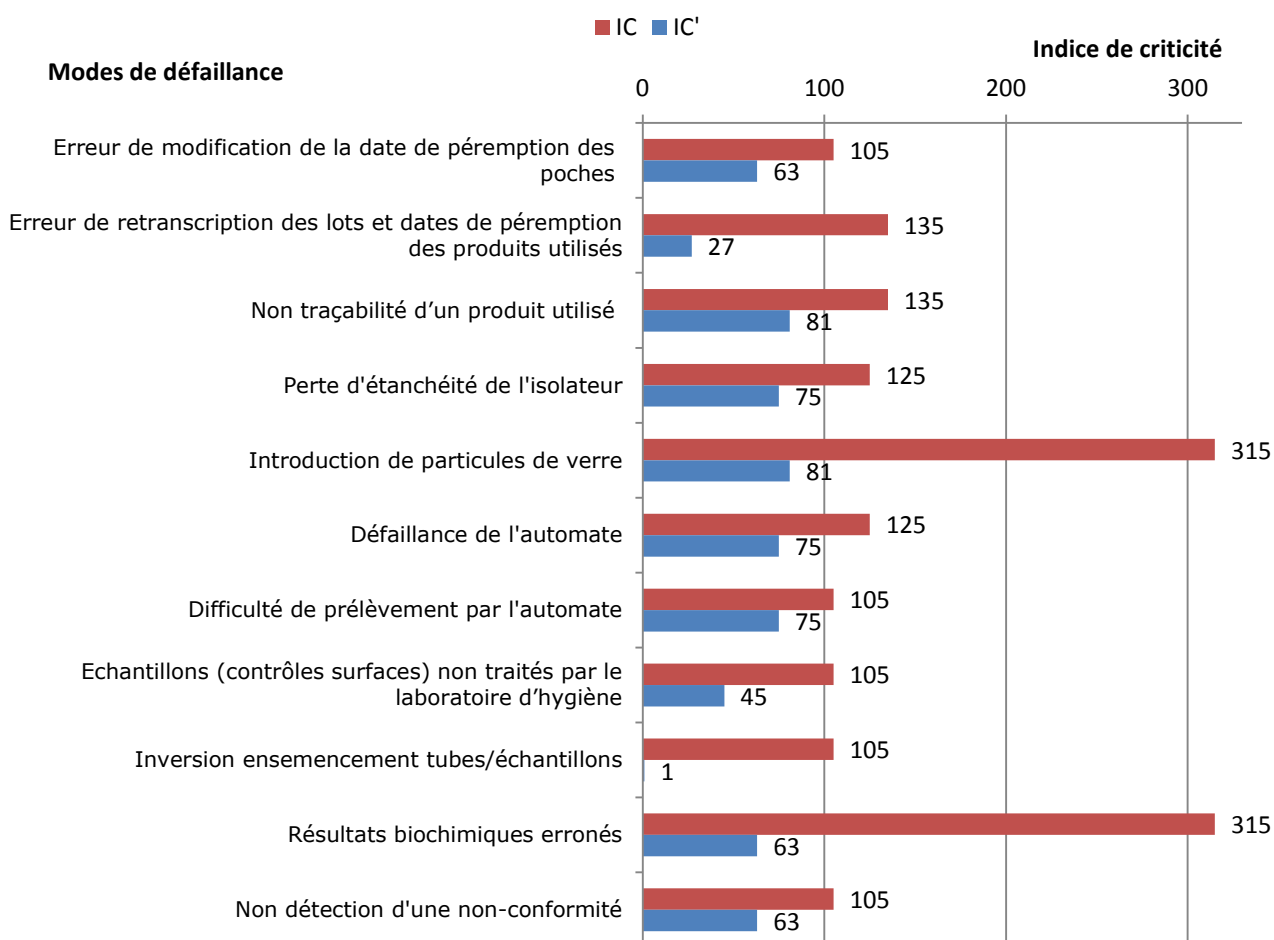
Une cotation prédictive a été réalisée afin d'estimer l'impact des actions proposées. Un IC a été recalculé pour chaque mode de défaillance (IC'). L'IC' calculé de façon prédictive pour les 25 modes de défaillance du processus des NPN a réduit de 47% la criticité totale (4744 versus 2522). Pour chaque mode de défaillance dont l'IC était supérieur ou égal à 105, l'IC' prédictif est inférieur à 105 excepté pour le mode de défaillance « mauvais nettoyage de l'isolateur » (Figure 17).

Figure 17 : Comparaison IC et IC' des modes de défaillance de criticité initiale inacceptable du processus NPN



L'IC' calculé de façon prédictive pour les 11 modes de défaillance du processus des NPS a réduit de 30,2% la criticité totale passant de 3601 à 2515. Pour chaque mode de défaillance dont l'IC était supérieur ou égal à 105, la cotation prédictive a abouti à un IC' inférieur à 105 (Figure 18).

Figure 18 : Comparaison IC et IC' des modes de défaillance de criticité initiale inacceptable du processus NPS



1.3. Discussion

1.3.1. AMDEC et mise en œuvre

L'objectif de cette étude était d'identifier les risques critiques des processus de fabrication de poches de NP de la pharmacie du CHU de Nantes. Pour réaliser cette analyse de risques *a priori*, deux principales méthodologies étaient applicables : l'AMDEC et l'APR. Ces deux méthodes inductives ont un principe de fonctionnement relativement proche. L'APR permet de lister et cartographier les situations dangereuses d'un système afin de les maîtriser par l'étude des combinaisons d'évènements pouvant conduire à ces situations dangereuses. La méthode AMDEC vise à mettre en évidence les modes de défaillance afin de les éliminer ou les diminuer en étudiant le système dans le détail^(18,55). Pour ce travail, la méthode AMDEC a été retenue au regard de ses modalités de réalisation moins contraignantes que l'APR. En effet, cette méthode propose une approche collective facilement applicable en milieu hospitalier de l'analyse globale des risques potentiels d'un processus. L'AMDEC a d'ailleurs déjà montré son intérêt dans l'évaluation des risques de processus de préparation de NP⁽⁴⁰⁻⁴³⁾. En réalisant notre propre AMDEC, nous avons également constaté les points positifs de cette méthode d'analyse de par sa simplicité de mise en œuvre et la pluridisciplinarité du groupe de travail qui mène à un échange actif et constructif. Néanmoins, une des limites principales de cette méthode est sa subjectivité en particulier lors de l'étape d'identification des modes de défaillance, de leurs causes et conséquences. La fréquence peut être facile à déterminer lorsqu'il s'agit d'une défaillance technique faisant l'objet d'une traçabilité ou ayant fait l'objet d'une déclaration d'évènement indésirable. Dès lors qu'il s'agit d'une erreur humaine, le retour d'expérience est la principale source d'information d'où la nécessité de constituer un groupe de travail pluridisciplinaire. La gravité et la détectabilité sont des paramètres plus aléatoires à coter qui nécessitent une évaluation au cas par cas. Nous avons alors constaté que certaines situations n'avaient pas fait l'objet d'une déclaration. La traçabilité des évènements indésirables est à promouvoir auprès de l'équipe.

Le périmètre de notre étude est limité aux étapes pharmaceutiques du circuit des poches de NP préparées par la pharmacie. Intégrer les étapes de prescription, de transport et d'administration aurait complexifié sa mise en route et son déroulement. Cela aurait nécessité d'inclure dans le groupe de travail les prescripteurs, les représentants du personnel infirmier et du service logistique. La programmation des réunions du groupe de travail aurait été d'autant plus difficile. En effet, bien que la méthode soit relativement simple à mettre en œuvre, celle-ci reste très chronophage. Au cours de notre étude, les phases d'identification et d'analyse des modes de défaillance ont nécessité le plus grand nombre d'heures. Dans la littérature, pour optimiser les séances de brainstorming, une équipe avait préétabli une liste des modes de défaillance possibles et le groupe devaient sélectionner ceux s'appliquant à leur propre processus⁽⁴¹⁾. Nous n'avons pas procédé ainsi mais

chaque membre du groupe disposait d'un support papier sur lequel figuraient de façon détaillée toutes les étapes du processus afin d'être relativement exhaustif dans l'identification des modes de défaillance.

1.3.2. Analyse des résultats

Ce travail réalisé en parallèle sur les processus NPN et NPS met en évidence la différence du niveau de risques entre les deux types de préparation. L'IC total du processus des NPN est supérieur d'un ratio de 32% par rapport à celui des NPS (4744 pour les NPN versus 3601 pour les NPS) pour un nombre de modes de défaillance quasi identique (60 versus 59). De même, la proportion de modes de défaillance dont l'IC est supérieur ou égal à 105 est plus élevée pour le processus NPN. Ces résultats sont cohérents avec les recommandations émises par les sociétés savantes de nutrition concernant le recours aux formules standardisées. En effet, l'ASPEN reconnaît l'avantage clinique et économique des formulations standardisées. La standardisation permet de sécuriser la prescription en évitant, par exemple, l'omission d'un élément ou les éventuelles complications liées à des apports excessifs ou insuffisants d'un élément. De plus, le recours aux poches standardisées sécurise l'organisation et les conditions de préparation au sein de la pharmacie⁽⁵⁷⁾. Nous allons revoir ci-après sur l'ensemble des étapes de fabrication des poches les principaux points faibles et points forts des processus de fabrication des NPN et NPS à la PUI du CHU de Nantes.

Transmission de la prescription :

Dans le cas des NPN, un mode de défaillance de criticité inacceptable concerne la réception à la pharmacie de la prescription nominative. Bien que la prescription et sa transmission à la pharmacie soient totalement informatisées, la réception de la prescription pour un nouvel enfant au-delà de l'horaire fixé sans en avoir été informé est un risque critique pour la pharmacie. Ce mode de défaillance peut impacter le type de prise en charge de l'enfant puisque plusieurs options s'offrent au prescripteur qui peut soit avoir recours à une poche standardisée industrielle ou hospitalière soit décider de faire préparer la poche au sein du service de soins sous hotte à flux laminaire par une infirmière formée à cette activité. Bien que la fréquence de ce mode de défaillance soit peu probable, une fois que le logiciel PréNéonate® est fermé en fin de production à la pharmacie, sa détectabilité est faible et repose sur l'appel spontané du prescripteur. La réception hors délai de la prescription est d'ailleurs une problématique ayant obtenu également une forte criticité dans les analyses de risques menées par les autres équipes, pour laquelle le moyen de maîtrise repose essentiellement sur la sensibilisation des prescripteurs au respect des horaires^(41,42). Dans notre processus, l'implication de l'externe en pharmacie présent dans les unités de soin contribue à améliorer le recueil d'informations concernant le nombre de prescriptions à recevoir, le nom des

patients et toutes autres informations utiles afin d'éviter la survenue de ce type d'évènement. Néanmoins cette organisation pose problème en cas d'absence de l'externe ou pour les entrées tardives des patients. La re-sensibilisation régulière des prescripteurs et notamment des internes de médecine en début de semestre sur les horaires de prescription est indispensable. De façon évidente, ce mode de défaillance ne peut s'appliquer aux NPS. La mise en dotation des différentes formules standardisées dans les services de soins supprime cette étape.

Analyse et validation pharmaceutique :

Cette étape comptabilise 6 modes de défaillance de criticité inacceptable pour les NPN. Bien que la non détection d'une erreur de prescription soit un mode de défaillance critique, en pratique, l'outil d'analyse pharmaceutique Excel® créé en interne sécurise cette étape complexe. Il permet une analyse complète, à la fois clinique et physico-chimique, de la prescription et indique de façon automatique et visuelle la présence d'une non-conformité (cf. annexe 5). Le risque réside dans la nécessité de retranscrire les quantités prescrites et donc un défaut d'analyse pharmaceutique, bien que cette erreur de saisie n'aura pas d'impact sur les données de composition transmises à l'automate. De plus, l'utilisation de ce fichier nécessite une formation importante (nombreux onglets et formules de calculs) et une grande attention pour éviter les erreurs de saisie. Dans l'attente de la l'acquisition d'un logiciel métier, le travail à venir consiste à sécuriser notre fichier Excel® par un mot de passe pour y réaliser des modifications et par le blocage de certaines cellules contenant des formules.

L'interfaçage du logiciel de prescription avec l'automate est un point fort de notre processus de fabrication des NPN. D'après le rapport de l'IGAS, cet interfaçage n'est réalisé que dans 9 unités de préparation de NP parmi les 23 qui utilisent un automate de préparation⁽⁶⁾. L'erreur de retranscription de la prescription dans un logiciel de fabrication est d'ailleurs un mode de défaillance qui figure parmi les plus critiques dans les analyses de risques issues de la littérature. Pour maîtriser ce risque, les équipes ont par exemple instauré un double contrôle pharmacien pour sécuriser cette étape^(41,42). La suppression de cette tâche à risques figure parmi les recommandations prioritaires dans le rapport de l'IGAS.

Les modes de défaillance relatifs à l'étiquetage des poches NPN concernent la modification manuelle de la date de péremption des poches préparées de façon anticipée les veilles de week-end ou encore le service d'hébergement du patient. Une mise à jour du logiciel Prénéonat® qui permettrait notamment de modifier la date de stabilité de 24 heures à 96 heures est actuellement en phase de test. Les erreurs quant à l'identification du service d'hébergement apparaissent en cas de transfert tardif d'un enfant dans une autre unité ou si le prescripteur ne modifie pas lui même le numéro du service. Le contrôle visuel de chaque poche nominative avec vérification de la date de péremption et

de l'identité du patient permet d'augmenter la détectabilité d'une erreur d'étiquetage. Le mode de défaillance équivalent chez les NPS est l'erreur de modification de la date de péremption (par défaut de 3 mois pour les NPS) lorsqu'un des ingrédients utilisés a une date de péremption plus courte. Bien que cette situation soit rare, cette erreur s'est déjà produite, avec le gluconate de calcium notamment, et a été interceptée lors de la fabrication. La mise en place d'un double contrôle des étiquettes des NPS, dans ce cas particulier, par un pharmacien a été proposée.

La préparation :

La préparation des poches représente l'étape la plus à risque et comptabilise 27 modes de défaillance. On distingue les modes de défaillances liés aux problèmes de MP (rupture de stock du fournisseur) pour lesquels il est difficile de maîtriser la survenue. En effet, la pharmacie est dépendante de la qualité de la prestation et des capacités d'approvisionnement des fournisseurs et de la validation des commandes par notre plateforme logistique. À l'échelle de la PUI, des actions préventives consistant à optimiser la gestion des stocks des produits et leur décontamination dès leur réception sont à définir.

La méthode de préparation des poches est totalement automatisée, comme recommandé par l'IGAS⁽⁶⁾. Une enquête de 2008⁽⁵⁴⁾ rapportait que 45% des 28 PUI interrogées utilisaient un automate de fabrication pour la préparation des mélanges de NP. D'après l'IGAS, en 2013, 64% des 36 PUI sont automatisées⁽⁶⁾. Ce type d'équipement permet de contribuer à l'amélioration de la qualité et de la sécurité de la fabrication des poches de NP. Leur emploi est préconisé par rapport aux méthodes de préparation manuelle. La pharmacie a programmé la sauvegarde automatique des rapports *mix check* (rapports de mélange) ce qui permet de disposer des informations relatives au déroulement de la préparation de chaque poche (volumes prescrits de chaque élément, poids final obtenu, bulles d'air détectée). Cependant, ces rapports affichent les volumes théoriquement prélevés et non ceux réellement pompés. Malgré l'utilisation d'un automate de fabrication, certaines étapes restent à risques comme la réalisation d'ajouts manuels, notamment pour les faibles volumes, ou pour les produits dont le conditionnement ne permet pas de les connecter à l'automate⁽⁵⁸⁾. Dans notre processus, la suppression de tout ajout manuel par le paramétrage de toutes les MP sur l'automate en mai 2015 a permis de sécuriser le procédé de fabrication en limitant les manipulations de la poche en cours de fabrication. Néanmoins, la nécessité de reconditionner en poche ou seringue certains ingrédients afin de les connecter à l'automate subsiste et génère d'autres risques (erreur de produit reconditionné, erreur d'étiquetage des seringues, problèmes stabilité et interaction contenant/contenu des produits reconditionnés). Ces contraintes sont liées à la difficulté que peuvent rencontrer les PUI à disposer de spécialités adaptées à la préparation automatisée de NP. La problématique du gluconate de calcium en est l'exemple.

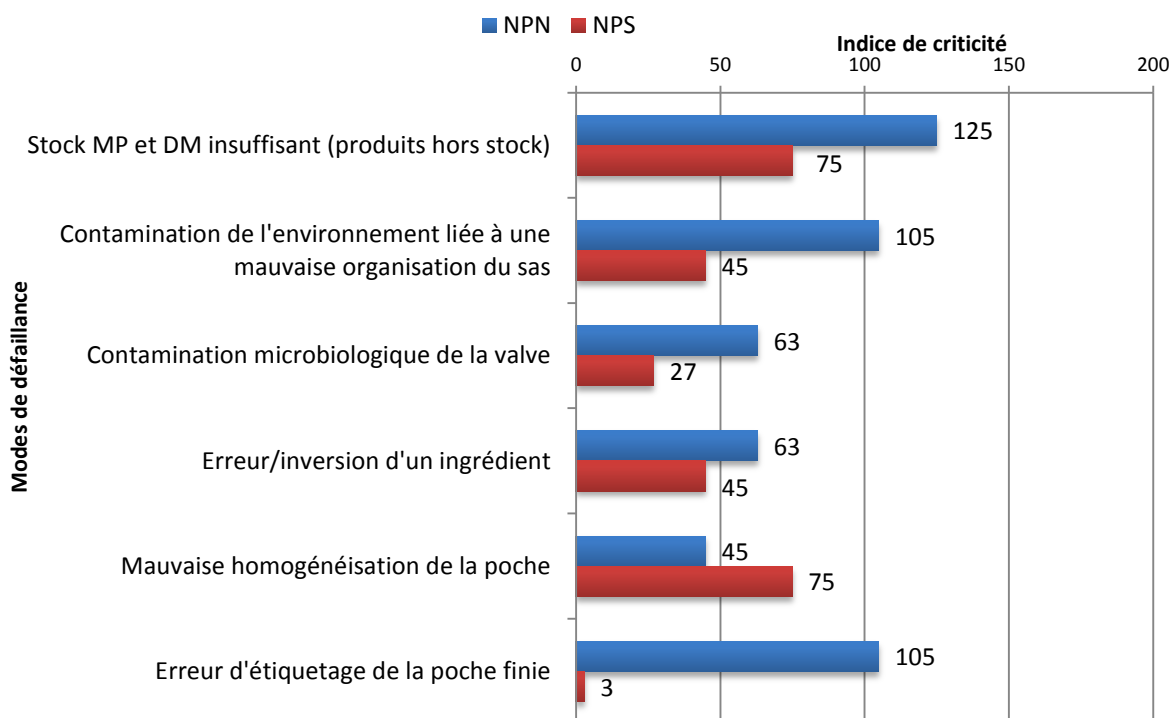
En effet, la préparation de cette solution en flacon verre de grand volume par l'AGEPS avait été suspendue en 2015 en raison de la contamination particulaire et du taux d'aluminium. L'ANSM a de plus émis la recommandation de privilégier l'usage de solutions de gluconate/glucoheptonate de calcium conditionnées dans des récipients en matière plastique afin de limiter l'exposition des NN à l'aluminium présent dans les solutions⁽⁵⁰⁾. L'alternative adoptée par la PUI du CHU de Nantes a alors été d'employer des ampoules plastiques de gluconate de calcium de 10 mL reconditionnées en poches avant branchement sur l'automate. Bien que l'AGEPS ait remis à disposition sa préparation de gluconate de calcium conditionnée en flacon verre, nous avons maintenu l'utilisation du gluconate de calcium en ampoules plastiques malgré l'étape de reconditionnement introduisant risque de contamination microbiologique des poches, compte-tenu des risques et contraintes induits par la solution conditionnée en flacon verre (péremption courte, utilisation de filtres lors de la préparation).

Le risque de contamination microbienne au cours de la préparation des poches est une défaillance qui figure parmi les plus critiques dans les études d'analyse de risques issues de la littérature⁽⁴⁰⁻⁴⁴⁾. Outre la composition favorable à la croissance microbiologique des mélanges de NP, ce risque est également lié à la méthode et aux équipements utilisés pour la préparation des poches. D'après le rapport de l'IGAS, 75% de l'activité de préparation de NP déclarée par les PUI est réalisée sous hotte à flux d'air laminaire⁽⁶⁾. La préparation sous hotte à flux d'air laminaire implique le respect des règles, plus contraignantes, d'habillage spécifique adapté à l'environnement immédiat (cf. Tableau VI) et le respect de la procédure de manipulation aseptique particulièrement rigoureuse par rapport à l'isolateur qui fait office de barrière physique étanche entre le manipulateur et la préparation. De plus, l'isolateur apporte une stérilisation de surface des DM et MP entrant dans l'enceinte et leur transfert sans rupture de stérilité. Néanmoins, cette fonctionnalité nécessite une maîtrise parfaite des conditions de stérilisation en termes de répartition de la charge dans le sas et de décontamination préalable du matériel afin d'optimiser son résultat. Dans ce cadre, l'unité de fabrication a réalisé la qualification microbiologique de la charge des deux sas de l'isolateur. Des tests ont également été réalisés sur les étiquettes des poches, et depuis, l'emploi de support d'étiquettes a été validé. D'autre part, le nettoyage de l'isolateur et la surveillance microbiologique régulière en vue de détecter tout développement de souches font l'objet d'une procédure écrite validée avec le service d'hygiène du CHU. La phase de stérilisation a également pour conséquence un temps de préparation accru par rapport à la hotte à flux laminaire mais sécurise le process. Le maintien de l'intégrité des gants est le point de vulnérabilité de la barrière étanche qu'est l'isolateur et figure parmi nos modes de défaillance de criticité inacceptable.

Ce mode de défaillance ne peut être complètement supprimé et sa maîtrise repose principalement sur la formation et la vigilance des préparateurs, en particulier lors du reconditionnement de certains ingrédients en poche ou en seringue (utilisation d'aiguille, ampoules en verre de phosphate monopotassique). De plus, le groupe de travail a proposé que la formation au changement de gants en cours de production par l'intérieur sans rompre la stérilité de l'isolateur (manipulation qui est actuellement maîtrisée par les préparateurs les plus expérimentés) soit intégrée à la grille d'habilitation de tous les préparateurs amenés à participer à la préparation de NP. En effet, les résultats de cette étude nous ont montré que la formation, l'expérience des utilisateurs et la traçabilité des problèmes rencontrés avec un équipement et sa résolution sont des points essentiels pour améliorer la réactivité de l'équipe pharmaceutique dans le cas d'un problème lié à l'isolateur ou à l'automate de fabrication. Renforcer la vigilance du personnel par la formation et le suivi des compétences par une grille d'habilitation⁽⁵⁹⁾ contribue à l'amélioration de la qualité tout particulièrement pour les processus de fabrication où une baisse de vigilance en lien avec une routine trop installée peut conduire à des défaillances malgré la mise en place de moyens de maîtrises efficaces.

Nous avons volontairement sélectionnés des modes de défaillance identiques à l'étape de préparation entre les NPN et NPS afin de pouvoir comparer les deux types de préparation. Nous avons alors constaté que la criticité calculée peut être différente pour un même mode de défaillance comme illustré par la Figure 19. Nous allons voir par la suite les explications de cette différence de criticité pour ces cas de figure.

Figure 19 : Comparaison de l'IC des modes de défaillances obtenus à l'étape de préparation entre les processus NPN et NPS



- « Stock de MP et DM insuffisant » :

Dans ce cas de figure, la détectabilité dans le processus NPS (3 versus 5 pour les NPN) est supérieure car les quantités de MP nécessaires pour la préparation des poches standardisées sont connues et préparées la veille. Dans le cas des NPN, le manque de MP et DM est plus difficilement anticipé avant la réception de la prescription, les besoins pouvant être aléatoires d'un jour à l'autre.

- « Contamination de l'environnement » et « contamination de la valve » :

De nouveau, la différence de criticité s'explique par la cotation de la détectabilité (7 pour les NPN versus 3 pour les NPS). Les poches standardisées étant libérées 7 jours après leur fabrication, les résultats des contrôles microbiologiques sont connus. En cas de contamination, l'ensemble du lot concerné serait isolé et non libéré. En revanche, les poches nominatives seraient quant à elles déjà administrées.

- « Erreur/inversion d'un ingrédient » :

Dans cette situation, la différence s'explique par la cotation de la gravité (7 pour les NPN versus 5 pour les NPS). Pour les NPS, cette défaillance entraînera la destruction du lot ou une partie dès lors que les contrôles biochimiques sont non conformes. Pour les NPN, la poche finale sera non conforme et devra être refaite.

- « Mauvaise homogénéisation de la poche » :

La mauvaise homogénéisation de la poche peut fausser les résultats des contrôles biochimiques. Lorsque les résultats biochimiques d'une poche nominative sont non conformes après deux dosages sans explication, un nouveau dosage peut être effectué à partir d'un deuxième prélèvement ce qui introduit un risque microbiologique lié à ce re-prélèvement. Pour les NPS, la non-conformité des résultats biochimiques entraîne la destruction de la poche.

- « Erreur d'étiquetage de la poche finie » :

Le scan de l'étiquette de la poche standardisée permettant le démarrage de la préparation par l'automate sécurise fortement cette étape d'autant plus qu'une étiquette ne peut être scannée deux fois. Dans le cas des NPN, aucun système informatique ne permet de sécuriser cette étape dont les contrôles reposent sur l'examen visuel et la vérification de la concordance du numéro d'ordonnancier sur la poche et les étiquettes dans le sachet.

Contrôles :

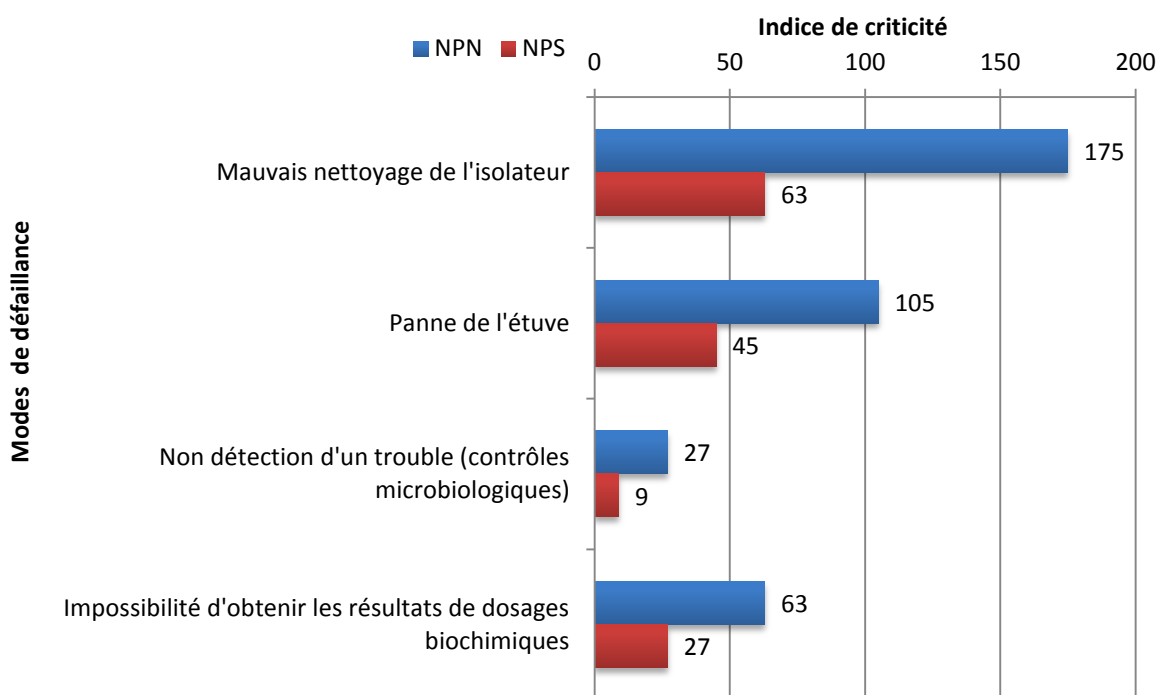
Le mode de défaillance majeur identifié à cette étape, commun aux deux processus et de criticité égale, concerne l'obtention de résultats biochimiques erronés par l'automate de dosage. En pratique, il a été constaté que le résultat du dosage en sodium est surestimé dès lors que le mélange contient du phosphate monopotassique. Cette interférence connue et identifiée est cependant problématique compte-tenu de la part importante de prescriptions de NPN ainsi que la formule standardisée "SAPS" intégrant du phosphate monopotassique. De plus, la plage de sensibilité de l'automate ne permet pas d'obtenir un résultat fiable pour des concentrations en sodium inférieures à 20 mmol/L. Ainsi, un travail est en cours d'évaluation dans le but d'acquérir un nouvel équipement proposant une autre méthode de dosage des électrolytes (ICP optique). Cette méthode de dosage permettrait d'élargir la gamme de sensibilité des dosages. En parallèle, l'acquisition d'un osmomètre permettra de contrôler l'osmolalité du mélange, reflet de la teneur en glucose.

Concernant les contrôles microbiologiques des poches, un nouveau procédé est actuellement en cours de validation afin de remplacer la méthode actuelle par ensemencement direct sur milieux de culture. Il s'agit de la méthode Steritest™ qui permet la réalisation d'un contrôle par lot de fabrication et non par poche. La procédure prévoit la filtration, à l'aide d'une pompe, de 200 mL de trois poches test préparées à des intervalles définis : la première avant la fabrication des poches standardisées, la deuxième à la fin de la série des poches standardisées et la troisième à la fin de la préparation des NPN. Cette méthode permettra d'augmenter la sensibilité de détection d'une contamination microbienne lors de la fabrication. Ce changement aura pour conséquence de supprimer le mode de défaillance identifié relatif à l'ensemencement des tubes de contrôles.

Néanmoins, l'équipe sera éventuellement amenée à réviser cette méthode si de nouvelles précisions sont apportées dans les BPP sur les méthodes de contrôles microbiologiques des préparations stériles comme le préconise le rapport de l'IGAS⁽⁶⁾. La méthode par ensemencement direct sur milieux de cultures sera conservée comme méthode alternative en cas de pousse ou en cas d'impossibilité d'appliquer le contrôle de stérilité par filtration. Par ailleurs, le groupe s'est interrogé sur le suivi des températures des étuves dans lesquelles sont déposés les milieux de culture. En effet, bien qu'une cartographie des températures dans les deux étuves ait été réalisée, aucun système ne permet actuellement le suivi de la température à l'intérieure des enceintes. L'installation d'une sonde reliée au système informatique Labguard® est à planifier.

De même que pour l'étape de préparation, certains modes de défaillance identifiés à l'étape des contrôles présentent des IC différents entre les processus NPN et NPS (Figure 20).

Figure 20 : Comparaison des IC obtenus des modes de défaillance à l'étape de contrôle entre les processus NPN et NPS



Ces différences d'IC entre les deux types de préparation s'expliquent par la mise en place d'une quarantaine de 7 jours avant libération des NPS ce qui augmente la détectabilité des modes de défaillance relatifs aux contrôles microbiologiques (contamination de l'isolateur, panne de l'étuve, contrôles microbiologiques positifs). De même pour les contrôles biochimiques, en cas d'impossibilité d'obtenir les résultats le jour même, les résultats seront obtenus le lendemain sans perturber la prise en charge des patients. Bien évidemment, les poches de NPN étant administrées le jour même, la mise en place d'une quarantaine de 7 jours est impossible.

Libération des poches :

Le mode de défaillance critique retrouvé dans les deux processus NPN et NPS lors de la libération pharmaceutique est la « non détection d'une non-conformité ». En effet, cette étape représente la dernière vérification pharmaceutique avant la mise à disposition des poches dans les services de soins. C'est d'ailleurs un mode de défaillance critique recensé dans les analyses de risques de la littérature^(40,41). Les contrôles qualité réalisés en amont et les supports informatiques (tableaux Excel®) mis en place contribuent à limiter le risque de survenue de ce mode de défaillance. Néanmoins, la protection du fichier d'analyse permettrait de sécuriser cette étape.

Dispensation des poches :

Pour les NPS, aucune criticité inacceptable n'est retrouvée à cette étape. Le circuit mis en place est bien maîtrisé par les différents acteurs que ce soit les préparateurs en charge de la préparation de la commande de poches dans les glacières, les agents de la logistique chargé de la livraison des glacières et les infirmières des services de soins chargées de réceptionner des poches. Le bon déroulement de la livraison des NPS est dépendant de la formation et de la connaissance de la procédure par l'ensemble du personnel impliqué. En pratique, certaines situations telle que « la non prise en charge des glacières » s'est déjà avérée suite à un manque de formation du personnel intérimaire pendant la période sensible de vacances estivales. Depuis, la détectabilité a été renforcée par la vigilance des préparateurs par la vérification du départ des glacières et du service de réanimation néonatale et pédiatrique devant alerter la pharmacie en cas de non réception. De plus, l'utilisation des glacières a été validée pour la conservation des poches pendant 12 heures entre +2 et +8°C.

Pour les NPN, un mode de défaillance a été jugé inacceptable. Il s'agit de la « non dispensation d'une poche ». Cette situation déjà rencontrée avait abouti à la non administration de la poche suite à un mauvais rangement à la pharmacie et n'avait été retrouvée que le lendemain. Pour éviter qu'une telle situation se reproduise, le groupe s'est interrogé sur l'intérêt de mettre en place une traçabilité papier de la dispensation des poches à faire signer par le coursier. Cette formalité est souvent perçue comme contraignante et reste peu fiable (perte de la feuille, oubli de la compléter). De nouveau, l'informatisation du circuit complet avec par exemple un scan de l'étiquette des poches de NP permettrait de diminuer ce risque.

Les résultats de cette analyse de risques ont permis de dégager les axes d'amélioration prioritaires à suivre pour sécuriser le processus pharmaceutique de la préparation des poches de NP au CHU de Nantes. Ce travail portant à la fois sur les poches nominatives et standardisées nous a permis de comparer les deux processus et d'établir une liste de mesures correctives ou préventives pour améliorer le système. Le traitement des modes de défaillance de criticité inférieure à 105 sera effectué dans un second temps. Ce travail s'intègre dans un plan d'action transversal établi par un groupe de travail composé de pharmaciens, médecins et personnels infirmiers en réponse à l'instruction de mars 2015. Dans ce cadre, le circuit complet de l'activité de NP est étudié et plusieurs projets et actions ont été concrétisées ou sont en cours d'évaluation. Nous allons les développer ci-après.

2. AUTRES ACTIONS DE SECURISATION

2.1. Sécurisation de la prescription

L'évolution des pratiques de prescription au sein des services de néonatalogie et de pédiatrie a mené à la révision des formules des NPS à la demande des médecins et suite à l'arrêt de la préparation de lactate de potassium par l'AGEPS en raison des risques particuliers. Cet arrêt a abouti à la modification en novembre 2015 des cinq formules de NPS contenant du lactate de potassium qui a été substitué par l'association du lactate de sodium et du chlorure de potassium (cf. annexe 5). À l'échelle nationale, un groupe de travail, associant différentes sociétés savantes impliquées dans la prise en charge nutritive des enfants, a pour objectif d'établir un consensus de formules standardisées nationales. Dans l'attente de l'obtention de ce consensus, l'optimisation de nos formules mises en place en novembre 2015 se traduit par une diminution du nombre de prescriptions de NPN en faveur des NPS. De plus, initialement sept formules avaient été mises au point mais le référencement de poches de NP standardisées industrielles (Pediaven NN1) a permis de supprimer une formule standardisée hospitalière intitulée « J0 voie périphérique ». Le référencement et l'usage des solutions de NP industrielles avec AMM en première intention est une recommandation de l'instruction du 20 mars 2015⁽³⁸⁾. Un groupe de travail « pédiatrie » détermine l'intérêt du référencement des différents mélanges industriels de NP. La mise en place d'un support spécifique pour la prescription des solutés industriels permet de sécuriser leur prescription.

2.2. Sécurisation de la préparation et des contrôles

La révision des formules NPS évoquée précédemment a impliqué la réévaluation de la stabilité de ces mélanges. La réalisation d'une étude de stabilité de NP requiert des équipements spécifiques (dosages des AA, comptage particulaire) non disponibles à la PUI du CHU de Nantes, c'est pourquoi, une sous-traitance auprès d'un laboratoire extérieur (Lyon) a été conduite.

Seule la stabilité de la formule « SAPS » a été évaluée (remplacement du lactate de potassium par le phosphate monopotassique et augmentation de la teneur en protéides), les autres formules ayant subi des modifications équimolaires, la stabilité n'a pas été réévaluée. La mise en place d'une telle sous-traitance a un impact financier non négligeable (13000€) et nécessite l'élaboration d'un contrat de sous-traitance précis et rigoureux. L'ensemble de ces impératifs rend la réalisation d'une étude de stabilité très chronophage (une année pour la formule étudiée). Parallèlement, une étude de stabilité courte (4 jours) a été menée afin d'encadrer la prescription du phosphate monopotassique de plus en plus importante dans les formules nominatives. Cette étude de stabilité réalisée en interne avait pour objectif d'évaluer le risque de précipitation phosphocalcique afin de pouvoir adapter nos bornes de stabilité aux pratiques de prescription de façon sécurisée⁽⁶⁰⁾.

De plus, le système qualité de l'ensemble des procédures relatives à la préparation des poches de NP est en cours de révision et a été enrichi par de nouvelles procédures (mise en route de l'automate, analyse pharmaceutique, réalisation des contrôles biochimiques). Les résultats de l'AMDEC ont aussi permis de cibler les lacunes de notre système qualité. Un audit croisé avec d'autres centres préparant des NP est en cours de mise en place afin de compléter ces résultats.

La fabrication des poches de NP en dehors des heures ouvrables de la pharmacie n'a pas été intégrée dans l'AMDEC présentée dans ce travail car il s'agit d'un processus distinct. Le vendredi, les poches nominatives sont préparées en triple afin de couvrir le week-end. En cas de dégradation de l'état clinique d'un enfant ou une naissance prématurée, le service de soins de néonatalogie peut être amené à préparer une poche nominative en urgence. Le service dispose d'une ZAC équipée d'une hotte à flux laminaire. L'IGAS recommande de supprimer toute préparation de mélanges de NP dans les services de soins. L'organisation actuelle de la PUI et des services de soins ne permet pas de supprimer totalement cette organisation. Cependant, la pharmacie avait mis en place depuis plusieurs années des mesures afin d'encadrer et de sécuriser au maximum cette pratique qui demeure occasionnelle. Le personnel infirmier susceptible de préparer une poche de NP suit une formation théorique et pratique à la préparation aseptique, formation validée par la réalisation d'un test par remplissage aseptique (test Klerkit®). Cette formation fait l'objet d'une traçabilité et est à renouveler tous les 5 ans. De plus, les poches préparées au sein du service font l'objet de contrôles biochimiques par l'interne de garde en pharmacie formé et habilité à cette procédure. La prescription de la formule nominative est réalisée comme en semaine dans le logiciel PréNéonate® qui convertit directement les quantités prescrites en volume à introduire ce qui supprime toute étape de calcul. Néanmoins, l'absence d'analyse pharmaceutique et de contrôles microbiologiques sont les points faibles de cette organisation.

2.3. Sécurisation de la dispensation et du stockage

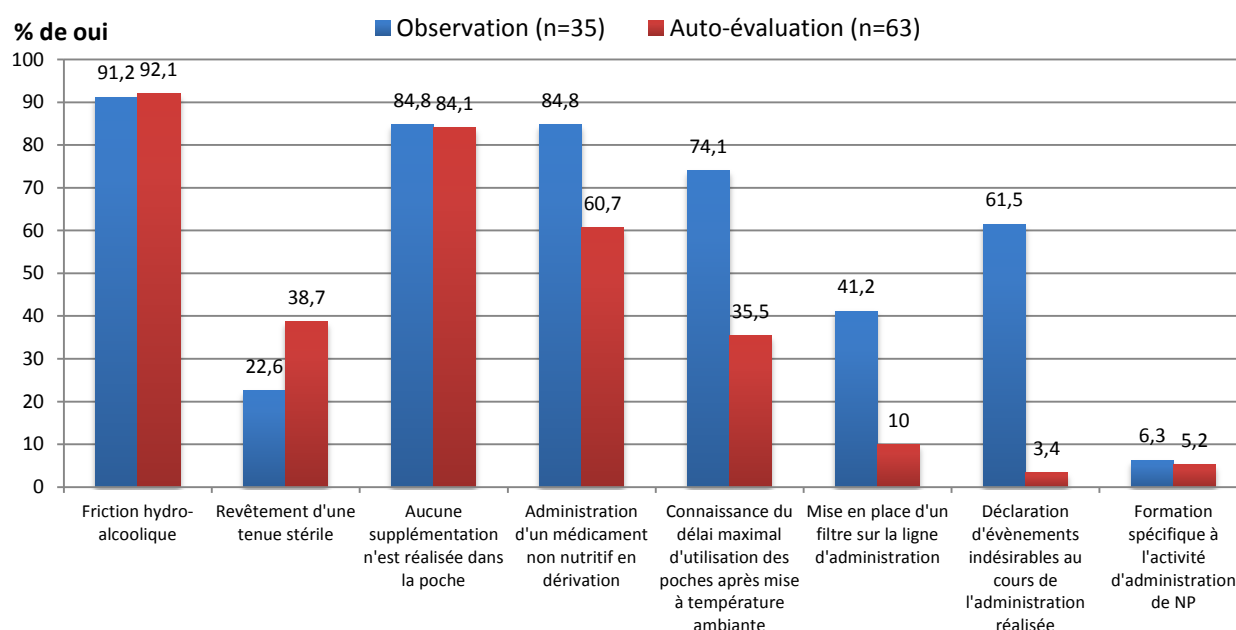
La mise en dotation des poches NPS dans les services de soins requiert un circuit bien défini et la formation du personnel à la gestion de ce type de poche. Afin de sécuriser leur acheminement dans les services, la pharmacie a mis en place des glacières validées dans lesquelles sont disposés des enregistreurs de température (Tomkey®). Cet enregistreur permet d'avoir le suivi de température lors du transport des poches qui est visualisé à réception puis archivé au retour à la pharmacie afin de s'assurer qu'il n'y a eu aucun dépassement de la limite du contenu de la glacière. En mars 2014, un état des lieux du stockage des poches de NP dans les services de pédiatrie avait été réalisé pour vérifier la conformité des conditions de stockage par rapport aux exigences. Cet état des lieux a mis en avant le manque de relevé de température des réfrigérateurs dans les services. Pour les réfrigérateurs jugés critiques, un enregistrement de la température en continu a été indiqué. La diffusion au sein du CHU, en mars 2016, d'une plaquette récapitulative des recommandations pour améliorer la maîtrise de la chaîne du froid des médicaments permet de sensibiliser les équipes des unités de soins quant à l'amélioration des conditions de stockage des médicaments dont les poches de NP.

En juin 2016, une révision des dotations de NPS dans les services de soins au regard des consommations des nouvelles formulations a permis une meilleure adéquation des stocks aux besoins. Le suivi des stocks (conditions de stockage, péremption) par un préparateur référent dans les services de soins a été mis en place mais n'est pas encore suffisamment appliqué de façon régulière.

2.4. Sécurisation de l'administration

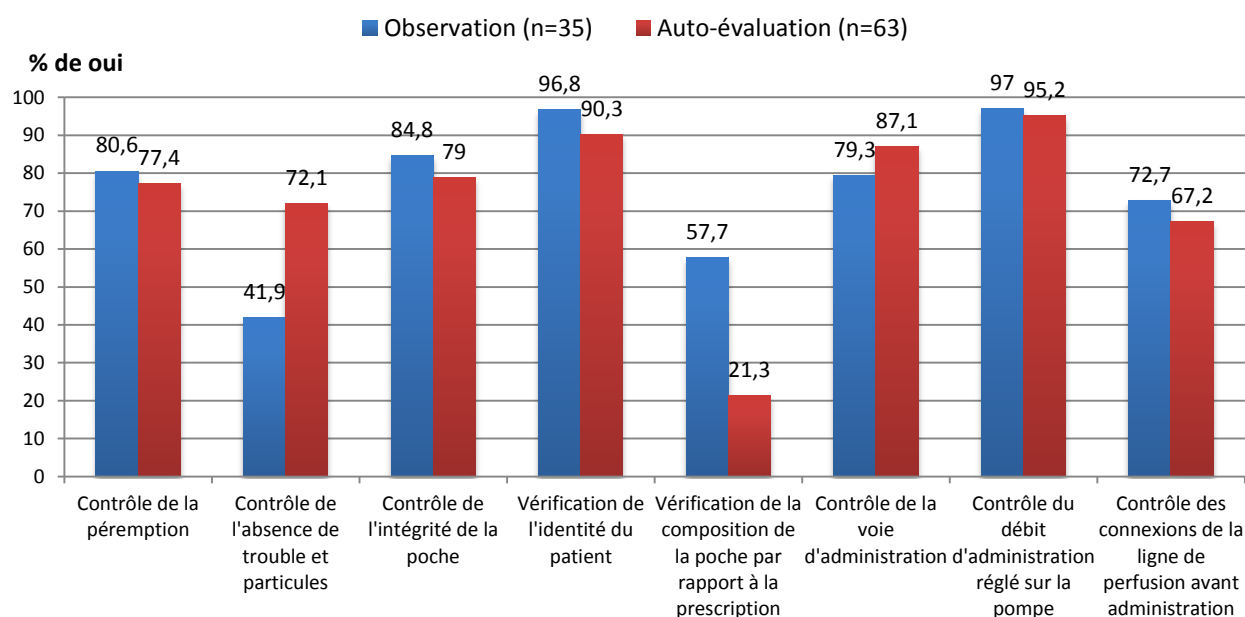
Un audit des pratiques d'administration de NP a été réalisé début 2016 dans les services de pédiatrie (réanimation pédiatrique, réanimation néonatale, soins intensifs de néonatalogie, de pédiatrie de spécialité, de chirurgie infantile et d'onco-pédiatrie) dans le cadre de l'instruction n° DGOS/PF2/DGS/PP2/2015/85⁽³⁸⁾. Cette évaluation des pratiques s'est déroulée en deux phases : d'une part, par un audit observationnel des pratiques dans les services de soins et d'autre part, par la distribution auprès du personnel d'un questionnaire d'auto-évaluation. Les résultats de la phase d'observation (35 grilles d'audits complétées) ont ensuite été confrontés aux réponses du questionnaire d'auto-évaluation (63 questionnaires complétés). Les résultats, exprimés en pourcentage de réponses positives, des items relatifs aux conditions de branchement des poches sur la ligne de perfusion sont présentés par la Figure 21. Les résultats concernant les contrôles et traçabilité réalisés lors de l'administration des poches sont présentés par la Figure 22 et la Figure 23.

Figure 21 : Résultats de l'audit d'administration (items préparation de l'administration)



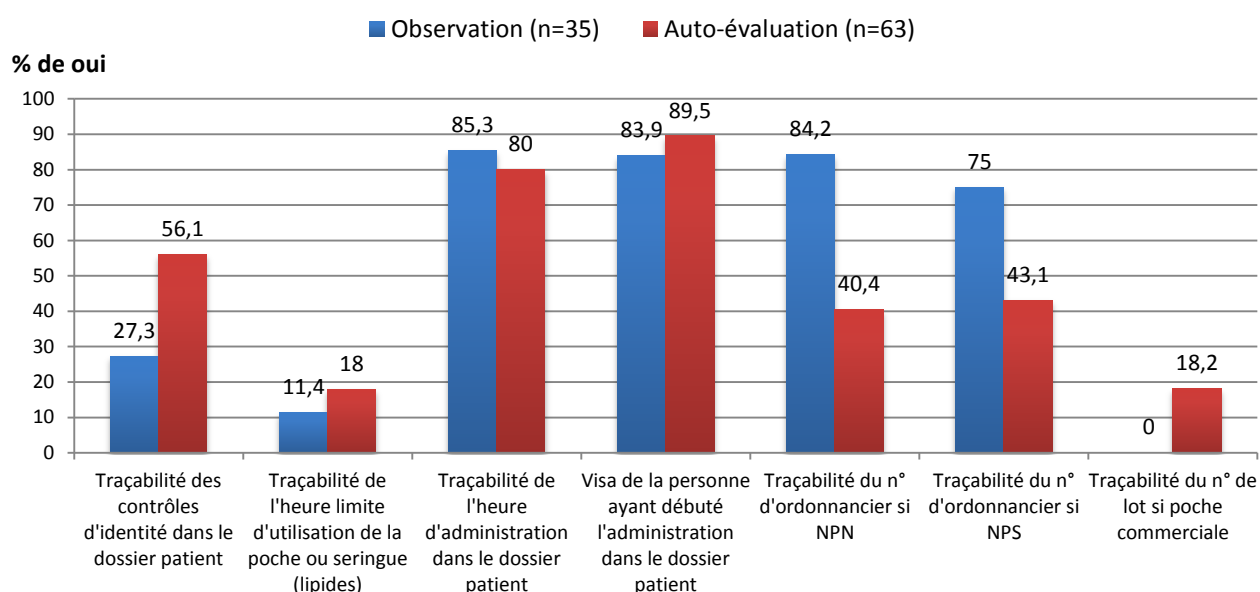
Concernant le respect des règles d'hygiène lors du branchement de la poche, ces résultats montrent qu'une friction hydro-alcoolique est quasi-systématiquement réalisée (plus de 90% des cas pour les types d'évaluation), cependant le port d'une tenue stérile est rarement appliqué. Aucune supplémentation dans la poche n'est réalisée et l'administration de médicament non nutritif est réalisée par le biais d'une dérivation conformément aux recommandations internes du CHU de Nantes. On constate une disparité des résultats concernant la connaissance du personnel de la durée de stabilité maximale de 24 heures des mélanges nutritifs. De même, l'emploi de filtres est variable et doit être discutée et plus développée au sein de tous les services. Les deux évaluations se rejoignent sur le manque de formation spécifique à l'activité d'administration de NP.

Figure 22 : Résultats de l'audit d'administration (items contrôles)



Les six points de vérification avant administration (identification du patient, contenu de la poche en regard de la prescription, voie d'administration, aspect du mélange, date de péremption et intégrité de la poche) évoqués dans l'instruction du 20 mars 2015⁽³⁸⁾ sont dans l'ensemble respectés. Cependant, la confrontation de la composition de la poche avec la prescription semble faire défaut et ne pas être systématiquement réalisée d'après les résultats de l'auto-évaluation.

Figure 23 : Résultats de l'audit d'administration (items traçabilité)



Ces résultats montrent que la traçabilité de l'heure d'administration et la personne qui effectue cette tâche est bien appliquée. Néanmoins, le manque de traçabilité des autres contrôles dans le dossier du patient est flagrant. La divergence des résultats de traçabilité du numéro d'ordonnancier entre l'audit observationnel et l'auto-évaluation peut s'expliquer par les biais de sélection (le personnel interrogé n'étant pas forcément concerné par l'administration de tous les types de poches). La traçabilité du numéro de lot des poches standardisées industrielles doit être tout particulièrement développée.

Suite à cet audit, des actions d'amélioration sont à mener afin de développer la formation du personnel sur l'activité de NP et en particulier sensibiliser les équipes à la traçabilité des poches administrées.

2.5. Développement de l'informatisation

L'informatisation complète de l'activité de NP est au cœur des recommandations pour améliorer la sécurité de cette technique de prise en charge. Le déploiement du nouveau système d'information hospitalier au CHU de Nantes (logiciel Millenium®) a pour objectif d'intégrer la prescription de NP de tous types : industrielles, standardisées hospitalières et nominatives. Ce projet mené par la direction des services numériques du CHU nécessite de la part de l'éditeur un module adapté qui à l'heure actuelle ne répond pas aux spécifications attendues par les prescripteurs (à titre d'exemple la visibilité des apports en électrolytes par les autres médicaments prescrits). L'intégration de ce module de prescription remplacerait le logiciel Prénéonat®. En parallèle, une fiche projet pour l'acquisition d'un logiciel (BP'PREP) gérant toutes les étapes pharmaceutiques, de l'analyse à la libération des poches, a été élaborée. L'enjeu est de pouvoir disposer d'une interface avec le logiciel de prescription et pouvoir également tracer les administrations.

CONCLUSION

La NP en pédiatrie requiert un haut niveau d'expertise et de pratiques à la fois cliniques et pharmaceutiques. La PUI du CHU de Nantes est fortement impliquée dans cette technique de prise en charge puisqu'elle a la responsabilité de produire quotidiennement des poches de NP nominatives (préparations magistrales) et standardisées (préparations hospitalières) destinées aux services de néonatalogie et de pédiatrie. Dans un contexte de développement de la gestion des risques dans les établissements de santé et suite à la parution de l'instruction n°DGOS/PF2/DGS/PP2/2015/85 du 20 mars 2015, l'unité en charge de la préparation de ces poches de NP a souhaité faire l'état des lieux de son processus de fabrication de ces deux types de préparation.

Pour réaliser cet état des lieux, la méthode AMDEC a été choisie. Par son approche collective facilement applicable en milieu hospitalier, cette méthode permet une analyse globale de toutes les défaillances potentielles d'un processus, où tous les risques, mêmes mineurs, sont pris en compte. Les risques sont hiérarchisés selon leur criticité en tenant compte de trois critères : fréquence, gravité et détectabilité. Ainsi, la classification des événements n'est pas limitée à leur fréquence de survenue de sorte à ne pas traiter prioritairement des événements fréquents sans gravité. L'AMDEC fournit des supports de réflexion, de décision et d'amélioration pour le processus étudié.

Ainsi, l'analyse des risques par la méthode AMDEC appliquée au processus de fabrication des poches de NP de la PUI du CHU de Nantes a permis de dégager les principaux axes d'amélioration à développer pour sécuriser la fabrication des poches NPN et NPS. Avec 25 modes de défaillance estimés critiques sur 60 pour le processus NPN et 11 sur 59 pour le processus NPS, les résultats de cette analyse confirment l'intérêt de la standardisation des formules de NP par rapport aux formules nominatives en termes de sécurité clinique et microbiologique.

La synthèse des actions préventives et correctives proposées par le groupe de travail montre que l'informatisation complète du circuit (incluant prescription, analyse pharmaceutique, contrôles, dispensation et administration) avec un seul et même logiciel, comme préconisé dans le rapport l'IGAS, est un des axes majeurs d'amélioration de notre processus. Dans l'attente des évolutions du système informatique du CHU qui serait adapté à l'activité de NP, d'autres actions peuvent être développées prochainement telle que l'enrichissement du système qualité. D'autres actions, notamment les achats d'équipements pour contrôles, requièrent des investissements soumis à l'approbation de la direction du CHU. Le deuxième axe d'amélioration est orienté vers la formation du personnel pharmaceutique, son habilitation et l'instauration d'un suivi des compétences qui se voudrait plus dynamique.

L'élaboration et le suivi d'un plan d'action intégrant les échéances de mise en place des différentes actions sont indispensables pour garantir l'application des mesures retenues par le groupe de travail. À terme, le suivi de l'AMDEC permettra de mesurer l'efficacité du plan d'actions défini.

Cette étude menée collectivement avec les différents acteurs du processus contribue à renforcer la culture de gestion des risques à la pharmacie. Ce travail s'intègre à un programme d'actions transversal élaboré afin de répondre aux différentes recommandations de l'instruction du 20 mars 2015 relative à la gestion des risques liés à l'activité de NP en néonatalogie et pédiatrie par la mise en place de bonnes pratiques organisationnelles. L'optimisation des formules de NPS, le référencement des poches industrielles, la réalisation d'un audit des pratiques d'administration et les évolutions du système informatique du CHU contribuent à améliorer la qualité et la sécurité des étapes de prescription et d'administration des poches de NP dans l'établissement. La mise en place d'actions d'amélioration à l'échelle locale au sein des établissements de santé est toutefois dépendante des évolutions des textes réglementaires émanant de l'ANSM afin de mieux encadrer l'activité de NP, comme recommandé par le rapport de l'IGAS.

BIBLIOGRAPHIE

1. Koletzko B, Goulet O, Hunt J, Krohn K, Shamir R, Parenteral Nutrition Guidelines Working Group, et al. 1. Guidelines on Paediatric Parenteral Nutrition of the European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) and the European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN), Supported by the European Society of Paediatric Research (ESPR). J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2005 Nov;41 Suppl 2:S1-87.
2. Lapillonne A, Razafimahefa H, Rigourd V, Granier M, others. La nutrition du prématuré. Arch Pédiatrie. 2011;18(3):313-23.
3. Calvez S. Nutrition parentérale pédiatrique : une nouvelle gamme de solutions. Dossier CNHIM. 2010;Tome XXXI(1):11-39.
4. Mirtallo. Safe practices for parenteral nutrition. JPEN J Parenter Enteral Nutr. 2004;28(6).
5. Maiguy-Foinard A. L'administration des médicaments injectables. Monit Hosp. 2014 Jan 2;(263):31-41.
6. Cecchi-Tenerini R, Pierrat C, Vanneste A, Leblond C. Evaluation des pratiques en matière de nutrition parentérale pédiatrique. IGAS; 2015 Jan. Report No.: N°2014-168R.
7. Lapillonne A, Fellous L, Kermorvant-Duchemin E. Use of standardized parenteral solutions in French neonatal departments: results of a national survey. Arch Pédiatrie Organe Off Société Française Pédiatrie. 2009 Oct;16(10):1329-36.
8. Corriol O, Crauste-Manciet S, Arnaud P, Brion F, Brossard D, Causse R, et al. Recommandations pour la préparation des mélanges de nutrition parentérale. Nutr Clin Métabolisme. 2005 Jan;19(1):30-55.
9. Article R5126-9. Code de la santé publique.
10. Article R5126-8. Code de la santé publique.
11. Bonnes Pratiques de Préparation. Bulletin Officiel du Ministère de la Santé n°2007/7 bis; 2008.
12. Article R5112-2. Code de la santé publique.
13. Pharmacopée Européenne. 8ème édition; 2014.
14. Guide to Good Manufacturing Practices for Medicinal Products. PIC/S; 2014.
15. ISO 14644-1:2015 - Salles propres et environnements maîtrisés apparentés — Partie 1: Classification de la propreté particulière de l'air. AFNOR; 2015.
16. ISO 14698-1:2003 - Salles propres et environnements maîtrisés apparentés -- Maîtrise de la biocontamination -- Partie 1: Principes généraux et méthodes. AFNOR; 2003.
17. Article R5126-10. Code de la santé publique.

18. Desroches A. Risques dans les établissements de santé : Mettre en place un management de gestion des risques. Ecole Centrale Paris; 2009.
19. Cridelich C. Management du risque à l'hôpital : évaluation d'une nouvelle méthode d'analyse du risque appliquée à la prise en charge du patient par chimiothérapie. 2012.
20. Haute Autorité de Santé. La sécurité des patients. Mettre en oeuvre la gestion des risques associés aux soins en établissement de santé. Des concepts à la pratique. 2012.
21. Loi n° 2009-879 du 21 juillet 2009 portant réforme de l'hôpital et relative aux patients, à la santé et aux territoires. 2009-879 juillet, 2009.
22. Décret n° 2010-1408 du 12 novembre 2010 relatif à la lutte contre les événements indésirables associés aux soins dans les établissements de santé. Nov 16, 2010.
23. Circulaire n°DGOS/PF2/2011/416 du 18 novembre 2011 en vue de l'application du décret 2010-1408 du 12 novembre 2010 relatif à la lutte contre les événements indésirables associés aux soins dans les établissements de santé. Ministère du travail, de l'emploi et de la santé; 2011.
24. Haute Autorité de Santé. Manuel de certification des établissements de santé V2014. 2014.
25. ISO 9001:2015 management de la qualité. 2015.
26. Arrêté du 6 avril 2011 relatif au management de la qualité de la prise en charge médicamenteuse et aux médicaments dans les établissements de santé. 2011.
27. Circulaire n°DGOS/PF2/2012/72 du 14 février 2012 relative au management de la qualité de la prise en charge médicamenteuse dans les établissements de santé. Ministère du travail, de l'emploi et de la santé; 2012.
28. DGOS. Qualité de la prise en charge médicamenteuse. Outils pour les établissements de santé. Ministère du travail, de l'emploi et de la santé; 2012.
29. Leloup R. Gestion des risques : complément bibliographique. GRIEPS; 2011.
30. Mahé J, Pécot C. Manuel Qualité : Système de management de la qualité de la prise en charge médicamenteuse du CHU de Nantes. 2015.
31. Champin P, Lapostolle B, Moret L. Programme Pluriannuel Qualité/Risques/Evaluation (2013-2017). CHU de Nantes; 2014.
32. Ferré A. Manuel Qualité : Pharmacie à Usage Intérieure. CHU de Nantes. 2014.
33. ANSM. Point de situation relatif aux investigations et actions mises en œuvre par l'ANSM concernant les produits de l'établissement "Pharmacie Maretté." 2014.
34. Sacks GS, Rough S, Kudsk KA. Frequency and severity of harm of medication errors related to the parenteral nutrition process in a large university teaching hospital. Pharmacotherapy. 2009 Aug;29(8):966-74.

35. MacKay M, Anderson C, Boehme S, Cash J, Zobell J. Frequency and Severity of Parenteral Nutrition Medication Errors at a Large Children's Hospital After Implementation of Electronic Ordering and Compounding. *Nutr Clin Pract*. 2016 Apr 1;31(2):195–206.
36. Kim A-Y, Lim R-K, Han Y-M, Park K-H, Byun S-Y. Parenteral Nutrition-Associated Cholestasis in Very Low Birth Weight Infants: A Single Center Experience. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr*. 2016 Mar;19(1):61–70.
37. Nehra D, Carlson SJ, Fallon EM, Kalish B, Potemkin AK, Gura KM, et al. A.S.P.E.N. Clinical Guidelines: Nutrition Support of Neonatal Patients at Risk for Metabolic Bone Disease. *J Parenter Enter Nutr*. 2013 Sep 1;37(5):570–98.
38. Instruction N° DGOS/PF2/DGS/PP2/2015/85. Ministère des affaires sociales, de la santé et des droits des femmes; 2015.
39. O'Neal BC, Schneider PJ, Pedersen CA, Mirtallo JM. Compliance with safe practices for preparing parenteral nutrition formulations. *Am J Health Syst Pharm*. 2002 Feb 1;59(3):264–9.
40. Bonnabry P. Use of a systematic risk analysis method to improve safety in the production of paediatric parenteral nutrition solutions. *Qual Saf Health Care*. 2005 Apr 1;14(2):93–8.
41. Boddaert S. Les différentes méthodes d'analyse des risques en pharmacie hospitalière : Application de la méthode AMDEC à la production de nutrition parentérale pédiatrique. Faculté de pharmacie de Tours; 2012.
42. Ruesche L, Boivin P-N, Leclerc M-A, Morille S, Le Corre P. Analyse a priori des risques sur le processus de fabrication des poches de nutrition parentérale à la carte au CHU de Rennes - Communication affichée. GERPAC; 2015.
43. Arenas Villafranca JJ, Sanchez AG, Guindo MN, Felipe VF. Using failure mode and effects analysis to improve the safety of neonatal parenteral nutrition. *Am J Health Syst Pharm*. 2014 Jul 15;71(14):1210–8.
44. Kotzki S. Cartographie des risques associés au circuit de préparation de nutrition parentérale au CHU de Grenoble. Faculté de Pharmacie de Grenoble; 2015.
45. Pertkiewicz M, Cosslett A, Mühlebach S, Dudrick SJ. Basics in clinical nutrition: Stability of parenteral nutrition admixtures. *E-SPEN Eur E-J Clin Nutr Metab*. 2009 Jun;4(3):e117–9.
46. Fry LK, Stegink LD. Formation of Maillard reaction products in parenteral alimentation solutions. *J Nutr*. 1982 Aug;112(8):1631–7.
47. Dupertuis YM, Morch A, Fathi M, Siervo C, Genton L, Kyle UG, et al. Physical characteristics of total parenteral nutrition bags significantly affect the stability of vitamins C and B1: a controlled prospective study. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2002 Oct;26(5):310–6.
48. Ait Ichou M, Laleye D, Traore A, Cerf P, Mos-Mazard W, Bost M, et al. Conténants et contaminants en nutrition parentérale : l'aluminium, un revenant ? *Nutr Clin Métabolisme*. 2013 Dec;27(4):200–4.

49. FDA. Regulations on Aluminium in Large and Small Volumes Parenterals used in Total Parenteral Nutrition. Code of Federal Regulations, 21CFR201.323; 2003.
50. ANSM. Utilisation du gluconate de calcium ou de gluconate/glucoheptonate de calcium par voie parentérale. 2015.
51. Staes C, Jacobs J, Mayer J, Allen J. Description of outbreaks of health-care-associated infections related to compounding pharmacies, 2000-12. *Am J Health-Syst Pharm AJHP Off J Am Soc Health-Syst Pharm*. 2013 Aug 1;70(15):1301-12.
52. Sekar KC. Iatrogenic complications in the neonatal intensive care unit. *J Perinatol Off J Calif Perinat Assoc*. 2010 Oct;30 Suppl:S51-6.
53. CClin Paris-Nord. Surveillance des cathéters veineux centraux en néonatalogie. Réseau NEOCAT : résultats 2014. 2016.
54. Rucart P-A, Balayssac D, Sautou-Miranda V, Boyer A, Chopineau J. Enquête sur la préparation et le contrôle des mélanges nutritifs parentéraux dans les pharmacies à usage intérieur des centres hospitaliers universitaires. *Nutr Clin Métabolisme*. 2008 Mar;22(1):27-32.
55. Landy G. AMDEC Guide pratique. AFNOR; 2007.
56. Guide « Comment optimiser l'implication de l'équipe pharmaceutique dans la gestion des risques associés à la prise en charge médicamenteuse du patient ? ». SFPC; 2013.
57. Kochevar M, Guenter P, Holcombe B, Malone A, Mirtallo J, others. ASPEN statement on parenteral nutrition standardization. *J Parenter Enter Nutr*. 2007;31(5):441-8.
58. Zegbeh H, Pirot F, Quessada T, Durand T, Vételé F, Rose A, et al. Exactitude, précision et rapidité de fabrication des poches de mélanges nutritifs parentéraux : comparaison de techniques automatisée et manuelle. *Ann Pharm Fr*. 2011 Jan;69(1):38-44.
59. Vrignaud S, Le Pêcheur V, Jouan G, Valy S, Clerc M-A. Mise en place d'une démarche d'habilitation du personnel en pharmacie hospitalière : application à la production de poches de nutrition parentérale. *Ann Pharm Fr*.
60. Ducret E. Etude de stabilité de formules de nutrition parentérale de néonatalogie au CHU de Nantes : évaluation du risque de précipités phosphocalciques. Lille 2; 2015.

ANNEXE 1

Poches industrielles standardisées ayant une AMM en pédiatrie en France :

Dénomination		Type	Voie	Composition (E : électrolytes, OE : oligo-éléments)		Volume (ml)	Indication
Emulsions NUMETAH® - Baxter	G13%E	Ternaire	Centrale	Glucose : 40g Azote : 1,4g Lipides : 7,5g 273 kcal	E : Oui OE : Non	300	Prématuré
	G16%E			Glucose : 77,5g Azote : 2g Lipides : 15,5g 515 kcal		500	NN à terme et enfant < 2 ans
	G19%E			Glucose : 191,5g Azote : 3,5g Lipides : 28,1g 1140 kcal		1000	Enfant > 2 ans jusque 18 ans
Solution NP2 Enfant - AP-HP Frésenius		Binaire	Centrale	Glucose : 100g Azote : 1,3g 880 kcal	E : Oui OE : Non	500	Enfant
Solution NP100 Prématuré - AP-HP Frésenius		Binaire	Centrale	Glucose : 75g Azote : 1,45g 680 kcal	E : Oui OE : Non	500	Prématuré NN
PEDIAVEN® - Fresenius	Nouveau NE 1	Binaire	Centrale Ombilicale Périphérique	Glucose : 25g AA: 3,75g 115 kcal	E : Oui OE : Oui	250	Prématuré, NN Les 48 ^{ères} heures de vie
	Nouveau NE 2			Glucose : 25g AA: 4,25g 118 kcal	E : Oui OE : Oui	250	Prématuré, NN 2 jours jusqu'1 mois
	Nouveau NE		Centrale	Glucose : 37g AA : 5,075g 170 kcal	E : Oui OE : Non	250	Prématuré NN
	G15%			Glucose : 150g AA: 15g 660 kcal	E : Oui OE : Oui	1000	Nourrisson Enfant Adolescent
	G20%			Glucose : 200g AA: 20g 880 kcal	E : Oui OE : Oui	1000	
	G25%			Glucose : 250g AA: 25g	E : Oui OE : Oui	1000	

ANNEXE 2

Recommandations du rapport de l'IGAS relatives à la préparation des NP :

Recommandations	Qui ?	Echéance
Faire réaliser une analyse pharmaceutique de toutes les prescriptions de nutrition parentérale par un pharmacien formé et entraîné.	ES	2015
Mettre en place un système informatique intégré sur l'ensemble des étapes (prescription, préparation, administration) permettant de sécuriser l'ensemble de la chaîne sans retranscription de données.	ES	Fin 2016
Dans l'attente de cette informatisation, sécuriser le processus de préparation des NP sous la responsabilité du pharmacien, notamment par la modélisation de la prescription, la transmission des prescriptions au pharmacien pour en permettre l'analyse et les doubles contrôles, avec traçabilité, des opérations à risque.	ES	Immédiate
Mettre en place un automate de préparation de NP.	ES	2015
Mettre toute activité de préparation de NP sous responsabilité pharmaceutique et faire respecter la totalité des normes et Bonnes Pratiques en vigueur.	ES	Fin 2015
Etablir un programme pluriannuel d'inspection ciblé sur les conditions de préparation des NP dans les établissements de santé pour évaluer le niveau de conformité des unités de préparation des NP ainsi que les conditions de préparation et d'administration dans les unités de soins.	IGAS	2015
Conserver les préparations de NP en conditions réfrigérées garantissant un suivi en continu de la température avec traçabilité et système d'alarme (sondes qualifiées régulièrement).	ES	Immédiate
Rendre le temps de transport des poches de NP le plus court possible et dans le respect de la chaîne du froid avec traçabilité de la température de conservation.	ES	Immédiate
Confier la réception et le rangement des poches de NP dans des dispositifs de stockage, à la pharmacie ou en unités de soins, à des personnels qualifiés, désignés et formés.	ES	Immédiate
Faire réaliser, par les pharmaciens, la traçabilité complète des préparations délivrées et la vérification régulière des conditions de stockage des NP dans les unités de soins.	ES	Immédiate
Respecter les bonnes pratiques en vigueur relatives aux sous-traitances de préparations, notamment par la mise en place systématique d'un contrat définissant les responsabilités de chacune des parties.	ES	Immédiate
Faire converger les exigences du chapitre relatif aux sous-traitances dans les BPP et celui relatif aux activités externalisées dans les BPF et les renforcer par la définition d'un contrat type de sous-traitance intégrant l'obligation de co-signature des pharmaciens responsables des deux parties.	ANSM	2016
Prévoir la réalisation, par le donneur d'ordres, d'audits réguliers du sous-traitant.	ES	Immédiate
Renforcer les BPP par la présence de recommandations sur les fréquences cibles de contrôles environnementaux des zones à atmosphère contrôlée.	ANSM	2016
Définir, par le biais du consensus professionnel et/ou de la modification des BPP, les types de contrôles à réaliser sur les préparations de NP et, le cas échéant, la méthode validée à appliquer, notamment pour les contrôles microbiologiques et endotoxiniques.	ANSM	2016
Proscrire l'adjonction de médicaments non nutritifs dans la poche de NP en phase de préparation.	ES	Immédiate
Parvenir à un consensus professionnel sur certaines pratiques en matière de préparation injectable, notamment comme l'utilisation de filtres à 0,22 µm au cours du procédé de préparation en conditions aseptiques ou du site d'injection des poches pour les prélèvements.	Sociétés savantes	Fin 2015

Fixer les dates limites d'utilisation des préparations de NP sur la base d'études de stabilité physico-chimique et de stérilité.	ES	Immédiate
Inscrire au formulaire national de la pharmacopée française les préparations standardisées de NP après définition d'un nombre limité de formules.	ANSM	2016
Réviser la réglementation et les bonnes pratiques opposables relatives aux préparations injectables, notamment pour : <ul style="list-style-type: none"> - Déterminer plus finement les critères permettant d'apprécier le niveau de risque microbiologique des préparations de NP, notamment au regard des différentes modalités de préparation existantes ; - Déterminer en conséquence plus finement les critères conduisant à l'application des BPF aux PUI ; cela pourrait inclure une révision du régime d'autorisation des PUI concernant les préparations. 	ANSM DGS DGOS	2016
Définir dans les BPP, la place et les conditions dans lesquelles des préparations hospitalières préparées en conditions aseptiques peuvent être utilisées comme matières premières à la réalisation de préparations.	ANSM	2016
Mettre en place une réflexion collective des sociétés savantes sur l'installation de hottes à flux d'air laminaire dans certaines unités de soins des établissements de santé pour définir : <ul style="list-style-type: none"> - Leur place éventuelle, notamment en regard du délai d'administration des produits préparés, de leur durée d'administration et de la définition réglementaire des préparations relevant de la responsabilité pharmaceutique ; - Les situations éventuelles dans lesquelles il serait préconisé de les utiliser ; - Le cas échéant, les conditions d'installation, d'utilisation et les responsabilités en termes d'utilisation, d'entretien et de maintenance. 	Sociétés savantes	Fin 2015

ES : Etablissement de santé

ANNEXE 3

Formules de NP standardisées du CHU de Nantes (version 2015) :

Dénomination du soluté	Composition pour 200 mL (g ou mmol)	Concentration (g/L ou mmol/L)	Volume (mL)	pH et osmolarité
Soluté périphérique	Glucose (G30%) 15 g	75 g/L (417 mmol/L)	50,00	Formule mise en place au 29/10/2015 pH : 5,7 651 mosmol/L
	Protides (Primène10%) 3 g	15 g/L	30,00	
	Sodium (lactate 11,2%) 4 mmol	20 mmol/L	1,20	
	Potassium (KCl 7,46%) 4 mmol	20 mmol/L	4,00	
	Calcium (gluconate) 2,8 mmol	14 mmol/L	12,32	
	Phosphore (Phocytan) 1,4 mmol	7 mmol/L	2,12	
	Magnésium (sulfate) 0,4 mmol	2 mmol/L	0,99	
	Eau QSP 200 mL		99,37	
Soluté alimentation parentéral standard (SAPS)	Glucose (G50%) 34 g	170 g/L (944 mmol/L)	68,00	Formule mise en place au 23/11/2015 pH : 4,8 1751 mosmol/L
	Protides (Primène10%) 9,6 g	48 g/L	96,00	
	Sodium (lactate 11,2%) 6,8 mmol	34 mmol/L	6,80	
	Calcium (gluconate) 4 mmol	20 mmol/L	17,62	
	Potassium (Phosphate monoK) 4 mmol	20 mmol/L	4,00	
	Phosphore (Phosphate monoK) 4 mmol	20 mmol/L	0,00	
	Eau QSP 200 mL		7,58	
Soluté J0 voie centrale	Glucose (G30%) 20 g	100 g/L (556 mmol/L)	66,67	843 mosmol/L
	Protides (Primène 10%) 4,5 g	22,5 g/L	45,00	
	Calcium (gluconate) 2,8 mmol	14 mmol/L	12,33	
	Eau QSP 200 mL		75,78	
G 2,5% pas salé	Glucose (G30%) 5 g	25 g/L (139 mmol/L)	16,67	Formule mise en place au 23/11/2015 pH : 4 192 mosmol/L
	Potassium (KCl 7,46%) 3,6 mmol	18 mmol/L	3,60	
	Magnésium (sulfate) 2,5 mmol	12,5 mmol/L	6,16	
	Eau QSP 200 mL		173,57	
G 2,5% salé	Glucose (G30%) 5 g	25 g/L (139 mmol/L)	16,67	Formule mise en place au 23/11/2015 pH : 5,8 256 mosmol/L
	Sodium (lactate 11,2%) 7 mmol	35 mmol/L	7,00	
	Potassium (KCl 7,46%) 3,6 mmol	18 mmol/L	3,60	
	Magnésium (sulfate) 2,5 mmol	12,5 mmol/L	6,16	
	Eau QSP 200 mL		166,57	
G 2,5% très salé	Glucose (G30%) 5 g	25 g/L (139 mmol/L)	16,67	Formule mise en place au 23/11/2015 pH : 6,3 352 mosmol/L
	Sodium (lactate 11,2%) 14 mmol	70 mmol/L	14,00	
	Potassium (KCl 7,46%) 7,2 mmol	36 mmol/L	7,20	
	Magnésium (sulfate) 2,5 mmol	12,5 mmol/L	6,16	
	Eau QSP 200 mL		155,97	

en grisé figurent les ingrédients ayant fait l'objet de modifications par rapport aux formules antérieures

ANNEXE 4

Exemple de prescription de NP nominative via PréNéonate® :

Feuille de préparation de soluté de préparation à la carte en Réanimation Pédiatrique. CHU de Nantes						
Nom de l'enfant		Prénom		Né(e) le	PN	AG
				05/05/2016	0.75 Kg	24 SA
Date de prescription	N°	Nom prescripteur	Signature senior		Poids J	APC
25/05/2016	42				1.030	26 SA
						0245

Produits en ml	Vol. prescrit	Vol. à préparer	Contrôles Biochimiques					
			Parentéral	Total	Total/Kg	Conc.Basse	Conc.Haute	Conc.Théoriq
Glucose 50%	32.0	46.5	Calories	106.5	103.4			
Primène 10%	40.0	58.1	Cal non P/ g de prot	22.6	21.9			
NaCl à 10%	1.0	1.5	Glucose (g)	16.1	15.6	688.7	931.7	810.2
KCl à 7,5%	0.5	0.7	Lipides (g)	2.9	2.8			
Gluconate de Ca	9.0	13.1	Protides (g)	4.0	3.9			
Phocytan 0.66	1.0	1.5	Na (mmol)	3.0	2.9	24.5	29.9	27.2
Phosphate monoK	1.5	2.2	K (mmol)	2.0	1.9	16.3	19.9	18.1
Mg Sulfate 15%	1.0	1.5	Ca (mmol)	2.0	1.9	16.3	19.9	18.1
			P (mmol)	2.2	2.1			
Eau	23.4	33.8	Mg (mmol)	0.6	0.6	4.6	6.3	5.4
TOTAL	110.4	160.4	Cl (mmol)	2.8	2.7			
DEBIT	4.6		Eau	124.8	121.2			
			Osmolarité	1088.1	1088.1			

OLIGOELEMENT à ajouter
1.0 ml de Oligo (= 1.5 ml à préparer)

✂

ANNEXE 5

Exemple d'analyse pharmaceutique d'une prescription de NP nominative à partir de l'outil d'analyse

Excel® :

Nom			IPP			Date de naissance	23 jours		première	1			
Poids	1,03		NON	Indication: Prématuré									
Quantité Totale Prescrite			Historique	Variation	variation attendue / Biochimie	apports g/Kg	apports recommandés EPSEN	conformité EPSEN	concentration	Matrice de stabilité Baxter	conformité Baxter	phospho calcique	Conformité EPSEN
Glucose	16,10 g					15,631	6 à 18 g/kg	conforme	146	40 à 250 g/L	stable	[AA]	conforme
Lipides	2,90 g					2,8	0,5 à 4 g/kg	conforme	26	pas de normes	stable	3,62	
Protides	4,00 g					3,9	1,5 à 4,5 g/kg	conforme	36	3,3 à 40 g/L	stable	[Ca ²⁺]	Stabilité Baxter
Sodium	3,00 mmol					2,9	0 à 7 mmol/kg	conforme	27,2	0 à 400 mmol/L	stable	18,12	stable
Potassium	2,00 mmol					1,9	0 à 5 mmol/kg	conforme	18,1		stable	[P réelle]	
Calcium	2,00 mmol					1,94	0 à 2,25 mmol/kg	conforme	18,12	0 à 30 mmol/L	stable	19,93	Phospho calcique
Phosphore	2,20 mmol					2,14	0 à 2,7 mmol/kg	conforme	19,93	0 à 30 mmol/L	stable	[P critique]	pas de risque de précipitation
Magnésium	0,60 mmol					0,58	0 à 0,7 mmol/kg	conforme	5,43	0 à 10 mmol/L	stable	40	
Oligoéléments	1,00 mL					1	1 mL/kg	conforme	9,1	0 à 50 mL/L	stable		
Volume Prescrit	110,4 mL					107	70 à 160 mL/kg	conforme	1000				
Poids	1,03 kg					Validé			le : 25/05/2016				
Volume de Phosphat mono	1,5					Evaluation de la conformité des apports prescrits			Evaluation de la stabilité globale (données Baxter)			Evaluation du risque de précipitation phosphocalcique	
Bilan sanguin			VN basse	VN haute									
Natrémie	137		133	146	↓								
Kaliémie	4,2		3,7	5,4	↓								
Calcémie ionisée	1,3		1,18	1,32	↓								
calcémie totale			1,9	2,6									
Magnésénémie													
Glycémie	4,8		3,5	5,5		adaptée avec l'insuline, peu de pertinence							
									N° de la carte en cours :		0		

Explications :

Le pharmacien qui réalise l'analyse pharmaceutique de la prescription renseigne le nom de l'enfant, sa date de naissance, son identifiant de séjour, son poids ainsi que les quantités prescrites de chaque nutriment (en mmol) dans les champs bleus. Les apports en nutriments prescrits (mmol/kg) sont comparés aux apports recommandés selon l'âge de l'enfant. Si la quantité prescrite d'un élément est en-dehors des recommandations, la mention "non conforme" apparaît. La stabilité physico-chimique de la prescription est réalisée par comparaison des concentrations prescrites aux données de stabilités fournies par le fournisseur Baxter. Le risque de précipitation phosphocalcique est évalué par comparaison de la concentration réelle de phosphate à une valeur de concentration de phosphate théorique issue d'une matrice de données à double entrée prenant en compte la concentration en calcium et la concentration en acides aminés. Toutes les données sont enregistrées dans l'ordonnancier informatique.

Management du risque à l'hôpital : Méthode AMDEC et actions de sécurisation appliquées à l'activité de nutrition parentérale pédiatrique au CHU de Nantes

RÉSUMÉ

Dans un contexte de développement de la gestion des risques dans les établissements de santé et suite à la parution de l'instruction n°DGOS/PF2/DGS/PP2/2015/85, la pharmacie du CHU de Nantes a souhaité faire le bilan de son processus de fabrication de poches de nutrition parentérale (NP) destinées à la population pédiatrique. Les risques les plus critiques au cours des étapes pharmaceutiques de préparation des mélanges nominatifs et standardisés ont été identifiés et classés à l'aide de la méthode AMDEC. Avec 25 modes de défaillance critiques sur 60 pour les NP nominatives et 11 sur 59 pour les standardisées, les résultats confirment l'intérêt de la standardisation des formules de NP en termes de sécurité clinique et microbiologique. La synthèse des actions proposées à l'issue de l'analyse montre que le développement de l'informatisation complète du circuit est l'axe d'amélioration majeur du processus. La formation du personnel pharmaceutique, son habilitation et le suivi des compétences sont également à améliorer. La mise en place d'un plan d'action permettra de garantir l'application des mesures d'amélioration retenues. Ce travail s'intègre au programme d'actions élaboré selon les recommandations de l'instruction DGOS relatives à l'amélioration de la qualité du circuit des poches de NP à l'hôpital. Depuis, les différentes actions entreprises au CHU telles que l'optimisation des formules standardisées, le référencement de poches industrielles, la réalisation d'un audit des pratiques d'administration et les évolutions du système informatique du CHU contribuent à améliorer la qualité et la sécurité de l'ensemble du circuit des poches de NP pédiatriques dans l'établissement.

Mots-clés : Nutrition parentérale, AMDEC, gestion des risques, axes d'amélioration, sécurisation

Risk management at the hospital : FMECA method and shares applied for securing the activity of pediatric parenteral nutrition in Nantes hospital

ABSTRACT

In a context of development of risk management in hospital and according to the publication of the instruction n°DGOS/PF2/DGS/PP2/2015/85, the pharmacy of hospital of Nantes wished to review its manufacturing pediatric parenteral nutrition (PN) bags process. The most critical risks in the different pharmaceutical preparation steps of individualized and standardized admixtures were identified and classified using the FMECA. With 25 critical failure modes on 60 for registered PN and 11 of 59 for standardized, the results confirm the interest of standardization of PN formulas in terms of clinical and microbiological safety. This analysis shows that full computerization of the circuit is the major focus for process improvement to develop. The training of pharmaceutical personnel, their empowerment and monitoring skills are also improving. An action plan development will ensure the implementation of adopted improvement measures. This work is integrated in the action program according to the recommendations of the DGOS instruction for improving the quality of PN bags circuit to the hospital. In this framework, the various actions undertaken at the Nantes hospital such as optimizing standardized formulas, referencing industrial bags, conducting an audit of administrative practices and developments in the University Hospital of the computer system help to improve quality and the security of the whole circuit pediatric PN bags in the health institution.

Keywords : Parenteral nutrition, FMECA, risk management, improving quality, security