

**ACADÉMIE D'ORLÉANS-TOURS
UNIVERSITÉ DE TOURS**

FACULTE DE PHARMACIE « Philippe-Maupas »

Année 2024

N° 65

**THÈSE D'EXERCICE
pour le
DIPLOME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

Par
Caroline FERRON, née le 31 décembre 1996

**PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT
LE 27 SEPTEMBRE 2024**

**Bonnes pratiques de préparation 2022 : auto-inspection, état des
lieux et suivi en nutrition parentérale**

JURY

Président : M. Nicolas ARLICOT, Professeur, praticien hospitalier, pharmacien, Faculté de
pharmacie – CHRU TOURS

Membres :

Mme Stéphanie PROVÔT, Praticien hospitalier, pharmacien - CHRU TOURS

Mme Marie-Claude VIAUD-MASSUARD, Professeur, enseignant chercheur, Faculté de pharmacie –
TOURS

M. Alexis VERGER, Maître de Conférences Universitaire, pharmacien, Faculté de pharmacie –
TOURS

M. Emmanuel DOUEZ, Assistant Hospitalo-Universitaire, pharmacien, Faculté de pharmacie
– CHRU TOURS

ANNEE : 2024 – 2025

Directeur : Pr Denys BRAND

Directeur Adjoint : M. Matthieu JUSTE

Assesseurs : M. Gildas PRIE, Mme Mélanie BOUVIN PLEY, Mme Emilie ALLARD-VANNIER, M. Bruno GIRAUDEAU, Mme Claire POUPLARD, Mme Audrey OUDIN, Mme GERMON Stéphanie

ENSEIGNANTS

16 PROFESSEURS D'UNIVERSITÉ

ALLARD-VANNIER	Emilie	PHARMACIE GALENIQUE
ALLOUCHI	Hassan	CHIMIE PHYSIQUE
BOUDESOCQUE-DELAYE	Leslie	PHARMACOGNOSIE
BRAND	Denys	MICROBIOLOGIE
BRAIBANT	Martine	MICROBIOLOGIE
CHEVALIER	Stéphane	BIOCHIMIE GENERALE & BIOTHERAPIE
CHOURPA	Igor	CHIMIE ANALYTIQUE
CLASTRE	Marc	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
DIMIER-POISSON	Isabelle	PARASITOLOGIE & MYCOLOGIE MEDICALES, IMMUNITEE ANTI-
EENGUEHARD-GUEIFFIER	Cécile	CHIMIE THERAPEUTIQUE
MAHEO	Karine	PHYSIOLOGIE
MAUPOIL-DAVID	Veronique	PHARMACOLOGIE
MUNNIER	Émilie	PHARMACIE GALENIQUE
TAUBER	Clovis	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
VELGE-ROUSSEL	Florence	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
VIAUD-MASSUARD	Marie-Claude	CHIMIE ORGANIQUE

6 PROFESSEURS D'UNIVERSITÉ ET PRATICIENS HOSPITALIERS

ANTIER	Daniel	PHARMACIE CLINIQUE
ARLICOT	Nicolas	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
EMOND	Patrick	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
GIRAUDEAU	Bruno	SANTÉ PUBLIQUE, BIostatistique & ÉPIDÉMIOLOGIE
LANOTTE	Philippe	MICROBIOLOGIE
POUPLARD	Claire	HEMATOLOGIE

2 PROFESSEURS ÉMERITES

BARIN	Francis	MICROBIOLOGIE
THIBAUT	Gilles	IMMUNOLOGIE

33 MAITRES DE CONFÉRENCES

AUBREY	Nicolas	BIOCHIMIE GENERALE & BIOTHERAPIE
BESSON	Pierre	PHYSIOLOGIE
BIRER-WILLIAMS	Caroline	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
BONNIER (disponibilité)	Franck	CHIMIE ANALYTIQUE
BORDY	Romain	PHARMACOLOGIE & TOXICOLOGIE
BOUVIN-PLEY	Mélanie	MICROBIOLOGIE
BREDELOUX	Pierre	PHARMACOLOGIE
DAVID	Stéphanie	PHARMACIE GALENIQUE
DEBIERRE-GROCKIEGO	Françoise	PARASITOLOGIE & MYCOLOGIE MEDICALES, IMMUNITE ANTI-
DELAYE	Pierre-Olivier	CHIMIE THERAPEUTIQUE
DENEVAULT	Caroline	CHIMIE THERAPEUTIQUE
DOUZIECH-EYROLLES	Laurence	AFFAIRE REGLEMENTAIRE ET MANAGEMENT DE LA QUALITE
AUBREY	Nicolas	BIOCHIMIE GENERALE & BIOTHERAPIE
BESSON	Pierre	PHYSIOLOGIE
BIRER-WILLIAMS	Caroline	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
BONNIER (disponibilité)	Franck	CHIMIE ANALYTIQUE
BORDY	Romain	PHARMACOLOGIE & TOXICOLOGIE
BOUVIN-PLEY	Mélanie	MICROBIOLOGIE
BREDELOUX	Pierre	PHARMACOLOGIE
DAVID	Stéphanie	PHARMACIE GALENIQUE
DEBIERRE-GROCKIEGO	Françoise	PARASITOLOGIE & MYCOLOGIE MEDICALES, IMMUNITE ANTI-
DELAYE	Pierre-Olivier	CHIMIE THERAPEUTIQUE
DENEVAULT	Caroline	CHIMIE THERAPEUTIQUE
DOUZIECH-EYROLLES	Laurence	AFFAIRE REGLEMENTAIRE ET MANAGEMENT DE LA QUALITE
DUMAS	Jean-François	BIOCHIMIE GENERALE ET BIOTHERAPIE
GERMON	Stéphanie	PARASITOLOGIE & MYCOLOGIE MEDICALES, IMMUNITE ANTI-
GLEVAREC	Gaëlle	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
HERVE-AUBERT	Katel	CHIMIE ANALYTIQUE
JUSTE	Matthieu	PARASITOLOGIE & MYCOLOGIE MEDICALES, IMMUNITE ANTI-
LAJOIE	Laurie	IMMUNOLOGIE
LANOUE	Arnaud	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
MARC	Jillian	BIOMOLECULES ET BIOTECHNOLOGIES VEGETALES
MAVEL	Sylvie	CHIMIE THERAPEUTIQUE
ODIN	Audrey	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
POUPET	Cyril	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
PASQUALIN	Côme	PHARMACOLOGIE
PRIE	Gildas	CHIMIE ORGANIQUE
SAHLI	Ramla	PHARMACOGNOSIE
SIEROCKI	Pierre	CHIMIE ORGANIQUE
SOUCE	Martin	CHIMIE ANALYTIQUE
VERCOUILLIE	Johnny	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
VERGER	Alexis	PHARMACIE GALENIQUE
VERGOTE	Jackie	AFFAIRE REGLEMENTAIRE ET MANAGEMENT DE LA QUALITE
VIERRON	Emilie	SANTÉ PUBLIQUE, BIostatistique & ÉPIDÉMIOLOGIE
ZHANG	Bei-Li	PHARMACOLOGIE

1 MAST

CAMUS GABRIEL	Mathilde	<i>Filière Officine</i>
---------------	----------	-------------------------

5 MAITRES DE CONFÉRENCES ET PRATICIENS HOSPITALIERS

FOUCAULT-FRUCHARD	Laura	PHARMACIE CLINIQUE
FOUCAULT	Amélie	HEMATOLOGIE
MARLET	Julien	MICROBIOLOGIE
POUPIN	Pierre	SANTÉ PUBLIQUE, BIOSTATISTIQUE & ÉPIDÉMIOLOGIE
VEYRAT DUREBEX	Charlotte	BIOCHIMIE CLINIQUE

3 AHU (Assistant Hospitalier Universitaire)

BOULARD	Pierre	IMMUNOLOGIE
DOUEZ	Emmanuel	PHARMACIE GALENIQUE
TULOUP	Vianney	PHARMACIE CLINIQUE

1 PRAG

WALTERS-GALOPIN	Susan	ANGLAIS
-----------------	-------	---------

1 CONTRAT D'ENSEIGNEMENT

GERBIER	Soledad	ANGLAIS
---------	---------	---------

3 CHARGES DE RECHERCHE

EPARDAUD	Mathieu	INRAE
MEVELEC	Marie-Noëlle	INRAE
MOIRE	Nathalie	INRAE



SERMENT DE GALIEN

En présence des Maîtres de la Faculté, je fais le serment :

D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle aux principes qui m'ont été enseignés et d'actualiser mes connaissances ;

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de Déontologie, de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers la personne humaine et sa dignité ;

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels ;

De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession ;

De faire preuve de loyauté et de solidarité envers mes collègues pharmaciens ;

De coopérer avec les autres professionnels de santé ;

Que les Hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque.

Date : 27/09/2024

L'étudiant
Caroline FERRON

Le Doyen de la Faculté
Professeur Denys BRAND

Table des matières

Liste des enseignants	2
Serment de Galien	5
Table des matières	6
Remerciements	8
Liste des tableaux, illustrations et figures	10
Liste des abréviations	11
Introduction	13
I. Généralités	14
I.1. Les Bonnes Pratiques de Préparation	14
I.2. Nutrition parentérale chez le patient pédiatrique	16
I.2.1. Indications de la nutrition parentérale	16
I.2.2. Stratégie nutritionnelle	16
I.2.3. Besoins nutritionnels en pédiatrie	17
I.3. Organisation des secteurs de production de la PUI de l'hôpital Clocheville ..	21
I.3.1. Préparatoire non stérile	21
I.3.2. Préparatoire stérile	22
I.3.3. Nutrition parentérale	22
II. Méthodologie	24
II.1. Auto-inspection	24
II.1.1. Analyse des pratiques au regard des BPP	25
II.1.2. Analyse des écarts	26
II.1.3. Actions correctives et priorisation	26
II.2. Mise en œuvre des actions correctives en NP	27
III. Résultats	28
III.1. Auto-inspection	28
III.1.1. Analyse quantitative	29
III.1.2. Analyse qualitative	32
III.1.3. Priorisation des écarts	33
III.2. Secteur de nutrition parentérale : mise en place des actions correctives	35
III.2.1. Habillage du personnel au sein de la ZAC	36
III.2.2. Tests de remplissage aseptique	38
III.2.3. Contrôles microbiologiques	39
III.2.4. Enquête auprès de secteurs de production sur la conformité de leurs pratiques aux BPP	43

IV. Discussion	45
IV.1. Limites	45
IV.1.1. Analyse qualitative	45
IV.1.2. Priorisation	46
IV.1.3. Alternatives à l'auto-inspection	46
IV.2. Freins à la mise en place d'AC	48
IV.3. Quid des préparatoires stérile et non stérile ?	48
Conclusion	50
Annexes	51
Bibliographie	70
Engagement de non-plagiat	72

Remerciements

A mon président de Jury, **Monsieur le Professeur Nicolas Arlicot**, Je vous remercie d'avoir accepté de présider ce jury et de juger ce travail.

A ma directrice de thèse, **Madame le Docteur Stéphanie Provôt**,

VII.2.3.1.a. : Merci infiniment pour le temps que tu as consacré à ce travail, toujours dans la bonne humeur et la bienveillance. Ton accompagnement a été capital pour l'élaboration de cette thèse. Sois assurée de ma grande reconnaissance et de toute mon affection.

A **Madame le Professeur Marie-Claude Viaud-Massuard**,

Je vous remercie d'avoir accepté de faire partie de ce jury et de l'intérêt porté à ce travail.

A **Monsieur le Docteur Alexis Verger**,

Je vous remercie de faire partie de mon jury et du temps consacré à la relecture de ce travail.

A **Monsieur le Docteur Emmanuel Douez**,

Merci à toi de me faire l'honneur d'être parmi les membres de mon jury ! Merci également de m'avoir fait participer en parallèle à ton travail de recherche passionnant.

Aux **pharmaciens de la PUI de Clocheville**,

Merci à tous pour votre aide dans ce travail, pour les heures de relecture et de discussion autour de ces fameuses BPP.

Un merci tout particulier aux **Docteurs Charlène Perroux et Sonia Mitreski** pour leur travail de longue haleine pour la mise en conformité aux BPP, cette étude n'aurait jamais été possible sans vous !

A mes co-internes et amis qui m'ont accompagnée dans mes stages pendant ces années d'internat : **Léa** en pharmacie clinique à Blois, **Louise** en nut à Clocheville, **Guillaume** en pharmaco, **Tristan** à la bulle. Quel bonheur d'avoir partagé ces années à vos côtés !

A mes parents, **Sophie et Jean-Marc**,

Merci mille fois pour votre amour et votre soutien sans faille pendant toutes ces années. J'ai tant de chance de vous avoir comme parents et d'avoir grandi dans cette famille si chère à mon cœur ! Si j'en suis là aujourd'hui, c'est grâce à vous.

A mon grand-frère, **Nicolas**,

Merci pour ton franc-parler légendaire, ton côté protecteur et tes paroles toujours rassurantes. Même pendant ces années à l'autre bout du monde, tu n'as jamais manqué à l'appel pour me soutenir.

A mon frère, et bientôt confrère, **Alexandre**,

Merci pour tes cours de chimie analytique en P1 (même si je ne suis toujours pas sûre d'avoir compris), pour tes nombreux conseils avisés et ton humour décapant !

A **Alex**, merci pour ces belles années, j'ai hâte de vivre les prochaines à tes côtés ! Mention spéciale pour ta patience pendant ces années d'études qui ne furent pas toujours faciles !

A mes nièces, **Constance** et **Eléonore**, et à **la petite Iris** que j'ai si hâte de rencontrer...

A ma coloc **Julie Morel**, depuis peu Morin,

Merci pour ces années de rires, de révisions et de pièces de théâtre pour apprendre les parasites... et pour cette amitié précieuse qui dure et ne s'estompe pas !

A Gentil, mes amis de la fac d'Angers, **Manet**, **Sullivan**, **Nicolas**, **Florian**, **Benjamin**,
J'ai tant appris à vos côtés... dans tous les domaines ! Loin des yeux mais près du cœur !

A tous ceux qui ont m'ont accompagnée dans mes études

A tous ceux qui ont participé à ce travail, de près ou de loin

Au reste de ma famille et de mes amis

Liste des tableaux, illustrations et figures

Tableau 1 - Apports parentéraux en acides aminés recommandés pour des patients stables (g/kg/j) par classe d'âge selon les recommandations ESPGHAN 2018. (7)	18
Tableau 2 - Apports parentéraux glucidiques recommandés pour des nouveaux-nés prématurés et nouveaux-nés nés à terme en mg/kg/min (g/kg/j) et pour des enfants et adolescents selon le poids et la phase dans la maladie selon les recommandations ESPGHAN 2018 (8)	18
Tableau 3 - Apports parentéraux en calcium, phosphore et magnésium en mmol (mg)/kg/j recommandés chez les nouveaux-nés prématurés, nés à termes et enfants selon les recommandations ESPGHAN 2018. (10)	19
Tableau 4 - Apports parentéraux en vitamines hydrosolubles et liposolubles en recommandés chez les nouveaux-nés prématurés, nourrissons et enfants selon les recommandations ESPGHAN 2018. (11)	20
Tableau 5 - Apports parentéraux en oligo-éléments en recommandés chez les nouveaux-nés prématurés, nourrissons et enfants en ug/kg/j selon les recommandations ESPGHAN 2018. (12)	21
Tableau 6 - Matrice de priorisation d'Eisenhower	27
Tableau 7 - Libellé des chapitres et LD des BPP étudiés et nombre d'item correspondant ..	29
Tableau 8 - Analyse quantitative des non-conformités	29
Tableau 9 - Matrice d'Eisenhower : priorisation des non-conformités selon leurs degrés d'urgence et d'importance	34
Tableau 10 - Matrice d'Eisenhower : non-conformités relevant du secteur de nutrition parentérale prioritaires selon leurs degrés d'urgence et d'importance	36
Tableau 11 - Étude comparative des dépenses avant et après mise en conformité	38
Tableau 12 - Fréquence et surveillance microbiologique recommandées par les BPP 2022	40
Tableau 13 - Fréquences des contrôles microbiologiques	40
Tableau 14 - Enquête auprès de secteurs de nutrition parentérale français	43
Illustration 1 - Automate de remplissage volumétrique BAXA EM2400® (Baxter) dans la ZAC de la PUI de Clocheville	24
Illustration 2 - Extrait des Bonnes Pratiques de Préparation 2022	25
Illustration 3 - Extrait de la grille d'auto-inspection	26
Figure 1 - Risques microbiologiques et d'instabilité physico-chimique des poches de NP à disposition des prescripteurs	17
Figure 2 - Nombre de conformités et non-conformités aux BPP classées par chapitres	32
Figure 3 - Nombre de conformités et non-conformités aux BPP classés par concepts généraux	33
Figure 4 - Répartition des non-conformités par concepts généraux	33

Liste des abréviations

AA : acides aminés

AMDEC : analyse des modes de défaillance, de leurs effets et de leur criticité

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ANSM : Agence Nationale de la Sécurité des Médicaments et des produits de santé

BPF : Bonnes Pratiques de Fabrication

BPP : Bonnes Pratiques de Préparation

CHRU : Centre Hospitalier Régional Universitaire

ELI : émulsions lipidiques intraveineuses

EMA : Agence Européenne des Médicaments

EPC : équipement de protection collective

EPI : équipement de protection individuelle

ESPGHAN : European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition

ETP : équivalent temps plein

FDA : Food and Drug Administration

HT : hors taxes

IC : indice de criticité

IGAS : Inspection Générale des Affaires Sociales

LD : ligne directrice

MD : mode de défaillance

MPUP : matière première à usage pharmaceutique

NC : non-conformités

NP : nutrition parentérale

NPI : nutrition parentérale individualisée

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

OP : ouvrier professionnel

PNS : préparatoire non stérile

PPH : préparateur en pharmacie hospitalière

PS : préparatoire stérile

PUI : Pharmacie à Usage Intérieur

SA : semaines d'aménorrhée

TRA : test de remplissage aseptique

UM : usage multiple

UU : usage unique

ZAC : zone à atmosphère contrôlée

Introduction

La nutrition parentérale (NP) est une technique de support nutritionnel vitale chez les patients pour lesquels l'alimentation par voie orale ou entérale est impossible ou ne suffit pas. Elle consiste en l'administration intraveineuse de nutriments incluant les glucides, les protéines, les lipides, les vitamines et les oligoéléments, directement dans la circulation sanguine et est essentielle pour palier à d'éventuelles carences.

Les patients de pédiatrie ont des besoins nutritionnels spécifiques qui doivent être rigoureusement adaptés à leur état clinico-biologique. Bien que cruciale, la production de poches de NP est complexe et nécessite une attention particulière pour prévenir les multiples risques pouvant entraîner des complications infectieuses ou métaboliques chez ces patients fragiles. Dans ce contexte, des normes strictes de qualité et de sécurité sont exigées pour encadrer le process de production des poches de NP : les Bonnes Pratiques de Préparation (BPP).

La mise à jour des BPP publiée par l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) en 2022 comporte des modifications significatives et tient compte des avancées technologiques, des nouvelles données scientifiques et de l'évolution des pratiques médicales. Ces nouvelles BPP s'inscrivent dans une démarche de qualité visant à standardiser les processus de préparation en pharmacie hospitalière, à réduire les potentielles erreurs et à assurer une prise en charge optimale des patients. Un des chapitres de ces BPP insiste sur l'autoinspection, indispensable pour évaluer et améliorer en continu les pratiques en place dans le service, garantissant ainsi leur conformité aux recommandations en vigueur. Une évaluation globale des pratiques en place est alors nécessaire, incluant un état des lieux des installations, des équipements, des procédures et des compétences du personnel en charge de la préparation des solutions de NP.

Cette thèse abordera dans une première partie l'auto-inspection réalisée sur les différents secteurs de production de la pharmacie à usage intérieur (PUI) de Clocheville du CHRU de Tours. Après un état des lieux exhaustif des pratiques en place dans le service, nous déterminerons quels points constituent des nonconformités aux BPP et quelles actions mener pour y remédier. Dans un second temps, après avoir priorisé les actions correctives relatives au secteur de NP, nous analyserons comment celles-ci peuvent être mises en

œuvre de manière efficace, en tenant compte des contraintes spécifiques du milieu hospitalier, des exigences réglementaires et des impératifs de sécurité. L'objectif est, par le biais de ce travail, d'améliorer les pratiques et renforcer la qualité des préparations de NP, contribuant ainsi à l'optimisation de la prise en charge nutritionnelle des patients les plus vulnérables.

I. Généralités

I.1. Les Bonnes Pratiques de Préparation

Les préparations pharmaceutiques effectuées dans les PUI d'hôpitaux et dans les officines autorisées en France doivent réunir trois critères principaux : qualité, sécurité et efficacité. Elles doivent en effet répondre aux exigences relatives à la Pharmacopée française et la Pharmacopée européenne, garantir la sécurité des manipulateurs et des patients destinataires des préparations, et agir sur le patient en qualité de médicament.

Les réglementations concernant la préparation de médicaments varient selon les pays. Il existe différentes directives internationales notamment dictées par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), l'Agence Européenne des Médicaments (EMA) en Europe et par les autorités réglementaires nationales parmi lesquelles la Food and Drug Administration (FDA) aux Etats-Unis.

En France, les BPP sont émises par l'ANSM (1).

Les BPP sont un ensemble de normes et de procédures qui régissent les préparations pharmaceutiques effectuées dans les PUI et les officines. Ce texte opposable aborde plusieurs domaines dont la gestion de la qualité, l'analyse de risque et les points critiques à prendre en compte lors d'une préparation pharmaceutique. Elles sont à distinguer des Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) qui régissent la fabrication, le conditionnement, le stockage et la distribution de produits pharmaceutiques, alimentaires, cosmétiques et autres produits réglementés et auxquelles les fabricants industriels doivent se conformer pour commercialiser leurs produits sur le marché.

La dernière version des BPP qui datait de 2007 a été révisée par un comité scientifique spécialisé temporaire afin de répondre aux évolutions scientifiques et réglementaires. Un premier texte a été élaboré grâce à l'avis collégial d'experts et proposé en enquête publique puis, après réanalyse, publié au journal officiel en septembre 2022. Une ultime version a été publiée dans un second temps, avec l'ajout des lignes directrices 3 et 4 qui ne seront pas abordées dans ce travail.

Cette dernière version des BPP est composée de 9 chapitres et 4 lignes directrices :

- Le premier chapitre des BPP 2022 décrit les systèmes de gestion de la qualité à mettre en place.
- Le chapitre 2 porte sur les qualifications, la formation et les responsabilités du personnel ainsi que les exigences en matière d'hygiène.
- Le chapitre 3 fait mention des exigences relatives aux locaux et au matériel, dont l'accès et l'usage sont limités et contrôlés.
- Le chapitre 4 aborde la documentation liée aux préparations, leur gestion et leur stockage : elle est exhaustive, révisée et réévaluée de manière régulière afin de garantir traçabilité et conformité.
- Le chapitre 5 concerne la production : il détaille les étapes à respecter lors d'une préparation, les contrôles et la gestion des lots.
- Le chapitre 6 décrit les méthodes et procédures du contrôle de la qualité des préparations.
- Le chapitre 7 introduit les exigences pour la gestion des contrats de sous-traitance.
- Le chapitre 8 énonce les directives pour gérer les réclamations et retours de produits.
- Le chapitre 9 établit les procédures pour conduire les audits internes et des auto-inspections régulières pour assurer la conformité continue aux BPP.
- La ligne directrice (LD) 1 concerne la préparation des médicaments stériles.
- La LD 2 traite des préparations de médicaments contenant des substances pouvant présenter un risque pour la santé et l'environnement.

En comparaison à la version de 2007, les BPP actualisées sont axées sur l'amélioration des démarches d'analyse de risque, l'élargissement des contrôles et de leur fréquence et

l'accentuation de la formation des opérateurs. Il était attendu des pharmacies autorisées à effectuer des préparations d'être en conformité avec cette version actualisée des BPP ou d'avoir amorcé des actions de mise en conformité en septembre 2023, soit un an après actualisation de la version de 2007.

I.2. Nutrition parentérale chez le patient pédiatrique

I.2.1. Indications de la nutrition parentérale

La NP est indiquée chez les patients ne pouvant pas être alimentés par voie orale ou entérale (2). Ils dépendent alors de la NP pour bénéficier d'apports hydriques, électrolytiques, minéraux, glucidiques, lipidiques, protéidiques, vitaminiques et en oligo-éléments (3). L'objectif de la NP est ainsi de répondre aux besoins nutritifs de ces patients tout en s'adaptant à leurs données clinico-biologiques.

En pédiatrie, des patients de tout âge peuvent nécessiter la prescription d'apports parentéraux.

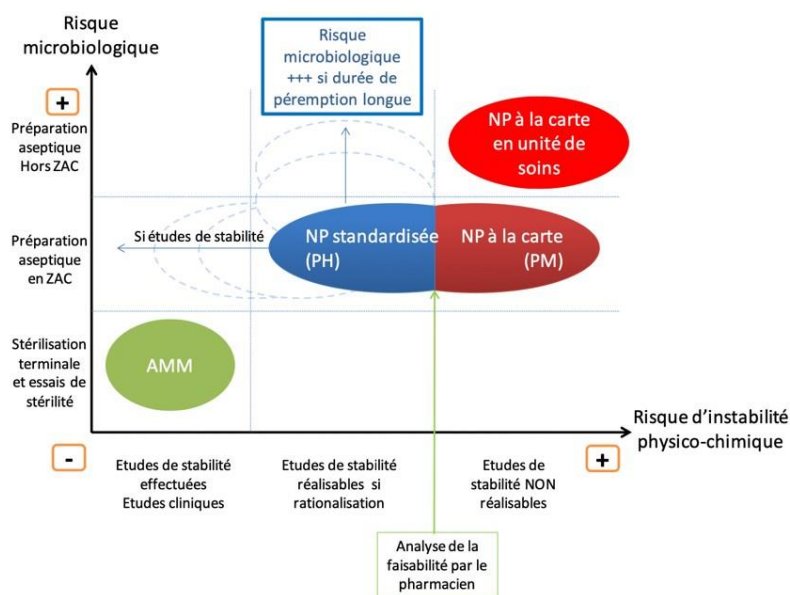
Un nouveau-né est dit prématuré lorsqu'il naît avant 37 semaines d'aménorrhée (SA) (4). Les naissances prématurées augmentent les risques de mortalité, de morbidité (5) et sont associées à une majoration du risque de troubles moteurs, cognitifs et métaboliques (6). Les besoins énergétiques de ces patients varient au jour le jour à partir de leur naissance et sont calculés en fonction de leur poids. Des patients plus avancés en âge tels que les nourrissons, les enfants et les adolescents peuvent aussi avoir besoin d'apports parentéraux de plus ou moins longue durée. C'est le cas des patients atteints de pathologies diverses, notamment digestives (par exemple : malformations congénitales, entérocolites), ne leur permettant pas de se nourrir par voie orale ou entérale ainsi que des patients de réanimation ou bien en prise en charge post-opératoire.

I.2.2. Stratégie nutritionnelle

La NP étant considérée comme à risque, son utilisation n'est recommandée qu'en dernier recours. La voie orale et la voie entérale sont à privilégier dès que possible pour assurer des apports adaptés et s'affranchir du risque infectieux et métabolique que comporte la NP.

Différents types de NP peuvent être prescrits :

- Les poches industrielles sont des spécialités pharmaceutiques relevant d'une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM). Elles sont prêtes à l'emploi et adaptables grâce à l'ajout possible de composants (électrolytes, vitamines ou oligoéléments). Ces poches sont à privilégier lorsque la NP est nécessaire car elles possèdent le niveau de sécurité physico-chimique et microbiologique le plus élevé. Toutefois, compte tenu des besoins très variables d'un enfant à l'autre, l'offre industrielle reste limitée.
- Les poches à formule standardisée ont une composition fixe qui vise à couvrir les besoins nutritifs d'un nombre élevé de patients. Elles sont utilisées en second recours lorsqu'une poche AMM est indisponible et qu'une poche de NPI n'est pas nécessaire.
- Les poches dites « à la carte » correspondent à des mélanges binaires (glucose + acides aminés (AA)) ou ternaires (glucose + AA + lipides) ajustés aux besoins de chaque patient après analyse de leurs données clinico-biologiques, on parle de nutrition parentérale individualisée (NPI). Elles assurent des apports adaptés au plus proche des besoins de l'enfant mais sont les moins sûres en termes de sécurité bactérienne (2).



Source : Mission IGAS

Figure 1 - Risques microbiologiques et d'instabilité physico-chimique des poches de NP à disposition des prescripteurs

Selon le rapport de l'Inspection Générale des Affaires Sociales (IGAS) et comme représenté en figure 1, les poches dites à la carte sont considérées comme étant les plus à risque au regard des contraintes microbiologiques et physico-chimiques (26).

I.2.3. Besoins nutritionnels en pédiatrie

Les médecins disposent de recommandations pour prescrire les poches de NP comme celles de l'ESPGHAN 2018. Celles-ci détaillent chacun des nutriments concernés.

1.2.3.1. Apports protidiques

Les apports protidiques permettent de maintenir un bilan azoté positif et contribuent à la croissance staturale de l'enfant. Il est nécessaire que cet apport en AA soit corrélé à l'apport calorique glucido-lipidique pour respecter le rapport calorico-azoté tel que 1 gramme d'azote doit être apporté pour 200 kilocalories non protéiques apportées. Les apports protidiques parentéraux recommandés chez le nouveau-né, l'enfant et l'adolescent sont décrits dans le Tableau 1. (7)

Preterm infants	
First day of life	1.5–2.5
From day 2 onwards	2.5–3.5
Term infants^a	1.5–3.0
2nd month–3rd year ^a	–2.5
3rd–18th year ^a	–2.0

Tableau 1- Apports parentéraux en acides aminés recommandés pour des patients stables (g/kg/j) par classe d'âge selon les recommandations ESPGHAN 2018. (7)

1.2.3.2. Apports glucidiques

Les apports glucidiques sont la principale source d'énergie en NP. Ils permettent le maintien d'une glycémie physiologique et constituent une source d'énergie nécessaire à la croissance du patient. Il est impératif que la quantité de glucose administrée par la NP soit balancée entre les besoins énergétiques du patient et le risque d'hyperglycémie pouvant évoluer vers une stéatose hépatique et une majoration de la production de dioxyde de carbone par le patient. Les apports glucidiques parentéraux recommandés chez le nouveau-né, l'enfant et l'adolescent sont décrits dans le Tableau 2. (8)

	Day 1 Start with	Day 2 onwards Increase gradually over 2–3 days to
Preterm newborn	4–8 (5.8–11.5)	Target 8–10 (11.5–14.4) Min 4 (5.8); max 12 (17.3)
Term newborn	2.5–5 (3.6–7.2)	Target 5–10 (7.2–14.4) Min 2.5 (3.6); max 12 (17.3)

	Acute phase	Stable phase	Recovery phase
28 d–10 kg	2–4 (2.9–5.8)	4–6 (5.8–8.6)	6–10 (8.6–14)
11–30 kg	1.5–2.5 (2.2–3.6)	2–4 (2.8–5.8)	3–6 (4.3–8.6)
31–45 kg	1–1.5 (1.4–2.2)	1.5–3 (2.2–4.3)	3–4 (4.3–5.8)
>45 kg	0.5–1 (0.7–1.4)	1–2 (1.4–2.9)	2–3 (2.9–4.3)

Tableau 2 - Apports parentéraux glucidiques recommandés pour des nouveaux-nés prématurés et nouveaux-nés nés à terme en mg/kg/min (g/kg/j) et pour des enfants et adolescents selon le poids et la phase dans la maladie selon les recommandations ESPGHAN 2018 (8)

1.2.3.3. Apports lipidiques

Les apports lipidiques sous forme d'émulsions lipidiques intraveineuses (ELI) à 20%. Elles sont fabriquées à base d'huile de soja, d'huile d'olive, d'huile de coco ou plus récemment à base d'huiles de poisson et permettent de couvrir les besoins en acides gras essentiels tout en constituant une source énergétique supplémentaire. Chez les nouveaux-nés prématurés et les nouveaux-nés à terme, il est recommandé de ne pas excéder un apport de 4g/kg/j. Chez les enfants, l'apport maximal considéré comme adéquat est de 3g/kg/j. (9)

1.2.3.4. Apports en sels minéraux

Les apports en sels minéraux visent à pallier les carences en calcium, phosphore et magnésium. La majeure partie du calcium et du phosphore compose les cristaux d'hydroxyapatite retrouvés dans les os. Des apports phosphocalciques équilibrés et suffisants permettent la minéralisation osseuse et une croissance squelettique optimale. Une variation du rapport phosphocalcique permettra d'adapter les concentrations sanguines de calcium et de phosphore en cas de dyscalcémie/dysphosphatémie. Les apports calciques pallient l'hypocalcémie et limitent le risque de survenue de rachitisme et d'ostéomalacie. Il est nécessaire de contrôler la solubilité de la solution lors d'apports en sels minéraux pour éviter tout risque de précipitation. Les apports calciques, en phosphore et en magnésium parentéraux recommandés chez le nouveau-né, l'enfant et l'adolescent sont décrits dans le Tableau 3. (10)

	Ca	P	Mg
Preterm infants during the first days of life	0.8–2.0 (32–80)	1.0–2.0 (31–62)	0.1–0.2 (2.5–5.0)
Growing premature infants	1.6–3.5 (64–140)	1.6–3.5 (50–108)	0.2–0.3 (5.0–7.5)
0–6 m ^a	0.8–1.5 (30–60)	0.7–1.3 (20–40)	0.1–0.2 (2.4–5)
7–12 m	0.5 (20)	0.5 (15)	0.15 (4)
1–18 y	0.25–0.4 (10–16)	0.2–0.7 (6–22)	0.1 (2.4)

Tableau 3 - Apports parentéraux en calcium, phosphore et magnésium en mmol (mg)/kg/j recommandés chez les nouveaux-nés prématurés, nés à termes et enfants selon les recommandations ESPGHAN 2018. (10)

1.2.3.5. Apports vitaminiques

Les apports vitaminiques permettent une bonne croissance de l'enfant et sont indispensables pour éviter les carences auxquelles les nouveaux-nés prématurés particulièrement sont sujets. On distingue les vitamines liposolubles A, D, E et K des vitamines hydrosolubles B1, B2, B3, B5, B6, B8, B9, B12 et C. Il existe différentes spécialités présentées sous formes de mélanges pouvant être ajoutées aux poches de NP. Certaines contiennent à la fois des vitamines hydro et liposolubles. D'autres spécialités ne contiennent que des vitamines hydrosolubles et sont à prescrire en cas d'insuffisance rénale sévère pour laquelle la vitamine A liposoluble est contreindiquée car non dialysable (11). Les apports parentéraux vitaminiques recommandés chez le nouveau-né prématuré, le nourrisson et l'enfant sont décrits dans le Tableau 4.

	Preterm infants	Infants – 12 months	Children and adolescents 1–18 years
Vitamin A ^a	700–1500 IU/kg/d (227–455 ug/kg/d)	150–300 ug/kg/d or 2300 IU/d (697 ug/d)	150 ug/d
Vitamin D ^b	200–1000 IU/d or 80–400 IU/kg/d	400 IU/d or 40–150 IU/kg/d	400–600 IU/d
Vitamin E ^c	2.8–3.5 mg/kg/d or 2.8–3.5 IU/kg/d	2.8–3.5 mg/kg/d or 2.8–3.5 IU/kg/d	11 mg/d or 11 IU/d
Vitamin K	10 ug/kg/d (recommended, but currently not possible) ^d	10 ug/kg/d (recommended, but currently not possible) ^d	200 ug/d
Vitamin C	15–25 mg/kg/d	15–25 mg/kg/d	80 mg/d
Thiamine	0.35–0.50 mg/kg/d	0.35–0.50 mg/kg/d	1.2 mg/d
Riboflavin	0.15–0.2 mg/kg/d	0.15–0.2 mg/kg/d	1.4 mg/d
Pyridoxine	0.15–0.2 mg/kg/d	0.15–0.2 mg/kg/d	1.0 mg/d
Niacin	4–6.8 mg/kg/d	4–6.8 mg/kg/d	17 mg/d
Vitamin B12	0.3 ug/kg/d	0.3 ug/kg/d	1 ug/d
Pantothenic acid	2.5 mg/kg/d	2.5 mg/kg/d	5 mg/d
Biotin	5–8 ug/kg/d	5–8 ug/kg/d	20 ug/d
Folic acid	56 ug/kg/d	56 ug/kg/d	140 ug/d

Tableau 4 - Apports parentéraux en vitamines hydrosolubles et liposolubles en recommandés chez les nouveau-nés prématurés, nourrissons et enfants selon les recommandations ESPGHAN 2018. (11)

1.2.3.6. Apports en oligoéléments

Les apports en oligoéléments permettent d'éviter toute carence pouvant causer retards de croissance, neuropathies, hypothyroïdies, anémies. Des spécialités pharmaceutiques contenant un mélange de zinc, cuivre, iode, manganèse et autres éléments peuvent être ajoutés aux poches de NP. Les apports en fer sont préférés par voie entérale ; il est en revanche possible de les administrer par voie parentérale s'ils sont non tolérés (12). Une carence en fer peut provoquer une anémie et a un impact sur le neurodéveloppement chez l'enfant. Cependant, devant le risque de surcharge martiale, le fer n'est pas inclus dans les

mélanges d'oligo-éléments classiques. Les apports parentéraux en oligo-éléments recommandés chez le nouveau-né prématuré, le nourrisson et l'enfant sont décrits dans le Tableau 5.

Mineral	Preterm	0–3 mo	3–12 mo	1–18 y	Max dose
Iron	200–250	50–100	50–100	50–100	5 mg/d
Zinc	400–500	250	100	50	5 mg/d
Copper	40	20	20	20	0,5 mg/d
Iodine	1–10	1	1	1	
Selenium	7	2–3	2–3	2–3	100 µg/d
Manganese	≤1	≤1	≤1	≤1	50 µg/d
Molybdenum	1	0.25	0.25	0.25	5 µg/d
Chromium	–	–	–	–	5 µg/d

Tableau 5 - Apports parentéraux en oligo-éléments recommandés chez les nouveaux-nés prématurés, nourrissons et enfants en µg/kg/j selon les recommandations ESPGHAN 2018. (12)

I.3. Organisation des secteurs de production de la PUI de l'hôpital Clocheville

La PUI de l'hôpital Gatien de Clocheville au CHRU de Tours se compose de trois secteurs de production distincts : un préparatoire stérile, un préparatoire non stérile et une unité de production de poches de NP.

Ces trois secteurs sont équipés du logiciel BP'Prep (modules Péan, Hésiode, Labcontrol), qui permet d'assurer une traçabilité informatique de l'ensemble des étapes de production et de contrôle sous forme d'un dossier de lot.

I.3.1. Préparatoire non stérile

Le préparatoire non stérile (PNS), dont le plan est disponible en annexe 1, comprend une paillasse pour la fabrication de préparations magistrales et hospitalières et un bureau servant à la libération pharmaceutique des préparations. Sa surface est de 16,20 m². Y sont associées deux autres zones, la réception interne de 10,40 m² qui sert de zone de stockage et la laverie de 8,10 m².

Au sein du PNS, les préparateurs produisent gélules, poudres, pommades, solutions et suspensions buvables de différents principes actifs. Les préparations magistrales relèvent

d'une prescription nominative, elles sont donc destinées à un patient précis tandis que les préparations hospitalières sont effectuées en série et peuvent être amenées à constituer un stock sur les différents sites de CHRU de Tours. Elles peuvent ainsi répondre à des besoins urgents en dehors des heures ouvrées de la PUI et être dispensées pendant le service de garde.

Une moyenne de 40 000 unités non stériles sont produites chaque année.

I.3.2. Préparatoire stérile

Le préparatoire stérile (PS), dont le plan est disponible en annexe 2, se compose d'une zone à atmosphère contrôlée (ZAC) de classe D en surpression d'une surface de 25,30 m² et d'un bureau de 10,30 m². Comme stipulé par les items LD1.36 et LD1.37 des BPP, les ZAC sont classées selon le nombre maximal autorisé de particules en leur sein. Ainsi en découlent les classes A, B, C et D, dont le nombre de particules toléré est croissant selon la classe. On parle de classe d'empoussièrement. A noter que ces classes de ZAC sont comparables à la norme ISO 14644-1 : classe A et B = ISO 5 ; classe C = ISO 7 ; classe D = ISO 8.

Un vestiaire de 3,50 m² permet au personnel de s'équiper avec des tenues stériles avant d'accéder au sas de 4,90 m². Au sein du PS, sont produites des préparations aseptiques autres que des chimiothérapies (collyres renforcés, anticorps monoclonaux, médicaments expérimentaux injectables) dans un isolateur 2 postes en surpression, en classe A. Ces locaux nous permettent de respecter le principe de marche en avant.

Une moyenne de 400 préparations stériles sont produites chaque année.

I.3.3. Nutrition parentérale

La NP est une activité quotidienne au sein de la PUI. On y prépare des poches de NP du lundi au vendredi, les poches prescrites pour le week-end sont fabriquées le vendredi.

En moyenne, dix à quinze poches sont préparées chaque jour, soit une moyenne de 4 700 poches par an.

Le secteur de production de NP de la PUI se compose d'un bureau dans lequel les ordonnances médicales de NP sont analysées et validées pharmaceutiquement ; d'une ZAC

en surpression avec un circuit personnel et un circuit matériel (annexe 3). Une première zone de 18,20 m² est dédiée au décartonnage, stockage et prédécontamination du matériel destiné à la production. Elle comporte un réfrigérateur dédié au stockage des poches fabriquées. Le sas n°1 de 4,30 m² classé ISO 7 (classe C) comporte un lave-mains dédié à l'hygiène des mains des opérateurs avant d'enfiler les casques stériles dans le sas 2 de 3,00 m² classé ISO 5 (classes A et B). Les opérateurs peuvent ensuite pénétrer dans la salle de production classée ISO 5 de 14,10 m². Cette ZAC comporte deux hottes ainsi qu'une paillasse. Un premier passe-plat permet de transmettre les poches produites à la salle de décontamination de 8,80 m² classée ISO 7. Un second passe-plat relie cette salle à la zone de stockage/décartonnage. Un dernier SAS de 1,80 m² classé ISO 7 permet aux opérateurs de sortir de la ZAC en fin de production. Ce circuit distingue un circuit personnel et un circuit matériel.

Les poches de NP sont des préparations stériles produites par remplissage aseptique. La production s'effectue sous hotte à flux d'air laminaire horizontal de classe A installée au sein d'une ZAC de classe B. Les paramètres de la ZAC sont maîtrisés et contrôlés : température, pression, humidité, qualité microbiologique et particulaire (13). Outre leur qualification initiale, la maintenance des équipements et leur suivi est assuré.

L'accès à la ZAC est limité et réservé à un personnel formé aux règles d'hygiène. Un habillage spécifique est requis afin de limiter au maximum le risque de contamination particulaire et microbiologique des préparations.

Les poches de NP sont réalisées par un préparateur avec l'assistance d'un automate de remplissage volumétrique BAXA EM2400® (Baxter) (illustration 1). Celui-ci comprend des ports auxquels sont reliés les flacons de solutés par des tubulures. En fonction de la prescription médicale de NP et suite à sa validation pharmaceutique, les formulations sont transmises de manière dématérialisée par le réseau. Le remplissage des poches de NP est effectué par prélèvement des volumes de solutés adéquats via un système de pompe péristaltique en système clos.



Illustration 1 - Automate de remplissage volumétrique BAXA EM2400® (Baxter) dans la ZAC de la PUI de Clocheville

Des ajouts manuels peuvent s'avérer nécessaires si le volume prescrit n'est pas prélevable par l'automate ($<0,2\text{mL}$). Un rapport de production (Mixcheck) est généré par l'automate pour chaque préparation, permettant d'alimenter le dossier de lot. Chaque poche ainsi produite est pesée afin de mesurer un potentiel écart avec le poids théorique attendu. Un écart de plus ou moins 3% est toléré. Deux prélèvements sont ensuite effectués sur chaque poche afin de pratiquer des contrôles. Le contrôle physico-chimique réalisé par le laboratoire de contrôle permet de doser les concentrations en sodium, potassium, glucose et l'osmolarité. En cas d'écart de plus de 10% aux concentrations théoriques attendues, le pharmacien prévient le prescripteur qui doit juger l'acceptabilité de la préparation. Le contrôle microbiologique réalisé par le laboratoire d'hygiène permet d'identifier une possible contamination microbiologique par des bactéries aérobies, anaérobies, levures et champignons.

II. Méthodologie

II.1. Auto-inspection

Comme stipulé dans le chapitre 9 des BPP, l'auto-inspection intervient dans le système d'assurance qualité. Elle doit être effectuée de manière répétée à intervalles réguliers et fait l'objet d'un compte rendu dans lequel les observations et propositions de mesures correctives sont inscrites.

II.1.1. Analyse des pratiques au regard des BPP

Un groupe de travail composé de quatre pharmaciens et un interne a été constitué. Le travail a débuté par des séances hebdomadaires de lecture de l'ensemble des chapitres et annexes des BPP 2022. Chaque item des BPP était comparé aux pratiques en cours dans les trois secteurs de production de la PUI : NP, PS et PNS.

Les items étaient considérés comme conformes ou non conformes.

Une grille d'auto-inspection a été créée pour recenser par chapitre tous les écarts considérés comme non conformes. Cette grille est construite grâce à l'outil Excel® de la façon suivante :

- Chapitre des BPP concerné
- Numéro et libellé de l'item sous la forme X.y : X correspondant au numéro de chapitre ou de ligne directrice (LD) et y correspondant au numéro de l'item.
- Pratique correspondante en place dans le service

A titre d'exemple, l'item « 3.25 » correspond à l'item numéro 25 du troisième chapitre des BPP, comme décrit dans l'illustration 2.

3.25 Lorsque des substances ou des produits solides, pulvérulents et liquides volatiles sont utilisés, des précautions particulières adaptées sont prises afin d'éviter la production et la dissémination de contaminants.

Illustration 2 - Extrait des Bonnes Pratiques de Préparation 2022

Chaque item jugé non-conforme correspond à une ligne de la grille, comme présenté en illustration 3.

Chapitre BPP 2022	Item	Libellé	Ecart aux BPP
3 - Locaux et matériel	3.25	Lorsque des substances ou des produits solides, pulvérulents et liquides volatiles sont utilisés, des précautions particulières adaptées sont prises afin d'éviter la production et la dissémination de contaminants.	EPI en place Identification des matières premières à risques (fiches de fabrication)

Illustration 3 - Extrait de la grille d'auto-inspection

II.1.2. Analyse des écarts

Une analyse quantitative a été effectuée en associant à chaque chapitre des BPP étudié le taux de NC des pratiques en place au sein de la PUI selon la formule suivante :

$$\frac{\text{nombre d'items non conformes}}{\text{nombre total d'items}}$$

En vue d'une analyse qualitative, les non-conformités (NC) ont été catégorisées, de manière arbitraire, en quatre concepts généraux : Qualité – Hygiène – Sécurité des préparations – Sécurité du personnel et de l'environnement. Les taux de NC des pratiques ont ainsi pu être chiffrés par catégories selon le calcul suivant :

$$\frac{\text{nombre d'items non conformes par catégorie}}{\text{nombre total d'items par catégorie}}$$

II.1.3. Actions correctives et priorisation

Pour chaque NC, le groupe de travail a défini une action à mettre en place afin d'être en conformité avec l'item des BPP. A l'aide de la matrice d'Eisenhower présentée au tableau 6, les actions correctives correspondantes à chaque NC ont été classées en fonction de leur degré d'importance et d'urgence. Les degrés d'urgence et d'importance ont été discutés en groupe de travail, en fonction des pratiques en place dans le service. Les critères suivants ont été pris en compte : la pratique en place actuellement qui constitue une NC altère-elle la qualité et la sécurité des préparations ? La mise en conformité est-elle indispensable à la

production de préparations pharmaceutiques ? Si l'action corrective est différée, cela représente-il un danger ?

Cette priorisation a permis de classer les actions correctives en quatre groupes : actions urgentes et importantes, actions importantes et non urgentes, actions urgentes et non importantes, actions non urgentes et non importantes.

Cette méthode a permis de mettre en lumière les actions de haute priorité à mettre en place, les tâches à planifier à moyen terme, et de mettre au second plan les tâches à déléguer ou à abandonner.

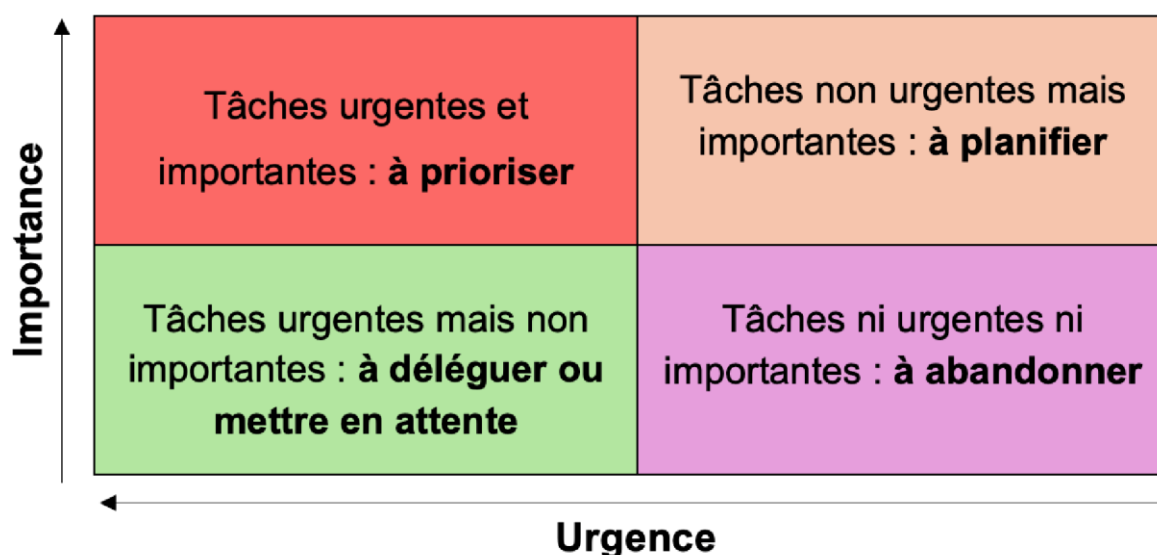


Tableau 6 - Matrice de priorisation d'Eisenhower

II.2. Mise en œuvre des actions correctives en NP

Une fois la priorisation effectuée, les actions concernant le secteur de NP ont été sélectionnés et leur mise en place a été initiée. En effet, la fabrication de poches à la carte étant à risque, il était nécessaire de prioriser ce versant des activités de production de la PUI.

Une étude financière a été menée pour évaluer le coût de la mise en conformité du secteur de NP.

Enfin, une enquête a été conduite auprès de différents secteurs de production de centres hospitaliers français sur leur méthode d'auto-inspection et leurs NC les plus significatives. Une enquête a été diffusée aux différents secteurs de production des centres hospitaliers de France sous la forme d'un questionnaire Framiforms®-Framasoft (annexe 4). Par le biais de 7 questions, les centres étaient interrogés sur les méthodes qu'ils avaient mises en œuvre pour être conformes aux BPP. Il était demandé quels avaient été les points critiques principaux en termes de nonconformités.

Les tests de remplissage aseptique (TRA), contrôles microbiologiques et habillage du personnel ont été ciblés : l'intérêt était de savoir si ces points avaient également été priorisés par les autres centres et quelles actions correctives avaient été mises en place. Ce questionnaire, validé par le groupe de travail, a été soumis en mai 2024 par mail à un groupe de diffusion national regroupant les pharmaciens hospitaliers impliqués dans les activités de pharmacotechnie.

III. Résultats

III.1. Auto-inspection

Les BPP comprennent 126 pages réparties en neuf chapitres et quatre LD. Les LD 3 (préparations liées à la recherche) et LD 4 (préparation de médicaments radiopharmaceutiques) n'ont pas été incluses à ce travail. Ainsi, comme présenté dans le tableau 7, 574 items ont été étudiés par le groupe de travail au cours de 5 réunions de 2 heures chacune.

Chapitre	Libellé	n Item
1	Management du système qualité pharmaceutique	22
2	Personnel	28
3	Locaux et matériel	49
4	Documentation	47
5	Opérations conduisant à la réalisation d'une préparation pharmaceutique	69
6	Contrôle de la qualité pharmaceutique	85
7	Activités externalisées : activités de sous-traitance	40
8	Réclamations et rappels de préparations pharmaceutiques	12
9	Auto-inspection	4
Ligne directrice	Libellé	n item
1	Préparation de médicaments stériles	160
2	Préparation de médicaments contenant des substances pouvant présenter un risque pour la santé et l'environnement	58
Total		574

Tableau 7 - Libellé des chapitres et LD des BPP étudiés et nombre d'item correspondant

III.1.1. Analyse quantitative

Sur les 574 items étudiés des BPP, la pratique en place dans le service pour 49 items constitue une NC par rapport aux exigences des BPP, soit un taux global de NC de 8,5 %. Une analyse quantitative des NC est réalisée et permet d'obtenir leur répartition par chapitre comme décrit dans le tableau 8. Le détail de ces NC est disponible sur la grille d'auto-inspection en annexe 5.

Chapitre	Libellé	n Item	n NC	% NC	Items non conformes
Chapitre 1	Management du système qualité pharmaceutique	22	1	4,5%	1.18
Chapitre 2	Personnel	28	1	3,6%	2.12
Chapitre 3	Locaux et matériel	49	1	2,0%	3.25
Chapitre 4	Documentation	47	9	19,1%	4.12; 4.21; 4.30; 4.31; 4.32; 4.33; 4.34; 4.35; 4.44
Chapitre 5	Opérations conduisant à la réalisation d'une préparation pharmaceutique	69	6	8,7%	5.14; 5.20; 5.51; 5.52; 5.59; 5.64
Chapitre 6	Contrôle de la qualité pharmaceutique	85	7	8,2%	6.6; 6.39; 6.50; 6.56; 6.67; 6.68; 6.85
Chapitre 7	Activités externalisées : activités de sous-traitance	40	2	5,0%	7.8; 7.37
Chapitre 8	Réclamations et rappels de préparations pharmaceutiques	12	0	0,0%	NA
Chapitre 9	Auto-inspection	4	0	0,0%	NA
Ligne directrice	Libellé	n item	n NC	% NC	Items non conformes
LD 1	Préparation de médicaments stériles	160	12	7,5%	LD1.11; LD1.49; LD1.56; LD1.80; LD1.86; LD1.96; LD1.107; LD1.113; LD1.116; LD1.125; LD1.138; LD1.155
LD 2	Préparation de médicaments contenant des substances pouvant présenter un risque pour la santé et l'environnement	58	10	17,2%	LD2.3; LD2.4; LD2.13; LD2.33; LD2.36; LD2.39; LD2.45; LD2.53; LD2.55; LD2.57
Total		574	49	8,5%	

Sur les 22 points abordés dans le chapitre 1, un item (4,5 %) constituait une NC. Il s'agit de l'item 1.18 qui concerne l'élaboration d'un dossier de préparation pour chaque préparation effectuée. Toute préparation, quelle que soit sa forme galénique (principe actif, dosage), doit faire l'objet d'un dossier de préparation. Il décrit le procédé de préparation, les contrôles nécessaires et fournit une documentation exhaustive relative au développement galénique selon la forme concernée. Ces dossiers de préparation n'étaient pas inclus dans les pratiques de la PUI au moment de l'auto-inspection.

Parmi les 28 points du chapitre 2, un item (3,6 %) était non conforme. Il s'agit de l'item 2.12 qui aborde les responsabilités du pharmacien responsable préparations en termes de management du système qualité, de la réalisation de la préparation et du contrôle qualité. Si la majorité des tâches exigées par les BPP sont conformes, il reste à initier la rédaction des dossiers de préparation, ce qui constitue une NC aux BPP.

Parmi les 49 items du chapitre 3, un item (2,0 %), le 3.25, constituait une NC. Il traite des précautions à mettre en place lors de l'utilisation de produits solides, pulvérulents ou volatiles. La NC est liée aux équipements de protection collective (EPC) à mettre à disposition au PNS en plus des équipements de protection individuelle (EPI) déjà imposés.

Sur les 47 points abordés dans le chapitre 4, neuf (19,1 %) constituaient une NC. Parmi eux, l'item 4.31 concerne spécifiquement la rédaction des dossiers de préparation à mettre en place.

Parmi les 69 points du chapitre 5, 6 items (8,7 %) constituaient une NC. On peut noter l'exemple de l'item 5.64 : il aborde la réattribution des préparations qui se doit d'être tracée et renseignée dans le dossier de lot correspondant. Au moment de l'auto-inspection, la réattribution n'était pas tracée dans le logiciel, ceci constituait donc une NC.

Sur les 85 points du chapitre 6, 7 items (8,2 %) constituaient une NC. Par exemple, l'item 6.67 évoque la gestion de l'échantillothèque. Parmi toutes les informations devant être répertoriées dans le registre d'échantillothèque, la mention « ne pas dispenser » était

manquante sur le conditionnement des échantillons, constituant un écart à l'exigence de l'item 6.67 et donc une NC.

Parmi les 40 items du chapitre 7, 2 items (5,0 %) constituaient une NC. On peut évoquer l'item 7.37 qui concerne la sécurisation du transport des préparations terminées. L'absence de scellé sur le contenant des préparations sous-traitées constituait une NC.

Parmi les 12 points du chapitre 8, aucune NC n'a été comptabilisé. Il en est de même pour les 4 points du chapitre 9.

Parmi les 160 points de la LD1, 12 NC (7,5 %) ont été décomptées. Parmi eux, l'item LD1.113 aborde l'habillage des opérateurs à adapter aux préparations et aux classes des zones de travail. Celui-ci n'était pas conforme.

Sur les 58 items de la LD2, 10 (17,2 %) constituaient une NC. L'item 2.45 stipule qu'« une trousse d'urgence est disponible à proximité de la zone de préparation. Une douche oculaire ou un dispositif de rince-œil est installé ». Ce type de dispositif n'était pas mis à disposition du personnel au moment de l'auto-inspection.

Comme le décrit la figure 2, le chapitre 4 qui traite de la documentation, et la LD2 traitant des médicaments comprenant des substances à risque pour la santé et l'environnement, sont ceux qui comportent le taux le plus élevé de NC, respectivement 19,1 % et 17,2 %. Les chapitres 8 et 9, abordant les réclamations et rappels de préparations pharmaceutiques et de l'auto-inspection, ne comportent pas de NC.

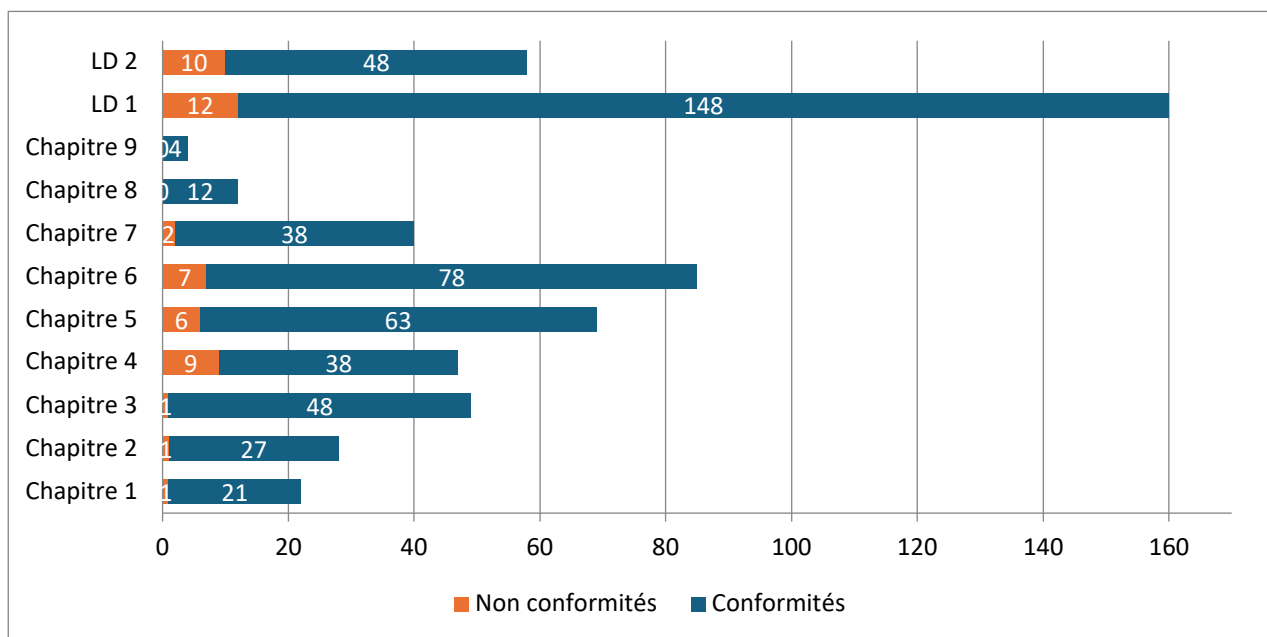


Figure 2 - Nombre de conformités et non-conformités aux BPP classées par chapitres

III.1.2. Analyse qualitative

Parmi les 574 items des BPP 2022, 170 (29,6 %) ont été catégorisés dans la notion « Qualité », 142 (24,7 %) dans la notion « Hygiène », 159 (27,7 %) dans la notion sécurité des préparations, 103 (17,9 %) dans la notion « Sécurité du personnel et de l'environnement ».

Comme décrit dans la figure 3, 13 (2,3 %) items non conformes parmi les 574 items des BPP étaient classées dans la notion « Sécurité du personnel et de l'environnement », soit à un taux de conformité dans cette catégorie de 97,6 % ; 9 (1,6 %) des NC parmi le total des items concernaient la notion « Sécurité des préparations », élevant le taux de conformité à 98,4 % ; 11 (1,9 %) NC concernaient la notion « Hygiène », représentant un taux de conformité de 98,1 % ; 16 (2,8 %) NC appartenaient à la notion « Qualité », soit un taux de conformité de 97,2% dans cette catégorie.

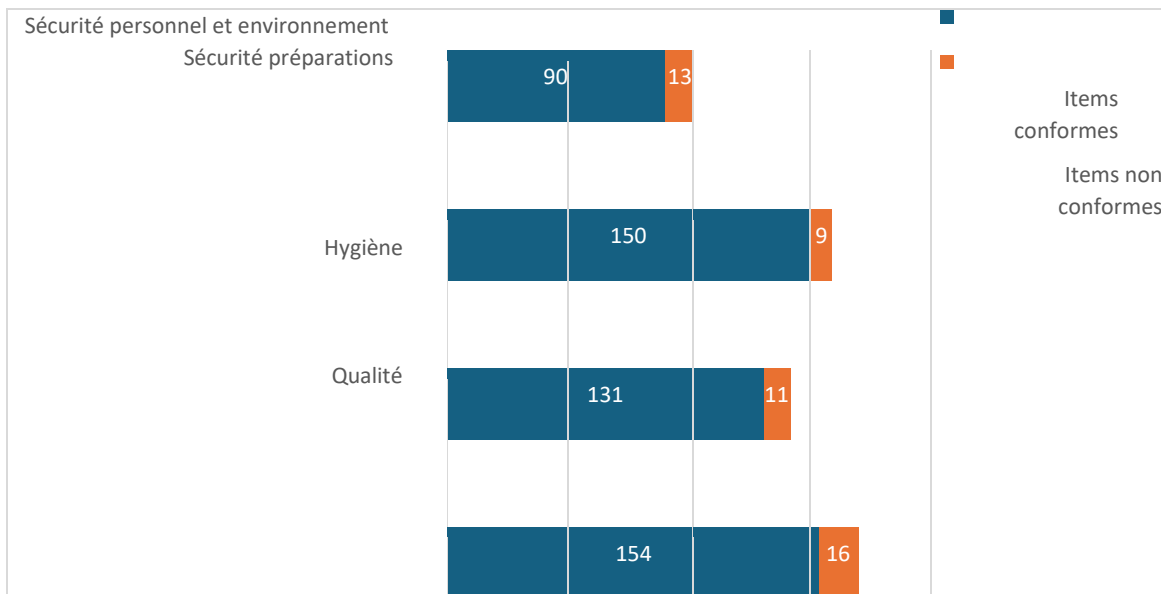


Figure 3 - Nombre de conformités et non-conformités aux BPP classés par concepts généraux

Comme décrit dans la figure 4, un classement des 49 NC selon les mêmes catégories a été réalisé : 16 (32,7 %) étaient classées dans la notion « Qualité » ; 11 (22,4 %) NC appartenait à la notion « Hygiène » ; 8 (16,3 %) NC étaient concernaient la notion « Sécurité des préparations » ; 14 (28,6 %) NC appartenait à la notion « Sécurité du personnel et de l'environnement ».

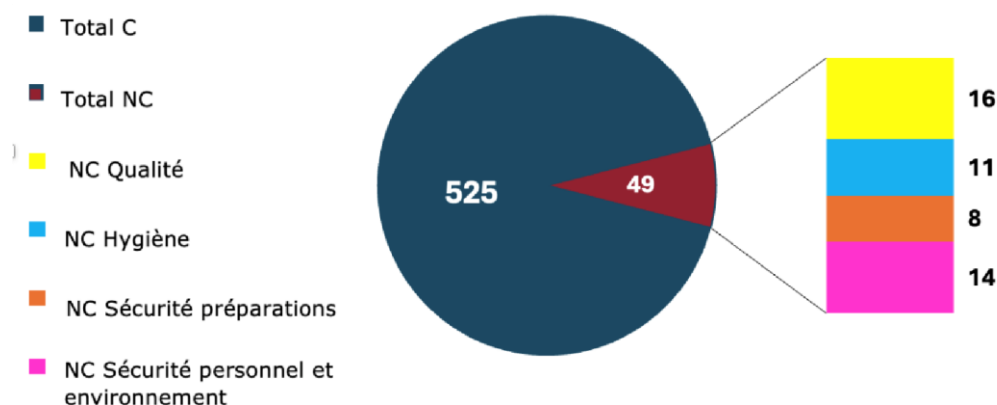


Figure 4 - Répartition des non-conformités par concepts généraux

III.1.3. Priorisation des écarts

Pour aider à la priorisation, une matrice d'Eisenhower a été construite. Il s'agit d'un outil d'aide à la décision sous la forme d'un tableau à double entrée qui permet de distinguer les

tâches urgentes des tâches importantes. Ces tâches sont classées comme étant soit à la fois urgentes et importantes et donc prioritaires, soit importantes mais non urgentes et donc à planifier, soit urgentes mais non importantes et donc à déléguer ou suspendre, ou bien ni urgentes ni importantes et donc à abandonner.

Parmi les 49 NC, 13 (26,5 %) actions sont considérées comme prioritaires, 24 (49,0 %) sont à planifier, 9 (18,4 %) sont à déléguer ou mettre en attente et 3 (6 %) sont à abandonner.

	URGENT	NON URGENT
IMPORTANT	Tâches prioritaires n=13	Tâches à planifier n=24
	1 - 18 : Dossier de préparation (contenu et mise en place)	3 - 25 : Conditions de sécurité au PNS (mise à disposition fiches de sécurité, réflexion sur les EPC)
	2 - 12 : Dossier de préparation	4 - 21 : Modèle de rapport de qualification à mettre en place pour standardiser la procédure - 44 : Ordonnancier du logiciel Decise incomplet
	4 - 12/30/31/32/33/34/35 : Dossier de préparation	5 - 14 : Poudre toxiques : réflexion sur les EPC et EPI - 20 : Conditions de sécurité en nutrition
	6 - 68 : Dossier de préparation - 85 : Dates de péremption des préparations stériles et non stériles	6 - 6 : Monographies - 39 : Formalisation du circuit des MPUP - 50 : Echantillonnage des arachides - 56 : Certificat d'analyse de conformité à la Pharmacopée - 67 : Mention "ne pas dispenser" manquante sur les étiquettes d'échantillonnage
	LD1 - 107/138 : TRA	LD1 - 11 : Vérifier capacité de filtration filtres collyres - 49 : Cascades de pression - 56 : Taux de brassage : contrôles Igénair - 80 : Tendre vers l'utilisation d'un isolateur - 113 : Conditions de sécurité en zone de production de NP - 116 : Personnel extérieur au sein des locaux : vérifier mention dans le contrat des prestataires - 125 : Niveau de contamination des MPUP - 155 : Prélèvements microbiologiques LD2 - 3 : Fiches de sécurité à mettre à disposition - 13 : Mise en place d'un quizz pour évaluer la compréhension des pictogrammes - 33 : Sorbonne/hotte - 39 : Changement quotidien des surblouses - 53 : Tri des déchets - 55 : Surblouses : passage à l'UU ?
NON IMPORTANT	Tâches à déléguer ou mettre en attente n=9	Tâches sans intérêt à abandonner n=3
	5 - 64 : Réattribution de préparations à tracer dans le logiciel Hesiod	5 - 51/52 : Système de clip/porte-étiquettes en plus des étagères identifiées - 59 : Enregistrement de la destruction des blisters pour gélules
	7 - 8 : Autorisation du sous-traitant à ajouter dans le contrat - 37 : Sceller les préparations sous-traitées à Chinon et éditer la fiche de contrôle	
	LD1 - 86 : Bionettoyage - 96 : Vérifier le contrat de maintenance des isolateurs et voir si tous les points du tableau y sont mentionnés	
	LD2 - 4 : Codification des mentions "danger" - 36 : Schémas aérauliques à récupérer - 45 : Kit rince-œil à mettre à disposition - 57 : Conduite à tenir en cas d'incident	

Tableau 9 - Matrice d'Eisenhower : priorisation des non-conformités selon leurs degrés d'urgence et d'importance

III.1.3.1. Urgent et important : haute priorité

Parmi les 13 tâches de haute priorité à mettre en place, 10 (76,9 %) concernaient la « Qualité » avec la mise en place des dossiers de préparation, une (7,7%) concernait la « Sécurité des préparations », plus précisément les dates de péremption au PS et au PNS, et deux (15,4 %) concernaient l'« Hygiène » avec la mise en place des TRA. Ces deux dernières faisaient référence au secteur de NP et seront développées au chapitre III.2.2.

III.1.3.2. Important non urgent : à planifier

Parmi les 24 tâches à planifier, 7 (29,2 %) concernaient la « Qualité », 7 (29,2 %) faisaient référence à l'« Hygiène », une (4,2 %) concernait la « Sécurité des préparations » et 9 (37,5 %) abordaient la « Sécurité du personnel et de l'environnement ». Parmi ces tâches, 9 étaient reliées au secteur de NP, avec notamment la mise en conformité des contrôles microbiologiques et l'habillage des préparateurs au sein de la ZAC.

III.1.3.3. Urgent non important : à déléguer ou mettre en attente

Parmi les 9 tâches à déléguer ou mettre en attente, 2 (9 %) faisaient référence à l'« Hygiène », 3 (33,3 %) concernaient la « Sécurité des préparations », 4 (44,4 %) abordaient la « Sécurité du personnel et de l'environnement ».

III.1.3.4. Non urgent et non importer : à abandonner

Les 3 tâches à abandonner concernaient la notion « Sécurité des préparations » au niveau du préparatoire non stérile.

III.2. Secteur de nutrition parentérale : mise en place des actions correctives

Suite à la priorisation des actions correctives à mettre en œuvre, 3 actions ont été particulièrement privilégiées pour le secteur de la NP dans la suite de ce travail : l'habillage du personnel au sein de la ZAC, les TRA et les contrôles microbiologiques. Ces trois actions sont réparties sur 4 items priorités indiqués dans le tableau 9 : les items LD1.107 et LD1.138 concernent les TRA ; les items 5.20 et LD1.113 concernent l'habillage en ZAC : l'item LD1.155 concerne les prélèvements microbiologiques.

	URGENT	NON URGENT
IMPORTANT	Tâches prioritaires n=13	Tâches à planifier n=24
	LD1 - 107/138 : TRA	5- 20 : Conditions de sécurité en nutrition LD1- 113 : Conditions de sécurité en zone de production de NP - 155 : Prélèvements microbiologiques
NON IMPORTANT	Tâches à déléguer ou mettre en attente n=9	Tâches sans intérêt à abandonner n=3

Tableau 10 - Matrice d'Eisenhower : non-conformités relevant du secteur de nutrition parentérale priorités selon leurs degrés d'urgence et d'importanceleurs degrés d'urgence et d'importance

III.2.1. Habillage du personnel au sein de la ZAC

L'item 5.20 stipule que « La contamination croisée peut être évitée en portant une attention particulière à : la conception et l'utilisation des locaux et des équipements, tels que décrits au Chapitre 3 ; la conception des procédés de préparation et de conditionnement, par exemple l'utilisation de dispositifs à usage unique ; la mise en œuvre de mesures techniques ou organisationnelles adéquates, y compris les procédés de nettoyage ».

L'item LD1.113 est libellé dans les BPP dans la façon suivante :

« Les vêtements, y compris les gants, les masques et autres protections et leur qualité sont adaptés aux préparations et aux classes des zones de travail. Les types de vêtements et d'équipements requis pour chaque classe sont décrits ci-dessous : - (...) Classes A et B : Un vêtement protecteur propre et stérile, ainsi que masques, gants et autres protections stériles sont portés par chaque opérateur en zone de classe A et B. Une cagoule enferme totalement les cheveux, le cas échéant, la barbe et la moustache ; cette cagoule est reprise dans le col de la veste ; un masque couvre le visage pour éviter l'émission des gouttelettes.

Des gants stérilisés et non poudrés, ainsi que des bottes stérilisées ou désinfectées sont à porter. Le bas du pantalon est enserré dans les bottes, de même que les manchettes dans les gants. Ce vêtement protecteur ne libère pratiquement ni fibres ni particules et retient les particules émises par l'opérateur ».

Au regard de l'organisation actuelle de l'activité, ces items ne sont pas conformes. En effet, les tenues utilisées ne permettent pas de couvrir la nuque et ne comprennent pas de bottes permettant d'enserrer le bas du pantalon comme spécifié dans les BPP. L'habillement actuel est composé de tenues de bloc en coton entretenues par la blanchisserie du Centre Hospitalier, des sabots individuels, ainsi des EPI à UU : casaques stériles, cagoules ou charlottes, masques chirurgicaux, surchaussures et gants chirurgicaux stériles de tailles diverses.

Les actions correctives de ces deux écarts ont été répertoriées dans la catégorie « important – non urgent » de la matrice d'Eisenhower et sont donc à planifier à moyen terme.

Le cahier des charges pour un habillement conforme aux BPP correspond à des tuniques et pantalons en polyester antistatique, des combinaisons à cagoule intégrée, des chaussettes et des surbottes. Une étude de marché a été effectuée et des essais ont été réalisés avec les sociétés Elis et Initial Clean Rooms. Celles-ci proposent un contrat de location avec entretien (décontamination et stérilisation par autoclave des tenues).

A l'issue de chaque essai, chaque opérateur a pu indiquer la taille qui lui convenait. Un total de 15 opérateurs a effectué des essais des tenues de la société Elis ; 16 opérateurs étaient concernés pour les essais avec la société Initial Clean Rooms.

La répartition des besoins en tailles par opérateurs doit être déterminée pour définir la dotation à mettre en place et assurer un roulement suffisant.

Chaque jour, 3 opérateurs entrent en ZAC : un préparateur en pharmacie hospitalière (PPH) et un premier ouvrier professionnel (OP) pour l'activité de production de poches de NP puis un second OP pour effectuer un bionettoyage. Cet effectif quotidien a également été pris en compte pour l'évaluation de la dotation de tenue à mettre en place et l'estimation financière

du projet. Sur cette base, des devis ont été demandés auprès des deux sociétés. Le surcoût estimé du projet s'élève à 26 362 € HT, comme présenté dans le tableau 11.

	Situation actuelle	Situation cible	
EPI UU	2 642 € HT	671 € HT	
EPI UM en location		26 154 € HT	
Entretien EPI UM		2 179 € HT	
Total	2 642 € HT	29 004 € HT	Surcoût : 26 362 € HT

Tableau 11 - Étude comparative des dépenses avant et après mise en conformité

UM : usage multiple

Les EPI à UU utilisés avant la mise en conformité aux BPP représentaient une dépense annuelle de 2 642 € hors taxes (HT). L'étude met en évidence un montant annuel de 26 154 € HT pour la location des tenues et 2 179 € HT pour l'entretien. A noter que l'achat de certains EPI à UU actuellement utilisés tels que les charlottes, masques et gants demeure nécessaire. A terme, il demeurera une dépense annuelle de 671 € HT liée aux consommables à UU utilisés par les opérateurs. Ainsi les dépenses annuelles globales sont égales à 29 004 € HT soit un surcoût annuel de 26 362 € HT.

Le projet de nouvel habillage des opérateurs est en cours d'arbitrage institutionnel.

III.2.2. Tests de remplissage aseptique

Les actions correctives des items LD1.107 et LD1.138 sont répertoriés dans la catégorie « urgent – important » de la matrice d'Eisenhower et donc considérés hautement prioritaires. L'item LD1.107 stipule qu'« une personne ne pourra réaliser une préparation stérile à destination d'un patient que si elle a réussi avec succès l'évaluation de sa formation, qui comprend un test de remplissage aseptique, pour la réalisation de médicaments stériles ».

L'item LD1.138 est libellé comme suit : « La validation des procédés de préparation aseptique comprend une simulation du procédé (ou test de remplissage aseptique) à l'aide de milieux de culture. L'essai de simulation se rapproche le plus possible des procédés de préparation

aseptique et en comprend toutes les étapes. Il est réalisé par un personnel préalablement qualifié pour la préparation aseptique. Cette simulation est répétée après toute modification importante du procédé, par exemple modification de l'équipement utilisé ».

Les TRA consistent à valider les procédés de préparations aseptiques et assurer que les techniques utilisées garantissent l'obtention d'un produit fini stérile (14). Un milieu de culture microbiologique est inclus dans le process habituel et aucun pathogène ne doit être détecté après incubation. L'équipement et le process de fabrication des poches ont été qualifiés par TRA. En revanche, jusqu'à présent, la formation des opérateurs ne comprenait pas cette étape.

La mise en conformité aux items LD1.107 et LD1.138 a nécessité d'inclure dans la formation des nouveaux préparateurs du service.

Un mode opératoire, disponible en annexe 6, a été rédigé. Celui-ci consiste en la réalisation aseptique de deux poches de 250mL, deux poches de 500mL, deux poches de 1L. Les préparations simulées avec le bouillon de culture sont mises à l'étuve : trois d'entre elles à 25°C et les trois autres à 35°C. L'absence de pousse ou une détection inférieure à 100 UFC/poche signifient que la préparation est aseptique et donc que le test est réussi. Une configuration incluant les milieux de culture a été paramétrée sur l'automate.

Les TRA sont désormais intégrés dans l'habilitation à la NP et ont été ajoutés à la grille d'habilitation des préparateurs.

III.2.3. Contrôles microbiologiques

La LD1.155 décrit les fréquences minimales de surveillance microbiologiques à titre de recommandations dans le tableau 13.

Prélèvements	Environnement de classe A	Environnement immédiat à la classe A (classe B, C ou D)
Air par gélose de sédimentation au niveau du plan de travail (une gélose par session de 4 heures maximum)	Quotidien	A surveiller en fonction de la classe d'empoussièrement et du procédé utilisé
Empreinte gant opérateur au contact du produit	Quotidien en fin de session de travail	A surveiller en fonction de la classe d'empoussièrement et du procédé utilisé
Programme de prélèvement par contact à l'intérieur des zones classées	Hebdomadaire	Mensuel
Programme de prélèvements d'air "actif" Pour toute les zones classées (aérobiocollecteur)	Mensuel	• Si classe B : mensuel • Si classe C : trimestriel • Si classe D : semestriel

Tableau 12 - Fréquence et surveillance microbiologique recommandées par les BPP 2022

Un état des lieux du nombre et de la fréquence des prélèvements dans l'unité de production de NP a été effectué. Certaines de ces recommandations n'étaient pas respectées, faisant de l'item LD1.155 une NC.

Chacune des exigences a été analysée au regard des pratiques et un arbitrage concernant le nombre de prélèvements et la fréquence à pratiquer a été proposé. La synthèse de cette analyse se trouve dans le tableau 13.

Zone	Type de prélèvement	Fréquence actuelle	Fréquence recommandée	Taux d'évolution recommandé	Fréquence arbitrée	Taux d'évolution arbitré
Hotte	Air	Bi-hebdomadaire	Quotidienne	+ 104,4 %	Bi-hebdomadaire	0 %
	Empreintes	Hebdomadaire	Quotidienne	+ 861,5 %	Bi-hebdomadaire	+ 300 %
	Surfaces	Hebdomadaire	Hebdomadaire	0 %	Hebdomadaire	0 %
Salle de production	Air	Trimestrielle	Mensuelle	+ 200 %	Mensuelle	+ 200 %
	Surfaces	Hebdomadaire	Mensuelle	- 76,9 %	Hebdomadaire	0 %
Sas	Surfaces	Hebdomadaire	Mensuelle	- 76,9 %	Hebdomadaire	0 %
Salle de décontamination	Air	Trimestrielle	Trimestrielle	0 %	Trimestrielle	0 %
	Surfaces	Hebdomadaire	Mensuelle	- 76,9 %	Hebdomadaire	0 %

Tableau 13 - Fréquences des contrôles microbiologiques

III.2.3.1. La hotte en classe A

- Air : Les prélèvements en l'activité sont effectués de manière bi-hebdomadaire par sédimentation, c'est-à-dire à l'aide de boîtes de Pétri disposées sous les deux hottes, pour un total de 416 prélèvements. Les recommandations des BPP stipulent d'effectuer ces prélèvements de manière quotidienne, soit un total de 1000 prélèvements par an, donc une majoration de 140,4 % de prélèvements à effectuer. Il a été proposé de maintenir la fréquence bi-hebdomadaire, compte tenu des bionettoyages intervenant de manière quotidienne dans la ZAC.

- Empreintes de gants : Les empreintes de gants de l'OP sont effectuées de manière hebdomadaire, soit un total de 52 par an. Il est recommandé par les BPP d'effectuer ces prélèvements de manière quotidienne, majorant ainsi le nombre souhaité à 500 prélèvements annuels, soit un taux d'évolution de prélèvements de 861,5 %. Après discussion, il est acté de faire réaliser ces prélèvements par l'OP mais aussi par le PPH, soit 208 prélèvements annuels, à une fréquence bi-hebdomadaire (+ 300 %). Cet arbitrage est compensé par la réalisation de contrôles microbiologiques sur chacune des poches produites, permettant ainsi la détection de potentielles contaminations.

- Surfaces : Enfin, des prélèvements de surface sont réalisées dans la hotte pendant et après l'activité de manière hebdomadaire. Cette fréquence est conforme aux recommandations des BPP.

III.2.3.2. La salle de production de classe B

- Air : Les prélèvements d'air actif par aérobiocollecteur sont effectués de manière trimestrielle en 4 points, soit 16 prélèvements annuels, contre une fréquence mensuelle recommandée par les BPP, soit 48 prélèvements, avec un taux d'évolution à 200 %. Le passage à une fréquence mensuelle va être mis en place.

- Surfaces : Les prélèvements de surface étaient effectués de manière hebdomadaire. Pendant l'activité de production, 3 étaient effectués par les opérateurs, soit 156 annuels. Hors activité, 7 prélèvements effectués par le personnel du laboratoire d'hygiène au nombre de 7, soit un total de 364 annuels. Au total, cela représente 520 prélèvements de surface par an.

Les BPP recommandent d'effectuer ces prélèvements de manière mensuelle, abaissant le nombre de prélèvements nécessaires à 36 en activité et 84 hors activité, soit 120 au total, faisant diminuer le taux de prélèvements à effectuer de 76,9 %. Après réflexion, il a été décidé de maintenir la fréquence hebdomadaire de ces prélèvements en raison du vieillissement de l'unité.

III.2.3.3. Sas de classe C

- Surfaces : Quatre prélèvements étaient effectués de manière hebdomadaire, soit 208 prélèvements annuels, contre une fréquence mensuelle recommandée, soit 48 prélèvements nécessaires (-76,9 %). Pour les mêmes raisons qu'au point précédent, il a été décidé de maintenir la fréquence hebdomadaire de ces prélèvements.

III.2.3.4. Salle de décontamination de classe C

- Air : Quatre prélèvements d'air sont réalisés de manière trimestrielle pour un total annuel de 16. Cette fréquence de prélèvements est conforme aux exigences des BPP.
- Surface : Neuf prélèvements de surface sur cette même zone étaient effectués de manière hebdomadaire soit 468 par an. Les BPP recommandent de réaliser ces prélèvements chaque mois (- 76,9 %). Pour les raisons évoquées au point III.2.3.2, il a été décidé de maintenir la fréquence hebdomadaire de ces prélèvements.

Le détail des prélèvements effectués avant auto-inspection, préconisés par les BPP et ceux actés par la PUI après auto-inspection sont disponible en annexe 8.

Un total de 2 476 prélèvements était effectué chaque année avant l'auto-inspection, contre 2 620 prélèvements annuels préconisés par les BPP (+ 5,82 %). Après discussion, la PUI de Clocheville d'en effectuer un total de 2 664 (+ 1,68 %) par rapport aux recommandations, notamment car l'unité de production est en fonctionnement depuis plus de 15 ans, ce qui justifie une surveillance accrue particulièrement au niveau des surfaces. Cette majoration du nombre de prélèvements représente un taux d'évolution de + 7,59 % par rapport à ce qui était effectué avant l'auto-inspection.

Le projet de mise en conformité a été présenté à l'équipe d'hygiène qui réalise les prélèvements en vue d'une mise en place prochaine.

III.2.4. Enquête auprès de secteurs de production sur la conformité de leurs pratiques aux BPP

Après envoi du questionnaire en mai 2024, 5 centres hospitaliers ont répondu en l'espace d'un mois. Les résultats de cette enquête sont présentés dans le tableau 14.

Les centres hospitaliers répondants sont anonymisés par les lettres A, B, C, D et E.

Établissement	A	B	C	D	E
Avez-vous pratiqué une auto-inspection dans votre secteur de NP ?	Oui	Non	Non	Non	Oui
Quelle méthode d'AI avez-vous utilisée ?	Audit + AMDEC	Changement de pratiques suite à déménagement nouveaux locaux	NA	NA	Grille d'audit des différents processus
Avez-vous effectué des changements concernant l'habillement ?	Non	Oui car passage de locaux classe B à classe C	Non	Non	Qualité de la tenue
Les TRA étaient-ils mis en place ?	Oui, pour l'ensemble des préparateurs	En cours de mise en place	Non	Non	Oui, pour l'ensemble des préparateurs
Les contrôles microbiologiques étaient-ils conformes ?	Oui	Conformes en types mais trop peu fréquents	Conformes en types mais trop peu fréquents	Oui	Oui
Quels étaient les principaux écarts entre BPP et pratiques du service ?	Locaux vétustes, pas de back-up de production, pas de logiciel dédié à l'activité de NP, pas de circuit de poches de NP standardisées	Prélèvements microbiologiques	Fréquence prélèvements classe A (air + gants)	RAS	Prélèvements mensuels en aérobio-contamination sous les hottes manquants

Tableau 14 - Enquête auprès de secteurs de nutrition parentérale français

AMDEC : Analyse des modes de défaillance, de leurs effets et de leur criticité

III.2.4.1. Auto-inspection

Deux établissements (40,0 %) ont effectué une auto-inspection. A défaut d'avoir effectué une auto-inspection, l'établissement B a opéré une modification des pratiques en place en raison d'un déménagement dans une nouvelle unité de production. Les établissements C et D n'ont pas fait d'auto-inspection.

III.2.4.2. Méthode

Concernant la méthode d'auto-inspection, l'établissement A a effectué un audit ainsi qu'une AMDEC. Cette méthode d'analyse prospective du risque permet d'identifier les risques liés à un processus, d'en évaluer les éventuelles conséquences et de déterminer les actions à mettre en œuvre afin de de minorer ces risques (15). Un indice de criticité (IC) est calculé à partir de la fréquence, la détectabilité et la sévérité de chaque mode de défaillance (MD) identifié. L'établissement E a effectué un audit des différents processus à l'aide d'une grille.

III.2.4.3. Contrôles

Concernant les contrôles microbiologiques, les pratiques au sein du secteur de production de l'établissement A étaient conformes aux BPP, tant sur le type que sur la fréquence des prélèvements. Pour l'établissement B, les types de prélèvements étaient conformes aux exigences des BPP mais trop peu fréquents. Les pratiques étaient conformes pour l'établissement E à l'exception des prélèvements d'air mensuels sous hotte qui n'étaient pas effectués et qui ont par la suite été mis en place.

Concernant l'habillement des opérateurs au sein de la ZAC, les pratiques étaient conformes pour l'établissement A. Les tenues étaient conformes aux exigences dans le secteur de production de l'établissement E, mais des modifications ont néanmoins été apportées sur la qualité des tenues. L'établissement B a effectué des modifications de pratiques suite au passage d'une ZAC de classe B à C.

III.2.4.4. TRA

Concernant les TRA, ils étaient mis en place dans les secteurs de production des établissements A et E. Ils sont en cours de mise en place dans l'établissement B.

Les principaux écarts constatés lors de l'auto-inspection pour l'établissement A étaient une non-conformité au niveau des locaux jugés vétustes et non dédiés à la préparation de poches de NP. La création d'une nouvelle ZAC a été actée pour 2026. Il n'existait pas de back-up de production formalisé en cas d'impossibilité de production ; il a depuis l'auto-inspection été mis en place. Il n'existait pas de logiciel dédié à la production de NP, il est prévu pour le secteur d'acquérir le logiciel BP'Prep-Péan® d'ici la fin de l'année 2024. Enfin, ce secteur propose exclusivement des poches avec formule à la carte, au détriment des formules standardisées.

IV. Discussion

Ce travail a permis une appropriation des BPP au sein des secteurs de production de la PUI. La méthode utilisée pour réaliser l'auto-inspection est issue de discussions en groupe de travail : elle a nécessité un travail collaboratif et a mené à une prise de conscience des efforts à fournir pour se conformer aux nouvelles recommandations. Les heures dédiées à l'analyse des nouvelles BPP ont permis de les aborder en détail, en prenant un temps de réflexion pour chacun des items. Les pharmaciens responsables des secteurs de production ont ainsi été impliqués vis à vis des enjeux liés aux BPP.

IV.1. Limites

Ce travail comporte toutefois quelques limites.

IV.1.1. Analyse qualitative

Le choix des catégories a été réfléchi de manière arbitraire après lecture des BPP. Certains items auraient pu être affectés à différentes catégories : par exemple, l'item 2.19 « *Des procédures relatives à l'hygiène du personnel, au port de vêtements et chaussures de travail adaptés sont établies en fonction des travaux à effectuer* » concerne à la fois l'hygiène et la sécurité du personnel. Lors du travail de catégorisation, il a été choisi de le classer dans la notion « Hygiène ».

Il a ainsi fallu statuer sur la part que prenaient ces items entre deux catégories possibles et décider de les attribuer à l'une ou l'autre. Ce travail de réflexion comporte donc une part de subjectivité.

IV.1.2. Priorisation

La définition des degrés d'urgence et d'importance pour le classement des NC dans la matrice a été effectuée de manière arbitraire sans cotation chiffrée. La méthode sélectionnée pour ce travail de priorisation est la matrice d'Eisenhower ; il existe néanmoins d'autres moyens de priorisation comme la méthode MoSCoW (16). Celle-ci vise à prioriser des tâches en fonction de leur importance et selon les délais prévus. Le nom de la méthode est un acronyme anglophone : « M » pour « Must have », tâches critiques qui doivent être réalisées ; « S » pour « Should have », tâches importantes à faire dans la mesure du possible ; « C » pour « Could have », tâches optionnelles à faire dans la mesure où cela n'impacte pas les autres tâches ; « W » pour « Will not », tâches non prioritaires reportées à plus tard. Cette méthode est utilisée dans le cadre de développement de logiciels, pour lesquels des échéances sont souvent fixées.

IV.1.3. Alternatives à l'auto-inspection

IV.1.3.1. *Analyse des risques par AMDEC*

D'autres méthodes peuvent être utilisées pour cartographier les risques inhérents à un secteur de production. En 2017, une analyse des risques (17) par méthode AMDEC a été réalisée sur l'ensemble du circuit de production de poches de NP de la PUI. Celle-ci a permis de synthétiser les risques existants au sein de l'organisation du secteur. Grâce à cette analyse, 8 processus intervenant dans la production ont été identifiés. Ils présentaient 58 MD avec un IC total de 1552. Des actions correctives ont été mises en place sur les étapes critiques relevées lors de l'analyse, avec notamment l'acquisition du logiciel BP'Prep-Péan® interfacé avec l'automate de production.

En 2021, une réévaluation de chaque MD a été effectuée en groupe de travail afin d'évaluer l'impact des actions correctives menées suite à la première AMDEC (annexe 9). Les IC ont été recalculés après une nouvelle cotation et l'identification de nouveaux MD. L'IC cumulé en 2021 était de 825 (- 46,8 %). La prescription médicale a été identifiée comme ayant la criticité la plus importante. Par le biais de cette AMDEC, une cartographie des risques a pu être construite.

IV.1.3.2. Analyse par processus

Comme le montre l'enquête de pratiques, un des centres interrogés a effectué une analyse par processus. Cette méthode évalue l'organisation, la maîtrise et l'application d'un ensemble de pratiques (18). Elle permet d'en étudier les enjeux et de mettre en lumière des dysfonctionnements, qu'ils soient potentiels ou réels. Cette approche participe à l'amélioration continue de la qualité.

Comme décrit sur l'annexe 9, le but de l'analyse des processus est de partir d'un besoin ou d'une exigence d'un client et d'en atteindre la satisfaction grâce à un process fonctionnel.

Trois processus sont en jeu dans le secteur de NP de la PUI de Clocheville :

- Processus management : il articule le système management de la qualité, l'évaluation continue des méthodes et une documentation à jour. Il influe directement sur l'étape de réalisation de la préparation.
- Processus réalisation : il comprend les étapes de réception et d'analyse de prescription, la réalisation de la préparation pour aboutir à sa libération pharmaceutique puis sa livraison dans les services.
- Processus support : il regroupe toutes les ressources qu'elles soient matérielles (infrastructures, approvisionnement) ou humaines (personnel et communication interne). Chaque étape du processus réalisation dépend du processus support.

Des responsables par processus sont désignés et doivent détecter et analyser les risques par processus. Cette démarche est en cours sur les secteurs de production de la PUI (hors chimiothérapies) dans le cadre d'un projet de certification ISO 9001.

IV.2. Freins à la mise en place d'AC

La mise en place des AC dans le service est dépendante de plusieurs facteurs. En termes de moyens financiers, les budgets doivent être étudiés et approuvés au niveau institutionnel, étape pouvant être bloquante aussi bien par le manque de ressources financières que par le délai d'instruction des demandes. Sur le plan architectural, la superficie des espaces n'est pas toujours compatible avec les actions à mettre en place. Enfin, les ressources humaines peuvent être insuffisantes en termes d'équivalent-temps-plein (ETP) pour répondre aux exigences des BPP.

IV.3. Quid des préparatoires stérile et non stérile ?

Le secteur de NP a été ciblé pour la mise en œuvre d'actions correctives lors de ce travail. Il reste une part non négligeable d'items à mettre en conformité au niveau du préparatoire stérile et du préparatoire non stérile, dont certains ont été classés comme hautement prioritaires dans la matrice d'Eisenhower. Des actions ont d'ores et déjà été initiées.

La rédaction des dossiers de préparation pour chaque préparation stérile est obligatoire. En effet, les préparations pharmaceutiques ne bénéficiant pas d'AMM, il est nécessaire d'élaborer pour chacune un dossier comprenant, comme stipulé dans les BPP :

- Renseignements sur la préparation pharmaceutique
- Positionnement dans l'arsenal thérapeutique (intérêt)
- Valeur ajoutée de la préparation pharmaceutique
- Évaluation du risque de la préparation pharmaceutique
- Faisabilité technique
- Informations générales sur le procédé de préparation
- Description du procédé de préparation
- Conditionnement de la préparation
- Contrôle du procédé
- Contrôle qualité
- Contrôle de la conformité de l'étiquetage et du respect des procédures d'assurance qualité

Une évaluation du risque par le biais d'une recherche bibliographique doit être incluse et la faisabilité technique de la préparation doit être prouvée. Ceci permettra d'assurer la validité technico-réglementaire de la préparation.

Des études de stabilité doivent justifier les dates de péremption des préparations. Elles font l'objet d'une collaboration avec le laboratoire de contrôle de l'établissement. En l'absence de ces études de stabilité, la date de péremption des préparations est limitée selon les BPP en fonction de la forme galénique et des conditions de conservation. Il est donc indispensable de mener ces études afin de documenter des délais de péremption supérieurs aux recommandations.

La qualification de process par TRA au préparatoire stérile est également un projet en cours. Une analyse détaillée de la mise en conformité de ces actions pourrait faire l'objet d'un travail ultérieur.

Conclusion

La qualité et la sécurité des préparations sont deux critères indispensables à respecter dans les secteurs de production au sein des PUI. De la prescription à l'administration des préparations, chaque étape doit être contrôlée et maîtrisée. Les BPP font office de référentiel pour la réalisation des préparations pharmaceutiques.

Les pratiques en place au sein d'un service de production doivent s'y conformer.

Tout écart aux BPP doit être justifié par une analyse de risque.

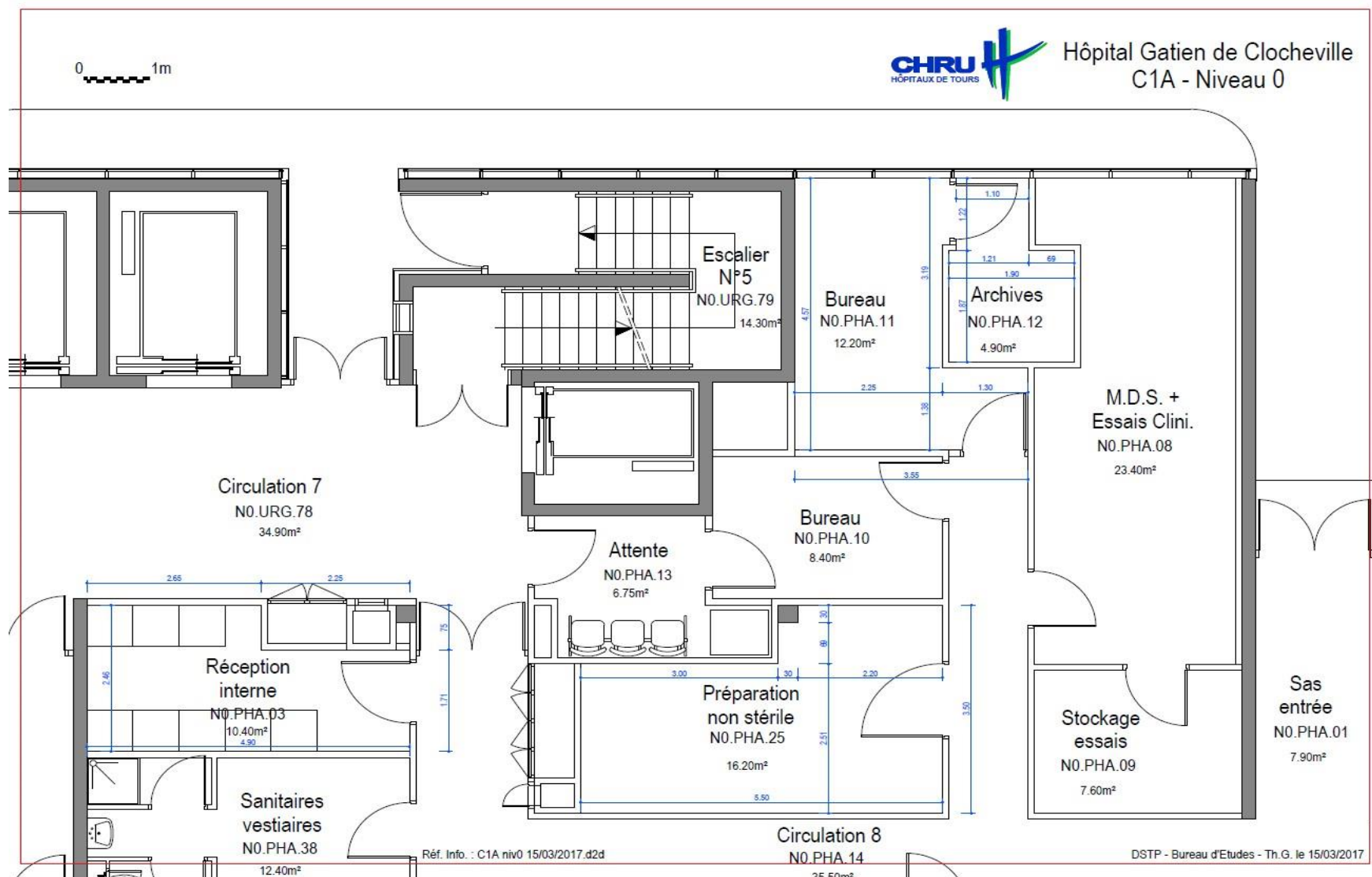
La mise en conformité des pratiques à la nouvelle version des BPP était attendue pour septembre 2023. Les actions correctives à mettre en place pour garantir cette conformité ont été identifiées, classées et priorisées. Pour le secteur de NP, les actions les plus urgentes et importantes ont été initiées : mise en place des TRA pour la qualification des opérateurs, mise en conformité de l'habillage des préparateurs au sein de la ZAC et actualisation de la surveillance microbiologique.

Ces trois axes de travail contribuent à maîtriser et contrôler le risque de contamination microbiologique et particulaire des poches de NP. Ils s'inscrivent dans une démarche permanente d'assurance qualité visant à optimiser la prise en charge des patients particulièrement fragiles auxquels sont destinées ces préparations pharmaceutiques.

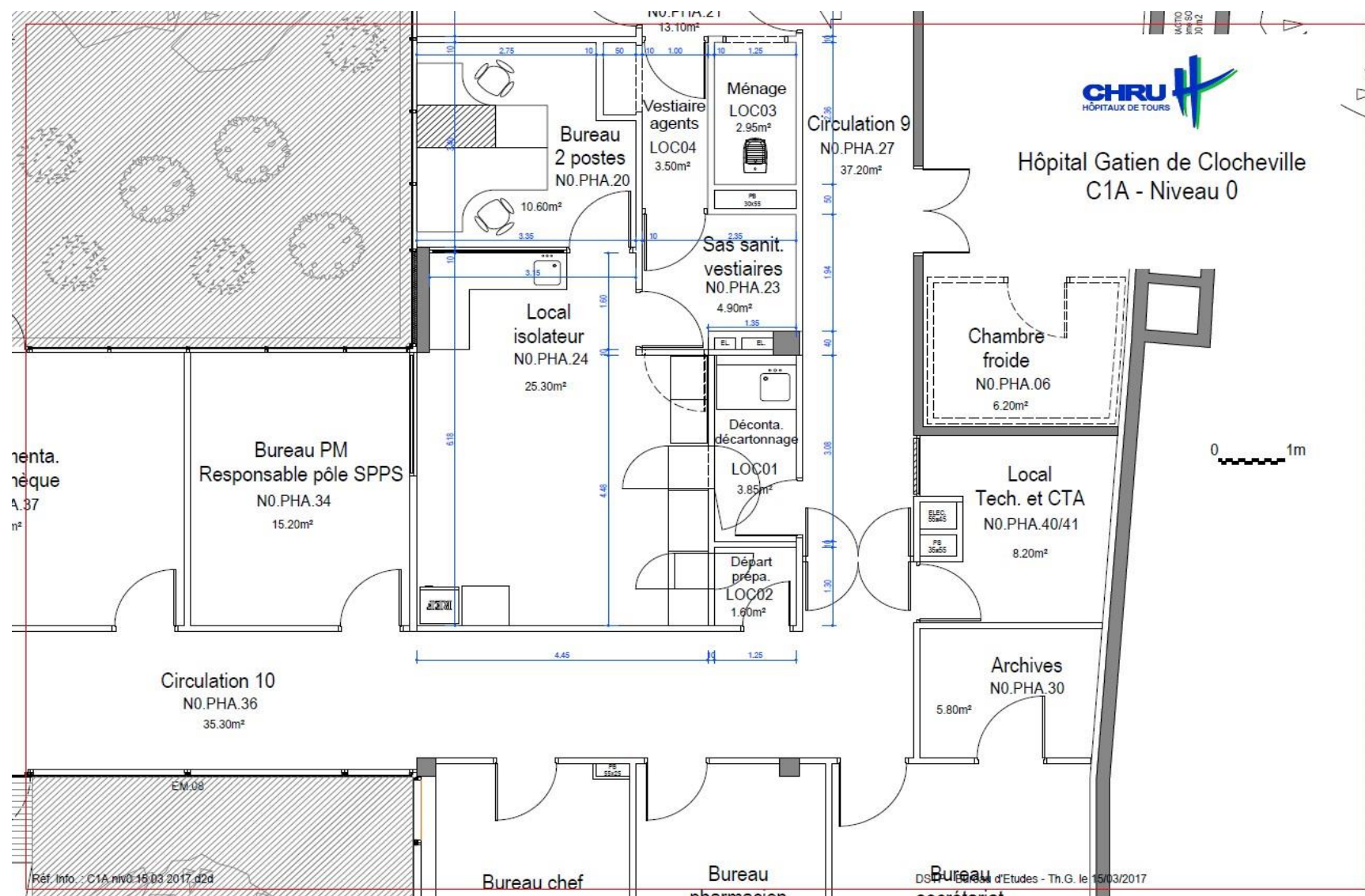
Annexes

Annexe 1 - Plan du préparatoire non stérile	52
Annexe 2 - Plan du préparatoire stérile	53
Annexe 3 - Plan de la ZAC.....	54
Annexe 4 - Questionnaire Framiforms®	55
Annexe 5 - Grille d'auto-inspection.....	57
Annexe 6 - Mode opératoire des TRA	64
Annexe 7 - Contrôles microbiologiques dans le secteur de nutrition parentérale	Erreur ! Signet non défini.
Annexe 8 - Poster décrivant l'AMDEC réalisée en nutrition parentérale à la PUI de Clocheville ...	68
Annexe 9 - Analyse des processus du secteur de nutrition parentérale.....	69

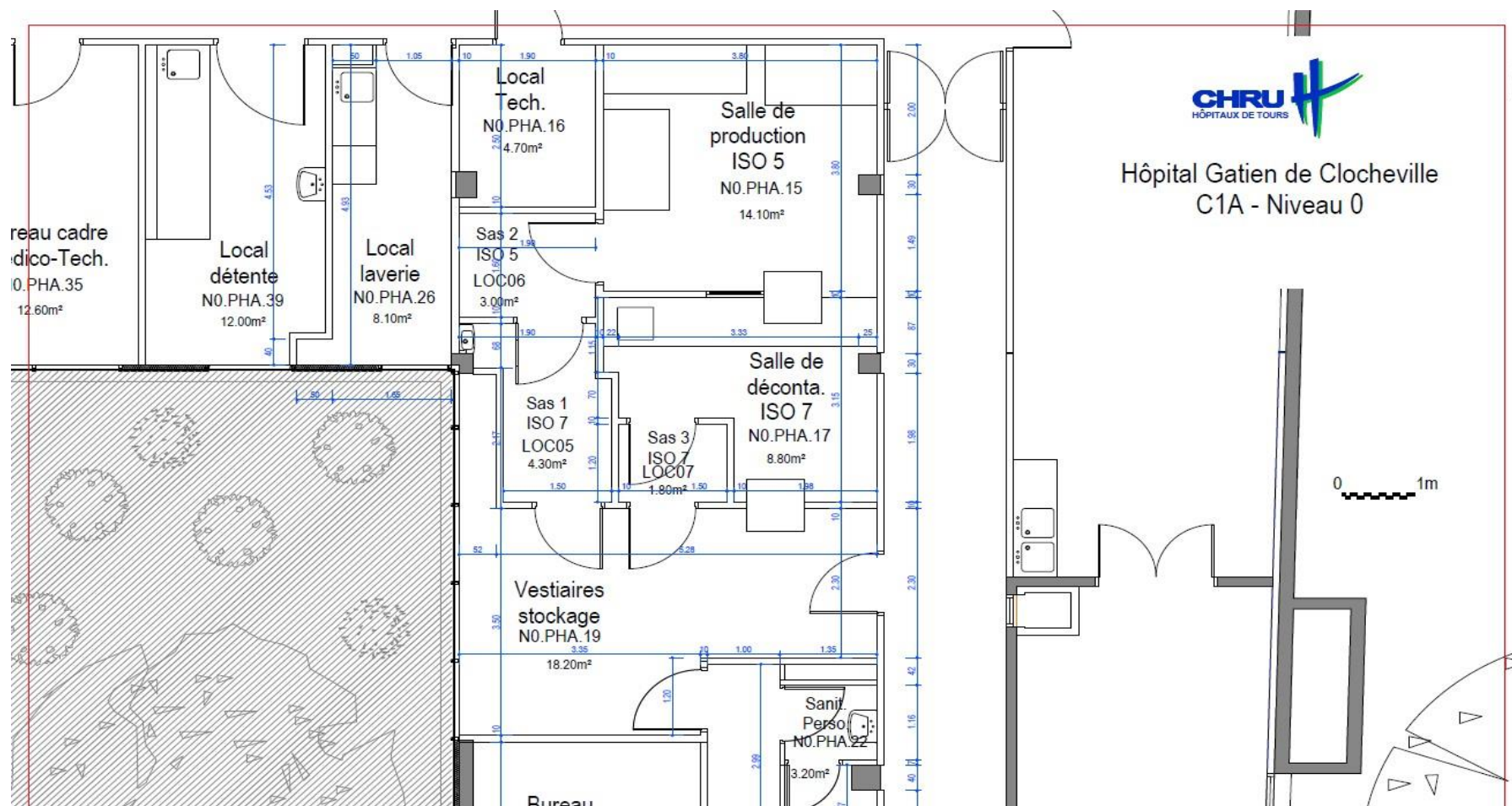
Annexe 1 - Plan du préparatoire non stérile



Annexe 2 - Plan du préparatoire stérile



Annexe 3 - Plan de la ZAC



Enquête sur la mise en conformité aux Bonnes Pratiques de Préparation 2022

Dans le cadre de ma thèse d'exercice sur la mise en conformité aux BPP 2022 dans le secteur de nutrition parentérale de CHRU de Tours, je souhaite interroger différentes structures en France afin de comparer nos méthodes.

Je vous remercie d'avance pour vos réponses à ces questions ! (Temps estimé : 5 minutes)

Début : 1 / 2

Dans quel centre hospitalier travaillez-vous ? *

Avez-vous pratiqué une auto-inspection dans votre secteur de nutrition parentérale suite à la mise à jour des BPP ? *

- ☐ Oui
- ☐ C'est en cours
- ☐ Non

Si oui, quelle méthode avez-vous utilisé pour la mise en conformité aux BPP des pratiques en place dans votre service ? *

//

Concernant l'habillement des opérateurs, avez-vous dû effectuer des changements ? Si oui, lesquels ? *

Concernant les Tests de Remplissage Aseptique, sont-ils mis en place dans votre service ? *

- ☐ Oui, pour l'ensemble des préparateurs
- ☐ Oui, pour la qualification de nouveaux préparateurs
- ☐ Ils sont en cours de mise en place
- ☐ Non
- ☐ Non applicable

Concernant les contrôles microbiologiques (en termes de fréquence et de type de prélèvements : prélèvements d'air par gélose de sédimentation ; empreintes gant-opérateur ; prélèvements de contact ; prélèvements d'air actif par aérobiocollecteur): *

- ☐ Nos pratiques étaient conformes aux BPP 2022 en termes de fréquence et de types de prélèvements
- ☐ Nos contrôles étaient conformes en termes de types de prélèvements mais trop peu fréquents
- ☐ Nos contrôles étaient conformes en termes de fréquence mais pas les types de prélèvements
- ☐ Nos pratiques étaient non conformes en termes de fréquence et de types de prélèvements
- ☐ Non applicable

En résumé, quels étaient les principaux écarts entre les pratiques en place dans votre service et les BPP 2022 ? *

4

*Pour contacter l'auteur·rice de ce formulaire, [cliquez ici](#)
Ne communiquez aucun mot de passe via Framiforms.*

Annexe 5 - Grille d'auto-inspection

Grille d'auto-inspection de conformité aux BPP 2022				
Chapitre BPP 2022	Item	Libellé	Ecart aux BPP	Action corrective à mettre en place
1 - Management du système qualité pharmaceutique	1.18	Si la décision de donner l'ordre de réaliser la préparation est prise par le pharmacien, les éléments suivants sont documentés : - la description du procédé de préparation, y compris les contrôles effectués le cas échéant ; - la documentation relative au développement galénique de la préparation (information sur d'éventuels lots pilotes, recherche bibliographique...) ; - l'étiquetage et les éventuelles informations liées aux modalités d'administration de la préparation.	Non réalisé	Dossiers de préparation en cours de réalisation A remplir à chaque nouvelle préparation : 1 par principe actif. A mettre dans un classeur par nom de patient ou bien àagrafer à l'ordonnance. Ne pas mettre en place pour les renouvellements dans l'immédiat mais au moins les initiations. Ajouté au mode opératoire des préparations en cours de mise à jour Attention aux dates de péremption à mettre à jour
	2.12	Le pharmacien désigné comme responsable des préparations s'assure du respect des règles des Bonnes Pratiques de Préparation (BPP) et de la qualité des préparations réalisées. Il est donc responsable notamment : <i>voir paragraphe</i>	Autorisations en fonction des profils utilisateurs des logiciels (BPPrep/Hésiode)	Dossiers de préparation en cours de réalisation
3 - Locaux et matériel	3.25	Lorsque des substances ou des produits solides, pulvérulents et liquides volatiles sont utilisés, des précautions particulières adaptées sont prises afin d'éviter la production et la dissémination de contaminants.	EPI en place Identification des matières premières à risques (fiches de fabrication)	Mise à disposition des fiches de sécurité Réflexion sur les EPC au PNS
4 - Documentation	4.12	Les documents nécessaires sont : - les procédures générales qui donnent les indications nécessaires à la réalisation et à l'organisation de l'ensemble des opérations ; - les dossiers de préparation qui permettent la création des instructions de préparation (fiches de préparation), de conditionnement et de contrôle ; - les dossiers de lot, comprenant notamment les enregistrements.	Non réalisé	Dossiers de préparation en cours de réalisation
	4.21	Des procédures sont établies pour les opérations de qualification des matériels et des équipements dont les résultats font partie intégrante de la validation des procédés de préparation et de contrôle.	Pas de modèle de rapport de qualification	Modèle de rapport de qualification à mettre en place pour standardiser la procédure
	4.30	Dans la mesure où il n'existe pas d'autorisation de mise sur le marché pour les préparations pharmaceutiques, l'élaboration d'un dossier regroupant (ou pouvant y faire référence) la documentation (par exemple RCP des spécialités) et le questionnaire nécessaire à l'élaboration des fiches de préparation, de conditionnement et de contrôle est à constituer. L'analyse technico réglementaire de la préparation, sa faisabilité, les spécificités de sa réalisation et de son contrôle sont décrits dans ce	Non réalisé	Dossiers de préparation en cours de réalisation

		dossier. Un exemple de trame de dossier de préparation est proposé en Annexe II		
	4.31	Le dossier de préparation peut être réalisé pour plusieurs préparations de même composition qualitative quand les procédés de préparation et les méthodes de contrôle sont identiques. Il est rédigé par la pharmacie qui réalise la préparation.	Non réalisé	Dossiers de préparation en cours de réalisation
	4.32	Une évaluation du risque lié à la préparation est effectuée par la pharmacie qui la réalise. Une recherche bibliographique appropriée permet de connaître les données toxicologiques et cliniques relatives aux substances actives et aux excipients de la préparation	Non réalisé	Dossiers de préparation en cours de réalisation
	4.33	Les éléments permettant la mise en évidence de la faisabilité technique de la préparation sont documentés.	Non réalisé	Dossiers de préparation en cours de réalisation
	4.34	Cette partie du dossier de préparation regroupe les spécifications et instructions des produits intermédiaires, des préparations terminées et des articles de conditionnement. Elle met notamment en évidence les points critiques éventuels de la réalisation de la préparation. Elle est réalisée pour toutes les préparations. Elle permet la rédaction des formules et instructions de préparation et de conditionnement. Tous ces éléments sont à documenter et comprennent notamment : <i>voir paragraphe</i>	Non réalisé	Dossiers de préparation en cours de réalisation

	4.35	La description des contrôles à réaliser en cours et en fin de préparation sont à renseigner dans le dossier de préparation. De l'ensemble de ces instructions découlent une ou plusieurs fiche(s) de contrôle.	Non réalisé	Dossiers de préparation en cours de réalisation
	4.44	Le livre-registre des préparations est à documenter. Il correspond à l'ordonnancier des préparations prévu par le texte en vigueur. Chaque transcription ou enregistrement comporte un numéro d'ordre (qui constitue le numéro de lot le cas échéant) différent et chronologique ainsi que les mentions suivantes : Voir BPP	Ordonnancier Decise non complet. Données manquantes : - forme pharmaceutique : nom de la nomenclature ou du modèle - conditionnement - nom du fournisseur des MPUP utilisées et n° lot - identification de la personne ayant réalisé la préparation	A extraire et placer dans un dossier informatique
5 - Opérations conduisant à la réalisation d'une	5.14	Lorsque des substances ou des produits pulvérulents sont utilisés, des précautions particulières sont prises en vue d'éviter la production et la dissémination de poussières.	EPI et fiches de sécurité à disposition Mentions/pictogrammes sur les MPUP	<u>Poudres toxiques</u> : voir pour EPI et EPC en fonction des niveaux de risque

préparation pharmaceutique	5.20	En complément de la documentation décrite pour l'ensemble des préparations au chapitre 4, certaines procédures sont mises en oeuvre : La conduite à tenir en cas d'incident notamment en cas de bris ou de déversement accidentel en cours de préparation, de c	<u>NP</u> : habillage avec charlottes, cagoules, pyjama, sur-chausses, casaque, masque et contrôles bactériologiques réguliers <u>Cellcept</u> : nécessité de porter masques au charbon (item 39 de la LD2): "Si des substances CMR sont manipulées en dehors d'une enceinte ventilée de type isolateur ou boîtes à gants, l'utilisation d'une surblouse, de manchons pour avant-bras et de gants est obligatoire." - Vidal : "Le port de gants jetables est recommandé pendant la reconstitution et lors du nettoyage de la surface extérieure du flacon/bouchon et de la table après reconstitution"	<u>NP</u> : bottes, combinaison, nuque couverte Demande de devis en cours (service de location mais problématique des tailles différentes en fonction de l'OP/PPH)
	5.51	Dans la zone de préparation et de contrôle, tout contenant est identifié par le nom et le statut du contenu (par exemple : préparation en cours, préparation en attente de contrôle).	Système d'étagères identifiées par le statut	Système de clip/porte-étiquette en plus des étagères identifiées
	5.52	Cette identification est apposée dès la fin du remplissage et de la fermeture des récipients, afin d'éviter toute substitution ou erreur. Toute autre manière de procéder doit garantir une sécurité comparable.	Système d'étagères identifiées par le statut	
	5.59	A la fin des opérations de conditionnement, un bilan comparatif est fait. S'il y a lieu, l'excédent d'articles préimprimés est détruit avec enregistrement de la destruction.	Exemple des blisters pour les gélules : enregistrement de la destruction non effectué	A mettre en place
	5.64	La réattribution s'appuie sur une nouvelle prescription et nécessite la mise en place d'une gestion et d'une traçabilité spécifique des préparations concernées. La réattribution est documentée dans le ou les dossiers de lot des préparations correspondantes.	Réattribution non tracée	Tracer la réattribution dans les commentaires Hesiod
6 - Contrôle de la qualité pharmaceutique	6.6	Les référentiels officiels sont : - la Pharmacopée Européenne (monographies générales, monographies spécifiques et prescriptions générales) ; - la Pharmacopée Française et en particulier le Formulaire national. Si les monographies existent dans ces référentiels, leur application est obligatoire.	Formulaire national : peu utilisé à Clocheville. Pharmacopée Européenne disponible au format papier à la pharmacie de Trousseau (pas à Clocheville)	Rassembler les dossiers pour chaque appareil utilisé pour les préparations/contrôles Ménage informatique

	6.39	La vérification de la recevabilité de la MPUP consiste à s'assurer de : - la concordance entre la commande et le produit reçu muni de son système d'inviolabilité ; - la vérification de la présence d'un certificat d'analyse du lot et de sa conformité ; - l'adéquation entre la dénomination, le numéro de lot et la date de péremption figurant sur le conditionnement de la MPUP et ceux figurant sur le certificat d'analyse ; - la présence d'une date de péremption sur le conditionnement	Circuit existant mais non formalisé (il existe un tableur récapitulatif des MPUP et articles de conditionnement)	Clarifier le circuit avant réception des MPUP Mode opératoire à rédiger
--	------	---	--	--

	6.50	La constitution d'une échantillothèque pour cette catégorie (3ème catégorie) de MPUP est obligatoire.	Non réalisé pour les arachides. Actuellement, liste des dates de péremption des DCI après ouverture (intranet)	A organiser
	6.56	La vérification de la recevabilité des articles de conditionnement consiste à s'assurer de: - la concordance entre la commande et les articles de conditionnement réceptionnés ; - la vérification de l'intégrité de l'emballage et du conditionnement primaire ; - la vérification, le cas échéant, de la présence d'un certificat d'analyse de conformité à la Pharmacopée, et/ou de spécifications internes (stérilité, certificat de stérilisation ...) ; - la vérification, le cas échéant, du marquage CE ; - le cas échéant, la concordance avec le Bon A Tirer.	Bon à tirer : +/- maquette/modèle sur les documents qui conviennent (étiquettes, formulaires, ordonnances)	A vérifier avec le laboratoire
	6.67	Un registre pouvant être informatisé permet d'assurer la gestion de l'échantillothèque: - Les entrées et les sorties d'échantillons de l'échantillothèque font l'objet d'un enregistrement avec notification de leur utilisation en cas de sortie ; - Les récipients contenant des échantillons sont clairement identifiés en mentionnant, notamment au minimum de façon apparente, le numéro de lot, la date d'échantillonnage, la date de péremption, le numéro d'enregistrement dans l'échantillothèque et la mention « Ne pas dispenser » , ou via un code permettant de tracer l'ensemble de ces informations.	Mention "Ne pas dispenser" manquante	A ajouter
	6.68	L'évaluation de la conformité de la préparation terminée et la décision de libération prennent en compte l'examen de l'ensemble des éléments pertinents : - le dossier du lot de la préparation ; - les conditions de préparation notamment les résultats des contrôles de l'environnement - les résultats des contrôles et ceux en cours de préparation, le cas échéant ; - les documents de préparation et de conditionnement ; - la conformité aux spécifications de la préparation terminée ; - l'examen du conditionnement final notamment la vérification de l'étiquetage ; - le bon respect des procédures d'assurance qualité.	Conditions de préparation : contrôles de l'environnement informatisés dans un fichier Excel Résultats des contrôles : Hésiode (validation par le laboratoire de contrôle) Examen du conditionnement final : validation dans Hésiode Procédures d'AQ : lecture des documents qualité (GED) lors de la formation initiale puis à chaque modification des documents	Dossiers de préparation en cours de réalisation
	6.85	L'absence d'interactions contenant-contenu doit être recherchée. Une analyse du risque d'interactions est conduite en se basant notamment sur la présence d'excipients à risque dans la formule (agents de surface, solutions hydroalcooliques, excipients lipidiques ou lipophiles...). Les données disponibles sont recherchées à partir des données de la littérature (études spécifiques de recherche d'interactions), des données fournisseurs (par exemple pour les filtres) ou de données issues de recherches développées et validées en interne par l'établissement qui réalise les préparations.	Actuellement 1 an Élixir parégorique : 14 jours car pas d'études de stabilité	Études de stabilité Arachides : celles qui sont gardées en échantillothèque peuvent être envoyées au labo de contrôle pour voir si la teneur est toujours ok -> équivalence étude de stabilité, prévaut sur les BPP (30j)
7 - Activités externalisées : activités de sous-traitance	7.8	Le donneur d'ordre est tenu de s'assurer que le sous-traitant a la compétence de mener à bien les activités sous-traitées et qu'il est titulaire d'une autorisation correspondant aux opérations à effectuer.	On ne la demande pas toujours	A ajouter dans les contrats (pièce constitutive de la convention)

	7.37	Le transport des préparations terminées se fait dans des conteneurs ou des paquets clos, scellés ou disposant d'un système de fermeture assurant la même sécurité et comportant les noms et adresses de l'expéditeur et du destinataire.	Non scellé (sous traitance Chinon)	Sceller Ajouter l'adresse Éditer la fiche de contrôle ou le dossier de lot
Ligne directrice 1	1.11	Filtration stérilisante : Il convient de s'assurer avant filtration de la compatibilité physico-chimique et de la capacité de filtration du filtre avec la solution à filtrer.	Collyres : dernière étape. On n'est pas en système clos donc besoin d'un filtre.	Capacité de filtration dépend des filtres

	1.49	Une cascade de pression positive est maintenue en toute circonstance afin d'obtenir la classe de propreté la plus adaptée au niveau de la zone de préparation. Les zones entre lesquelles il est important de maintenir une différence de pression sont équipées d'indicateurs de différentiel de pression. Un relevé de ces indicateurs est effectué. Note : Le relevé est effectué au minimum avant le début des opérations de préparation. Il est pris en compte pour libérer les lots de préparations. Il est fait référence à ces relevés dans le dossier de lot. Plus généralement, le suivi des paramètres de la ZAC est tracé et constitue un des éléments intervenant dans la décision de libération des lots de médicaments stériles.	Non fait à Clocheville "avant le début des opérations" <u>NP</u> : une pochette par semaine dans le classeur gris : archivage 10 ans	Inclure le relevé de pression au dossier de lot pour la NP (à la libération des poches) et le PS (à l'habillage) <u>Nutrition</u> : noter sur les classbox la date de sortie et archiver les dossiers 2022 Indiquer dans le dossier de lot l'endroit où on peut trouver ces documents Annoter mention "Relevé des pressions fait et disponible à tel endroit 10 ans" (NP et PS) <u>PS</u> : un relevé avant chaque préparation : validé par un pharmacien à la semaine Extraction quotidienne du calibre de calibration : ne pas éteindre l'ordinateur en fin de séance
	1.56	Pour atteindre les classes B, C et D, le taux de brassage horaire d'air est connu et adapté à la taille du local ainsi qu'aux équipements et effectifs qui y sont présents. Le système du traitement d'air est muni de filtres appropriés, tel que des filtres à air à haute efficacité (HEPA).	Taux de brassages non vérifiés	Contrôles Igiénair à vérifier
	1.80	Dans le cas où la préparation est réalisée selon un procédé en système ouvert et utilisant une ou plusieurs MPUP pulvérulentes, l'utilisation d'un isolateur placé en pression négative par rapport à l'environnement externe est préférée.	On n'utilise pas d'isolateur	D'après le libellé, non obligatoire mais préféré
	1.86	Les fréquences de nettoyage / désinfection décrites dans le tableau 2 sont données à titre de recommandations (voir tableau)	Les fréquences et les pratiques de bionettoyage ont été uniformisées il y a 2 ans sur les 3 sites (Clocheville, Trouseau, Bretonneau). Nouveau mode opératoire à consulter dans la GED	Comparer ce mode opératoire au tableau des BPP : y a-t-il plus ou moins de pousses qu'avant ?
	1.96	Les tests à effectuer lors des qualifications/requalifications des ZAC et équipements sont décrits dans le tableau 4 et des fréquences minimales sont données à titre de recommandations (voir tableau)	Test d'étanchéité : vérifier s'il est effectué	Vérifier le contrat de maintenance des isolateurs et voir si tous les points du tableau y sont mentionnés
	1.107	Une personne ne pourra réaliser une préparation stérile à destination d'un patient que si elle a réussi avec succès l'évaluation de sa formation, qui comprend un test de remplissage aseptique, pour la réalisation des médicaments stériles.	TRA : non fait	En cours de mise en place

	1.113	Les vêtements, y compris les gants, les masques et autres protections et leur qualité sont adaptés aux préparations et aux classes des zones de travail. Les types de vêtements et d'équipements requis pour chaque classe sont décrits ci-dessous (voir paragraphe)	A mettre à jour	Classe C : une casaque serait nécessaire ou surblouses à UU intégrales. Classe A et B : nuque à couvrir et bottes
	1.116	Le personnel extérieur amené à pénétrer dans ces locaux (ex : personnel de sociétés d'entretien, de construction ou de nettoyage) est informé des procédures applicables dans la ZAC et les respecte.	Personnel extérieur accompagné par le personnel de la pharmacie.	Vérifier que cela soit spécifié dans le contrat des prestataires extérieurs (mention de l'engagement du respect des procédures en place dans les établissements) HEX Igiénair, JCE
	1.125	Dans le cas de préparations réalisées à partir de MPUP non stériles, le niveau de contamination initiale des MPUP est évalué et doit être minimal	Non évalué	A mettre en place
	1.138	La validation des procédés de préparation aseptique comprend une simulation du procédé (ou test de remplissage aseptique) à l'aide de milieux de culture. L'essai de simulation se rapproche le plus possible des procédés de préparation aseptique et en comprend toutes les étapes. Il est réalisé par un personnel préalablement qualifié pour la préparation aseptique. Cette simulation est répétée après toute modification importante du procédé, par exemple modification de l'équipement utilisé.	Non fait	En cours de mise en place

	1.155	Les fréquences minimum de surveillance microbiologique décrites dans le tableau 10 sont données à titre de recommandations (cf. tableau)	Ligne 1 : fait le mardi et le vendredi Ligne 2 : fait le jeudi Ligne 3/colonne 2 : fait une fois par trimestre Ligne 4/colonne 2 : on est classe C et on est en contrôle mensuel	Ligne 1 : passer en quotidien Ligne 2 : passer en quotidien Ligne 3/colonne2 : passer en mensuel Ligne 4/colonne 2: on pourrait passer en trimestriel
Ligne directrice 2	2.3	Les fiches de données de sécurité ou des documents équivalents sont mis à la disposition du personnel.	Non mises à disposition	A mettre à disposition
	2.4	Les mentions de « danger » sont codifiées à l'aide d'un code alphanumérique composé d'une lettre et de trois chiffres : - La lettre « H » (pour « mention de danger ») ; - Un chiffre désignant le type de danger, par exemple « 3 » pour les dangers d'exposition ; - Deux chiffres correspondant à la numérotation des dangers tels que « toxicité aiguë ».	Non effectué	A mettre en place
	2.13	Le personnel manipulant des substances pouvant présenter un risque pour la santé est qualifié et reçoit une formation complémentaire, accompagnée d'une évaluation. Elle aborde notamment une information sur : - la nature des produits manipulés ; - l'identification et la compréhension des risques notamment grâce à la connaissance de l'étiquetage ; - les dispositifs de protection collective et individuelle à utiliser ; - la conduite à tenir en cas d'incident et l'utilisation des kits de décontamination et de(s) trousse(s) d'urgence ; - le dispositif existant de déclaration des accidents d'exposition.	Non effectué	Mettre en place un quizz pour évaluer la compréhension des pictogrammes et infos sur les substances dangereuses

2.33	Pour les préparations pulvérulentes non stériles (comme la réalisation de gélules), l'utilisation d'enceintes ventilées aspirantes ou d'isolateurs (ou boîtes à gants) est adaptée. L'environnement immédiat à cet équipement peut être non classé.	Gélules réalisées sans hotte ou sorbonne	Prévoir une sorbonne/hotte d'aspiration pour la préparation des gélules (manipulation de poudre) Cellcept à faire dans l'isolateur ? Voir s'il peut subir une stérilisation Se renseigner sur le CHU pour une référence de hotte (15 en tout sur les 3 sites)
2.36	Une comparaison de différents EPC pouvant être utilisés pour réduire le niveau d'exposition lors de la réalisation de préparations non stériles est décrite dans le tableau 12 (voir tableau)	On ne cible pas la protection des préparations car elles sont non stériles, ce n'est pas l'objectif. On veut protéger l'environnement	Enceinte aspirante Les schémas aérauliques sont à récupérer pour le PS et le PNS
2.39	Si des substances CMR sont manipulées en dehors d'une enceinte ventilée de type isolateur ou boîtes à gants, l'utilisation d'une surblouse, de manchons pour avant-bras et de gants est obligatoire.	Il manque des manchons pour les avant-bras mais les surblouses sont à manches longues et resserrées au niveau des poignets Actuellement, surblouses changées toutes les semaines	Surblouses à changer tous les jours
2.45	Une trousse d'urgence est disponible à proximité de la zone de préparation. Une douche oculaire ou un dispositif de rince-œil est installé.	On n'en a pas sur site	Kit à mettre à disposition
2.53	Tous les déchets contaminés par une substance CMR sont disposés dans des récipients spéciaux réservés à cet effet et étiquetés avant d'être éliminés par la filière adaptée.	Surplus de matières premières : tout est mis en DASRI	Tri des déchets
2.55	Les tenues à usage unique sont recommandées compte tenu des difficultés de validation du nettoyage et de la décontamination chimique nécessaires à une utilisation multiple. Un dispositif fermé est prévu pour stocker les vêtements contaminés qui sont nettoyés s'ils ne sont pas à usage unique.	On ne fait pas d'usage unique	Devis en cours pour de l'UM avec nettoyage
2.57	En complément de la documentation décrite pour l'ensemble des préparations au chapitre 4, certaines procédures sont mises en œuvre : La conduite à tenir en cas d'incident notamment en cas de bris ou de déversement accidentel en cours de préparation, de conditionnement, de transport et de délivrance ; les éléments devant 101 être transmis au médecin du travail y sont décrits.	Non formalisé	S'inspirer de la fiche d'exposition aux cytotoxiques et créer un kit (mallette d'urgence irritants oculaires)

	Pôle Pharmacie\PUI - Pharmacie à usage intérieur			
Test de remplissage aseptique (TRA) en Nutrition Parentérale - Pharmacie Clocheville				
Mode opératoire	Réf. : CHRU.MOP.01006	Version : 01	Date d'application : 03 avr. 2024	p. 1/3
Rédacteur		Vérificateur(s)	Approbateur	
Sonia MITRESKI (CHRU.Pharmacien)		Charlene PERROUX (CHRU.Pharmacien)	Stephanie PROVOT (CHRU.Pharmacien)	

1. Objet

Afin de répondre aux exigences des « Bonnes Pratiques de Préparation » (ref : CHRU.INE.00003) et de valider la formation pratique des nouveaux manipulateurs, un test de remplissage aseptique (TRA) doit être réalisé et validé.

2. Périmètre d'application

Il concerne les préparateurs en pharmacie, les pharmaciens et les internes en pharmacie.

3. Processus

3.1. Travail préalable à la réalisation pratique du TRA

Commander les flacons de 100mL de bouillon Tryptone Soja nécessaires (Jérôme Garabige - DAA - poste 7.9544 - ref 451121ZA chez VWR)

Prévenir le service d'hygiène hospitalière en amont de la date de réalisation du TRA.

Prévenir les OP, pour assurer la réception des bouillons, puis leur décontamination le jour du TRA.

3.2. Taches à effectuer par chaque manipulateur

Le TRA simule une fabrication de poches de nutrition parentérale en ajoutant aux matières premières principales du milieu de culture.

Chaque manipulateur réalise les manipulations nécessaires à la fabrication de 6 poches de NPI en suivant les bonnes pratiques de manipulation et les procédures habituelles appliquées au sein de l'unité

Test de remplissage aseptique (TRA) en Nutrition Parentérale - Pharmacie Clocheville			
Réf. : CHRU.MOP.01006	Version : 01	Date d'application : 03 avr. 2024	p. 2/3

3.3. Mode opératoire pour la réalisation du TRA

3.3.1. Matériel nécessaire pour 6 poches

Matériel nécessaire pour 6 poches	Quantité
Flacons de bouillon Tryptone Soja (TSB) 100mL	5 flacons
Eau PPI 500 ml	1 flacon
Glucose 500 ml	1 flacon
Primène 250 ml	2 flacons
Phocytan	1 flacon
Oligoéléments Junimin®	2 flacons
Zinc	2 flacons
Calcium Gluconate Glucoheptonate	1 poche
Chlorure de potassium 10% 10 ml	5 ampoules
Sulfate de magnésium 15% 10 ml	3 ampoules
Chlorure de sodium 7,5% 20 ml	2 ampoules
Poche Baxa 250 ml	2 poches
Poche Baxa 500 ml	2 poches
Poche Baxa 1000 ml	2 poches

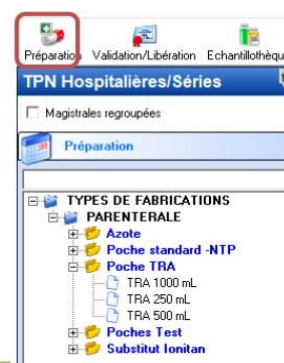
3.3.2. Préparation de la production

Sur Hésiode, Préparations/TPN Hospitalières/Poche TRA, lancer la production de :

- 2 poches TRA 250 mL
- 2 poches TRA 500 mL
- 2 poches TRA 1000 mL

Editer les étiquettes

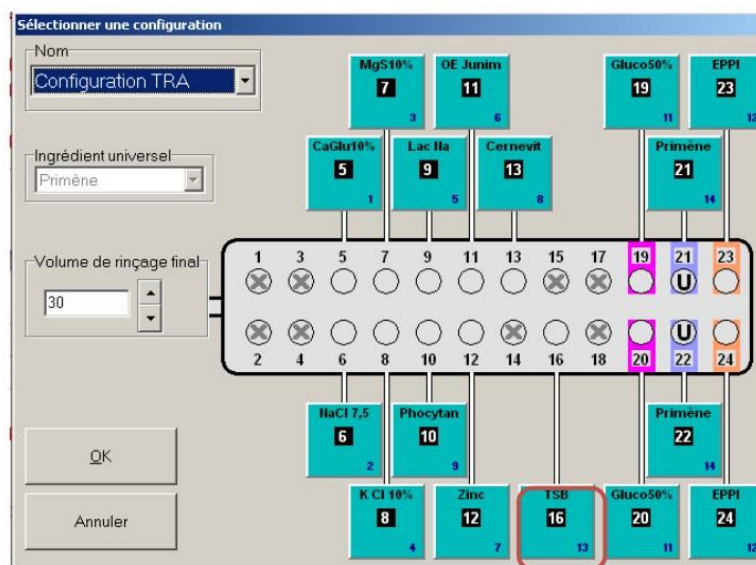
Produits	Poche de 250mL	Poche de 500mL	Poche de 1000mL
Flacon de Bouillon TSB (WVR®) (100ml)	100	150	200
Glucose 50% poche 500mL	30	50	90
Eau PPI flacon	20	50	80
Primène	20	50	100
Gluconate de Calcium 10%	4	15	30
Phocytan	3	6	10
Oligoéléments Junimin®	3	6	10
Chlorure de potassium 10%	1	6	10
Sulfate de magnésium	1	2	5
Gluconate de Zinc 1mg/ml	0.5	1	2
Chlorure de Sodium 7,5%	0.4	3	6
Cernevit	1.25	1.25	2.5



Test de remplissage aseptique (TRA) en Nutrition Parentérale - Pharmacie Clocheville			
Réf. : CHRU.MOP.01006	Version : 01	Date d'application : 03 avr. 2024	p. 3/3

3.3.3. Automate

- Choisir la configuration « Configuration TRA » : Préparation /Sélectionner une configuration
- Brancher le flacon de bouillon de culture sur le port 16



- Produire les 6 poches
- Envoyer les poches étiquetées au laboratoire d'hygiène, avec fiche d'hygiène.

3.3.4. Contrôle

Les préparations simulées avec du bouillon de culture seront mises à l'étuve au laboratoire d'hygiène:

- 3 poches (250mL, 500mL et 1000ml) à 25°C
- 3 poches (250mL, 500mL et 1000ml) à 35°C

L'interprétation des résultats, la mise en culture et la diffusion des résultats seront réalisés par le laboratoire d'hygiène.

3.3.5. Résultat du test

Test conforme si absence de pousse ou < 100 UFC/poche

Test non conforme : réalisation d'un nouveau TRA dès que possible, maintien de la production des poches de nutrition.

3.3.6. Archivage

Les résultats sont classés dans le dossier d'habilitation du PPH, et liés au dossier de lot sur Hesiod.

Contrôles microbiologiques dans le secteur de nutrition parentérale

Equipement	Classe	Repos ou activité	Type	Fréquence avant auto-inspection	Total/an avant auto-inspection	Fréquence recommandée	Total/an recommandé	Fréquence après auto-inspection	Total/an après auto-inspection
Hotte	A	Activité	Air	Bi-hebdomadaire	416	Quotidien	1000	Bi-hebdomadaire	416
Hotte	A	Hors activité	Surface	Hebdomadaire	468	Hebdomadaire	468	Hebdomadaire	468
Hotte	A	Activité	Empreinte	Hebdomadaire	52	Quotidien	500	Bi-hebdomadaire	208
Hotte	A	Activité	Surface	Hebdomadaire	312	Hebdomadaire	312	Hebdomadaire	312
ZAC	B	Activité	Air	Trimestriel	16	Mensuel	48	Mensuel	48
ZAC	B	Activité	Surface	Hebdomadaire	156	Mensuel	36	Hebdomadaire	156
ZAC	B	Hors activité	Surface	Hebdomadaire	364	Mensuel	84	Hebdomadaire	364
Salle décontamination	C	Activité	Air	Trimestriel	16	Trimestriel	16	Trimestriel	16
Salle décontamination	C	Hors activité	Surface	Hebdomadaire	468	Mensuel	108	Hebdomadaire	468
Sas entrée/sortie	C	Hors activité	Surface	Hebdomadaire	208	Mensuel	48	Hebdomadaire	208

Annexe 8 - Poster décrivant l'AMDEC réalisée en nutrition parentérale à la PUI de Clocheville

COM21-74655



AMDEC (Analyse des Modes de Défaillance, de leurs Effets et de leur Criticité) sur le circuit de production des poches de nutrition parentérale individualisées en pédiatrie : bilan à 4 ans des actions correctives.

Anne-Gaëlle TOULON-VEBER, Jeanne-Marie DES COURTILS, Sonia MITRESKI, Julie FORGET, Stéphanie PROVÔT, Philippe MEUNIER.

Service Pharmacie – CHRU TOURS - Hôpital Clocheville, 49 boulevard Béranger, 37044 TOURS Cedex 9, France.



Introduction :

Les poches de nutrition parentérale individualisées (NPI) sont produites au sein de la pharmacie à usage intérieur (PUI). Cette activité se décompose en différents processus, de la prescription à l'administration. En 2017, une analyse par la méthode AMDEC (Analyse des Modes de Défaillance, de leurs Effets et de leur Criticité) réalisée sur l'ensemble du circuit a permis d'identifier et de hiérarchiser les risques rencontrés. En 2019, la mise en œuvre du plan d'action a conduit la PUI à s'équiper du logiciel de prescription BP'Prep - Péan® interfacé avec l'automate de production.

L'objectif de ce travail est d'évaluer l'impact des actions correctives déployées, recalculer les indices de criticité (IC) et identifier l'apparition de nouvelles défaillances.

Méthodes :

L'AMDEC de 2017 a permis d'identifier les principaux modes de défaillance (MD) ainsi que leurs causes pour les 8 processus :



La grille de cotation utilisée a permis de définir pour chaque défaillance, leur **fréquence**, leur **sévérité** et leur **déTECTABILITÉ**, nécessaires pour calculer l'IC. En 2021, au cours de 3 réunions réalisées en groupe de travail multidisciplinaire, chaque MD a été réévalué pour recalculer un nouvel IC. De nouveaux MD ont été identifiés et cotés.

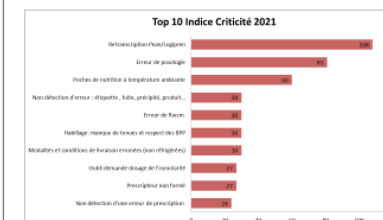
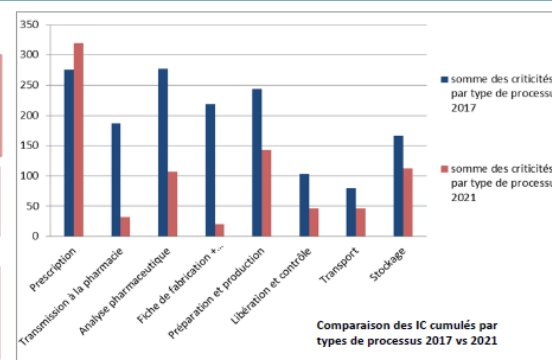
Résultats :

	AMDEC 2017	AMDEC 2021	Evolution
Modes de défaillance	58	53	10 MD supprimés 5 nouveaux MD identifiés
Variation des IC	2 à 100	2 à 108	IC diminué pour 34 MD (ICC de 1004 à 404)
IC cumulés	1552	825	- 852 supprimés + 139 pour les nouveaux MD → Global : -727

3 MD Fiche de fabrication et étiquetage - ICC : 98
2 MD Transmission à la pharmacie - ICC : 57
2 MD Préparation et production - ICC : 32
1 MD Analyse pharmaceutique - ICC : 30
2xMD Prescription - ICC : 14

3 MD Prescription - ICC : 130
2 MD préparation et production - ICC : 9

L'acquisition du logiciel Logipren® pour la néonatalogie a généré un MD de prescription : étape supplémentaire de retranscription de Logipren® à Péan® : MD noté 108.



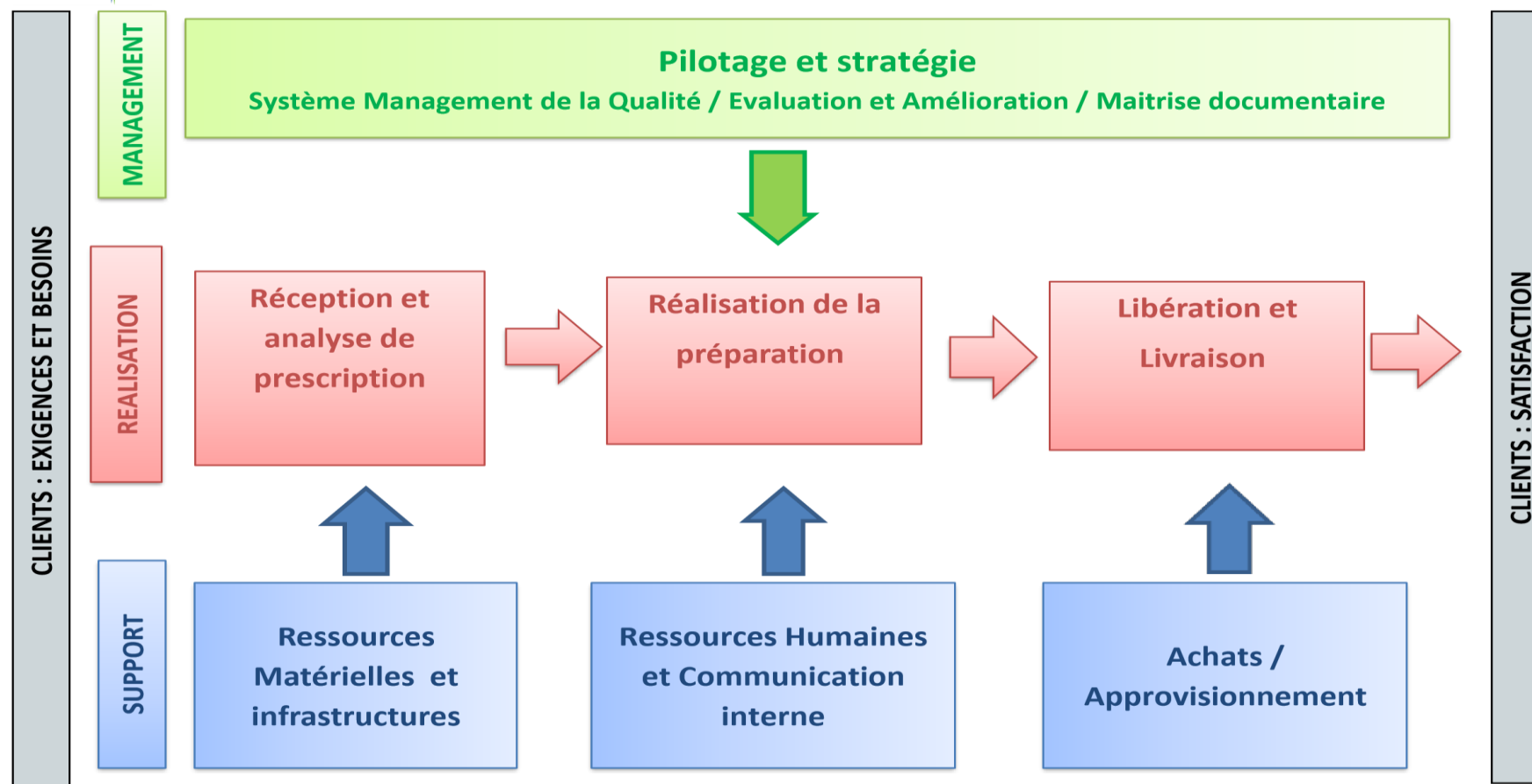
En 2021, le Top 10 des MD cumule un IC global de 447 contre 704 en 2017.

L'IC global a diminué de 46.8% avec un IC cumulé (ICC) à 825 (dont 139 pour les nouveaux MD) contre 1552 en 2017 (-727).

Discussion :

L'analyse des risques et les différentes actions mises en place ces 4 dernières années sur les étapes de stockage, transport, préparation des NPI, ainsi que sur l'informatisation de la prescription, ont permis de mettre en évidence l'impact positif du plan d'action sur la diminution des IC. La sécurisation du circuit de production a donc été renforcée.

Néanmoins, l'informatisation de la prescription a généré 5 nouveaux MD dont 1 à l'IC élevé. L'acquisition d'une interface entre les logiciels Logipren® et BP'Prep®, prévue à l'automne 2021, va permettre de s'affranchir de cette retranscription et devrait réduire la criticité de l'étape de prescription, majoritaire dans les IC cumulés.



Bibliographie

1. Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé. Bonnes Pratiques de Préparation 2023. 2023.
2. Haute Autorité de Santé, Société Française de Néonatalogie. Nutrition parentérale en néonatalogie [Internet]. 2018. Disponible sur: https://www.hassante.fr/upload/docs/application/pdf/2018-06/argu_np_neonat_2018-06-28_11-2017_917.pdf
3. Calkins KL, Puder M, Gura K. The evolving use of intravenous lipid emulsions in the neonatal intensive care unit. *Seminars in Perinatology*. Novembre 2019;43(7):151155.
4. Organisation Mondiale de la Santé. Naissances prématurées [Internet]. Mai 2023. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/pretermbirth>
5. Euro-Peristat. European perinatal health report. [Internet]. 2022. Disponible sur: https://www.europeristat.com/images/EuroPeristat_Fact_sheets_2022_for_upload.pdf
6. Vogel JP, Chawanpaiboon S, Moller AB, Watananirun K, Bonet M, Lumbiganon P. The global epidemiology of preterm birth. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*. Octobre 2018;52:3-12.
7. Van Goudoever JB, Carnielli V, Darmaun D, Sainz De Pipaon M, Braegger C, Bronsky J, et al. ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN guidelines on pediatric parenteral nutrition: Amino acids. *Clinical Nutrition*. Décembre 2018;37(6):2315-23.
8. Mesotten D, Joosten K, Van Kempen A, Verbruggen S, Braegger C, Bronsky J, et al. ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN guidelines on pediatric parenteral nutrition: Carbohydrates. *Clinical Nutrition*. Décembre 2018;37(6):2337-43.
9. Lapillonne A, Fidler Mis N, Goulet O, Van Den Akker CHP, Wu J, Koletzko B, et al. ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN guidelines on pediatric parenteral nutrition: Lipids. *Clinical Nutrition*. Décembre 2018;37(6):2324-36.
10. Mihatsch W, Fewtrell M, Goulet O, Molgaard C, Picaud JC, Senterre T, et al. ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN guidelines on pediatric parenteral nutrition: Calcium, phosphorus and magnesium. *Clinical Nutrition*. Décembre 2018;37(6):2360-5.
11. Bronsky J, Campoy C, Braegger C, Braegger C, Bronsky J, Cai W, et al. ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN guidelines on pediatric parenteral nutrition: Vitamins. *Clinical Nutrition*. Décembre 2018;37(6):2366-78.
12. Domellöf M, Szitanyi P, Simchowicz V, Franz A, Mimouni F, Braegger C, et al. ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN guidelines on pediatric parenteral nutrition: Iron and trace minerals. *Clinical Nutrition*. Décembre 2018;37(6):2354-9.

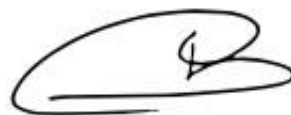
13. Blanchard D, Bobichon R, Combet M, Costa AD, Faivre A, Guertziz T, et al. Définir la classe d'une ZAC en fonction de la forme galénique. 2011;21.
14. Urbano N, Modoni S, Schillaci O. Media Fill Test for validation of autologous leukocytes separation and labelling by 99mTc-HmPAO. Nuclear Medicine and Biology. Janvier 2013;40(1):104-8.
15. Delage E, Tourel J, Martin B, Guérin A, Moussa A, Lacroix A, et al. Perfusions continues et pompes intelligentes en néonatalogie : une analyse « pré-post » des modes de défaillance, de leurs effets et de leur criticité (AMDEC). Can J Hosp Pharm. 2015;68(5):406-11.
16. Dai Clegg, Barker. Case Method Fast-Track : A RAD Approach. Novembre 2004. Addison-Wesley; 207 p.
17. Desroches A, Gatecel C. L'analyse préliminaire des risques : un outil adapté aux établissements de soins. Risques & qualité en milieu de soins. 2006;(3):141-50.
18. Réseau Qualité des Établissements de Franche-Comté. Aide à la mise en place de l'analyse de processus. [Internet]. Janvier 2014. Disponible sur: <https://www.requa.fr/files/guide-processus-v-1-1394114926.pdf>

ENGAGEMENT DE NON PLAGIAT

Je, soussignée Caroline FERRON

Déclare être pleinement consciente que le plagiat de documents ou d'une partie d'un document publiés constitue une violation des droits d'auteur ainsi qu'une fraude caractérisée. (*Décret n°92-657 du 13 juillet 1992*)

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



SIGNATURES DU DIRECTEUR DE THESE ET DU DOYEN

N° étudiant : 22114392

N° Thèse : 65

Nom et Prénom : Ferron Caroline

Sujet

Bonnes pratiques de Préparation 2022 : auto-inspection, état des lieux et suivi en
nutrition parentérale

Tours, le 05/09/2024

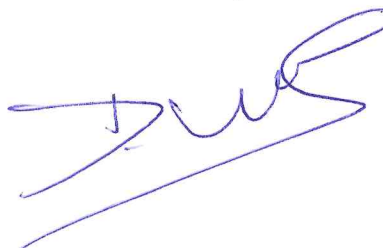
La Directrice de Thèse :


Stéphanie PROVÔT
N° RPPS : 10000834910
CHRU TOURS - Hôpital Clocheville
Pharmacie
37044 TOURS CEDEX 9

Vu et Transmis :

POUR LE PRÉSIDENT
et par délégation
Le directeur de la Faculté

Pr Denys BRAND



Bonnes Pratiques de Préparation 2022 : auto-inspection, état des lieux et suivi en nutrition parentérale

Les Bonnes Pratiques de Préparation (BPP) régissent les préparations pharmaceutiques effectuées au sein des officines et des pharmacies à usage intérieur (PUI) disposant d'une autorisation. Ce texte opposable aborde entre autres la gestion de la qualité, l'analyse de risque et les points critiques à prendre en compte lors d'une préparation pharmaceutique. Les BPP ont été mises à jour en septembre 2022. Leur application par les pharmacies était attendue pour septembre 2023. L'objectif principal de ce travail visait à comparer, par la mise en œuvre d'une auto-inspection, les exigences décrites dans les nouvelles BPP aux pratiques actuellement en place sur nos secteurs de production (préparations stériles, non stériles, nutrition parentérale). Dans un second temps, nous nous sommes concentrés sur les mesures correctives à développer en nutrition parentérale pour se conformer aux nouvelles BPP dans les délais impartis.

L'étude a débuté par la constitution d'un groupe de travail composé de plusieurs pharmaciens. Au cours de 5 séances de lecture, les items des différents chapitres et lignes directrices des nouvelles BPP ont été abordés. Pour chaque point évoqué, nous avons déterminé si la pratique en place était conforme. A l'aide d'une grille d'auto-inspection, nous avons répertorié tous les écarts aux BPP, constituant une nonconformité (NC), et proposé les actions correctives à mettre en place. Afin de faciliter l'analyse des résultats, chaque point a été catégorisé dans quatre notions générales. Enfin, la construction d'une matrice d'Eisenhower a permis de prioriser les actions correctives urgentes et importantes à mettre en place.

Au total, 574 items répartis en neuf chapitres et deux lignes directrices ont été comptabilisés. Le taux global de NC s'élève à 8,5 %, représentant 49 NC. Sur la totalité des items des BPP, la répartition des NC par catégorie est la suivante :

« Qualité » : 16 (2,8 %) NC ; « Hygiène » (risque microbiologique) : 11 (1,9 %) NC ; « Sécurité des préparations » (hors risque microbiologique) : 9 (1,6 %) NC ; « Sécurité du personnel et de l'environnement » : 13 (2,3 %) NC.

Chacune des 49 NC a été priorisée selon la matrice d'Eisenhower : 13 NC étaient considérées comme urgentes/importantes à effectuer en priorité ; 24 importantes/non urgentes à planifier ; 9 non importantes/urgentes à déléguer ou mettre en attente ; 3 non urgentes/non importantes à abandonner. Les mesures à mettre en place en priorité pour le secteur de nutrition parentérale ont ainsi été déterminées : la mise en place de tests de remplissage aseptique, la mise en conformité de la surveillance microbiologique et l'habillage des opérateurs.

Ce travail visait à évaluer nos écarts par rapport aux BPP et initier les actions de mise en conformité sur le secteur de nutrition parentérale. Le suivi des actions correctives a été assuré chaque mois par le groupe de travail dans l'objectif final d'améliorer les pratiques et renforcer la qualité des préparations de nutrition parentérale destinées aux patients les plus fragiles.

Mots clés significatifs de son contenu, attribués par le candidat en liaison avec la bibliothèque universitaire et les membres du jury

Nutrition parentérale, bonnes pratiques de préparation, qualité, actions correctives

Jury

Président : Nicolas ARLICOT, Professeur des universités, faculté de pharmacie de Tours, Praticien hospitalier, CHRU de Tours, pharmacien

Membres :

Stéphanie PROVÔT, Praticien hospitalier, CHRU de Tours, pharmacien

Marie-Claude VIAUD-MASSUARD, Professeur des universités, faculté de pharmacie de Tours

Alexis VERGER, Maître de conférences universitaire, faculté de pharmacie de Tours, pharmacien

Emmanuel DOUEZ, Assistant hospitalo-universitaire, faculté de pharmacie de Tours, pharmacien

Date et lieu de soutenance : Faculté de pharmacie de Tours le 27 septembre 2024