

**THÈSE
POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**Soutenue publiquement le 21/02/2022
Par Mme DEFASQUE Fanny**

**LES OUTILS DE GESTION DES RISQUES APPLIQUÉS À UNE
ENTREPRISE DE PRODUCTION DE NUTRITION PARENTÉRALE**

Membres du jury :

Président : Madame la Professeure Florence SIEPMANN, Faculté des Sciences
Pharmaceutiques de Lille

Directeur, conseiller de thèse : Monsieur GHALI Hédi, Pharmacien Qualité Site/
Pharmacien Délégué, Baxter Façonnage - Lille

Assesseur : Monsieur SPORRER Benjamin, Pharmacien Contrôle Qualité, Baxter
Façonnage - Lille



Faculté de Pharmacie de Lille

rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX

☎ 03.20.96.40.40 - 📠 : 03.20.96.43.64

<http://pharmacie.univ-lille2.fr>



Université de Lille

Président :	Jean-Christophe CAMART
Premier Vice-président :	Nicolas POSTEL
Vice-présidente formation :	Lynne FRANJIE
Vice-président recherche :	Lionel MONTAGNE
Vice-président relations internationales :	François-Olivier SEYS
Vice-président stratégie et prospective	Régis BORDET
Vice-présidente ressources	Georgette DAL
Directeur Général des Services :	Pierre-Marie ROBERT
Directrice Générale des Services Adjointe :	Marie-Dominique SAVINA

Faculté de Pharmacie

Doyen :	Bertrand DÉCAUDIN
Vice-doyen et Assesseur à la recherche :	Patricia MELNYK
Assesseur aux relations internationales :	Philippe CHAVATTE
Assesseur aux relations avec le monde professionnel :	Thomas MORGENROTH
Assesseur à la vie de la Faculté :	Claire PINÇON
Assesseur à la pédagogie :	Benjamin BERTIN
Responsable des Services :	Cyrille PORTA
Représentant étudiant :	Victoire LONG

Liste des Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie et Santé publique
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie
M.	DÉCAUDIN	Bertrand	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
M.	DEPREUX	Patrick	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
M.	DINE	Thierry	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique

Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie - Virologie
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	ODOU	Pascal	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
Mme	POULAIN	Stéphanie	Hématologie
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	STAELS	Bart	Biologie cellulaire

Liste des Professeurs des Universités

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie - Biologie animale
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Biophysique et Laboratoire d'application de RMN
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	CHAVATTE	Philippe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences Végétales et Fongiques
M.	CUNY	Damien	Sciences Végétales et Fongiques
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Biophysique et application de RMN
Mme	DEPREZ	Rebecca	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	DEPREZ	Benoît	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences Végétales et Fongiques
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie
M.	FOLIGNÉ	Benoît	Bactériologie - Virologie
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie et Santé publique
Mme	GAYOT	Anne	Pharmacotechnie industrielle
M.	GOOSSENS	Jean-François	Chimie analytique
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie

M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie thérapeutique
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie cellulaire
Mme	LESTRELIN	Réjane	Biologie cellulaire
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie thérapeutique
M.	MILLET	Régis	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
Mme	MUHR-TAILLEUX	Anne	Biochimie
Mme	PERROY	Anne-Catherine	Législation et Déontologie pharmaceutique
Mme	ROMOND	Marie-Bénédicte	Bactériologie - Virologie
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie
M.	SERGHERAERT	Éric	Législation et Déontologie pharmaceutique
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie industrielle
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie industrielle
M.	WILLAND	Nicolas	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants

Liste des Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
Mme	BALDUYCK	Malika	Biochimie
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie et Santé publique
Mme	GENAY	Stéphanie	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
M.	LANNOY	Damien	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
Mme	ODOU	Marie-Françoise	Bactériologie - Virologie

Liste des Maîtres de Conférences

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
M.	AGOURIDAS	Laurence	Chimie thérapeutique
Mme	ALIOUAT	Cécile-Marie	Parasitologie - Biologie animale
M.	ANTHÉRIEU	Sébastien	Toxicologie et Santé publique
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie
M.	BANTUBUNGI-BLUM	Kadiombo	Biologie cellulaire
Mme	BARTHELEMY	Christine	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie - Virologie
M.	BELARBI	Karim-Ali	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	BERTHET	Jérôme	Biophysique et Laboratoire d'application de RMN
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie
M.	BOSC	Damien	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie
Mme	CARON-HOUDE	Sandrine	Biologie cellulaire
Mme	CARRIÉ	Hélène	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie - Biologie animale
Mme	CHARTON	Julie	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	CHEVALIER	Dany	Toxicologie et Santé publique
Mme	DANEL	Cécile	Chimie analytique
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie - Biologie animale
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques
M.	DHIFLI	Wajdi	Biomathématiques

Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire
M.	EL BAKALI	Jamal	Chimie thérapeutique
M.	FARCE	Amaury	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
M.	FLIPO	Marion	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
Mme	FOULON	Catherine	Chimie analytique
M.	FURMAN	Christophe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie
Mme	GOOSSENS	Laurence	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie et Santé publique
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques
Mme	HAMOUDI-BEN YELLES	Chérifa-Mounira	Pharmacotechnie industrielle
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie et Santé publique
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie
M.	KAMBIA KPAKPAGA	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	KARROUT	Younes	Pharmacotechnie industrielle
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie analytique
Mme	LEHMANN	Hélène	Législation et Déontologie pharmaceutique
Mme	LELEU	Natascha	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie analytique
Mme	LOINGEVILLE	Florence	Biomathématiques
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie
M.	MOREAU	Pierre-Arthur	Sciences Végétales et Fongiques

M.	MORGENROTH	Thomas	Législation et Déontologie pharmaceutique
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie et Santé publique
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques
M.	PIVA	Frank	Biochimie
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie et Santé publique
M.	POURCET	Benoît	Biochimie
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques / service innovation pédagogique
Mme	RAVEZ	Séverine	Chimie thérapeutique
Mme	RIVIÈRE	Céline	Pharmacognosie
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie - Virologie
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie - Biologie animale
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	WELTI	Stéphane	Sciences Végétales et Fongiques
M.	YOUS	Saïd	Chimie thérapeutique
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques

Professeurs Certifiés

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
Mme	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	HUGES	Dominique	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

Professeur Associé - mi-temps

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
M.	DAO PHAN	Haï Pascal	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	DHANANI	Alban	Législation et Déontologie pharmaceutique

Maîtres de Conférences ASSOCIES - mi-temps

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques
M.	DUFOSSEZ	François	Biomathématiques
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	GILLOT	François	Législation et Déontologie pharmaceutique
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques

AHU

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
Mme	CUVELIER	Élodie	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
Mme	DEMARET	Julie	Immunologie
M.	GRZYCH	Guillaume	Biochimie
Mme	HENRY	Héloïse	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
Mme	MASSE	Morgane	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière

ATER

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
M.	GHARBI	Zied	Biomathématiques
Mme	FLÉAU	Charlotte	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants

Mme	N'GUESSAN	Cécilia	Parasitologie - Biologie animale
M.	RUEZ	Richard	Hématologie
M.	SAIED	Tarak	Biophysique et Laboratoire d'application de RMN
Mme	VAN MAELE	Laurye	Immunologie

Enseignant contractuel

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
M.	MARTIN MENA	Anthony	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière

Faculté de Pharmacie de Lille

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX
Tel. : 03.20.96.40.40 - Télécopie : 03.20.96.43.64
<http://pharmacie.univ-lille2.fr>

L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.

REMERCIEMENTS

Je tiens à remercier les membres de mon jury,

Madame la Professeure Florence Siepmann, présidente de jury,

Qui me fait l'honneur de présider cette thèse,

Veillez trouver ici le témoignage de toute ma gratitude.

Monsieur le Docteur Hédi Ghali, directeur de thèse,

Un grand merci pour ton soutien et l'aide que tu m'as apportée dans la rédaction de cette thèse. Merci pour ton accompagnement et ta confiance depuis mon arrivée en tant que stagiaire, alternante et enfin Pharmacien au sein de ton équipe. C'est un plaisir de t'avoir comme Manager.

Monsieur le Docteur Benjamin Sporrer, Membre du jury,

Je te remercie d'avoir accepté de faire partie de ce jury, ainsi que d'être un si bon collègue au quotidien. Merci pour ta disponibilité et tes conseils.

À l'équipe Qualité de Baxter Lille,

Véronique et Pierre – Antoine, c'est un plaisir de vous retrouver tous les jours.

À l'ensemble de l'équipe Baxter,

Merci de m'avoir si bien accueillie et soutenue dans l'ensemble de mes projets.

À mes parents, Nadine et Bruno, Cécile et Pascal, mon frère Pierre,

Je vous témoigne tout mon amour et ma gratitude. Merci pour votre soutien.

À Sylvain,

Merci (pour ton courage) de me supporter au quotidien, de m'accompagner dans chaque moment. C'est une chance pour moi de t'avoir à mes côtés.

À ma marraine Michèle,

Merci pour tous tes précieux conseils et relectures de dernières minutes !

À mes grands-parents, Pachou, Marianne,

Manou, Pépé Romain, je pense que vous auriez été fiers de cet aboutissement.

À Louise, Charlie et Pierre

Louise, merci pour ces 16 années d'amitié !

Merci pour ton soutien, tes conseils et ta présence tout au long de ces années. Mais également pour tous ces moments passés ensemble et tous ceux qui suivront ! Merci à Pierre et toi de m'avoir fait l'immense joie de devenir marraine.

À Jeanne,

Mon acolyte de pharmacie, merci pour cette amitié qui dure maintenant depuis bientôt 5 ans. Merci pour toutes ces soirées mémorables, ces virées lilloises, ces après-midis révisions....

Ainsi que tous ceux et celles que je n'ai pas cité...

TABLE DES MATIÈRES

LISTE DES FIGURES	20
LISTE DES TABLEAUX.....	22
LISTE DES ABRÉVIATIONS.....	23
INTRODUCTION.....	25
PARTIE I : LA NUTRITION PARENTÉRALE	27
1. Historique.....	27
1.1 Des préparations parentérales	27
1.2 La nutrition parentérale.....	28
2. Nutrition Parentérale – Définition	30
3. Nutrition Parentérale – Indications.....	31
4. Nutrition parentérale – Modalités d’administration	33
4.1 Les poches de NP	33
4.2 Les voies d’administration	35
4.3 Lignes de perfusion, filtres et pompes	43
5. Composants de la nutrition parentérale	44
5.1 Macronutriments.....	45
5.2 Micronutriments.....	51
5.3 Eau (EPPI)	54
5.4 Médicaments	55
6. Modalités de préparation	56
6.1 Locaux et atmosphère de travail	56
6.2 Surveillances des zones et des opérations aseptiques	57
6.3 Fabrication de médicaments stériles	58
7. La nutrition parentérale – Une activité à risque.....	63
PARTIE II : LA GESTION DES RISQUES.....	65
1. Le risque.....	65
2. Les principes de gestion du risque	66

3. L'ICH.....	67
3.1 ICH Q9	68
4. Processus général de gestion du risque qualité	69
4.1 Initiation de la démarche	71
4.2 Appréciation du risque.....	71
4.3 Maitrise du risque	73
4.4 Revue du risque	74
5. Communication relative au risque.....	75
6. Outils d'aide à la gestion des risques	75
6.1 APR : Analyse Préliminaire des Risques.....	76
6.2 RRF: Risk Ranking and Filtering	77
6.3 HACCP: Hazard Analysis Critical Control Point	79
6.4 HAZOP: Hazard and Operability studies	81
6.5 Arbre des défaillances	83
6.6 AMDEC: Analyse des Modes de Défaillance, de leurs Effets et de leur Criticité	84
PARTIE III : OUTIL DE GESTION DES RISQUES APPLIQUÉ À UNE ENTREPRISE DE FABRICATION DE POCHE DE NUTRITION PARENTÉRALE.....	89
1. Présentation de Baxter Façonnage	89
1.1 Des laboratoires Fasonut à Baxter Façonnage : une entreprise de sous-traitance de production de NP.....	89
1.2 Les clients	90
1.3 Mise en place d'une sous-traitance avec un établissement de soin	90
1.4 Les produits.....	91
1.5 Les équipements	92
2. Flux général de fabrication des poches de NP	95
2.1 Prescription des mélanges	96
2.2 Traitement des ordonnances.....	96
2.3 Transfert des produits et du matériel.....	98

2.4	Opérations de remplissage aseptique des poches de nutrition	99
2.5	Pesée, mirage, étiquetage, suremballage et mise sous-vide	103
2.6	Stockage et livraison des poches	104
3.	Contrôles et libération d'une production	105
3.1	Libération Par Analyse en Temps Réel	105
3.2	Libération finale (J+7).....	106
4.	Résultats microbiologiques environnementaux.....	106
4.1	Essais de stérilité.....	107
5.	Application d'un outil de gestion des risques : « AMDEC changement de gant en condition stérile »	110
5.1	Préparation de l'analyse	110
5.2	Analyse fonctionnelle du système étudié.....	111
5.3	Recherche des défaillances	116
5.4	Valorisation des défaillances et étude de leur criticité	117
5.5	Cotation de la criticité du risque	118
5.6	Résultats	122
	CONCLUSION	127
	ANNEXES	128
	BIBLIOGRAPHIE	141

LISTE DES FIGURES

Figure 1: La nutrition clinique.....	31
Figure 2: Dessin technique poche 3 L compartimentée Baxter	33
Figure 3: Photos annotées – Poche mono compartimentée et bi-compartimentée de NP	34
Figure 4: Sites d'insertion VVP	35
Figure 5: Phénomène d'osmose	36
Figure 6: Cathéter court veineux	37
Figure 7: Cathéter veineux central partiellement tunnelisé	38
Figure 8: Cathéter veineux central partiellement tunnelisé(16).....	39
Figure 9: Chambre implantable	40
Figure 10: Schéma d'un CCI	40
Figure 11: Cathéter veineux de bras (16)	41
Figure 12: Fistule artério veineuse	41
Figure 13: Structures des protéines.....	45
Figure 14: Formules chimiques développées d'AG	47
Figure 15: Phénomènes de déstabilisation d'une émulsion.....	50
Figure 16: Dissociation des électrolytes	51
Figure 17: Filtration de l'air en ZAC	56
Figure 18: Schéma hotte à flux laminaire	61
Figure 19 : Isolateur souple à trois gants (gauche) - Isolateur rigide à deux hémiscaphandres (droite).....	62
Figure 20 : Diagramme d'Ishikawa - Circuit des poches de NP (Bonnabry et al.)	63
Figure 21 : Appréciation du risque.....	65
Figure 22 : Procédé de gestion du risque qualité classique (33)	70
Figure 23: Grille d'évaluation qualitative des risques.....	72
Figure 24: Grille d'évaluation quantitative des risques.....	73
Figure 25 : Les 12 étapes de l'HACCP	80
Figure 26: Schéma annoté d'une BP	93
Figure 27: Schéma fonctionnement Stérivap.....	94
Figure 28: Numéro d'ordonnancier	98
Figure 29: Schéma simplifié d'un set de remplissage 6 voies	99
Figure 30: Photos annotées d'un perforateur 3 voies	101
Figure 31: Ordre d'introduction des produits.....	102

Figure 32: étape d'homogénéisation d'une poche de NP	103
Figure 33 : Étape de mirage d'une poche de NP	104
Figure 34 : Étape de suremballage d'une poche de NP	104
Figure 35: Photos annotées - Scaphandre et rond de gant	111
Figure 36: Étapes de désinfection des surgants.....	112
Figure 37: Photos illustrant le contrôle des doigts	112
Figure 38: Photographies de gants percés.....	113
Figure 39: Ancien process - Changement de gant stérile.....	114
Figure 40: Matrice de décision - Gant percé.....	115
Figure 41: Actions immédiates - Gant percé.....	116
Figure 42: Nouveau process - Changement de gant stérile	123
Figure 43: Ancien process - Changement de gant stérile.....	123

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Caractéristiques VVP.....	36
Tableau 2 : Caractéristiques VVC	38
Tableau 3 : Classification des acides aminés	46
Tableau 4: Évolution des émulsions lipidiques parentérales	49
Tableau 5 : Exemples de dissociation électrolytique	52
Tableau 6 : Les ions et leurs principaux rôles.....	52
Tableau 7 : Les vitamines et leurs principaux rôles	53
Tableau 8 : Classification des ZAC(27)	57
Tableau 9 : Recommandations surveillance microbiologique en ZAC(27)	58
Tableau 10: Exemple de tableau – APR.....	76
Tableau 11 : Exemple de tableau – RRF.....	78
Tableau 12 :Exemples de mots guide - HAZOP	82
Tableau 13 : Exemple de tableau - HAZOP	82
Tableau 14 : Exemple d'une grille de cotation - Gravité	86
Tableau 15 : Exemple d'une grille de cotation - Occurrence	86
Tableau 16 : Exemple d'une grille de cotation – Détectabilité	86
Tableau 17 : Exemple de tableau - AMDEC	87
Tableau 18: Matrice de stabilité des mélanges ternaires.....	97

LISTE DES ABRÉVIATIONS

- **AA** : Acide aminé
- **AG** : Acide Gras
- **AGP** : Agent de Gestion de Production
- **ALA** : Acide Alpha-Linolénique
- **AMDEC** : Analyse des Modes de Défaillances, de leurs Effets et leur Criticité
- **AMM** : Autorisation de Mise sur le Marché
- **APR** : Analyse Préliminaire des risques
- **ATU** : Autorisation Temporaire d'Utilisation
- **BPF** : Bonnes Pratiques de Fabrication
- **BP** : Bulle de Production
- **BPP** : Bonnes Pratiques de Préparation
- **BT** : Bulle de Transfert
- **CAPA** : Corrective Action Préventive Action
- **CCI** : Cathéter à chambre Implantable
- **CDU** : Container d'Urgence
- **CSE** : Container Stérile d'Évacuation
- **CSP** : Code de Santé Publique
- **CQ** : Contrôle Qualité
- **DPTE** : Double Porte pour Transfert Étanche
- **EPA** : Acide Eicosapentaénoïque
- **EPPI** : Eau Pour Préparation Injectable
- **DHA** : Acide Docosahexaénoïque
- **GV** : Gros Volume
- **HACCP**: Hazard Analysis Critical Control Point
- **HAZOP**: Hazard and Operability studies
- **HEPA**: High Efficiency Particulate Air
- **ICH** : International Conference of Harmonization
- **IMC** : Indice de Masse Corporelle
- **IPA** : Alcool Isopropylique
- **IV** : Intraveineuse
- **JT** : Joint Torique

- **NP** : Nutrition Parentérale
- **NPAD** : Nutrition Parentérale À Domicile
- **OMS** : Organisation Mondiale de la Santé
- **PAC** : Port A Cath
- **PUI** : Pharmacie à Usage Intérieur
- **PICC** : Cathéter Central à Insertion Périphérique
- **PV** : Petit Volume
- **PVC** : Polychlorure de Vinyl
- **TCM** : Triglycérides à Chaines Moyennes
- **TCL** : Triglycérides à Chaines Longues
- **TG** : triglycéride
- **TTR** : Transthyrétine
- **UFC** : Unité Formant Colonie
- **VVC** : Voie Veineuse Centrale
- **VVP** : Voie Veineuse Périphérique
- **ZAC** : Zone à Atmosphère Contrôlée

INTRODUCTION

Les soins nutritifs cliniques sont notamment assurés par l'administration de solutions de nutrition parentérale (NP), que ce soit en remplacement ou en complément d'une alimentation normale.

Ces mélanges assurent la nutrition par voie veineuse de patients ne pouvant s'alimenter de manière conventionnelle. En effet, lorsque la digestion normale n'est pas ou plus possible (prématurés, maladies digestives chroniques, chirurgie, cancer, grand brûlés...), les malades sont placés sous nutrition artificielle temporaire ou définitive. Les substances nutritives sont alors administrées directement dans le sang, à l'aide d'une perfusion (1).

Le circuit de la nutrition parentérale est complexe et comporte de nombreuses étapes critiques allant de la prescription jusqu'à l'administration au patient par voie intraveineuse (IV).

C'est pourquoi la fabrication des médicaments stériles, et notamment des solutés intraveineux, impose des exigences particulières, définies dans les Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF), en vue de réduire au maximum les risques de contamination microbienne, particulaire et pyrogène. Dans ce contexte de fabrication à haut risque, il est d'autant plus nécessaire de s'assurer de la robustesse du système de gestion des risques en place.

Cette approche de gestion des risques, ou management des risques, est obligatoire et réglementée, nous pouvons notamment la retrouver dans les BPF européennes avec l'intégration de l'ICH Q9.

Ainsi, la gestion du risque qualité fait partie intégrante du système qualité pharmaceutique. Il s'agit d'un système d'appréciation, d'évaluation, de maîtrise, de communication et d'examen des risques qualité du médicament tout au long du cycle de vie du produit. Une approche efficace du management du risque qualité assure un haut niveau de qualité du médicament pour le patient.

Une première partie de ce travail porte sur la définition de la nutrition parentérale et de ses obligations réglementaires, ce qui permettra de cerner le champ d'application de notre problématique.

En second lieu, nous exposerons les différents outils de gestion du risque et l'application de l'un d'entre eux à une entreprise de sous-traitance de production de nutrition parentérale, Baxter Façonnage.

PARTIE I : LA NUTRITION PARENTÉRALE

1. Historique

1.1 Des préparations parentérales (2,3)

Depuis très longtemps l'homme a essayé de se nourrir artificiellement lorsqu'il ne pouvait le faire par les voies naturelles. C'est au fur et à mesure des acquisitions des connaissances de l'anatomie, de la physiologie animale et humaine que de nombreux scientifiques ont commencé à utiliser le système sanguin - symbole de vie depuis toujours.

L'histoire débute donc avec la découverte de la circulation sanguine par William Harvey, médecin anglais, qu'il décrit dans son ouvrage « *Exercitatio anatomica de motu cordis et sanguinis in animalibus* » en 1628.

Quelques décennies plus tard, en 1655, le docteur Robert Boyle est le premier à utiliser la voie veineuse dans un but thérapeutique en administrant des opiacés dilués dans du vin de Xérès à un chien dans le but de le guérir de la mélancolie. (Le chien survécut).

Le procédé qu'il propose alors est une ébauche de la seringue moderne.

En 1667, le français Jean-Baptiste Denis, médecin de Louis XIV, réalise la première transfusion sanguine chez un être humain à partir de sang d'un agneau.

Trois ans plus tard, l'autorité judiciaire décrète l'interdiction des transfusions sanguines par suite du décès de l'un des transfusés.

En 1668, Michael Etmuller publie « *Dissertatio de chirurgica infusoria* » dans lequel il décrit des « infusions de liqueurs dans les vaisseaux » à l'aide de seringues munies de canules introduites dans le vaisseau incisé. L'objectif de ses injections étant de « mêler promptement avec le sang et de porter au cœur le remède sans diminution de ses forces pour le distribuer de là dans toute la machine du corps et rendre son effet plus prompt et plus puissant ». Cet ouvrage décrit également les indications, contre-indications, médicaments ainsi que les techniques d'administration.

C'est ainsi que débute la thérapie par voie intraveineuse. Les substances injectées, très variées vont alors de l'ammoniaque à la bière, en passant par le bouillon, le sucre ou encore le lait.

1.2 La nutrition parentérale

Les premières tentatives d'administration IV de graisses comme substrats énergétiques débutent en 1712 avec l'administration d'huile d'olive chez le chien par William Courten . Le chien mourut dans les heures suivant la perfusion avec des symptômes de détresse respiratoire probablement secondaire à une embolie graisseuse (4).

Dès le début du 19^{ème} siècle, les trois composants majeurs de l'alimentation : les protéines, les lipides et les hydrates de carbone sont connus.

Quelques années plus tard, le métabolisme du glucose est découvert. C'est à ce moment que débute l'établissement des valeurs caloriques des aliments, la conversion du glucose en graisse dans l'organisme au sein des tissus est alors établie.

Lors de l'épidémie de choléra de 1831-1832 en Grande-Bretagne, Thomas Latta, médecin écossais, administre pour la première fois à ses patients un mélange de sel et d'eau par perfusion intraveineuse à l'aide d'une plume d'oie. Les patients ainsi traités recouvrent la santé, ils survivent à ce nouveau traitement. Cet événement apporte une preuve qu'il est possible de compenser les pertes d'eau et de sels par un apport intraveineux (5).

En 1873, Edward Holder tente ensuite d'administrer des matières grasses de lait à trois patients atteints du choléra. Ce sont des échecs en raison des événements indésirables engendrés : détresse respiratoire probablement attribuable à une embolie pulmonaire graisseuse. Ces évènements ont permis d'étayer les observations antérieures de Courten selon laquelle les graisses qui n'ont pas subi de transformation préalable ne peuvent être administrées par IV (6).

Dès 1890, le chirurgien Allemand Curt Schimmelbush, relate de nombreux cas d'infections liées à l'utilisation de solutions non stériles. Ses travaux ont confirmé la nécessité de la stérilisation, opération déjà plus ou moins bien pratiquée à cette époque. C'est ainsi que la commission du Codex publie une méthode de stérilisation

dans le supplément de 1895 comme suit : « Elle consiste à laisser 15 minutes au bain-marie bouillant le soluté qui a été préparé avec de l'eau bouillie et filtrée. Celui-ci était placé dans un flacon bouché à l'émeri avec interposition, entre le bouchon et le goulot, d'un fil, destiné à laisser échapper l'air, que l'on retirait une fois l'opération achevée ». Le Codex de 1908 ajoute « lorsqu'on dispose d'un autoclave, il est préférable de stériliser le soluté à 110°C pendant 10 minutes, en prenant les mêmes précautions pour la sortie de l'air » (3).

C'est dans les années 1930 que les recherches du professeur Rose sur le métabolisme des acides aminés ont permis de déterminer les acides aminés essentiels et ainsi d'établir une formule idéale pour l'administration IV chez l'homme.

En 1937, est imposée, pour les solutés injectables, la stérilité et si possible la même pression osmotique que les liquides de l'organisme. Une méthode de contrôle de la stérilité est également fournie pour la première fois. La même année, la première administration chez l'homme d'une NP constituée d'acides aminés et de glucose est réalisée.

Entre 1920 et 1960, de nombreuses recherches ont lieu sur les émulsions lipidiques au Japon et aux États-Unis. C'est à ce moment que la première émulsion, le Lipomul®, est commercialisée aux États-Unis. Elle est cependant rapidement retirée du marché en raison de nombreux effets indésirables (fièvre, dyspnée, hypoxie, nausées, vomissements, hypotension) (4).

En Europe, le premier hydrolysate de protéines est mis sur le marché, l'Aminosol® en 1944.

En 1961, Arvid Wretling développe la première émulsion lipidique non toxique à base d'huile de soja et de phospholipides d'œufs : Intralipid®. Cela marque le début de la nutrition parentérale totale.

En 1964, la première solution de L-acides aminés cristallins est produite en Allemagne

L'année 1968 est marquée par la première utilisation d'un cathéter veineux central (cathéter placé dans la veine cave supérieure) permettant ainsi l'administration d'une NP de haute osmolarité sur une longue période. Ce système, développé par Stanley Dudrick, permet ainsi de nourrir les patients exclusivement en NP.

La nutrition parentérale à domicile (NPAD) est introduite au début des années 1970, c'est aujourd'hui une solution thérapeutique largement répandue dans le monde. Les

patients peuvent ainsi obtenir les nutriments dont ils ont besoin – dans le confort de leur domicile.

La deuxième moitié du 20^{ème} siècle est marquée par de nombreuses évolutions : développement de gamme de solutions d'acides aminés, lipidiques et de vitamines de synthèse. Vitamines et oligo-éléments font aujourd'hui partie intégrante des solutions de NP.

Les évolutions de ces dernières années ont permis de proposer des solutions de NP délivrant les apports idéaux des différents nutriments en fonction des patients et de leur pathologie. De même, les moyens techniques tels que pompes et cathéters ont également évolué, améliorant la sécurité liée à l'utilisation des NP tout en facilitant leur accès et utilisation.

2. Nutrition Parentérale – Définition

La nutrition parentérale (du grec *para*, signifiant « à côté » et *enteros*, « tube digestif ») correspond à une technique d'assistance nutritionnelle qui assure l'administration de substances nutritives directement dans le sang, à l'aide d'une perfusion.

On distingue la NP de la nutrition entérale, autre entité de la nutrition artificielle. Ce type de nutrition consiste à apporter un mélange nutritif directement dans le tube digestif via l'utilisation d'une sonde. Ces mélanges nutritifs ont alors le statut de d'Aliments Diététiques Destinés à des Fins Médicales Spéciales (ADDFMS) (7).

Trois types de nutrition constituent ainsi la « nutrition clinique » :

- Nutrition orale
- Nutrition entérale
- Nutrition parentérale

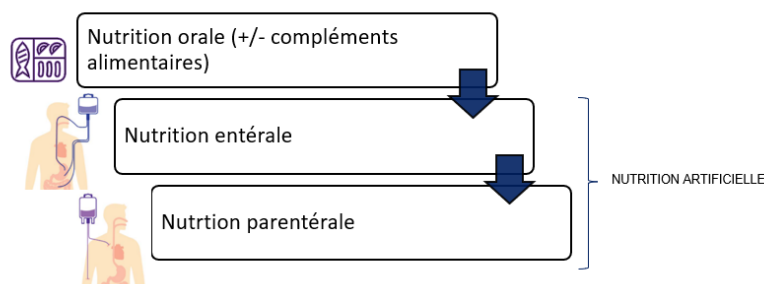


Figure 1: La nutrition clinique

Les préparations parentérales utilisées sont des médicaments au sens de l'article L. 5111-1 du Code de la Santé Publique (CSP)(8). On trouve :

- Des spécialités disposant d'une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) ;
- Des préparations magistrales et des préparations hospitalières qui sont réalisées lorsque la composition qualitative et quantitative des spécialités pharmaceutiques existantes ne peut satisfaire les besoins du patient.

À domicile comme en milieu hospitalier, l'assistance nutritionnelle doit se faire graduellement en fonction de la gravité de la défaillance, la priorité étant de privilégier la voie orale dans la mesure du possible. L'adaptation de l'alimentation orale ainsi que la mise en place d'une complémentation orale sont à prioriser avant d'envisager le recours à la Nutrition Artificielle.

3. Nutrition Parentérale – Indications

La nutrition parentérale est mise en place chez les patients dénutris ou à risque de dénutrition (prématurés, maladies digestives chroniques, chirurgie, cancer, grands brûlés...). Les mélanges assurent ainsi la nutrition par voie parentérale des patients ne pouvant s'alimenter de manière conventionnelle et/ou lorsque la digestion normale n'est pas ou plus possible.

La dénutrition (ou malnutrition) est définie comme étant « l'état d'un organisme en déséquilibre nutritionnel ». Ce déséquilibre se caractérise par un bilan énergétique et/ou protéique négatif (9).

La dénutrition doit être évoquée si (10–12) :

- Albumine < 30g/l
- Transthyrétine-pré albumine (TTR) (mg/l) :
 - TTR > 140 : pas de risque nutritionnel
 - TTR > 110 : risque nutritionnel moyen
 - TTR < 50 : risque nutritionnel majeur
- Pour les patients < 70 ans, si la perte de poids est > 10% par rapport à une valeur antérieure ou > 5% en 1 mois
- Pour les patients > 70 ans, si la perte de poids est > 10% par rapport à une valeur antérieure ou > 5% en 1 mois ou > 10% en 6 mois

Et/ou :

- Indice de masse corporelle (IMC) < 18,5 kg/m² (adulte)
- IMC < 21 kg/m² (personne âgée)

Remarque :

L'IMC est une grandeur permettant d'estimer la corpulence d'une personne en fonction de son poids et de sa taille.

Selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), les valeurs normales se situent entre 18,5 et 24,9 kg.m² [4]. Voir annexe 1 : Table d'Indice de Masse Corporelle - HAS. Une valeur normale d'IMC n'exclut cependant pas une dénutrition.

Le diagnostic de la dénutrition, à l'origine d'une augmentation de la morbi-mortalité, doit être précoce afin de mettre en place le plan nutritionnel adapté dans les meilleurs délais notamment si la situation le justifie, par le recours à la NP.

La NP est dite « partielle » si elle fournit une partie seulement des nutriments, dans ce cas, elle est complémentaire et non compétitive de la nutrition entérale ou orale.

Elle est dite « totale » si elle apporte en quantités suffisantes tous les nutriments connus pour être nécessaire à la vie.

Cette technique d'assistance nutritionnelle peut être de courte durée (<48h), de durée intermédiaire (2 à 7 jours) ou de longue durée. Dans la majorité des cas, l'administration de la NP est réalisée à des patients hospitalisés, elle peut être poursuivie chez des patients à domicile dans les NP sur le long court.

4. Nutrition parentérale – Modalités d’administration

4.1 Les poches de NP

Les conditionnements

La pharmacopée européenne précise « Les récipients destinés aux préparations parentérales sont constitués, dans la mesure du possible, de matériaux suffisamment transparents pour permettre la vérification visuelle du contenu... »(13).

Des poches mono, bi ou tri-compartimentées peuvent être utilisées (les poches pluri-compartimentées disposent de soudures/ barrettes de séparation temporaires) et sont équipées de différentes voies :

- Une voie dédiée au remplissage
- Une voie dédiée à l’administration
- Une voie dédiée à une éventuelle adjonction extemporanée d’autres constituants

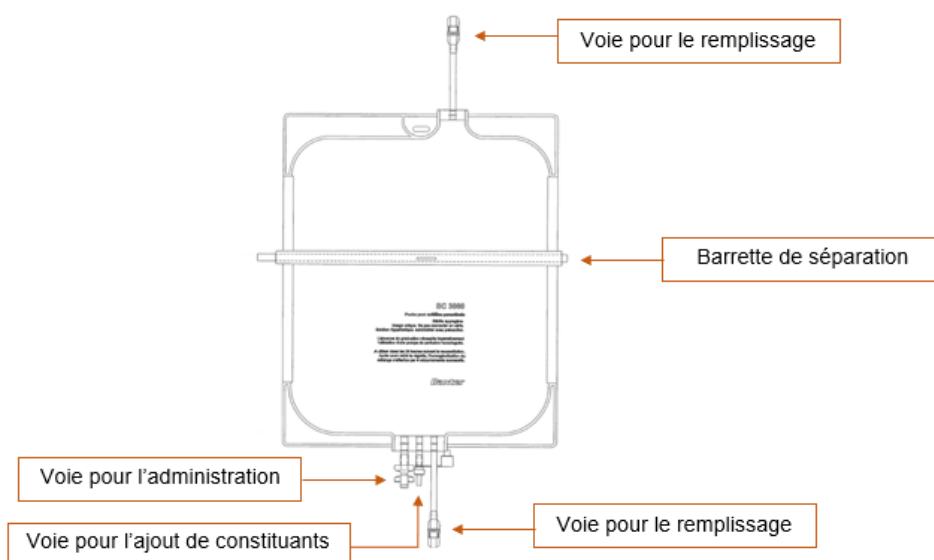


Figure 2: Dessin technique poche 3 L compartimentée Baxter

Dans le cas de poches pluri-compartimentées, la reconstitution du mélange (en ôtant la barrette de séparation) est réalisée avant l’administration au patient.

Le matériau des poches peut être composé de :

- D'Éthylène – Vinyle - Acétate
- De Polyvinyle Chlorure (PVC)

Les mélanges

L'objectif est de mélanger l'ensemble les éléments nécessaires dans un même contenant (poche mono ou pluri-compartmentée) prêt à l'emploi ou à reconstituer.

Il peut s'agir de :

- **Mélanges binaires** : solutions composées de glucides et d'acides aminés
- **Mélanges ternaires** : émulsions lipidiques composées de glucides, d'acides aminés et de lipides

Afin d'assurer une stabilité optimale, les compartiments binaires et ternaires sont généralement séparés via une barrette, à ôter au plus tôt lors de l'administration car une émulsion lipidique est très instable dans le temps.

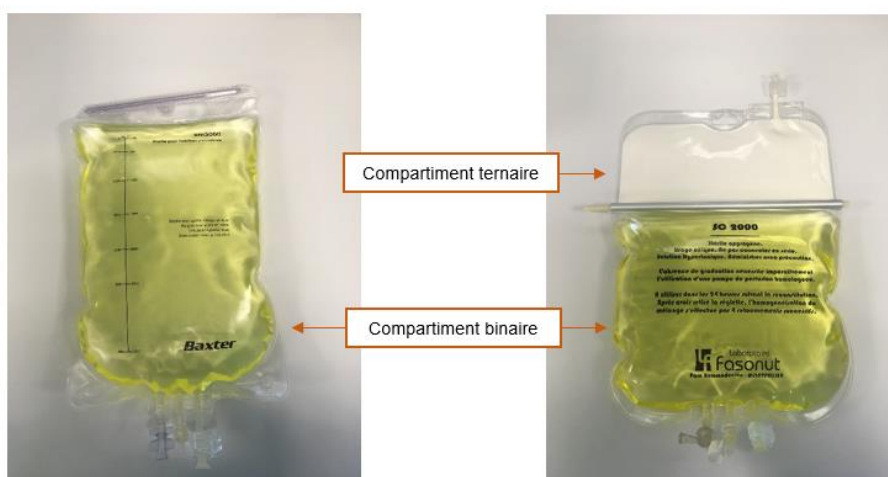


Figure 3: Photos annotées – Poche mono compartimentée et bi-compartmentée de NP

Les conseils avant la perfusion des poches de NP :

Une notice de conservation et d'utilisation des poches de NP est remise lors de la livraison des poches.

Voir annexe 2 : Notice de conservation et d'utilisation des poches de nutrition parentérale - Baxter Façonnage.

Dans le cas d'une NPAD, la prestation comporte la coordination et l'organisation du retour à domicile du patient, des visites à domicile par un(e) infirmier(e) (le jour du retour du patient, à quatorze jours, tous les mois puis tous les trois mois), la livraison et mise à disposition des dispositifs médicaux et accessoires nécessaires, ainsi que l'information technique du patient (1).

4.2 Les voies d'administration

Afin de distribuer les éléments nutritifs dans le système sanguin, les mélanges de NP peuvent être perfusés via deux types de voies :

- **Voie veineuse périphérique (VVP)**
- **Voie veineuse centrale (VVC)**

Le choix du dispositif médical à utiliser pour la distribution de NP par voie sanguine dépendra de plusieurs facteurs tels que la durée estimée de la nutrition, des indications ainsi que de l'état clinique du patient et de son capital veineux.

4.2.1 La voie veineuse périphérique (11)

Elle utilise des dispositifs médicaux assurant la mise en place d'un cathéter au niveau d'une veine périphérique, peu profonde (membre supérieur, jugulaire) afin de perfuser directement dans la circulation sanguine générale.

La VVP est employée dans les cas de perfusion de mélanges de NP d'osmolarité < 900 mOsm/L de courte durée.

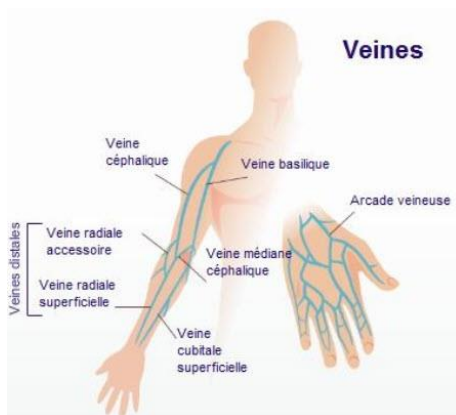


Figure 4: Sites d'insertion VVP

VOIE VEINEUSE PÉRIPHÉRIQUE	
Osmolarité	Durée de la NP
< 900 mOsm/L	< 2 semaines : NP de courte durée

Tableau 1 : Caractéristiques VVP

Définition de l'osmolarité (14) :

L'osmolarité se définit comme le nombre de particules osmotiquement actives par litre de solution. Plus exactement, il s'agit du nombre de moles en solution qui déterminent la pression osmotique s'exerçant sur une membrane lorsque le phénomène d'osmose se produit.

Lorsqu'un soluté hypertonique – ou hyperosmolaire (plus concentré que le plasma) est administré en IV, il tend à attirer l'eau des globules rouges vers le plasma et provoquer une plasmolyse.

Inversement, un soluté hypotonique – ou hypo osmolaire IV va diminuer la concentration plasmatique et favoriser l'entrée d'eau dans les globules rouges, provoquant une hémolyse.

Ces phénomènes ne se produisent pas lorsque le soluté administré est isotonique au plasma, c'est-à-dire entre 240 et 340 mOsm/L. Les solutés très hyperosmolaires ne peuvent pas être administrés par IV périphérique.

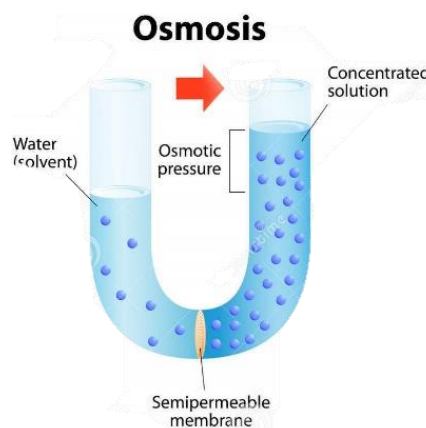


Figure 5: Phénomène d'osmose

- **Cathéter court veineux**

La voie veineuse périphérique utilise un cathéter court intra-veineux, petit tuyau disposé dans une veine périphérique superficielle, comme celle de l'avant-bras ou de la main.

La pose et la manipulation de ce type de dispositif médical impose une asepsie locale stricte (lavage et désinfection des mains, port de gants, nettoyage de l'emplacement de pose avec un désinfectant, utilisation de matériel stérile). Le maintien en place du cathéter est assuré via l'utilisation d'un film adhésif stérile étanche.



Figure 6: Cathéter court veineux

Une fois posé, le cathéter court veineux est immédiatement utilisé de façon continue. En effet, un arrêt du débit de perfusion entrainerait un risque de coagulation du sang dans le cathéter.

Le changement de ce dispositif doit être réalisé toutes les 72h et son placement doit être fait dans une veine différente ou en remontant le trajet de la veine précédemment utilisée.

En raison de ces contraintes, ce système n'est jamais utilisé à domicile ni lors d'une NP au long cours.

Complications et risques :

- Hématomes
- Infiltration du tissu péri-veineux
- Thrombose ou phlébite
- Embolie
- Infections

4.2.2 La voie veineuse centrale (15)

Elle utilise un cathéter mis en place dans le système veineux profond. La VVC est employée dans les cas de perfusion de mélanges de NP hypertoniques (ou hyperosmolaires) et/ou au long court.

VOIE VEINEUSE CENTRALE	
Osmolarité	Durée de la NP
> 900 mOsm/L : NP hypertonique	> 2 semaines : NP prolongées et/ou exclusives

Tableau 2 : Caractéristiques VVC

- **Cathéter veineux central**

Il s'agit d'un cathéter placé dans le système veineux profond pouvant démarrer de la veine sous-clavière ou de la veine jugulaire pour finir dans la veine cave supérieure.

On retrouve différents types de cathéters, en silicone ou polyuréthane, composés d'une ou plusieurs voies extérieures. Ils peuvent être simples ou avec une partie tunnelée. Dans ce dernier cas, le dispositif est inséré en voie profonde et une partie du trajet du dispositif est disposée sous la peau pour ressortir à distance du point d'entrée cutané. À ce point de sortie cutanée, le cathéter est fixé à la peau par des points de sutures.

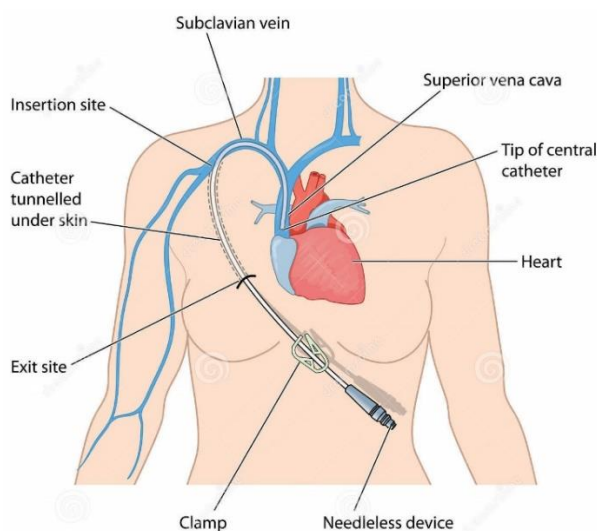


Figure 7: Cathéter veineux central partiellement tunnelisé

Certains cathéters tunnelisés, possédant un manchon ou « cuff » les maintenant en place, ne nécessiteront pas de points de sutures.

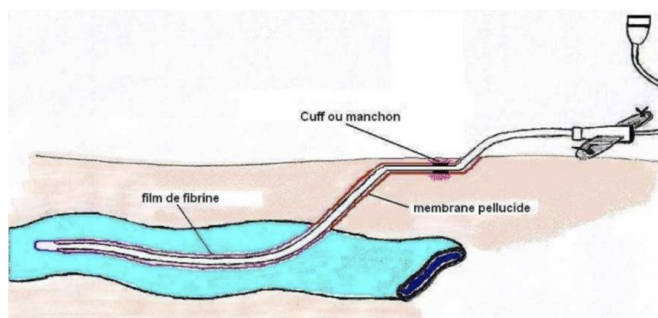


Figure 8: Cathéter veineux central partiellement tunnelisé(16)

La pose d'un cathéter veineux central doit être réalisée au bloc opératoire, en milieu stérile, généralement sous anesthésie générale.

Les branchements réalisés sur cathéter central doivent être réalisés en condition d'asepsie avec du matériel à usage unique.

- **La chambre implantable**

Il s'agit d'un boîtier implanté sous la peau, peu visible mais qui reste tout de même palpable (on parle également de CCI : cathéter à chambre implantable ou PAC : Port-a-Cath®).

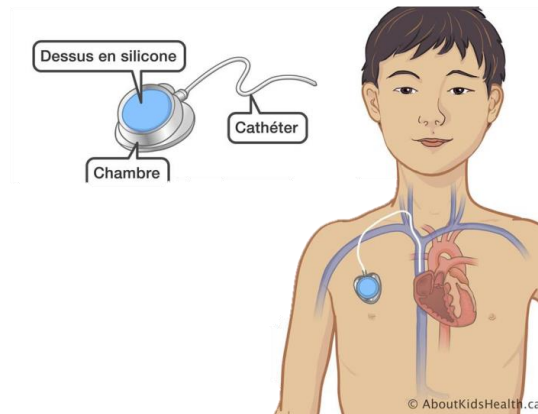


Figure 9: Chambre implantable

Tout comme le cathéter veineux central, un CCI nécessite d'être posé au bloc opératoire sous anesthésie locale ou générale. Un cathéter est alors relié à une veine profonde (comme pour un cathéter veineux central). La différence se situe au niveau de la sortie cutanée : le cathéter est raccordé à un boîtier fermé d'une membrane.

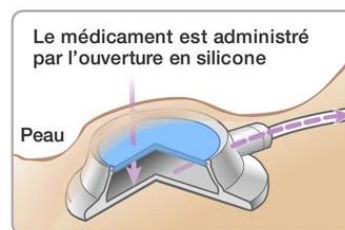


Figure 10: Schéma d'un CCI

Les branchements sur un CIP sont réalisés en stérile total en piquant la peau à l'aide d'une aiguille spécifique afin de perforer la membrane. Lors de la mise en route du branchement, la liquide à perfuser remplit la chambre et se dirige vers le cathéter. L'aiguille sera maintenue via l'utilisation de bandes adhésives.

En dehors des temps de branchement, la CIP, se situant sous la peau (à la différence du cathéter central), ne nécessite pas de protection. La peau assure à elle seule la protection du système.

À la fin des traitements par injections, le cathéter et la chambre implantable peuvent être retirés sous anesthésie locale, la peau ne conservera qu'une fine cicatrice.

- **Cathéter veineux de bras**

Il s'agit d'un cathéter veineux central inséré dans une veine périphérique profonde du bras (on parle également de PICC- line : Peripheric Inserted Central Catheter). Il peut être à une ou plusieurs voies. Les branchements et débranchements sont réalisés en stérile total, comme pour le cathéter central. La mise en place d'un pansement stérile est nécessaire afin de protéger la sortie du cathéter.

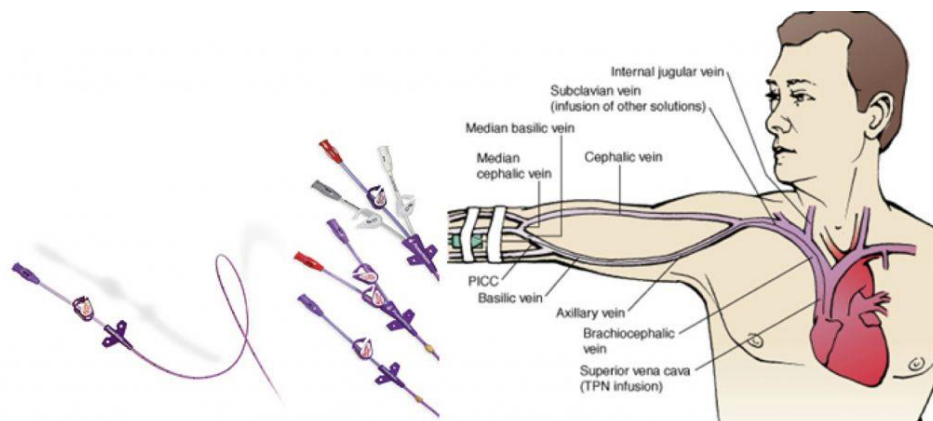


Figure 11: Cathéter veineux de bras (16)

- **Fistule artérioveineuse**

Il s'agit d'une anastomose d'une veine superficielle et d'une artère radiale (ou fémorale). Cette connexion, communément réalisée chez les patients dialysés, est créée chirurgicalement sous anesthésie générale ou locorégionale.

L'intervention permet l'abouchement d'une veine, généralement de l'avant-bras, dans une artère ; ce qui a pour effet d'augmenter la pression sanguine, le débit sanguin ainsi que l'épaisseur de la paroi du vaisseau. Cela assure ainsi une meilleure résistance de la veine « artérialisée » aux perfusions répétées.

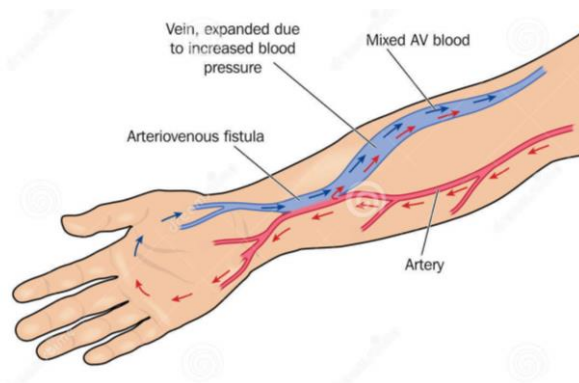


Figure 12: Fistule artério veineuse

Les branchements sur fistule doivent être réalisés après une désinfection de haut niveau du site d'injection

En dehors des branchements, la peau assure la protection de la fistule (comme pour la chambre implantable), il n'est donc pas nécessaire d'utiliser de pansement.

Ce procédé de perfusion peut être utilisé à l'hôpital et à domicile.

Complications et risques :

- Veine jugulaire : hématome, sepsis
- Veine sous-clavière : pneumothorax, hémithorax, embolie gazeuse, plaie canal thoracique
- Veine fémorale : thrombose, sepsis

Les mélanges de NP doivent être stériles et perfusés dans des conditions d'asepsie rigoureuses afin d'éviter tout risque de contamination.

Risque infectieux

L'infection liée à l'insertion de ces dispositifs est encore fréquente. Ce risque peut cependant être réduit via la mise en place d'une formation spécifique du personnel et du patient : politique de lavage et de désinfection des mains adéquate, port de gants, choix appropriés du type de dispositif et du site d'insertion, utilisation de barrière de protection pendant l'insertion (champ stérile), utilisation de désinfectant avant l'insertion pour désinfecter le site de sortie de la poche avant insertion de la ligne de perfusion et le site d'ajout en cas d'adjonction extemporanée dans la poche, changement de routine des kits d'administration et retrait des cathéters centraux dès qu'ils ne sont plus nécessaires.

4.3 Lignes de perfusion, filtres et pompes (17,18)

Les lignes de perfusion utilisées pour la NP sont semblables à celles employées pour l'administration des autres thérapeutiques IV.

Leur remplacement est habituellement effectué toutes les 24 heures dans le cas mélanges ternaires (avec lipides) et toutes les 72 à 96 heures dans le cas de mélanges binaires (sans lipides).

L'emploi de filtres anti-particulaires d'un diamètre de 1,2 µm est recommandé par la société américaine de NP. Ces filtres, disposés directement sur la ligne de perfusion, permettent le passage des émulsions lipidiques tout en bloquant d'éventuelles particules telles que les précipités phospho-calciques.

Il est cependant nécessaire de fréquemment changer ces filtres qui présentent le désavantage de se boucher rapidement.

La perfusion de la solution de NP est réalisée via l'utilisation d'une pompe, assurant un contrôle précis de la vitesse de perfusion. Il s'agit d'une obligation depuis l'arrêté du 18 juin 2014 (effectif depuis le 1^{er} septembre 2014). Les pompes utilisées sont munies d'une alarme se déclenchant dès lors que la pression est trop élevée : cela peut être lié à une saturation du filtre ou une obstruction du cathéter.

Deux types de pompes sont utilisés :

- Pompes fixes
- Pompes portables : elles permettent une utilisation en ambulatoire (le patient peut se déplacer librement tout en étant branché)

Le débit de la pompe est ajusté en fonction du gabarit du patient (âge, poids) tandis que le volume dépend de la pathologie et des apports nécessaires.

5. Composants de la nutrition parentérale

La composition de la NP doit permettre de couvrir les besoins nutritionnels normaux, les éventuels besoins supplémentaires liés à une maladie et d'apporter un complément en cas de carences. Les besoins nutritionnels sont calculés à partir du poids, de la taille et de l'âge du patient. Les mélanges sont effectués à partir de spécialités pharmaceutiques injectables et/ou produits stériles prêts à l'administration. Ces composants, injectables par voie IV, peuvent être retrouvés sous forme de poudres, de solutions, d'émulsions, ou de lyophilisats à reconstituer. Voir annexe 3 : Ordonnance d'une préparation magistrale (« à la carte ») et annexe 4 : Ordonnance d'une préparation hospitalière.

MACRONUTRIMENTS

Substrats plastiques :

- Protéines : acides aminés

Substrats énergétiques :

- Lipides (9kcal/g) : émulsion triglycérides à chaînes longues (TCL) et triglycérides à chaînes moyennes (TCM)
- Glucides (4kcal/g) : glucose

MICRONUTRIMENTS

- Sels minéraux : électrolytes
- Oligo-éléments
- Vitamines

Eau : EPPI

5.1 Macronutriments

Le rôle des macronutriments est d'apporter l'énergie nécessaire au métabolisme. L'apport énergétique doit couvrir l'ensemble des dépenses énergétiques, à savoir le métabolisme de base, l'activité physique et la croissance dans le cas de jeunes patients.

5.1.1 Les protéines : acides aminés (19)

Les acides aminés assurent la fabrication des protéines, composants structurels et fonctionnels majeurs de nos cellules. Les protéines sont synthétisées à partir d'une 20^{taine} d'acides aminés différents, on parle d'acides aminés « protéinogènes ».

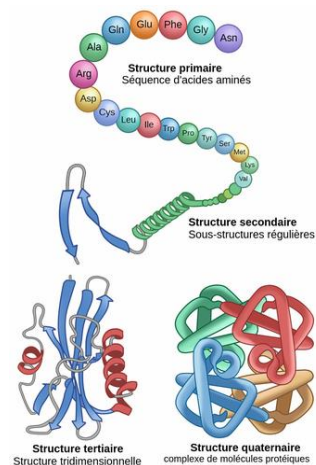


Figure 13: Structures des protéines

Parmi ces acides aminés, 9 sont qualifiés « d'essentiels », cela signifie que le corps ne peut pas les synthétiser de lui-même. D'autres sont « semi-essentiels » : ils peuvent être synthétisés à partir d'autres acides aminés dans certaines limites.

Essentiels	Semi-essentiels	Non essentiels
Valine	Arginine	Alanine
Leucine	Cystéine	Aspartate
Isoleucine	Glycine	Asparagine
Thréonine	Proline	Glutamate
Méthionine	Tyrosine	Sérine
Lysine	Glutamine	
Phénylalanine	Taurine	
Tryptophane		
Histidine		

Tableau 3 : Classification des acides aminés

Outre leur rôle dans la synthèse protéique, les acides aminés possèdent de nombreuses autres fonctions :

- Composition d'autres molécules complexes : bases puriques (glutamine), bases pyrimidiques (acide aspartique, glutamine), créatinine...
- Homéostasie énergétique de l'organisme,
- Précurseurs d'hormones et de médiateurs : tryptophane (sérotonine), tyrosine (catécholamines et thyroxine).

Effets des acides aminés sur la stabilité des poches

Pouvoir tampon :

Les AA ont la capacité de conférer leur neutralité au mélange final et de le stabiliser, malgré l'ajout des composés acides ou basiques présents dans les émulsions lipidiques. L'objectif étant de se rapprocher du pH neutre (pH 7) afin de ne pas déstabiliser l'émulsion lipidique.

5.1.2 Les lipides (4,20)

Les lipides utilisés dans la NP sont des triglycérides (TG) composés d'acides gras (AG), apportés sous forme d'émulsions lipidiques.

Ils occupent une place particulière en nutrition humaine. En effet, les lipides délivrent une quantité importante d'énergie sous des volumes réduits (9 kcal.g^{-1}). Il s'agit ainsi du mode de stockage énergétique principal de l'organisme sous forme de TG dans le tissu adipeux.

Au-delà de leur valeur énergétique, les lipides constituent un composant important de la réaction inflammatoire en tant que précurseurs des eicosanoïdes (médiateurs de la réaction inflammatoire). En NP, les lipides doivent apporter entre 25 et 40% de l'énergie non protéique.

Ce sont également des composants des membranes cellulaires et de nombreux tissus sous formes d'AG.

D'un point de vue biochimique, il est possible de distinguer :

- **AG saturés**, qui ne possèdent aucune double liaison
- **AG monoinsaturés**, qui ne possèdent qu'une seule double liaison
- **AG polyinsaturés**, qui possèdent plusieurs doubles liaisons

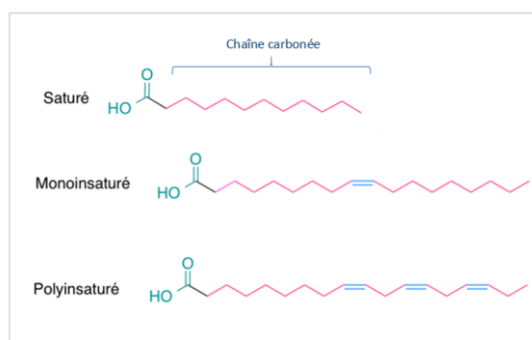
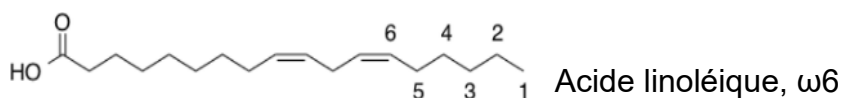


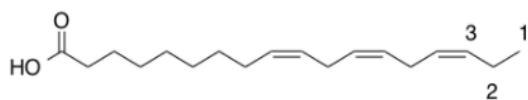
Figure 14: Formules chimiques développées d'AG

On compte deux grandes familles d'AG essentiels :

- **AG polyinsaturés oméga 6** (n-6, où n est le nombre de carbones) dont le précurseur est l'acide linoléique.



- **AG polyinsaturés oméga 3** (n-3) dont le précurseur est l'acide alpha-linolénique (ALA). À partir de cet acide gras peuvent être synthétisés les acides eicosapentaénoïque (EPA) et docosahexaénoïque (DHA). Cependant, le DHA, contrairement à l'EPA, ne peut être synthétisé en quantité suffisante pour répondre aux besoins de l'organisme, même en présence d'ALA. Le DHA est de ce fait considéré comme indispensable alors que l'EPA est considéré comme conditionnellement indispensable.



Acide alpha-linolénique, ω 3

Les différentes émulsions lipidiques utilisées sont classées en fonction du type d'AG présents : poly/monoinsaturés et de la longueur de la chaîne carbonée : LCT/ MCT.

Remarques :

Les acides gras à chaîne courte disposent de 6 à 12 atomes de carbone, ceux à chaîne longue de 14 à 24 atomes de carbones.

Plusieurs générations d'émulsions se sont succédées :

	Composition	Particularités et avantages théoriques
Émulsions de 1^{ère} génération	LCT : Huile de soja Ex : Intralipid®	<u>Forte proportion d'AG polyinsaturés :</u> - AG moins bien hydrolysés = inhibe la synthèse de dérivés supérieurs En cas d'apport ou débit trop important : risques de cholestase, troubles hémodynamiques
Émulsions de 2^{ème} génération	Mélange MCT- LCT : Huile de coco ou de palme/ Huile de soja Ex : Lipofundin®	<u>Apport de MCT :</u> - TG plus rapidement oxydés - Meilleure utilisation énergétique - Non impliqué dans la synthèse des eicosanoïdes → pas d'influence sur l'inflammation et l'immunité - Pas de double liaison → moins sensible à la peroxydation - Moindres troubles hémodynamiques et hépatiques - Coût élevé
	Mélange LCT/ 80% Huile d'olive et 20% huile de soja Ex : Clinoleic®	- Améliore la synthèse des AG essentiels à longue chaîne - Production équilibrée d'eicosanoïdes (immunosuppression limitée) - Moindre peroxydation - Clairance plus lente que le mélange MCT/LCT
Émulsions de 3^{ème} génération	AG n-3 à chaîne longue : huile de poisson Ex : Omegaven®	<u>AG n-3 :</u> - Activité anti-inflammatoire - Clairance plus faible par rapport à toutes les autres émulsions - Doit être associé à une autre émulsion lipidique - Coût élevé
	Mélange MCT-LCT/AG n-3 à chaîne longue Mélange MCT-LCT/AG n-3 à chaîne longue/ Huile d'olive/ Huile de poisson Ex : SMOFlipid®	Mêmes avantages que MCT-LCT avec le bénéfice des AG n-3 sur l'activité anti-inflammatoire - Peut être directement utilisée comme source de lipides dans la NP

Tableau 4: Évolution des émulsions lipidiques parentérales

Les bénéfices apportés par les émulsions de deuxième et troisième génération restent théoriques. Plusieurs études comparant ces deux types d'émulsions n'ont pas démontré de bénéfice clinique. Le seul gain potentiel serait une meilleure stabilité de

l'émulsion. De même pour les émulsions à base d'huile de poisson, trop peu d'études sont publiées pour pouvoir établir de recommandations (21).

Effets des lipides sur la stabilité des poches

Les lipides peuvent entraîner une déstabilisation de l'émulsion.

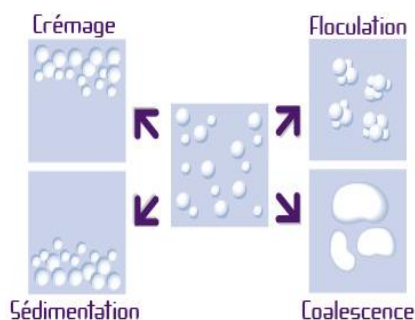


Figure 15: Phénomènes de déstabilisation d'une émulsion

Les émulsions sont des états dispersés et sont, en ce sens, thermodynamiquement instables. La déstabilisation des émulsions dépend notamment des conditions de stockage et de transport des poches (température).

- Crémage : rassemblement des gouttelettes de la phase huile à la surface de l'émulsion
 - Sédimentation : migration des gouttelettes de la phase dispersée vers le bas,
 - Flocculation : agglomération des gouttelettes de la phase dispersée
- Ces trois phénomènes sont réversibles par simple agitation.
- Coalescence : fusion des gouttelettes huileuses avec formation de gros globules lipidiques.
- Ce phénomène, irréversible, aboutit à une rupture de phase (séparation des deux phases).

Le pouvoir tampon des AA permet de limiter ce risque d'instabilité de l'émulsion lipidique.

Pour des raisons de stabilité, la plupart des formules ternaires sont donc placées en poches bi-compartmentées. L'isolement de la partie lipidique permettra de prolonger la durée de conservation et de maîtriser les réactions chimiques de dégradation. Le mélange des deux parties est alors réalisé au moment de l'administration au patient.

5.1.3 Les glucides (21)

Le glucose est la source primaire d'hydrates de carbone et donc d'énergie. Il assure le bon fonctionnement cellulaire du système nerveux central, des cellules sanguines et rénales. Le glucose, présent en grande quantité dans les NP, est le principal responsable de la haute osmolarité de ces solutions.

Un gramme de glucide apporte 4kcal. L'apport est réalisé sous forme de glucose à différentes concentrations (5, 10, 15, 30 ou 50%).

Les solutions les plus concentrées sont très vite hyperosmolaires (825 mOsm/l pour une solution à 15 %) et imposent donc une administration par voie veineuse centrale.

5.2 Micronutriments

Le terme micronutriment regroupe les électrolytes, vitamines et oligoéléments.

Ils n'ont pas de rôle énergétique mais assurent un rôle fonctionnel dans l'organisme.

5.2.1 Les électrolytes

Les électrolytes permettent de préserver l'homéostasie électrolytique.

Ce sont des molécules de charge neutre, assurant la libération des ions de charges opposées quand elles sont dissoutes dans l'eau.

Il est possible de distinguer :

- **Électrolytes forts** : ils se dissocient totalement, ce sont ceux utilisés en NP
- **Électrolytes faibles** : ils se dissocient partiellement

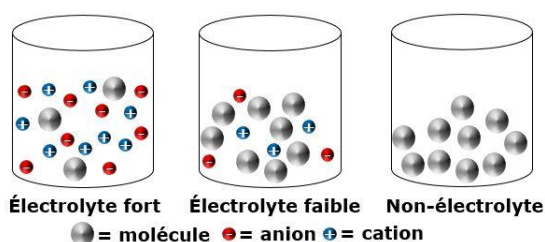


Figure 16: Dissociation des électrolytes

Ils sont présentés, soit séparément (en flacons ou ampoules), soit en mélanges « rations » d'électrolytes couvrant les besoins journaliers de la plupart des patients. Il convient de souligner que les solutions d'AA contiennent de nombreux électrolytes dont il faudra tenir compte dans le calcul de l'apport final.

Électrolytes	Ions
MgCl₂	Mg ²⁺ + 2 Cl ⁻
MgSO₄	Mg ²⁺ + SO ₄ ²⁻
NaCl	Na ⁺ + Cl ⁻

Tableau 5 : Exemples de dissociation électrolytique

Ions	Principaux rôles
Na⁺	<ul style="list-style-type: none"> - Maintien de la pression osmotique et de l'équilibre hydrique - Participe à l'équilibre acido-basique - Transmission de l'influx nerveux et musculaires
K⁺	<ul style="list-style-type: none"> - Participe aux échanges intra/extracellulaires - Conduction nerveuse et musculaire
P₀₄²⁻	<ul style="list-style-type: none"> - Constitution des os - Activité nerveuse et musculaire
Ca²⁺	<ul style="list-style-type: none"> - Constitution des os et des dents - Contraction musculaire
Mg²⁺	<ul style="list-style-type: none"> - Transmission de l'influx nerveux - Contraction musculaire - Plasticité cérébrale et mémoire

Tableau 6 : Les ions et leurs principaux rôles

5.2.2 Les vitamines (11)

Il s'agit de substances organiques ne pouvant être synthétisés, leur apport est donc indispensable.

Il existe 13 vitamines, parmi lesquelles 4 sont lipophiles : A, D, E, K et 9 sont hydrophiles : vitamines du groupe B, vitamine C.

L'administration peut être réalisée à l'aide de « rations » vitaminiques qui, grâce à une formulation originale (micelles mixtes hydrosolubles), contiennent l'ensemble de ces vitamines : Cernévit®. Ou à l'aide de formulations non complètes telles que Soluvit® (mélange de vitamines hydrosolubles) et Vitalipide® (vitamines liposolubles).

Vitamines	Principaux rôles
A	- Fonctionnement normal de la rétine
B1, 2, 3, 5, 6, 8	- Production d'énergie
B12, B9	- Renouvellement cellulaire et synthèse des globules rouges - Formation du tube neural (développement du fœtus)
C	- Antiviral et antibactérien, anti-oxydant - Assimilation du fer
D	- Régulation du métabolisme du calcium et du phosphore au niveau des os et des reins
E	- Antioxydant - Protection des membranes cellulaires
K	- Coagulation - Calcification osseuse

Tableau 7 : Les vitamines et leurs principaux rôles

5.2.3 Les oligoéléments (21)

Ces petits éléments minéraux, présents en quantité infime dans notre corps (<1mg/kg), sont essentiels au fonctionnement de différentes enzymes et au métabolisme. Ils ne sont pas synthétisés par l'organisme et proviennent donc exclusivement de l'alimentation.

On peut distinguer :

- Les oligo-éléments essentiels à risque de carence chez l'homme : Iode, Fer, Cuivre, Zinc, Sélénium, Chrome, Molybdène.
- Les oligo-éléments essentiels à faible risque de carence (non prouvée chez l'homme) : Manganèse, Silicium, Vanadium, Nickel, Étain.

5.3 Eau (EPPI) (22)

L'eau représente environ 60 % du poids corporel chez l'adulte, avec une répartition principalement dans le secteur intracellulaire (40 % du poids corporel) et le reste dans le secteur extracellulaire (20 % du poids corporel). En conditions physiologiques Il existe un équilibre entre les apports (ou entrées) et les sorties.

Les besoins hydriques sont évalués pour un adulte à 35 ml/kg/j (à 30 ml/kg/j après 60 ans ; ajouter 2 ml/kg/j si fièvre en cas de pertes hydriques augmentées).

L'eau incorporée au mélange de NP permet de le rendre perfusable mais ne suffit pas toujours à couvrir le besoin journalier en eau. C'est pourquoi le médecin peut être amené, après évaluation de l'état d'hydratation du patient extracellulaire et intracellulaire, à prescrire une hydratation supplémentaire par voie orale si possible, ou par voie intraveineuse.

5.4 Médicaments (23)

L'administration conjointe de médicaments et de mélanges de NP est une pratique relativement courante mais qui n'est pas sans risque.

Les incompatibilités entre molécules médicamenteuses et nutriments peuvent être de deux ordres : physiques ou chimiques.

Les incompatibilités physiques peuvent avoir pour conséquence la formation de précipités, la formation de phosphate de calcium peu soluble a notamment été largement rapportée dans la littérature depuis plus de 30 ans.

Les incompatibilités chimiques peuvent avoir pour conséquence une altération du principe actif, pouvant entraîner une diminution d'activité ou une apparition de métabolites toxiques, ainsi qu'une altération de certains nutriments et donc des propriétés nutritionnelles du mélange de NP.

L'évaluation de la compatibilité chimique nécessite des moyens analytiques complexes. Les données disponibles reposent ainsi souvent sur une compatibilité physique du mélange pendant un temps donné et une dégradation chimique ne peut ainsi être exclue.

D'autre part, les mélanges de NP étant souvent individualisés aux besoins d'un patient, leur composition, variable, ne correspond pas forcément aux mélanges pour lesquels des données sont disponibles. C'est pourquoi la décision d'une administration simultanée de médicaments et de NP requiert toujours une appréciation des bénéfices et des risques pour le patient, et des alternatives possibles.

À titre d'exemple, chez Baxter Façonnage deux médicaments sont incorporés dans les mélanges produits :

- Famotidine : antagoniste des récepteurs H₂ indiqué dans le traitement des affections causées par la sécrétion d'une trop grande quantité d'acide dans l'estomac (24).
- L-Carnithine ou lévonicarnithine : dérivé d'acide aminé utilisé dans la prise en charge de déficits de la bêta-oxydation des acides gras et/ ou de déficits primaires/ secondaires en carnitine (25).

6. Modalités de préparation

6.1 Locaux et atmosphère de travail

Zones à Atmosphère Contrôlée

Conformément aux BPF, les mélanges de NP doivent être fabriqués selon des exigences particulières afin de réduire au minimum les risques de contamination microbienne, particulaire et pyrogène (26).

S'agissant de médicaments stériles, la fabrication doit s'effectuer dans des Zones à Atmosphère Contrôlée (ZAC) pour maintenir un niveau de propreté approprié.

Les ZAC sont constituées de locaux équipés d'un système de filtration à haute efficacité pour les particules de l'air (HEPA pour « High Efficiency Particulate Air ») permettant d'assurer un niveau d'empoussièrement défini, mais également d'éviter l'élimination de produits dangereux dans l'environnement.

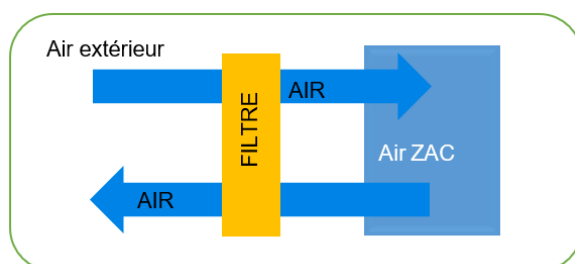


Figure 17: Filtration de l'air en ZAC

L'alimentation en air ainsi filtrée doit permettre une bonne circulation de l'air et le maintien en toutes circonstances d'une pression positive. Les écarts de pression entre les zones adjacentes de classes différentes doivent être de 10 à 15 Pascals.

Quatre classes de ZAC sont distinguées conformément à la norme ISO 14644-1 :

- ZAC A
- ZAC B
- ZAC C
- ZAC D

Ces dernières sont classées en fonction de la concentration maximale tolérée en particules en suspension dans l'air « au repos » et « en activité », comme détaillé dans le tableau ci-dessous.

Classe	Au repos		En activité	
	Nombre maximal de particules/ m ³ en fonction de leur taille			
	≥ 0.5 µm (d)	≥ 5 µm	≥ 0.5 µm (d)	≥ 5 µm
A	3520	20	3520	20
B	3520	29	352000	2900
C	352000	2900	3520000	29000
D	3520000	29000	Non défini	Non défini

Tableau 8 : Classification des ZAC(27)

L'état « au repos » correspondant à l'état où les locaux sont opérationnels avec le matériel de production, mais sans opérateurs ; l'état « en activité » où les locaux et les équipements fonctionnent selon le mode opératoire ainsi que les opérateurs à leur poste au nombre prévu.

6.2 Surveillances des zones et des opérations aseptiques

Les opérations aseptiques doivent être fréquemment surveillées par des méthodes de prélèvement telles que l'emploi de boîtes de Pétri, l'échantillonnage, la volumétrie de l'air, les prélèvements de surfaces (écouvillonnage, utilisation de géloses de contact, ...).

Une gradation de la qualité microbiologique est à respecter avec des seuils variant selon les ZAC :

Nombre maximal de particules/ m ³ en fonction de leur taille :				
Classe	Échantillon d'air ufc/m ³	Boîtes de Pétri Diamètre : 90 mm, ufc/4 h	Géloses de contact	Empreintes de gants (5 doigts) ufc/gant
A	<1	<1	<1	<1
B	10	5	5	5
C	100	50	25	-
D	200	100	50	-

Tableau 9 : Recommandations surveillance microbiologique en ZAC(27)

Les résultats de surveillance des ZAC doivent notamment être pris en compte au moment de la revue des dossiers de lots en vue de la libération des produits finis. Un contrôle supplémentaire est requis après chaque opération critique, ainsi qu'après les étapes de nettoyage, de validation et de désinfection.

D'autres paramètres, tels que la pression et l'hygrométrie doivent être également contrôlés.

Des seuils d'alerte et d'action appropriées doivent être définis pour les résultats de la surveillance. En cas de dépassement, des mesures correctives doivent être mises en place.

6.3 Fabrication de médicaments stériles (27,28)

La NP est une préparation stérile et ne peut se concevoir que dans des conditions optimales pour le patient. C'est donc naturellement que la production de médicaments stériles impose des exigences strictes en vue de réduire au maximum les risques de contamination microbienne et particulière.

La Pharmacopée européenne précise que les préparations parentérales « ... sont préparés à partir de produits et par des méthodes propres à assurer leur stérilité et à empêcher l'introduction de contaminants et la croissance de microorganismes... »

Les mélanges de NP doivent ainsi être stériles, apyrogènes et dépourvus de particules.

Remarques :

- *La stérilité se définit comme l'absence de micro-organismes viables, ou par une probabilité de présence inférieure à 10^{-6} .*
- *Un produit apyrogène est débarrassé de toutes substances bactériennes capables de provoquer de la fièvre. Les endotoxines issues de bactéries gram-négatives représentent la cause la plus courante des réactions toxiques attribuées à la contamination de produits pharmaceutiques par des pyrogènes. Ces endotoxines ont pour caractéristique de posséder une activité pyrogène beaucoup plus importante que celle des autres pyrogènes connus .*

La fabrication de médicaments stériles exige donc une absence de contaminants et /ou des étapes de stérilisation.

Remarques :

Les contaminants sont traditionnellement classés en trois grandes catégories :

- *Particules inertes (contamination particulaire),*
- *Particules viables (contamination microbiologique),*
- *Contaminants chimiquement actifs (contamination chimique).*

Des méthodes de stérilisation ou de remplissage aseptique sont donc requises. La Pharmacopée Européenne recommande la stérilisation du produit dans son récipient final. Cependant, si ce type de stérilisation n'est pas réalisable (produit thermolabile, ...), il est possible de recourir à la filtration sur filtre antimicrobien ou à la répartition aseptique.

Cas des mélanges de NP

- **Stérilisation dans le récipient final :**

- La stérilisation terminale par la chaleur sèche ou humide n'est pas réalisable du fait de la présence de composés thermolabiles tels que les vitamines. De plus, exposer à la chaleur un mélange d'acides aminés et de glucose entraîne un risque de réaction de Maillard entre ces composants, entraînant leur dénaturation et l'apparition de dérivés indésirables.
- La stérilisation terminale par les gaz (exemple : oxyde d'éthylène) n'est pas réalisée en raison de leur toxicité, ce type de méthode n'est utilisée que si aucun autre moyen approprié n'existe.
- La stérilisation terminale par les radiations ionisantes n'est pas envisageable en raison du risque d'endommagement des matières plastiques constituant le conditionnement des poches.

Remarque :

La réaction de Maillard correspond à l'ensemble des interactions se produisant entre le glucose et les AA lorsque la température est supérieure à 30°C. C'est la raison pour laquelle les mélanges nutritifs destinés à la voie injectable ne peuvent être stérilisés par la chaleur. Cette réaction a pour conséquence la formation de pigments bruns caractéristiques (mélanoidines). La valeur nutritive des mélanges s'en trouve alors altérée avec une diminution de la biodisponibilité des AA. De plus, les produits de dégradation générés sont néfastes pour l'organisme (nécroses hépatiques, réactions allergiques, ...)(29).

- **Filtration stérilisante** (méthode appliquée aux liquides ne pouvant être subir une stérilisation dans leur récipient final) :

- La microfiltration, consistant à séparer un liquide par passage à travers un média poreux, est exclue en raison de la présence d'émulsion lipidique dans les mélanges ternaires.

- **Répartition aseptique**

- Il s'agit de la seule méthode disponible permettant d'assurer l'asepsie des mélanges produits. Voir ci-après.

6.3.1 La répartition aseptique

Définition

Selon la Pharmacopée Européenne, « L'objectif de la préparation aseptique est de maintenir la stérilité d'un produit obtenu à partir de composants préalablement stérilisés [...]. La préparation aseptique peut comprendre le remplissage et la fermeture aseptique des récipients, le mélange aseptique des composants de la formulation suivi du remplissage et du conditionnement aseptique ».

La répartition aseptique consiste en la réalisation d'une préparation à partir de matières premières et de matériel stériles dans une enceinte où règne une asepsie rigoureuse afin d'éviter toute contamination microbienne.

Différents types d'enceintes peuvent être utilisées, on trouve notamment les :

- **Hottes à flux laminaire**
- **Isolateurs de production**

Hotte à flux d'air laminaire

Il s'agit d'une hotte soufflante permettant le passage de l'air à travers un filtre HEPA. De ce fait, les manipulations sont effectuées en condition stérile et les produits protégés d'éventuelles contaminations.

Deux types de configuration existent :

- Flux d'air vertical
- Flux d'air horizontal (comme représenté sur le schéma ci-dessous)

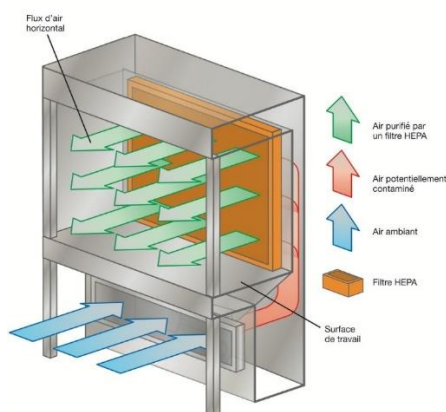


Figure 18: Schéma hotte à flux laminaire

Isolateur de production : « bulle »

Il s'agit d'un volume clos, étanche et stérilisable , limité par deux filtres HEPA assurant la filtration de l'air en amont et en aval de l'enceinte.

Les manipulations sont effectuées via l'emploi de gants montés sur manchettes ou d'hémi-scaphandres afin d'éviter tout contact entre le manipulateur et les produits/ matériel contenus dans l'enceinte close stérile.

L'installation comprend :

- Une zone de travail
- Un ou plusieurs SAS de liaison pouvant être fermés hermétiquement (permettant le transfert des produits, la vaporisation d'un agent chimique via un stérilisateur)

L'intérieur de la bulle et les produits contenus peuvent être stérilisés et maintenus stériles au moyen des filtres HEPA. L'isolateur peut être maintenu en surpression, afin de protéger le produit (ex : préparation des poches NP) – ou en sous-pression, afin de protéger l'environnement (ex : manipulation d'agents infectieux pathogènes).



Figure 19 : Isolateur souple à trois gants (gauche) - Isolateur rigide à deux hémi-scaphandres (droite)

Dans le cas de la préparation aseptique, l'isolateur est situé dans un local dont la qualité de l'air requise doit être au minimum de classe D et l'enceinte doit respecter les normes spécifiques aux classes A recommandées par les BPF.

7. La nutrition parentérale – Une activité à risque (30)

Les risques sont multiples et se retrouvent tout au long du circuit général de la NP, de la prescription du mélange jusqu'à son administration. Bonnabry et al. ont réalisé une modélisation des différents modes de défaillances pouvant survenir sur le circuit de la NP, grâce à un diagramme Ishikawa de causes-effets comme représenté ci-dessous :

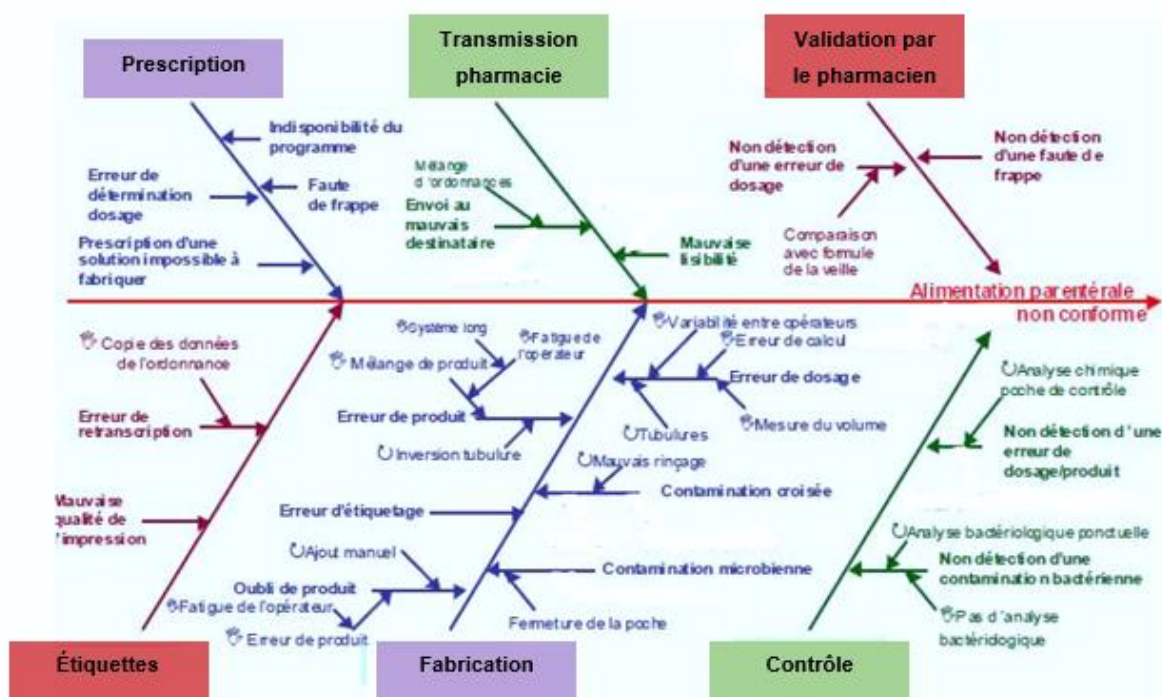


Figure 20 : Diagramme d'Ishikawa - Circuit des poches de NP (Bonnabry et al.)

La mise en place d'un système de gestion des risques stricte et rigoureux est donc indispensable afin de maîtriser au mieux les défaillances tout au long du circuit de la NP et ainsi établir une stratégie de contrôle de ces risques.

PARTIE II : LA GESTION DES RISQUES

1. Le risque (31)

Définition

La notion de « risque » est définie dans le dictionnaire comme étant :

- « (Une) possibilité, probabilité d'un fait, d'un événement considéré comme un mal ou un dommage »,
 - « (Un) danger, inconvénient plus ou moins probable auquel on est exposé ».
- (32)

L'ICH Q9 propose la définition suivante : « le risque se définit comme la combinaison de la probabilité d'occurrence d'un dommage et de sa gravité ».(33)

Le risque peut ainsi généralement être apprécié comme suit :

$$\text{RISQUE} = \text{PROBABILITÉ} \times \text{GRAVITÉ}$$

Le risque sera donc d'autant plus important que la probabilité d'occurrence et/ou la gravité (sévérité) du dommage seront élevées.

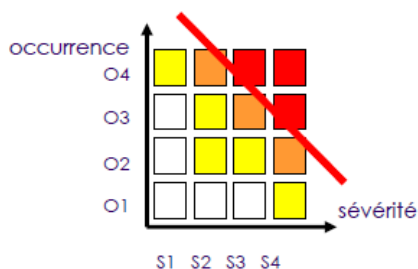


Figure 21 : Appréciation du risque

D'une manière générale, dans les entreprises, qu'elles soient pharmaceutiques ou non, plusieurs types de risques peuvent être rencontrés, notamment :

- Les risques financiers
- Les risques juridiques,
- Les risques scientifiques et techniques
- Les risques humains
- Les risques liés à la qualité

Plus spécifiquement, l'industrie pharmaceutique se devant de garantir la qualité des médicaments fournis, est exposée à quatre types de risques qualité :

- Les risques liés à la conception et au développement du produit
- Les risques liés à sa production et sa conservation (matières, locaux, processus)
- Les risques liés à sa distribution et sa commercialisation
- Les risques liés à son utilisation chez le patient

2. Les principes de gestion du risque

La notion de gestion des risques qualité, présente dans les BPF, est une approche obligatoire et réglementée. Il s'agit d'un processus systématique s'inscrivant dans une démarche d'amélioration continue.

La gestion des risques constitue aujourd'hui une préoccupation majeure pour les industriels, mais également pour les autorités de santé publique, disposant de clés pour inspecter et vérifier la bonne mise en œuvre de la gestion des risques qualité dans l'entreprise.

Il existe plusieurs référentiels liés à la gestion du risque qualité. Ces derniers peuvent être classés en deux catégories :

- Référentiels opposables : leur application est obligatoire et inspectée par les autorités de santé lors d'inspections. C'est le cas des Bonnes Pratiques (Bonnes Pratiques de Fabrication, Bonnes Pratiques de Distribution)
- Référentiels non opposables : leur utilisation est recommandée mais non obligatoire. On retrouve notamment l'ICHQ9 et les normes ISO (norme ISO 31000).

Au sein des entreprises pharmaceutiques, l'objectif de la gestion des risques est d'assurer la qualité du produit tout au long de son cycle de vie. Cela suppose de réduire autant que possible les risques possibles ou avérés via la réalisation d'analyses de risque.

Une analyse de risque correspond à un processus qualitatif ou quantitatif permettant de lier la probabilité de survenue des dommages et leur gravité. L'utilisation d'outils de

gestion du risque peut permettre de détecter les dommages (détectabilité), pouvant ainsi être un facteur pris en compte dans l'estimation du risque. (33)

Ainsi, une analyse de risque consiste à :

- Identifier par une méthodologie structurée et rigoureuse l'ensemble des caractéristiques et points faibles d'une organisation, d'un flux, d'un procédé (de fabrication, conditionnement, logistique...), d'un objet technique (équipements, installations...) etc. pouvant présenter un risque et avoir un impact sur la qualité du médicament,
- D'analyser et évaluer ces risques,
- De les maîtriser.

La réalisation d'une analyse de risque nécessite donc de disposer de :

- Une cible identifiée
- Une méthodologie et des critères définis
- De la connaissance
- Des définitions établies et un vocabulaire partagé
- Des modalités d'exploitation

3. L'ICH (34)

Le Conseil International pour l'Harmonisation, de l'anglais «International Conference of Harmonization» ou «ICH» a été créé à Bruxelles en 1990 dans un but d'harmonisation des exigences techniques pour l'enregistrement des médicaments à usage humain. Il rassemble les autorités de réglementation ainsi que des représentants de l'industrie pharmaceutique d'Europe, du Japon et des Etats-Unis. Ce conseil a été mis en place pour répondre à un besoin d'homogénéisation globale des pratiques de chaque pays à la suite d'une consolidation de la réglementation autour des produits de santé dès les années 1960.

L'objectif de l'ICH est d'améliorer l'efficacité du processus de développement et d'enregistrement des médicaments.

Au début des années 2000, le Comité de pilotage d'ICH perçut la nécessité de définir une nouvelle approche de la qualité en production pharmaceutique. Cette dernière devant reposer davantage sur une assise scientifique solide, ainsi que sur un système

de gestion de la qualité approprié. De ce fait, les notes explicatives ICH Q8, Q9 et Q10 virent le jour :

- ICH Q8 « Développement pharmaceutique » : permet de préciser le type d'informations nécessaires aux dossiers d'enregistrements des médicaments pour démontrer la connaissance des facteurs impactant la qualité du produit.
- **ICHQ9 « Gestion des risques qualité »** : décrit le management du risque et des exemples d'outils pour cette évaluation, qu'elle soit prospective ou réactive.
- ICHQ10 « Système qualité pharmaceutique » : introduit de façon formelle l'amélioration continue, l'engagement de la Direction, la maîtrise des modifications, de la connaissance et la gestion de la qualité (35).

3.1 ICH Q9 (33)

Dès 2005, est élaborée l'ICH Q9 dédiée à la Gestion du Risque Qualité.

Depuis son application, la gestion des risques fait partie intégrante d'un système de management de la qualité efficace et sûr.

L'ICH Q9 précise notamment « (qu'il) est important de comprendre que la qualité du produit doit être maintenue pendant tout le cycle de vie du produit, afin que les caractéristiques importantes pour la qualité du médicament restent conformes à celles déterminées lors des études cliniques. Une approche efficace de la gestion du risque qualité peut permettre de garantir un haut niveau de qualité du médicament pour le patient en donnant des moyens proactifs d'identification et de maîtrise des dommages potentiels pendant le développement et la fabrication. De plus, l'application de la gestion du risque qualité peut améliorer le processus décisionnel lorsqu'un problème qualité se pose. Une gestion efficace du risque qualité peut permettre une prise de décisions plus pertinentes et éclairées, donner aux autorités compétentes des garanties accrues quant à la capacité d'une entreprise à traiter les risques potentiels et peut influencer sur l'étendue et le niveau de surveillance directe exercée par les autorités compétentes ».

Cette ligne directrice, intégrée aux BPF, présente les principes de base de la gestion des risques et propose un ensemble d'outils permettant l'évaluation et la maîtrise des risques pouvant s'appliquer à différents aspects de la qualité pharmaceutique, incluant notamment les étapes de :

- Développement
- Fabrication
- Distribution
- Inspection
- Soumission/ révision des procédés tout au long du cycle de vie des produits

Elle se base sur deux fondamentaux :

- Une évaluation du risque basée sur la connaissance scientifique
- Un effort de formalisation et de documentation proportionné au risque considéré

4. Processus général de gestion du risque qualité

La gestion du risque qualité est un processus systématique d'évaluation, de maîtrise, de communication et de surveillance des risques qualité du médicament tout au long de son cycle de vie.

Un modèle de gestion du risque qualité peut être schématisé comme suit :

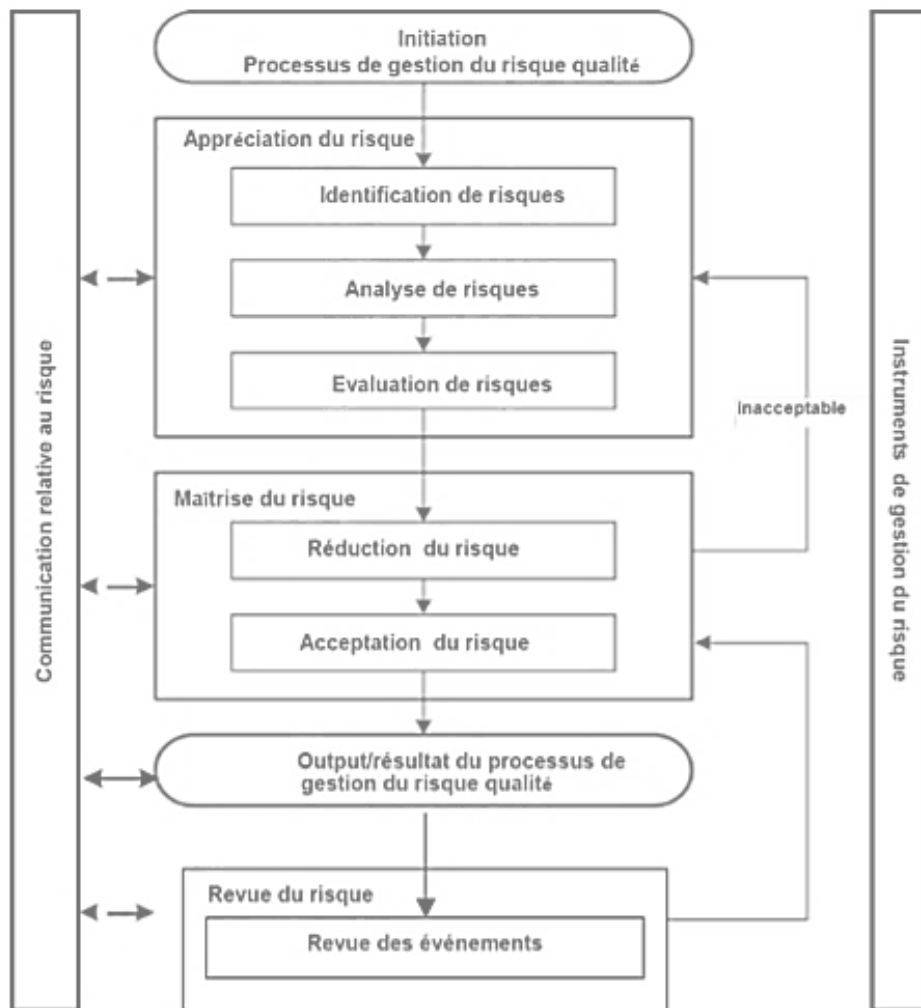


Figure 22 : Procédé de gestion du risque qualité classique (33)

D'autres modèles sont également possibles. L'accent mis sur chaque étape du diagramme peut varier d'un cas à l'autre, mais un processus robuste devra prendre en compte tous les éléments selon un niveau de détail adapté au risque considéré.

4.1 Initiation de la démarche

Les activités de gestion du risque qualité sont généralement prises en charge par des équipes pluridisciplinaires, composées d'intervenants compétents et judicieusement choisis, experts dans les domaines concernés.

Une fois l'équipe constituée, il convient de :

- Délimiter le problème et/ou la question relative au risque
- Collecter les données contextuelles et/ ou les informations sur le danger et l'impact potentiels
- Définir un responsable et allouer les ressources nécessaires (il s'agit d'une démarche consommatrice de ressources nécessitant d'un soutien fort de la direction)
- Décider d'un échéancier

4.2 Appréciation du risque

Cette étape se divise en trois sous étapes :

- Identification du risque
- Analyse du risque
- Évaluation du risque

4.2.1 Identification du risque

Il s'agit de l'identification de potentielles sources de dommage.

La réalisation de cette étape repose généralement sur une séance de brainstorming, littéralement « remue-méninges », au cours de laquelle le groupe cherche à faire émerger de nouvelles idées en rapport avec l'analyse. Ce temps de réflexion doit permettre de répondre à la question « quels problèmes pourraient se poser ? ».

4.2.2 Analyse du risque

Il s'agit du processus qualitatif et quantitatif consistant à lier la probabilité de survenue du dommage et sa gravité. La détectabilité (capacité à détecter les dommages) est un facteur pris en compte lors de cette étape d'estimation du risque.

4.2.3 Évaluation du risque

Cette étape permet de déterminer l'impact potentiel du danger. Pour cela, le risque identifié est comparé à des critères de risque donnés. Lors de l'évaluation des risques, le fait d'émettre des hypothèses et des sources d'incertitudes permet de renforcer la confiance dans les résultats et/ ou d'identifier les limites de l'analyse. L'incertitude peut être due à des connaissances incomplètes en sciences pharmaceutiques, des processus, des sources de dommages... L'évaluation restera donc subjective car dépendante du niveau de connaissance des individus.

Cette évaluation doit permettre de répondre à la question « *Quelles seraient les conséquences (gravité) ?* » et ainsi d'obtenir une estimation quantitative du risque ou une description qualitative d'une étendue du risque potentiel.

Dans le cas où le risque est exprimé de façon quantitative, une grille d'évaluation des risques peut être représentée de la façon suivante :

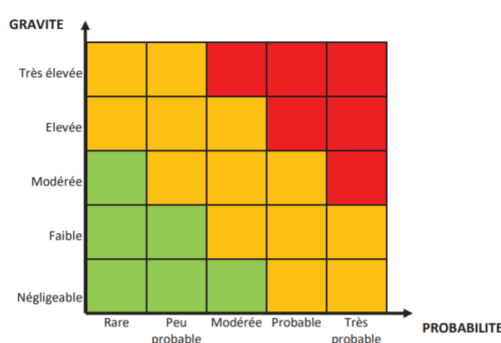


Figure 23: Grille d'évaluation qualitative des risques

Trois niveaux de risque doivent être définis le plus précisément possible :

- Risque élevé (rouge) : inacceptable
- Risque moyen (orange) : acceptable, sous contrôle
- Risque faible (vert) : acceptable

Lors d'une estimation quantitative des risques, ce dernier sera caractérisé par un score numérique. Il peut être représenté de la façon suivante :

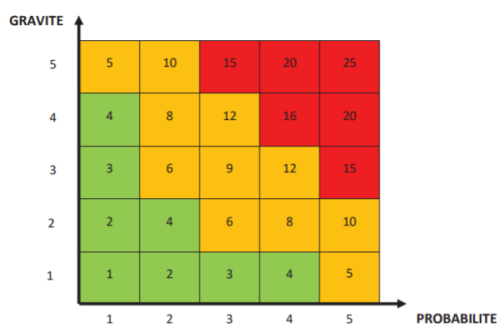


Figure 24: Grille d'évaluation quantitative des risques

De la manière que précédemment, trois niveaux de risque doivent être définis :

- Risque élevé : entre 15 et 25
- Risque moyen : entre 5 et 12
- Risque faible : entre 1 et 4

4.3 Maitrise du risque

Il s'agit du processus par lequel des décisions sont prises et des mesures de protection mises en place pour réduire les risques ou les maintenir dans des limites spécifiées. L'objectif étant de ramener le risque à un niveau acceptable.

Cette étape comporte deux sous-étapes :

- Réduction du risque
- Acceptation du risque

Les questions suivantes peuvent être posées :

- *Le risque dépasse-t-il un niveau acceptable ?*
- *Que peut-on faire pour diminuer ou éliminer les risques ?*
- *Quel est le juste équilibre entre les avantages, les risques et les ressources ?*
- *La maitrise des risques identifiés génère-t-elle de nouveaux risques ?*

4.3.1 Réduction du risque

Cette étape consiste à :

- Soit agir sur la probabilité d'apparition
- Soit atténuer la gravité des effets
- Soit augmenter la détectabilité du défaut pour lui permettre d'être constaté au plus tôt

Ainsi, différents cas de figure peuvent être observés :

- Suppression du risque (ou évitement) : complète élimination de la possibilité d'une perte (abandon d'un projet, arrêt d'une activité)
- Prévention du risque : réduction de la probabilité d'apparition d'un risque
- Protection du risque : réduction de la sévérité d'un risque

4.3.2 Acceptation du risque

Hormis dans le cas de suppression du risque, il restera toujours un risque résiduel. Le niveau acceptable sera préétabli en fonction des objectifs fixés et de l'environnement. Dans certains cas, les risques résiduels ne sont pas précisés.

Le risque est considéré acceptable quand :

- Après évaluation, la décision de l'accepter est prise car sa gravité est mineure ou son potentiel d'apparition faible
- Il est indétectable en l'état actuel des connaissances
- Un système cohérent et efficace de management du risque est en place et les risques résiduels sont réévalués en continu ou dès leur apparition

4.4 Revue du risque

Une fois le risque estimé maîtrisé, une revue périodique, à fréquence définie, doit être systématiquement réalisée. Cette revue doit prendre en compte les nouvelles connaissances et expériences. La revue des risques peut être à l'origine d'une nouvelle évaluation des décisions d'acceptation du risque.

5. Communication relative au risque

Il s'agit du partage d'informations quant au risque et à sa gestion entre les différents intervenants à toutes les étapes du processus de gestion du risque (CF. figure 21).

6. Outils d'aide à la gestion des risques

Il existe divers outils reconnus utilisés pour l'identification et la gestion des risques, adaptés aux différentes situations et aux objectifs recherchés. L'utilisation combinée de différents outils peut faciliter l'application des principes de gestion du risque qualité.

L'ICH Q9 présente notamment les outils suivants :

- **APR** : Analyse Préliminaire des Risques/ Dangers
- **HACCP**: Hazard Analysis Critical Control Point
- **HAZOP**: Hazard and Operability studies
- **Risk Ranking and Filtering**
- **Arbre des défaillances**
- **AMDEC** : Analyse des Modes de Défaillance, de leurs Effets et de leur Criticité

Le choix de l'outil à utiliser devra être effectué en fonction de la problématique rencontrée.

6.1 APR : Analyse Préliminaire des Risques

Il s'agit d'un outil qualitatif de gestion des risques développé dans les années 1960 pour l'industrie aéronautique et militaire. L'APR est généralement utilisé dans les premières phases de conception d'un système, afin de déterminer les risques qui pourraient être liés, par exemple, à un nouveau flux, un nouvel atelier... Et constitue donc l'un des premiers outils d'identification des risques potentiels.

L'APR permet ainsi d'identifier des risques de façon macroscopique et rapide.

Méthode :

- Définition du champ d'étude
- Découpage en éléments unitaires, ou sous-systèmes
- Constitution par brainstorming d'une liste de situations possibles de danger

Pour chaque situation de danger définie :

- Identification d'une ou de plusieurs situation(s) possible(s) de dangers
- Rechercher les causes et les conséquences associées
- Définir un niveau de gravité et un niveau d'occurrence
- Proposer des actions de traitement des risques si nécessaire

L'APR est formalisé sous la forme d'un tableau à colonnes dont un exemple est donné ci-dessous :

Produit/ Équipement	Événement redouté/ situation de danger	Cause	Conséquence	Niveau de gravité	Niveau d'occurrence	Moyen de détection et /ou prévention

Tableau 10: Exemple de tableau – APR

Les colonnes « niveau de gravité » et « conséquences » permettent de hiérarchiser les risques rencontrés, la colonne « moyen de détection et/ ou de prévention » conduit à s'interroger sur ce qui pourrait être fait pour détecter, maîtriser, voire éliminer le risque mis en évidence.

Avantages :

- Situations dangereuses pré-identifiées
- Homogénéité des analyses menées
- Facile à mettre en œuvre

Inconvénients :

- Mise à jour de la liste
- Ne tient compte que des éléments de la liste
- Ne permet pas de réaliser une analyse en profondeur (mais peut servir de base pour la réalisation d'analyses plus détaillées via l'AMDEC par exemple)

6.2 RRF: Risk Ranking and Filtering

Le Risk Ranking and Filtering, traduit en français par "Classement et filtration des risques", est utilisé pour cartographier les risques et ainsi identifier les actions prioritaires. Cet outil implique de décomposer le risque initial en autant de composantes nécessaires à l'identification des facteurs intervenants dans le risque.

Le RRF est habituellement utilisé pour procéder à un choix de priorités. Par exemple de décider de :

- La fréquence d'audits, de formations
- L'allocation des ressources
- La réalisation des qualifications/ validations...

Méthode :

- Définir le type d'éléments à hiérarchiser (processus, produits, procédés, locaux, matières ...)
- Identifier les critères (qualitatifs ou quantitatifs) à combiner, qui permettront d'établir la criticité des éléments, les formuler selon des questions fermées (réponse oui = 1 / réponse non = 0)
- Pondérer chacun de ces critères les uns par rapport aux autres
- Définir le niveau d'acceptabilité
- Coter, pour chaque « élément », sa combinaison de critères

- Accepter ou refuser le risque de chaque élément en fonction de sa position

Le RRF peut être formalisé sous la forme d'un tableau à colonnes comme illustré ci-dessous :

	Écarts audit précédent = 1/ Absence d'écart = 0	Produit stérile = 1/ Produit non stérile = 0	API = 1/ Excipient = 0	Fournisseur certifié = 0/ Non-certifié = 1	Total
Fournisseur 1					
Fournisseur 2					
Fournisseur 3					

Tableau 11 : Exemple de tableau – RRF

Ce type de tableau peut, par exemple, être utilisé pour définir la fréquence d'audit des fournisseurs et ainsi établir un planning en fonction de la criticité de chacun de ces fournisseurs.

Il est important de trouver la bonne échelle de cotation et de définir des critères représentatifs de ce que l'on souhaite évaluer. Pour sélectionner des critères pertinents, il ne faut hésiter à se baser sur les piliers de l'industrie pharmaceutique : coûts, qualité, délai et sécurité.

Avantages :

- Visualisation facile,
- Aide à la décision,
- Simple à mettre en œuvre,
- Cotation et priorisation.

Inconvénients :

- Outil d'identification des risques, mais pas de maîtrise
- Peut nécessiter un outil complémentaire

6.3 HACCP: Hazard Analysis Critical Control Point (36)

L'HACCP, en français « méthode d'analyse des dangers et des points critiques pour leur maîtrise, » a été développée dans les années 1960 lorsque la NASA projetait d'envoyer des hommes dans l'espace. Il fallait alors pouvoir garantir la sécurité sanitaire des aliments consommés par les astronautes sans pour autant détruire les produits pour l'analyser. Principalement utilisé dans l'industrie agro-alimentaire, cet outil s'est progressivement étendu à l'industrie chimique et pharmaceutique.

La méthode HACCP se base sur l'analyse et la gestion du risque lié à une production afin d'assurer la qualité, la fiabilité et la sécurité des produits fabriqués, en s'orientant principalement sur les risques générés par des agents biologiques (virus, bactéries...), chimiques (pesticides, additifs...) et physiques (bois, verre...)

Elle comprend 7 principes et se réalise en 12 phases.

Les 7 principes de l'HACCP :

- 1) Analyse des dangers
- 2) Identification des points critiques (CCP : « Critical Control Point »)
Un point critique pour la maîtrise peut correspondre à une pratique, une procédure, un procédé... au niveau duquel une maîtrise peut être exercée pour obtenir une réduction du risque jusqu'à un niveau jugé acceptable. La non-maîtrise d'un CCP entraîne un risque inacceptable, sans possibilité de correction ultérieure.
- 3) Établissement des cibles et limites pour chaque CCP
- 4) Mise en place d'une procédure de surveillance des points critiques
- 5) Définition et mise en œuvre des actions correctives en cas de non-conformité
- 6) Vérification de l'efficacité des actions correctives
- 7) Mise en place d'un système documentaire

Ces 7 principes sont repris dans les 12 phases de la méthode HACCP.

Les 12 phases de l'HACCP :



Figure 25 : Les 12 étapes de l'HACCP

Avantages :

- Reconnue par les autorités
- Permet d'éliminer des points de contrôle non critiques

Inconvénients :

- Limité à la contamination (biologie, chimique et physique)
- Pas de quantification des risques
- Difficulté de définir le niveau « acceptable »

6.4 HAZOP: Hazard and Operability studies

La méthode HAZOP, en français « études de risques et d'exploitabilité » a été développée par une industrie chimique anglaise, la société Imperial Chemical Industries, au début des années 1970. Elle a depuis été adaptée dans différents secteurs d'activité.

Cet outil consiste en l'identification des dérives des paramètres d'une installation en vue d'en identifier les causes et les conséquences. Cette méthode est particulièrement utile pour l'examen de systèmes thermo-hydrauliques, pour lesquels des paramètres comme le débit, la température, la pression, etc. sont particulièrement importants pour la sécurité de l'installation.

Méthode :

- Former une équipe pluridisciplinaire (les membres doivent connaître parfaitement le fonctionnement de l'installation ou du procédé)
- Décrire les différentes fonctions du système
- Pour chaque paramètre de fonctionnement du système :
 - o Énumérer les comportements anormaux ou déviations du paramètre à travers des « mots-guides »
 - o Évaluer les effets de tels comportements
- Mise en place d'actions correctives et/ préventives (CAPA)
- Réalisation d'une revue d'efficacité

Type de déviation	Mot guide	Exemple d'interprétation
Négative	Pas de	Pas de débit en aval de la vanne
Modification quantitative	Plus de	Plus de débit
	Moins de	Moins de débit
Modification qualitative	En plus de	Présence d'impuretés
	Partie de	
Substitution	Inverse	Inversion de l'écoulement dans un tuyau
	Autre que	Inversion de la réaction chimique
Temporelle	Plus tôt	Un évènement se produit avant ou après l'heure prévue
	Plus tard	
Ordre séquentielle	Avant	Un évènement se produit trop tard ou trop tôt dans une séquence
	Après	

Tableau 12 : Exemples de mots guide - HAZOP

L'HAZOP peut être formalisée sous la forme d'un tableau à colonnes comme illustré ci-dessous :

Mot guide	Paramètre	Dérive	Cause	Conséquence	Mesures de prévention existantes	Proposition d'amélioration

Tableau 13 : Exemple de tableau - HAZOP

Avantages :

- Mots guides : exhaustivité de la méthode
- Accessible et facile à mettre en œuvre
- Structurée et systématique
- Rigoureuse et logique

Inconvénients :

- Pas de hiérarchisation
- Les paramètres doivent être mesurables
- Impossibilité d'étudier 2 paramètres simultanément
- Nécessite un outil complémentaire

6.5 Arbre des défaillances

Cette méthode permet de présenter de façon synthétique l'ensemble des combinaisons d'évènements pouvant conduire à une défaillance. Cette méthode est utilisée afin d'établir le « chemin » vers la cause principale de défaillance, par exemple, pour enquêter sur des réclamations ou des déviations. Elle permet notamment de veiller à ce que les améliorations prévues résolvent complètement le problème sans en entraîner d'autres.

Méthode :

- Définir un évènement redouté
- Rechercher les causes potentielles, individuelles et par combinaisons logiques (et/ou), qui conduiront à cet évènement redouté
- Construire l'arbre avec les diverses combinaisons (partie qualitative)
- Évaluer la probabilité d'occurrence des évènements et de la défaillance

L'arbre des défaillances permet ainsi l'analyse des causes techniques ou opérationnelles pouvant provoquer des situations contraires à un objectif spécifié, en particulier de sécurité ou de disponibilité, sur un système simple.

Avantages :

- Méthode visuelle
- Ne se limite pas aux causes individuelles - Combinaisons de causes

Inconvénients :

- Pas applicable à un processus complet
- Pas de cotation, nécessite donc un outil complémentaire

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

L'AMDEC, ou « Analyse des Modes de Défaillances, de leurs Effets et de leur Criticité », a été mise au point dans les 1940 par les armées américaines, initialement sous le nom de « FMEA » pour « Failure Modes and Effects Analysis ».

L'issue d'une AMDEC est l'identification des défaillances potentielles d'un système et la hiérarchisation de ces dernières selon leur niveau de criticité afin de les maîtriser.

Elle réunit deux types d'analyse :

- **Une analyse qualitative** : via l'observation du processus, la recherche et le recensement des défaillances, de leurs causes et de leurs effets ;
- **Une analyse quantitative** : par la mesure des défaillances du système par une cotation de trois paramètres : l'occurrence (O), la gravité (G) et la détectabilité (D).

L'AMDEC présente l'avantage de pouvoir être utilisée tout au long du cycle de vie d'un système. Cependant, cet outil est principalement utilisé en tant que méthode d'analyse préventive pour détecter les défaillances potentielles, évaluer les risques et susciter des actions de prévention.

L'utilisation de l'AMDEC repose sur une méthodologie rigoureuse, comprenant plusieurs étapes :

Étape 1 – Préparer l'analyse

Cette phase permet notamment de :

- Définir l'objet et les objectifs de l'analyse
- Planifier l'analyse
- Définir les limites du système analyse et du niveau de détail
- Constituer le groupe de travail, définir le rôle en tenant compte des compétences de chaque membre

Étape 2 - Réaliser l'analyse fonctionnelle du système étudié

Après avoir défini le contexte et avant de débiter l'AMDEC, il convient de modéliser le système étudié (un diagramme de flux peut être réalisé). Pour cela, une analyse fonctionnelle est réalisée afin de fournir une représentation du système qui permettra d'identifier les causes de dysfonctionnement potentiel.

Étape 3 - Rechercher des défaillances potentielles

Il faut ici définir de manière exhaustive les défaillances potentielles ou déjà rencontrées, de leurs causes et des effets.

Cela nécessite donc de s'intéresser à :

- Leur mode de défaillance : « *comment la défaillance se manifeste-t-elle ?* »
- Leurs effets : « *quelles sont les conséquences sur l'utilisateur ?* »
- Leur criticité. Cette dernière dépend de trois paramètres :
 - Occurrence (O) : apparition de la défaillance
 - Gravité (G) : conséquence de la défaillance
 - Détectabilité (D) : probabilité de ne pas détecter la défaillance

La réussite de cette étape repose sur le soin apporté au découpage fonctionnel.

Étape 4 – Valorisation des défaillances et étude de leur criticité

Cette étape nécessite la prise en compte et la cotation de trois éléments :

- La gravité (G)
- L'occurrence (O)
- La détectabilité (D)

Cotation de la gravité (G)

Cotation	Niveau de gravité	Risque patient	Risque réglementaire	Risque Business
1	Mineur	Sans effet	Sans effet	Sans effet
2	Majeur	Incident bénin sans séquelle	Remarque mineure sans impact	Faible perturbation en production, gestion en interne
3	Critique	Maladie, incapacité	Non-conformité réglementaire	Rappel de lot, impact image de l'entreprise

Tableau 14 : Exemple d'une grille de cotation - Gravité

Cotation de l'occurrence de l'événement (O)

Cotation	Type	Survenue de l'événement
1	Rare	Moins d'une fois/ an
2	Occasionnel	Plusieurs fois/ an mais < 1 fois/ mois
3	Fréquent	Plusieurs fois/ mois

Tableau 15 : Exemple d'une grille de cotation - Occurrence

Cotation de la détectabilité (D)

Cotation	Détection
3	Aléatoire ou nulle Absence de détection
2	Différée Procédures
1	Systématique Mesures de détections robustes et correctement appliquées. Contrôle à 100%

Tableau 16 : Exemple d'une grille de cotation – Détectabilité

Étape 5 : Coter la criticité du risque

Pour cela, il faut calculer le RPN (« Risk Priority Number »), qui correspond au produit des trois précédentes cotations :

$$\text{Criticité du risque} = O \times G \times D$$

Système/composant concerné	Mode de défaillances	Causes	Effets	Défectabilité	Cotation			Criticité	Action	Revue			Criticité	Action
					P	G	D			P	G	D		

Tableau 17 : Exemple de tableau - AMDEC

Le RPN permet de hiérarchiser les différentes défaillances et contribue ainsi à évaluer les actions à entreprendre.

Étape 6 : Rechercher des CAPA

Il s'agit de l'identification d'actions de réduction des risques : actions correctives et/ou préventives afin d'obtenir un niveau de risque acceptable . Il faut également attribuer les responsabilités, et mettre en place un échéancier d'applications des actions identifiées. Une réévaluation des risques peut être effectuée après détermination des actions : ce qui nous permettra de déterminer un « RPN 2 », comme présenté sur le tableau ci-dessus.

Étape 7 : Documentation des résultats et réévaluation périodique

Cette étape suppose de :

- Communiquer les résultats et conclusion de l'analyse
- Établir la documentation
- Enregistrer les actions et leur efficacité
- Évaluer les risques après réalisation des actions
- Communiquer la réduction des risques
- Enregistrer l'analyse de risque

Avantages :

- Outil structuré
- Permet de traiter les 2 phases clés du processus de management des risques qualité de l'ICHQ9 : l'appréciation et la maîtrise des risques
- Outil d'amélioration continue

Inconvénients :

- Outil généraliste
- Consommateur de ressources / temps
- Difficile et fastidieux dans le cas de systèmes complexes

L'AMDEC s'est peu à peu imposée dans les industries spatiales, chimiques, automobiles, pharmaceutiques... et est aujourd'hui l'outil de référence en matière de gestion des risques dans de nombreux domaines.

Dans l'industrie pharmaceutique, l'AMDEC est essentiellement utilisée pour les défaillances et risques liées aux procédés de fabrication. Toutefois, elle ne se limite pas à cet usage, elle peut aussi bien s'appliquer à la conception d'un nouveau produit, à la mise au point d'un procédé de fabrication ou encore d'un processus pour en identifier les points de défaillances susceptibles de pénaliser la performance

Un exemple d'AMDEC appliquée à une étape critique du process de fabrication d'une entreprise de production de NP sera détaillée dans la partie III de cette thèse.

PARTIE III : OUTIL DE GESTION DES RISQUES **APPLIQUÉ A UNE ENTREPRISE DE FABRICATION DE** **POCHES DE NUTRITION PARENTÉRALE**

1. Présentation de Baxter Façonnage

1.1 Des laboratoires Fasonut à Baxter Façonnage : une entreprise de sous-traitance de production de NP

Les laboratoires Fasonut (37)

En 1986, le laboratoire Fasonut est créé sous l'impulsion des travaux des Professeurs C. Solassol et H. Joyeux du Centre Régional de Lutte contre le Cancer de Montpellier. Le laboratoire est spécialisé dans la préparation de solutions de nutrition parentérales à façon. C'est ainsi que la préparation magistrale sort du champ d'expertise de la pharmacie hospitalière pour être assurée par une industrie Pharmaceutique.

Fasonut assure alors la production des poches de nutrition, depuis la vérification de la faisabilité de mélanges par les pharmaciens, jusqu'à l'expédition des produits dans les 24h qui suivent.

Afin de garantir les délais liés aux transports, deux autres sites de production voient le jour, à Strasbourg à 1988 et à Lille en 1991. Chaque site fonctionne selon le même modèle d'organisation et dispose des mêmes installations.

Baxter Laboratories, Inc (38)

En 1931, les docteurs Ralph Falk et Don Baxter créent la « Don Baxter Intravenous Products Corporation », il s'agit alors du premier fabricant de solutés intraveineux préparés.

Baxter est aujourd'hui un véritable géant de l'Industrie Pharmaceutique et se singularise par la place qu'il occupe via un large domaine d'expertise : soins intensifs, hospitaliers, nutritionnels, rénaux, chirurgicaux.

Baxter compte plus de 48 000 collaborateurs répartis dans 60 pays à travers le monde. À titre d'exemple, ses produits sont utilisés près de 2 milliards de fois chaque année dans le monde entier.

Les laboratoires Baxter Façonnage

En 2012, le groupe américain pharmaceutique Baxter qui détenait alors déjà 20% du capital des laboratoires Fasonut acquiert auprès des actionnaires historiques les 80% des actions restantes de la société spécialisée dans la fabrication de poches de nutrition parentérale.

Depuis 2012, l'organisation de l'entreprise a été globalement conservée avec les 3 sites de production des mélanges à Lille, Montpellier et Strasbourg. En revanche, depuis l'acquisition, les activités du siège ont été externalisées du site de production de Montpellier vers des bureaux en raison de la croissance de l'entreprise.

1.2 Les clients

Le Laboratoire Baxter Façonnage prend en charge la sous-traitance de la fabrication des poches de nutrition parentérale pour le compte d'établissements des soins tels que :

- Pharmacie à usage intérieur (PUI) d'un établissement de santé public
- Pharmacie d'un établissement de santé public
- Pharmacie d'un établissement de santé privé

1.3 Mise en place d'une sous-traitance avec un établissement de soin

Tout référencement d'un établissement de soins comme client Baxter Façonnage suppose :

- D'établir une proposition de prix et de services, à transmettre à l'établissement hospitalier.
- De renseigner une fiche d'habilitation clients, à compléter par l'établissement de soins. Cette dernière permet de s'assurer que le donneur d'ordre dispose

des autorisations et du personnel dûment habilité à commander et à recevoir des poches de nutrition parentérale, conformément à la réglementation.

- De valider un contrat de sous-traitance conformément aux BPF. Un contrat écrit doit être établi entre le donneur d'ordre et le sous-traitant en vue de fixer clairement les obligations, les modalités d'organisation et responsabilités de chaque partie. Ce contrat atteste ainsi de l'accord entre le donneur d'ordre et le sous-traitant, Baxter Façonnage, concernant la sous-traitance de la fabrication des mélanges pour nutrition parentérale.
- De définir un modèle de prescription et de commande. Pour cela, un modèle de prescription et de planning de commande est transmis à l'hôpital.
- De créer la fiche hôpital dans le logiciel de production.

1.4 Les produits

Baxter Façonnage assure aussi bien une réponse « à la carte » adaptée à chaque patient en fonction de ses besoins nutritionnels et de sa pathologie via la production de préparations magistrales qu'une réponse aux besoins des services hospitaliers avec des préparations hospitalières. Voir annexe 3 : ordonnance d'une préparation magistrale (« à la carte ») et annexe 4 : ordonnance d'une préparation hospitalière.

Préparations	Définition
Hospitalière	Tout médicament, à l'exception des produits de thérapies génique ou cellulaire, préparé selon les indications de la Pharmacopée et en conformité avec les Bonnes Pratiques mentionnées à l'article L. 5121-5 du CSP, en raison de l'absence de spécialité pharmaceutique disponible ou adaptée dans une PUI d'un établissement de santé, ou par l'établissement pharmaceutique de cet établissement de santé autorisé en application de l'article L. 5124-9 du CSP. Les préparations hospitalières sont dispensées sur prescription médicale à un ou plusieurs patients par une PUI dudit établissement. Elles font l'objet d'une déclaration auprès de l'ANSM. Il convient de préciser que la notion de disponibilité concerne les spécialités bénéficiant d'une AMM prévue à l'article L. 5121-8 ou de l'ATU prévue à l'article L. 5121- 12 du CSP.
Magistrale	Tout médicament préparé extemporanément au vu de la prescription destinée à un malade déterminé soit dans la pharmacie dispensatrice, soit, dans des conditions définies par décret, dans une pharmacie à laquelle celle-ci confie l'exécution de la préparation par un contrat écrit et qui est soumise pour l'exercice de cette activité de sous-traitance à une autorisation préalable délivrée par le représentant de l'État dans le département après avis du directeur régional des affaires sanitaires et sociales (1° de l'article L.5121-1 du CSP).

1.5 Les équipements

Chez Baxter Façonnage, la préparation des mélanges de NP est réalisée via l'utilisation d'un « système d'isolateurs de production ».

Un système d'isolateur de production est constitué de :

- **1 isolateur de production, nommé « Bulle de Production » (BP)** constituée d'une enveloppe souple de PVC montée sur un cadre avec un plancher rigide constituant la zone de travail.

L'isolateur est muni de deux postes de travail en héli-scaphandre :

- o Poste gauche, dédié à l'opérateur « principal »
- o Poste droit, dédié à l'opérateur « assistant »

Ces isolateurs sont utilisés pour le remplissage aseptique des poches de NP. Il s'agit d'une unité totalement close permettant le maintien de l'environnement de travail sous pression positive et ainsi d'assurer un environnement stérile de classe A. L'équipement est installé dans un environnement de classe D.

Une BP est équipée de 3 Doubles Portes pour Transfert Étanche (DPTE®) :

- 1 centrale : permet la connexion de CSE (Container Stérile d'Évacuation),
- 2 latérales : permettent la connexion de BT (Bulle de Transfert) et CDU (Container d'Urgence).

Un flux d'air, assuré par un ventilateur centrifuge sur l'alimentation, permet de maintenir une pression positive. L'air en alimentation, provenant du local ainsi que l'air d'évacuation, est filtré par des filtres HEPA. L'air en évacuation, lors des campagnes de production, est ainsi rejeté dans la classe D.

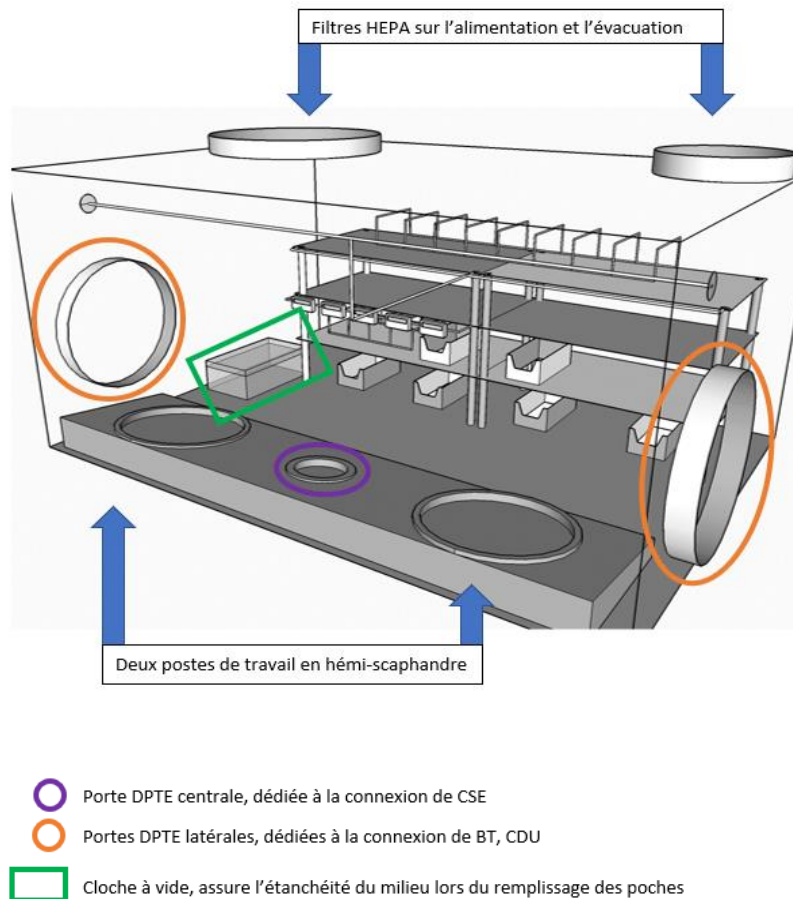


Figure 26: Schéma annoté d'une BP

- **2 « Bulles de Transfert » (BT)** à 4 manchettes, composées d'une enveloppe souple en PVC montée sur un cadre avec un plancher rigide. L'enveloppe est munie d'une cape latérale démontable pour le chargement de l'isolateur et 1 DPTE® permettant la connexion avec l'isolateur de production pour le transfert des produits. Les isolateurs de transfert sont uniquement utilisés pour la décontamination des produits et matériels et ne sont jamais décontaminés à vide. À l'issue du cycle de décontamination, les matières et produits sont transférés vers l'isolateur de production (BP).
- **2 Containers d'Urgence (CDU)** : ce sont des petits containers comportant 2 grilles et permettant de décontaminer des produits pour compléter le stock en BP en cas de besoins non planifiés. Ils peuvent également être décontaminés vides pour sortir des poches de BP. Un CDU dispose de 2 filtres HEPA munis d'embout PVC assurant la connexion de l'entrée et de la sortie de l'agent stérilisant.

- **3 Containers Stériles d'Évacuation (CSE)** : ce sont des fûts qui permettent d'évacuer les déchets de BP après chaque production. Ces fûts sont décontaminés vides exclusivement.
- **2 Stérivaps (SV)** : ils fournissent une méthode de bio-décontamination des enceintes étanches (BP, BT, CDU, CSE).

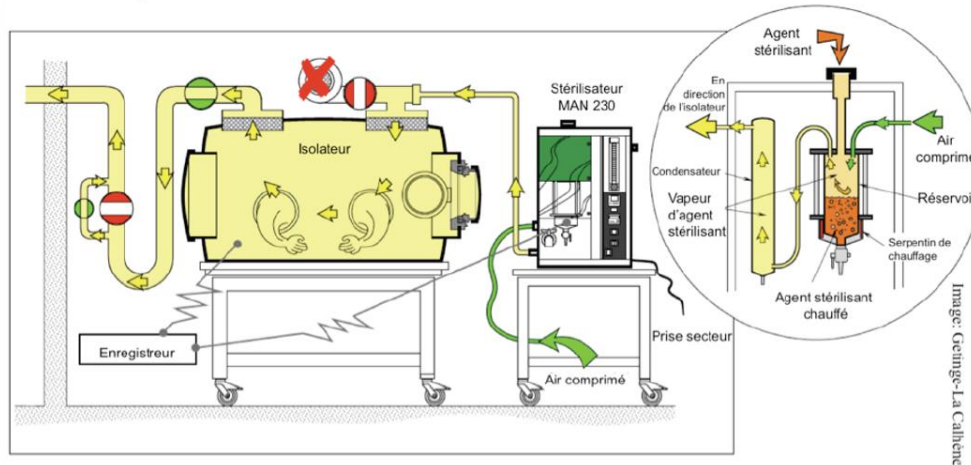


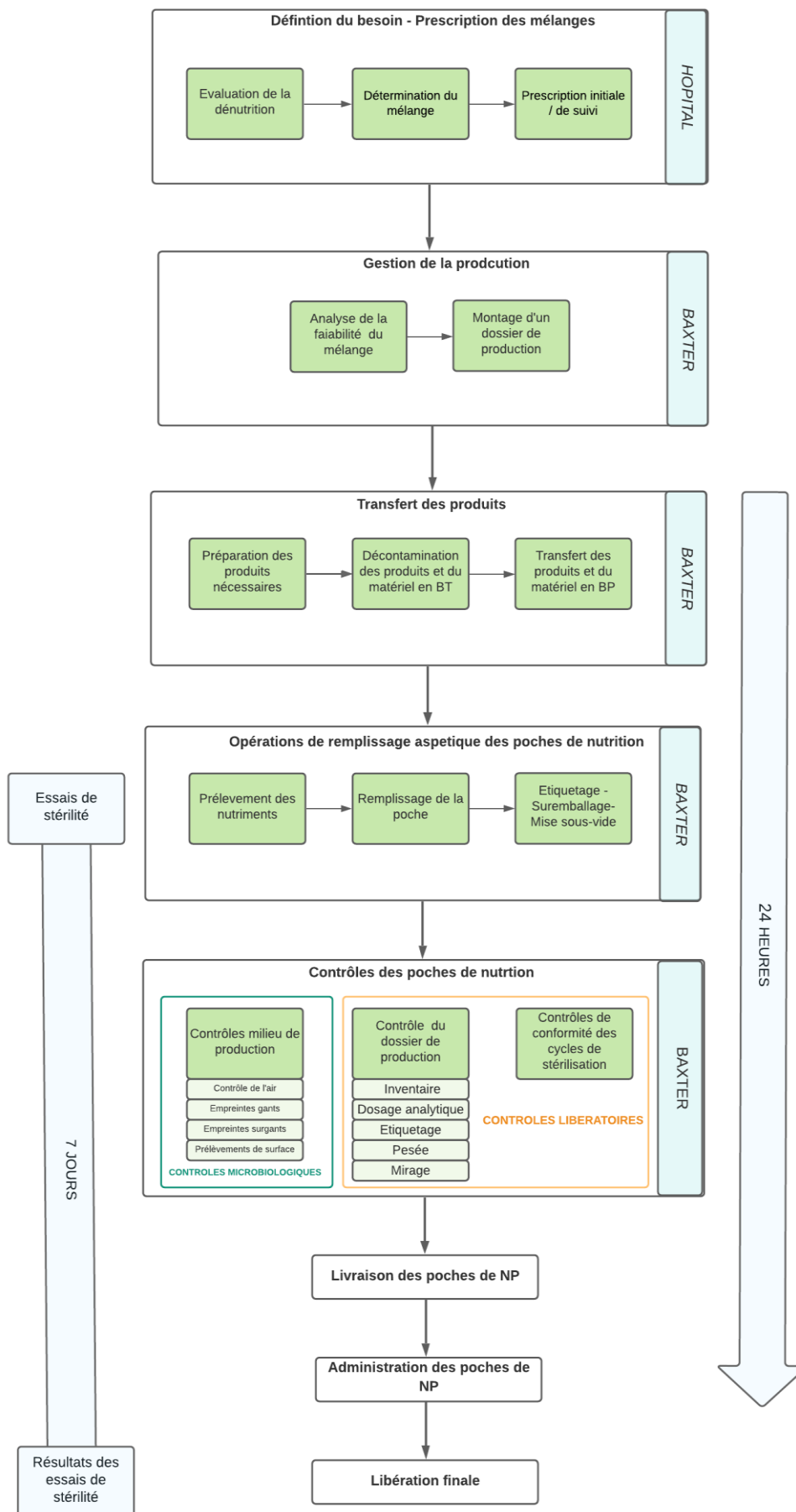
Figure 27: Schéma fonctionnement Stérivap

Le SV utilise le principe d'évaporation d'un agent stérilisant, le Soproper[®] (acide peracétique à 5%). Pour cela, l'acide est chauffé dans une cuve munie d'une enveloppe chauffante. Les vapeurs sont entraînées de la cuve vers un condensateur par une arrivée d'air comprimé, qui partent ensuite directement vers l'isolateur.

L'arrivée et la sortie d'agent stérilisant se font par le haut de l'isolateur. Des filtres HEPA sont positionnés : un en amont de l'arrivée d'air « filtre entrée » et un en aval de la sortie « filtre sortie » de façon à assurer la filtration de l'air optimale.

À la fin du cycle de stérilisation, un cycle de ventilation a lieu afin d'évacuer les vapeurs résiduelles d'acide peracétique.

2. Flux général de fabrication des poches de NP



2.1 Prescription des mélanges

La prescription de la NP est complexe : elle doit considérer l'état du patient, ses besoins nutritionnels et les contraintes liées à la fabrication.

Elle doit également prendre en compte les éventuels apports complémentaires par voie entérale (sonde) et per os.

La prescription doit contenir :

- Les mentions générales sur l'identité du patient : nom, prénom, âge
- Le détail des apports avec la composition de la préparation en qualité et quantité
- Des spécifications telles que le volume final de la préparation, le nombre total de calories, l'ajout ou non de vitamines, oligo-éléments électrolytes et éventuellement de médicaments
- La voie d'administration (voie centrale ou périphérique)
- La durée du traitement

2.2 Traitement des ordonnances

Analyse de la faisabilité du mélange

La faisabilité physico-chimique est attribuée selon les responsabilités déterminées dans le contrat de sous-traitance :

- Par Baxter Façonnage : pour les mélanges entrant dans une matrice de stabilité, déterminée à partir des études de stabilité
- Par le donneur d'ordre : pour tous les mélanges ne rentrant pas dans cette matrice

A réception, toute nouvelle prescription pour une préparation doit faire l'objet d'une analyse de la faisabilité et de la stabilité du mélange par le pharmacien du site destinataire de la demande.

Stabilité

- Minimum d'AA : 11 g AA/L soit 1.75 gN/L quel que soit le type de mélange (binaire/ternaire)
- Phocytan impératif si mmoles de PO₄ > 40 et volume total < 1500 ml
- Pas de mélange Phocytan / Phosphate Monopotassique si Ca²⁺ > 18 mmol/L

Faisabilité technique

- Minimum de lipides : un minimum de 10 ml est requis pour les poches compartimentées
- Volume minimal accepté : 100 ml

Détermination de la péremption des poches

Poches binaires (sans lipide) :

- Avec vitamines : 12 jours
- Sans vitamine : 15 jours

Poches ternaires (avec lipides) : utilisation d'une matrice de stabilité

mmol Dival (Ca ²⁺ + Mg ²⁺)	Quantités de Lipides (en Gr.) : Médialipide, Intralipide, Clinoleic, Lipidem, Smof, Omégaven									
	0 (Mini*)	1	2	5	10	20	35	50	70	90
	Volume < 200 ml			Volume < 1000 ml			Volume > 1000 ml			
0	4 j	4 j	4 j	10 j	12 j	12 j	12 j	15 j	15 j	15 j
7	1 j	2 j	4 j	4 j	10 j	12 j	12 j	12 j	12 j	12 j
14	NON	1 j	1 j	4 j	4 j	10 j	12 j	12 j	12 j	12 j
21	NON	NON	NON	4 j	4 j	10 j	12 j	12 j	12 j	12 j
24	NON	NON	NON	1 j	3 j	4 j	10 j	12 j	12 j	12 j
28	NON	NON	NON	1 j	1 j	3 j	4 j	4 j	10 j	12 j
35	NON	NON	NON	NON	NON	1 j	3 j	4 j	4 j	10 j
42	NON	NON	NON	NON	NON	NON	3 j	3 j	3 j	4 j
50	NON	NON	NON	NON	NON	NON	1 j	1 j	1 j	3 j

Tableau 18: Matrice de stabilité des mélanges ternaires

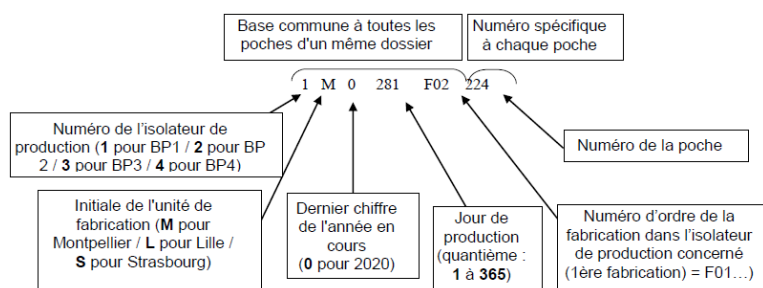
Montage du dossier de production

Un dossier de production, constitué pour un nombre de poches allant de 1 à 20, est créé par les agents de production (AGP). Il est basé sur les éléments correspondants à la formule de fabrication, au conditionnement et aux procédures de travail approuvées. Un dossier de production complet avant début de la fabrication (production et conditionnement) comprend :

- N° d'ordonnancier des poches fabriquées
- Dossier de production incluant une fiche de production et une fiche de libération
- Ordonnances
- Feuilles de production

- Deux feuilles de contrôles analytiques
- Fiche étiquetage, conditionnement – Vide de zone
- Dossier des étapes de contrôle et de conditionnement

Chaque poche est identifiée par un numéro d'ordonnancier unique qui permet d'assurer sa traçabilité .



Exemple : 2 M 0 281 F02 224
 Poche n°224 de la deuxième production de la bulle 2 de Montpellier le 281^{ème} jour de 2020.

Figure 28: Numéro d'ordonnancier

Impression et vérification des étiquettes

Les étiquettes des poches à fabriquer sont ensuite imprimées à partir du logiciel de production et retournées à la PUI pour vérification.

2.3 Transfert des produits et du matériel

Étape du « picking »

Il s'agit de la préparation des chariots avec les matières premières et produits nécessaires aux productions. Les éléments prélevés sont disposés sur un chariot dédié à la classe D préalablement désinfecté à l'aide d'un désinfectant de surface.

Transfert et décontamination des produits et du matériel en BT

Les matières sont ensuite transférées en BT dans laquelle une bio-décontamination de surface à l'acide peracétique est effectuée via l'utilisation d'un SV. La décontamination est ainsi assurée par contact des vapeurs d'acide peracétique pulvérisé sur les matières durant 1H45. À la fin du cycle de stérilisation, un cycle de ventilation a lieu afin d'évacuer les vapeurs résiduelles d'acide peracétique.

Transfert des produits et du matériel décontaminés en BP

À l'issue de la décontamination, les matières et produits sont transférés vers l'isolateur de production dans lequel a lieu la fabrication des poches.

2.4 Opérations de remplissage aseptique des poches de nutrition

Il existe 2 types de poches, remplies selon 2 process distincts :

- **Poches dites « gros volume » (GV)**, volume ≥ 600 ml
- **Poches dites de « petit volume » (PV)**, volume < 600 ml

Le remplissage des poches GV est réalisé à l'aide d'une « système à vide ». Il s'agit d'une petite enceinte dans laquelle est positionnée la poche à remplir. Le remplissage de la poche est ainsi réalisé une fois le « vide » effectué au moyen d'une vanne.

Les poches sont remplies via l'utilisation de sets de remplissage, comme illustré ci-dessous :

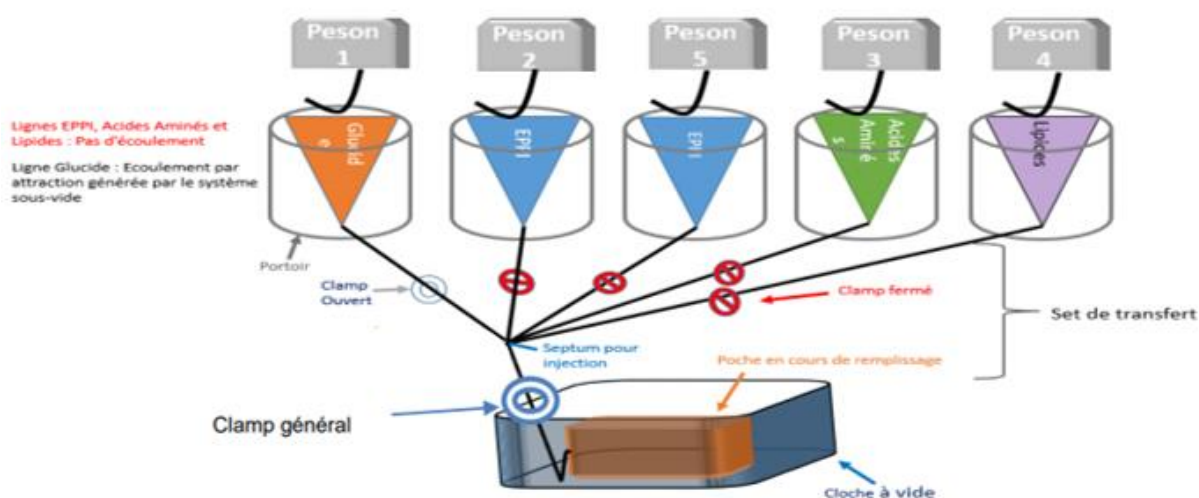


Figure 29: Schéma simplifié d'un set de remplissage 6 voies

Ce type de set assure le remplissage en macronutriments (Glucose, EPPI, AA, lipides) des poches GV distribués par le système peson. (Le peson est un instrument de mesure du poids des bouteilles et poches de macronutriments).

Le remplissage des micronutriments (électrolytes, vitamines, oligoéléments) s'effectue en connectant les seringues au septum dédié aux injections, comme représenté sur le schéma ci-dessus.

Le remplissage des poches est réalisé en binôme :

- Un opérateur principal, au poste de gauche. Ce dernier assure le prélèvement des macronutriments et l'incorporation dans la poche à produire de l'ensemble des nutriments (macro et micronutriments)
- Un opérateur assistant, au poste de droite. Ce dernier réalise le prélèvement des micronutriments qu'il transfère ensuite à l'opérateur principal pour l'incorporation dans la poche.

Préparation des matières premières et des feuilles de production éditées par un AGP

- Les opérateurs en BP préparent le matériel ainsi que les produits nécessaires à la production.

Réalisation de l'inventaire de départ

- L'opérateur principal, au poste de gauche, pèse les produits, incluant tous les macro et micronutriments en poches et flacons, selon les indications du peson.
- L'opérateur assistant, au poste de droite, identifie les produits et annonce à l'AGP (via l'utilisation d'un micro) le nombre d'ampoules ainsi que le volume de départs pour les produits en flacon,
- L'AGP initialise les pesons en cas de production de poches GV (les pesons n'étant pas utilisés dans les productions de poches PV). Il reporte informatiquement les pesées sur la feuille de calcul.

Préparation des nutriments et de la poche

- L'opérateur principal perfore les macronutriments via l'utilisation de perforateurs présents sur chacune des voies du set de remplissage.
- L'opérateur assistant perfore les micronutriments via l'utilisation de perforateur 3 voies, comme illustré ci-après :

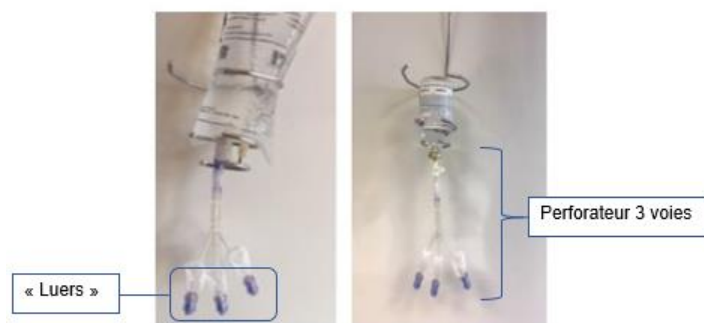


Figure 30: Photos annotées d'un perforateur 3 voies

- Les produits sont ensuite disposés sur les portoirs.
- L'opérateur principal sélectionne et identifie la poche à remplir, la connecte ensuite aux sets de remplissage et la place dans la cloche vide (uniquement dans le cas des GV, les PV n'étant pas disposées dans cloche à vide lors de leur remplissage).

Prélèvement des micronutriments

- L'opérateur prélève les volumes requis en micronutriments en connectant une seringue au luer du set de transfert et transfère ensuite les volumes prélevés à l'opérateur de gauche.
Chaque unité entamée est bipée via un système de radio-identification (RFID) installé en BP.

Remplissage de la poche (= incorporation micro et macronutriments)

- L'opérateur principal contrôle les produits transférés par l'assistant et procède au remplissage selon l'ordre d'introduction via le set approprié.

Ordre d'introduction général

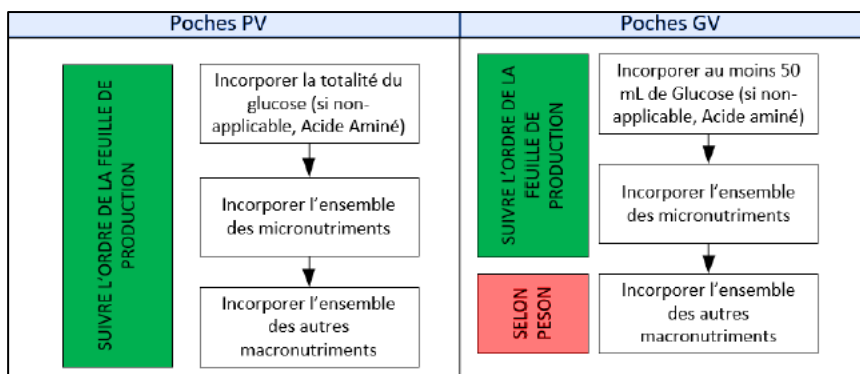


Figure 31: Ordre d'introduction des produits

Ces ordres d'introduction des produits permettent d'éviter tout risque d'incompatibilité entre les produits. Cela limite l'apparition d'un précipité phospho-calcique par l'ajout d'un volume de macronutriment avant les micronutriments, afin de « diluer » les concentrations des différents micronutriments présents dans le mélange.

Dans le cas d'une poche mono-compartmentée ternaire, les lipides et les vitamines liposolubles sont ainsi toujours ajoutés en dernier dans la poche afin de ne pas déstabiliser l'émulsion lipidique.

Remarque :

La précipitation phospho-calcique est l'incompatibilité physico-chimique la plus redoutée lors de la fabrication de mélanges de NP. Il s'agit d'une réaction dépendant de plusieurs facteurs tels que le pH, le type de sels de calcium et de phosphates utilisés, la concentration en glucose (une concentration élevée de glucose acidifie le mélange de NP et augmente la solubilité du phosphate de calcium), la température...

Purge de la poche

- L'opérateur principal déconnecte la poche et l'homogénéise. Il la passe ensuite à l'opérateur de droite,
- L'opérateur assistant homogénéise à nouveau la poche transmise et procède à sa purge afin d'éliminer l'air résiduel présent dans la poche. Pour cela l'opérateur évacue les bulles d'air en faisant remonter le mélange dans la tubulure en ayant préalablement retiré le bouchon. Une fois l'air éliminé, le bouchon est repositionné sur la tubulure.

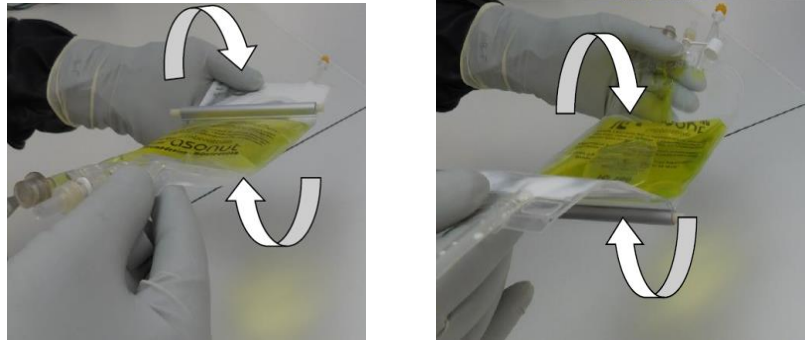


Figure 32: étape d'homogénéisation d'une poche de NP

Prélèvements analytiques

- L'opérateur assistant prélève un échantillon du mélange binaire de la poche produite dans une cupule pour la réalisation des prélèvements analytiques.

Des spectrophotomètres ICP-OES (Inductively Coupled Plasma Optical Emission Spectrometry) sont utilisés afin de réaliser le dosage des ions magnésium, calcium, potassium et sodium dans les échantillons ainsi prélevés.

Inventaire final des produits

- L'opérateur principal pèse les restes de chaque produit.
- L'opérateur assistant annonce le nombre d'ampoules restant ainsi que les volumes restants pour les produits en flacon.
- L'AGP reporte les informations données par les opérateurs. Il réalise ensuite un rapprochement entre les unités bipées et les volumes restants.

2.5 Pesée, mirage, étiquetage, suremballage et mise sous-vide

Une fois fabriquées, les poches sont pesées. Une marge de tolérance acceptée sur le poids des poches de 5% est systématiquement acceptée. En cas de résultat hors spécifications, l'opérateur doit mettre en évidence la valeur non conforme sur le ticket de pesée et le signaler immédiatement au PCQ lors de la transmission de la fiche de contrôle.

Les poches sont ensuite mirées à l'aide d'un dispositif de mirage calibré. Ce contrôle, réglementé par la Pharmacopée Européenne, permet de rechercher la présence éventuelle de particules visibles en suspension.



Figure 33 : Étape de mirage d'une poche de NP

À la suite du mirage, les poches sont placées dans des surpoches opaques et mises sous-vide afin de les protéger de la lumière et de limiter les interactions avec l'oxygène de l'air.



Figure 34 : Étape de suremballage d'une poche de NP

2.6 Stockage et livraison des poches

Les poches sont ensuite conservées en chambre froide entre 4 et 8°C \pm 2°C jusqu'à leur expédition.

La livraison est assurée le soir même pour les hôpitaux à proximité des centres de production ou le lendemain pour les hôpitaux plus éloignés, ou au domicile du patient (s'il dépend d'un centre agréé de NPAD) et ce, partout en France grâce à la maîtrise et à l'expertise de la chaîne du froid. Baxter fournit ainsi tous les centres agréés de nutrition parentérale permettant la gestion et le maintien des patients à domicile sur le long terme.

3. Contrôles et libération d'une production

Tout au long de ce processus, des contrôles microbiologiques sont effectués :

- Contrôle de l'air par géloses de sédimentation (pendant toute la durée des opérations de remplissage),
- Empreintes des gants des scaphandres,
- Empreintes des surgants des opérateurs,
- Prélèvements de surface par géloses de contact et écouvillonnage.

3.1 Libération Par Analyse en Temps Réel

La libération des poches produites est une opération réalisée par un Pharmacien autorisé (délégué ou adjoint avec attestation d'autorisation signée par le Pharmacien Responsable). Cette libération n'est possible que si la conformité aux BPF est certifiée.

Pour cela, une fiche de libération est réalisée pour chaque production.

La libération de la fabrication, le jour même, comprend des étapes de contrôles à effectuer autorisant ainsi la livraison des poches :

- Contrôle du dossier de production,
- Contrôle visuel des poches produites (absence de particules visibles, absence de défauts visibles),
- Contrôles des étiquettes (conformité du numéro de l'étiquette de la poche/ Surpoche et ordonnance),
- Contrôles qualité libératoires (pesées et dosages des électrolytes pour chaque poche produite),
- Contrôles de conformité des cycles de stérilisation.

Il s'agit d'une Libération Par Analyse en Temps Réel (LPATR) basée sur la capacité à évaluer et garantir la qualité du produit en cours de fabrication en fonction des données du procédé, qui incluent généralement une combinaison valide d'attributs matériels mesurés et de contrôles du procédé. (39)

Une fois la ou les productions libérées par le PCQ, celui-ci donne son accord pour l'édition du bon de livraison/expédition. Ce bon doit être contrôlé pour que les poches puissent être disponibles pour la préparation des expéditions (mises en caisse).

Les dossiers de production sont placés en attente des résultats bactériologiques pour libération finale.

3.2 Libération finale (J+7)

La libération finale fait suite aux résultats microbiologiques environnementaux et des essais de stérilité.

La libération finale, obligatoire du point de vue réglementaire (Annexe 16 des BPF), est assurée par un PCQ. L'objectif étant d'assurer que chaque lot correspond aux exigences de sécurité, d'efficacité et de qualité des poches de NP délivrées.

Après libération finale, les dossiers de production complets sont archivés par mois et par jour de production dans des boîtes à archives clairement identifiées.

4. Résultats microbiologiques environnementaux

Tous les prélèvements environnementaux issus de la classe A sont mis à incuber en fin de journée par le personnel CQ (Contrôle Qualité) :

Les géloses doivent être incubées 3 jours au minimum à 20-25°C (3 x 24h) puis 3 jours au minimum à 30-35°C (3 x 24h).

La lecture et l'interprétation des boîtes de géloses sont effectuées de manière quotidienne pour chaque température d'incubation par le personnel habilité.

Chaque jour, la surface de chaque gélose est donc examinée afin de vérifier l'absence ou présence de pousse de microorganisme.

4.1 Essais de stérilité

Selon la Pharmacopée Européenne, les préparations parentérales doivent répondre à l'essai de stérilité. Ce dernier doit être réalisé sur un ensemble homogène ayant le même risque de contamination microbiologique à partir d'un échantillon représentatif des poches fabriquées.

Pour se faire, une poche destinée aux essais de stérilité est remplie par l'opérateur en fin de production (après la dernière poche patient produite et après inventaire des produits).

Afin de déterminer un ensemble homogène, un "cycle de production" est défini comme étant la période maximale de production entre une 1^{ère} poche « patient » et le transfert suivant. (Connexion de BT pour la rentrée des produits d'un chariot et/ou sortie des poches remplies).

Une poche essai ne peut correspondre qu'à 30 poches patients maximum, et plusieurs poches essais peuvent couvrir un même cycle de production (par exemple, 2 poches essais peuvent être réalisées pour un cycle de 32 poches patient). Au cours de chaque cycle, toutes les poches ont le même risque de contamination car sont produites :

- Avec le même matériel,
- Dans le même statut microbiologique de l'environnement (pas de connexion de BT).

Représentativité de la poche essai en termes de volume :

La poche essai est remplie dans une poche de volume représentatif des poches patients produites au cours du cycle.

Le volume de la poche essai dépend donc du volume de remplissage des poches remplies au cours du cycle.

Représentativité de la poche essai en termes de mode de remplissage :

La poche essai doit être remplie à l'aide du (ou des) système(s) de remplissage qui ont été utilisés au cours du cycle de production. Ainsi, si un système de remplissage a été contaminé en cours de cycle, la poche essai permettra de mettre en évidence cette contamination et ainsi d'orienter l'investigation.

Représentativité de la poche essai en termes de composition :

L'objectif est d'avoir un mélange complet représentatif des poches patients quant à la nature des produits mais pas d'assurer une stabilité physicochimique, qui n'est pas liée à la qualité microbiologique du mélange.

La poche essai est ainsi remplie à partir des produits utilisés pour les poches patient du cycle avec au moins un produit par famille de nutriments :

- Glucose
- Acides aminés
- EPPI
- Électrolytes
- Vitamines
- Oligoéléments
- Lipides

Afin de simplifier la technique et pour éviter tout écart non justifiable lors des inventaires, une quantité fixe de chaque nutriment utilisé est intégrée dans la poche essai.

Réalisation des prélèvements sur poche essai

Selon la Pharmacopée, 2 types de milieux doivent être utilisés afin de mettre en évidence la croissance de tout type de germe :

- **Milieu de culture aérobie**, permettant de mettre en évidence la présence de germes aérobies (se développent en présence d'oxygène).
- **Milieu de culture anaérobie**, permettant de mettre en évidence la présence de germes anaérobies (se développent en absence strict d'oxygène).

Les germes aéro-anaérobie facultatifs peuvent se développer dans les 2 types de milieux.

Ces prélèvements sont effectués en fin de cycle de production, après la purge de la poche essai en BP :

- 20 ml sont transférés aseptiquement dans 1 flacon IAST (milieu de culture aérobie),
- 20 ml sont transférés aseptiquement dans 1 second flacon IAST,
- 20 ml sont transférés aseptiquement dans 1 flacon INST (milieu de culture anaérobie).

Gestion et incubation des prélèvements

Pour chaque poche essai, 3 flacons sont mis à incuber :

- 1 Flacon iAST : 7 jours dans le module à 32,5°C
- 1 Flacon iAST : 7 jours dans le module à 22,5°C
- 1 Flacon iNST : 7 jours dans le module à 32,5°C

L'incubateur utilisé à la capacité de détecter une contamination microbienne de manière automatique. Si un « positif » est décelé (caractérisé par le changement de couleur d'une pastille réactive à la croissance de microorganisme, présente dans chaque flacon) l'opérateur CQ doit prévenir immédiatement le PCQ. Tout résultat d'essai de stérilité positif est un risque majeur et doit faire l'objet d'une investigation immédiate et de haute priorité.

Les poches essais sont ensuite conservées en échantillothèque produit fini pendant 2 mois (durée de péremption maximale des poches + prolongation de 1 mois).

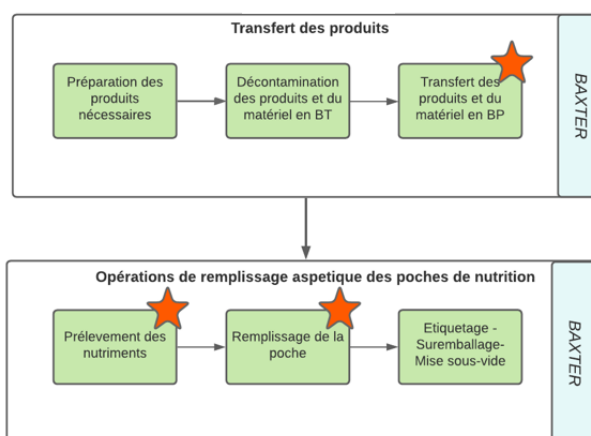
5. Application d'un outil de gestion des risques : « AMDEC changement de gant en condition stérile »

5.1 Préparation de l'analyse

L'objectif de cette analyse a été de définir, à l'aide de critères préalablement définis, le risque associé au changement de gant en condition stérile en Classe A des 3 sites Baxter Façonnage (Lille, Strasbourg et Montpellier).

Le choix de la méthode d'analyse s'est porté sur l'AMDEC, outil de référence pour la gestion des risques dans les industries pharmaceutiques. Les différentes phases de l'AMDEC ont été mises en œuvre comme détaillé dans la partie II (pages 81 à 86).

Le changement de gant en condition stérile représente une étape particulièrement critique du process et peut avoir lieu à différentes étapes, signalées par une étoile sur l'extrait du flux de fabrication ci-dessous :



L'AMDEC a été entreprise à la suite du constat d'une augmentation du nombre de prélèvements positifs sur des empreintes de gants et surgants réalisées sur géloses 90 au cours du process de fabrication.

L'analyse des risques a été effectuée pour identifier les étapes, les caractéristiques connexes associées à des dangers connus ou prévisibles à chaque étape du processus (dans les conditions de routine et lors d'écart). Le but étant d'estimer et d'enregistrer les séquences prévisibles ou combinaisons d'événements qui pourraient entraîner une situation dangereuse.

Constitution du groupe de travail

L'AMDEC a été menée par une équipe constituée de membres disposant de l'expertise et des connaissances nécessaires, on retrouve :

- La superviseur Assurance Stérilité
- Une Pharmacienne Contrôle Qualité
- Un responsable Qualité du site

5.2 Analyse fonctionnelle du système étudié

Avant toute entrée en salle de production, les opérateurs doivent se munir de gants non stériles neufs et les désinfecter.



Lorsque les opérateurs entrent en BP, ils enfilent par-dessus leurs gants non stériles des gants en néoprène rattachés aux scaphandres :

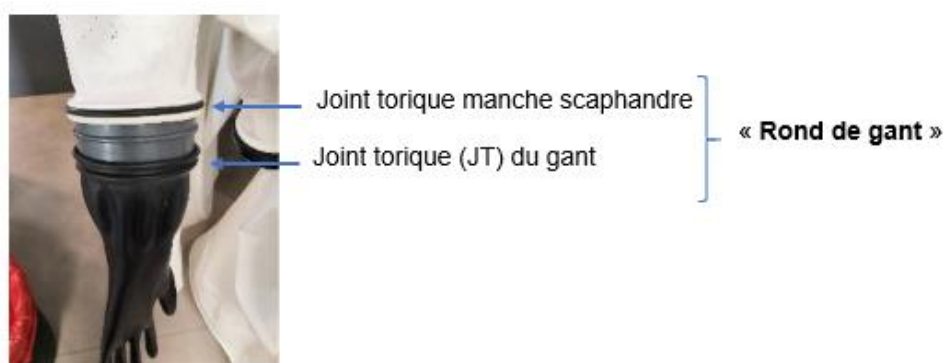
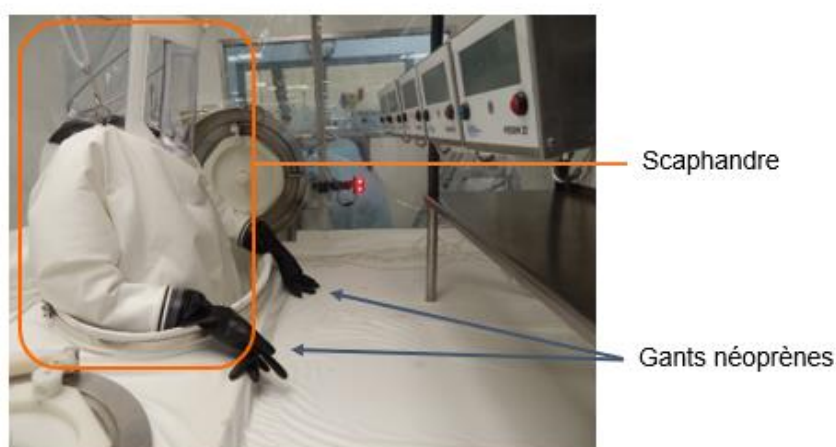


Figure 35: Photos annotées - Scaphandre et rond de gant

Lors de l'entrée en scaphandre, chaque opérateur doit réaliser le contrôle visuel des gants néoprènes et vaporiser de la solution désinfectante en frottant pour répartir la solution sur l'ensemble de la surface du gant.

Une fois les gants néoprènes désinfectés, les opérateurs enfilent par-dessus des surgants stériles.

Ces surgants devront être désinfectés dès que nécessaire (après avoir touché une partie critique de l'isolateur, entre poche fabriquée, avant ouverture de la poche essai...) via l'utilisation d'une lingette IPA, comme illustré ci-dessous :



Figure 36: Étapes de désinfection des surgants

Contrôle visuel des gants en cours de journée

En environnement stérile, tous les gants sont contrôlés visuellement par étirement lors du cycle de production :

- Début cycle
- Avant le transfert
- Après le transfert
- Fin de cycle

Le contrôle des gants en BP doit être effectué de manière visuelle comme illustré ci-dessous :



Figure 37: Photos illustrant le contrôle des doigts

En fin de journée, un double contrôle des gants est réalisé :

- Un premier contrôle est effectué par les opérateurs en place après la dernière production
- Un second contrôle est effectué par un opérateur différent

En cas de risque microbiologique

Lorsqu'un gant est percé en cours de production, l'opérateur (opérateur A) doit prévenir le PCQ et immédiatement « condamner » le gant troué.

Cette manipulation nécessite un support de l'opérateur accompagnant (opérateur B) en BP lors de la désinfection du joint torique (JT).



Figure 38: Photographies de gants percés

Le gant est alors changé stérilement selon le process suivant.

Opérateur A :

- Retourne son gant percé dans le manchon
- Pulvérise du spray désinfectant sur le gant rentré dans le manchon du scaphandre
- Retire le joint torique du gant et le positionne sur une compresse stérile



Opérateur B :

- Désinfecte le joint torique à la lingette désinfectante et le redépose sur la compresse



Opérateur A :

- Vérifie que le gant à changer est correctement positionné au bord du rond de gant
- Met le gant stérile neuf par dessus l'ancien
- Récupère le gant à l'intérieur de la manche pour l'éliminer
- Repositionne le joint torique du gant
- Pulvérise du spray désinfectant sur ses deux gants
- Réalise ses empreintes de gants
- Désinfecte ses gants à la lingette désinfectante

Figure 39: Ancien process - Changement de gant stérile

« Rond de gant »



Manchon du scaphandre

Joint torique manche scaphandre

Joint torique (JT) du gant



Joint torique (JT) posé sur compresse

Les empreintes des deux gants sont réalisées sur des géloses 90 afin de s'assurer de l'absence d'impact du trou et du changement de gant sur les productions suivantes. Le risque étant la perte d'intégrité de la barrière étanche assurée par le gant néoprène lors des opérations de fabrication des poches de NP, avec pénétration potentielle de micro-organismes dans l'isolateur.

Le gant percé, transmis au PCQ, sera ensuite conservé jusqu'à obtention des résultats microbiologiques finaux des productions qui ont été réalisées avec ce gant (à J+7).

Deux situations peuvent être distinguées concernant la découverte du trou :

- Vu à l'occurrence : le trou est détecté immédiatement lors de sa survenue par l'opérateur en cours de production par suite d'un événement en isolateur, par exemple, lors de l'utilisation d'aiguilles
- Vu hors occurrence : le trou est détecté au cours d'un contrôle prévu lors des opérations de remplissage

La sévérité de l'évènement est alors évaluée (niveau 1/ niveau 2). Elle dépendra du moment de détection du trou (à l'occurrence/ hors occurrence), de sa localisation (manchon ou dos de la main/ paume de la main) et de sa taille (micro trou < 5 mm ou entaille sans perte de matière/ macrotrou > 5 mm/ déchirement du gant).

		APPARITION DE L'ÉVÈNEMENT					
		Vu à l'occurrence	Vu hors occurrence			Entre 2 cycles ou veille ou Week end	
			En cours de production	En cours de transfert			
SEVERITE	Micro-trou ou entaille (≤ 5 mm)	Manchon ou dos de la main	1	1		1	
		Paume		2	Surgant C		1
		Doigt			Surgant NC		2
	Entaille entre 5 mm et 3 cm	Manchon ou dos de la main	1	2	2		2
		Paume			Surgant C	1	
		Doigt			Surgant NC	2	
	Macro-trou (≥ 5 mm) ou entaille (≥ 3 cm)	Toutes localisations	1 ou 2	2	2		2

Figure 40: Matrice de décision - Gant percé

Une fois la sévérité déterminée, une matrice de décision définit les actions à mettre en place. Différents cas de figures peuvent avoir lieu :

	Actions immédiates/ endiguement possibles	Prélèvements microbiologiques possibles	Décision isolateur	Décision produits (1 seul choix)
Niveau 1	<input type="checkbox"/> Retournement <input type="checkbox"/> Vaporiser IPA <input type="checkbox"/> Changer les gants (stériles)	<input type="checkbox"/> Empreintes gants <input type="checkbox"/> Ecouvillonnage zone d'accrochage <input type="checkbox"/> Poche essai incident	<input type="checkbox"/> Poursuite du process	<input type="checkbox"/> Conserver les produits <input type="checkbox"/> Pas de produit fabriqué
Niveau 2	<input type="checkbox"/> Revaporiser IPA <input type="checkbox"/> Jeter le matériel	N/A	<input type="checkbox"/> Arrêt du process + Nettoyage fin de journée + Décontamination	<input type="checkbox"/> Rejeter tous les produits en cours <input type="checkbox"/> Rejeter tous les produits depuis le dernier contrôle conforme <input type="checkbox"/> Pas de produits fabriqués

Figure 41: Actions immédiates - Gant percé

5.3 Recherche des défaillances potentielles

L'objectif de cette analyse de risque a été d'évaluer le risque associé au changement de gant en condition stérile en classe A des 3 sites Baxter Façonnage.

Les risques identifiés sont classifiés selon les critères suivants :

- **Voie d'entrée microbienne** : risque de contamination de la classe A par pénétration de microorganismes
- **Prolifération microbienne** : risque de contamination de la classe A par multiplication des microorganismes dans la Classe A
- **Rétention microbienne** : risque de rétention de microorganismes ou pyrogènes dans la classe A.

Le risque a été défini par trois éléments principaux :

- **Gravité (G)**
- **Occurrence (O)**
- **Défectabilité du risque (D)**

5.4 Valorisation des défaillances et étude de leur criticité

Des valeurs numériques ont été attribuées à la gravité, l'occurrence et la détectabilité.

Cotation de la gravité (G) :

Paramètre	Valeur	Critère
Gravité	1	Pas d'impact sur la stérilité
	2	Risque mineur (classe D)
	3	Risque contamination classe A « Loin produit »
	4	Risque contamination classe A « proche produit »
	5	Risque contamination direct poche (stérilité produit)

Cotation de l'occurrence (O) :

Paramètre	Valeur	Critère
Occurrence	1	Très faible (annuelle)
	2	Faible (mensuelle)
	3	Modérée (hebdomadaire)
	4	Forte (quotidienne)
	5	Très forte (à chaque cycle)

Cotation de la détectabilité (D) :

Paramètre	Valeur	Critère
Détection	1	Contrôle à 100 % (automatique)
	2	Contrôle à chaque cycle
	3	Contrôle quotidien
	4	Contrôle hebdomadaire
	5	Aucun contrôle/Aucune détection

5.5 Cotation de la criticité du risque

À partir des « notes » attribuées à chacun des trois paramètres précédents, un score total peut être déterminé, il s'agit du Risk Priority Number (RPN). Ce dernier correspond à la criticité associée à chacune défaillance identifiée.

Ce score étant le facteur de ces trois paramètres ($G \times O \times D$).

En fonction de la valeur de ce RPN, une CAPA sera envisagée ou non, selon trois cas de figure :

- RPN < 15 : Pas de CAPA à mettre en place
- RPN de 15 à 20 : Une CAPA est possible
- RPN > 20 : Une CAPA doit obligatoirement être mise en place

Représentation de l'AMDEC

PROCESS	SOURCE DE CONTAMINATION	MODE DE DÉFAILLANCE	CAUSE	EFFET	REDUCTION DU RISQUE	G	O	D	RPN
Pulvérisation spray IPA du gant rentré	Trous	IPA non pulvérisé sur le trou	Absence d'IPA	Contamination liée au trou	Quantité d'IPA suffisante en BP (turnover), possibilité de transfert d'un IPA d'une autre BP	4	1	1	4
			Mauvaise manipulation		Opérateurs formés à la manipulation et au risque du changement	4	1	3	12
	Flacon IPA	Flacon périmé	Absence de suivi date ouverture	Contamination du gant à changer	Turnover important	4	1	4	16
		Surface du flacon contaminée	Zone de contact régulière avec gant/surgant (fréquemment touché)	Contamination de l'autre gant (non changé)	Surgants désinfectés à la lingette entre chaque poche/ étape critique	4	5	5	100
Retrait du JT et dépôt sur compresse stérile	Découverte d'une surface non stérile	Surface de contact entre le JT et le rond de gant	Mauvaise décontamination de surface à l'acide peracétique d'une zone du rond de gant	Contamination de l'autre gant (non changé)	JT posé sur une compresse stérile	4	5	3	60
				Contamination de la compresse	Désinfection du JT	4	5	5	100
Désinfection du JT à lingette IPA et dépôt sur compresse stérile	Joint torique	Dépôt du JT désinfecté sur la compresse initiale potentiellement souillée	La procédure indique une compresse propre et ne précise pas une compresse différente de la première	Contamination de l'autre gant (non changé)	Désinfection du JT	4	5	5	100
	Lingette IPA	Lingettes périmées	Absence de suivi date d'ouverture	Contamination du gant à changer	Turnover important	4	1	4	16
		Surface externe contaminée	Zone de contact régulière avec gant/surgant	Contamination de l'autre gant (non changé)	Surgants désinfectés à la lingette entre chaque poche/ étape critique	4	5	5	100

PROCESS	SOURCE DE CONTAMINATION	MODE DE DÉFAILLANCE	CAUSE	EFFET	REDUCTION DU RISQUE	G	O	D	RPN
Désinfection des gants ou surgants à lingette IPA	Lingette IPA	Tube lingette périmé	Absence de suivi date ouverture	Contamination du gant à changer	Turnover important (> 1 mois)	4	1	4	16
		Surface externe contaminée	Zone de contact régulière avec gant/surgant	Contamination de l'autre gant (non changé)	Surgants désinfectés à la lingette entre chaque poche/ étape critique	4	5	5	100
		Pas de désinfection du gant non changé de l'opérateur A	Absence de dans la procédure concernant la désinfection du gant non changé de l'opérateur A	Contamination du nouveau gant	Opérateurs formés à la manipulation et au risque du changement	4	5	5	100
Vérification de la bonne position du gant à changer (au bord du rond de gant) et déplacement du gant si mal placé	Découverte d'une surface non stérile lors du repositionnement du gant	Surface de contact entre gant et le rond de gant du scaphandre	Surface cachée du rond de gant lors de la décontamination de surface à l'acide peracétique	Contamination du gant non-changé (opérateur A)	Désinfection à l'IPA du rond de gant lorsque les gants sont replacés sur les scaphandres au moment des nettoyages	4	5	3	60
	Ouverture classe D	Saut du gant à changer	Mauvaise manipulation	Contamination aérienne	Opérateurs formés à la manipulation et aux risques du changement	5	1	1	5
Positionnement du gant neuf par-dessus l'ancien	Sachet du nouveau gant	Absence de désinfection des gants opérateur B : avant de toucher le sachet du nouveau gant	Oubli de désinfection les gants/surgants	Contamination du gant neuf	Opérateurs formés à la manipulation et aux risques du changement	5	1	5	25
	Gant main opposé non troué contaminé par l'opérateur qui change son gant	Absence de désinfection de ce gant de l'opérateur A	Non décrit dans la procédure de désinfection les gants de l'opérateur A		Désinfections finales des gants empreintes de gants après changement de gants finales	5	4	3	60

PROCESS	SOURCE DE CONTAMINATION	MODE DE DÉFAILLANCE	CAUSE	EFFET	REDUCTION DU RISQUE	G	O	D	RPN
	Gant troué	Contact avec trou	Localisation du trou est situé sur la partie non touché lorsque le gant est rentré	Contamination du gant neuf	Opérateurs formés à la manipulation et au risque du changement Double contrôle par un opérateur	5	3	2	3
Récupération du gant à l'intérieur de la manche	Ouverture classe D	Saut du gant nouveau	Mauvaise manipulation	Contamination aérienne	Double contrôle par un opérateur	5	1	1	5
			Gant troué mal positionné		Double contrôle par un opérateur	5	1	1	5
Remise en place de joint torique désinfecté sur le nouveau gant et glisser le gant neuf au bord du rond de gant	Joint torique contaminé	Lingette sur laquelle le joint était posé a été souillée	Pas de changement de lingette, ou lingette souillée par le joint avant désinfection	Contamination du gant à changer	Désinfection du joint torique à l'étape finale Désinfection du gant à l'étape finale Empreintes de gants/surgants	4	5	2	40
Pulvérisation au spray IPA sur le rond de gant, les gants néoprènes et le plan de travail	Flacon IPA	Flacon périmé	Absence de suivi date ouverture	Contamination de la surface	Turnover important (> 1 mois)	4	1	4	16
	Surface du flacon contaminée	Zone de contact régulière avec gant/surgant potentiellement contaminé	Risque de la contamination de l'autre gant (non changé)	Contamination du gant non changé	Surgants désinfectés à la lingette entre chaque poche/ étapes critiques	5	4	5	100

5.6 Résultats

5.6.1 Identification des CAPA

À l'issue de l'analyse, des actions préventives ont été identifiées afin de réduire la criticité des défaillances :

Étape	Cause	Effet	Score	Actions à mettre en place
Pulvérisation spray IPA du gant rentré Désinfecter les gants ou surgants à lingette IPA (opérateur B) Désinfection le JT à lingette IPA et dépôt sur une compresse propre Pulvérisation au spray IPA sur le rond de gant, les gants néoprènes, et le plan de travail	Zone de contact régulière avec gant/surgant (fréquemment touché)	Contamination de l'autre gant (non changé)	100	Désinfection de la gâchette du spray IPA et du tube IPA à la lingette IPA à chaque fin de cycle et après le changement de gant
Désinfection le JT à lingette IPA sur tout la surface et dépôt sur une compresse propre	La procédure indique une compresse propre et ne précise pas une compresse différente de la première	Contamination de l'autre gant de l'opérateur A	100	Utilisation d'une autre compresse pour déposer le joint torique désinfecté
Retrait du JT et dépôt sur compresse neuve propre ou directement passé à l'autre opérateur qui le reçoit avec compresse stérile	Contamination du gant opposé de l'opérateur changeant le gant	Le joint est posé sur une compresse stérile	60	Ajout d'une désinfection du gant opposé de l'opérateur A à cette étape (à réaliser par opérateur B)
	Décontamination de surface à l'acide peracétique	Contamination de la compresse	100	Utilisation d'une autre compresse pour déposer le joint torique désinfecté
Désinfection des gants ou surgants à lingette IPA (opérateur B)	Non décrit dans la procédure concernant la désinfection du gant non changé de l'opérateur A	Contamination du nouveau gant	100	Ajout d'une désinfection du gant opposé de l'opérateur A à cette étape (à réaliser par l'opérateur B)
Vérification de la bonne position du gant à changer (au bord du rond de gant) et déplacement du gant si mal placé	Décontamination de surface à l'acide peracétique	Risque de contamination du gant non-changé (opérateur A)	100	Ajout d'une désinfection du gant opposé de l'opérateur A à cette étape (à réaliser par l'opérateur B) avant que l'opérateur B ne donne le nouveau gant
Positionnement du gant neuf par-dessus l'ancien	Non décrit dans la procédure de désinfection les gants de l'opérateur A	Contamination du gant neuf	100 et 60	Ajout d'une désinfection du gant opposé de l'opérateur A à cette étape (à réaliser par l'opérateur B) après avoir repositionné le gant

5.6.2 Proposition d'un nouveau process de changement de gant stérile

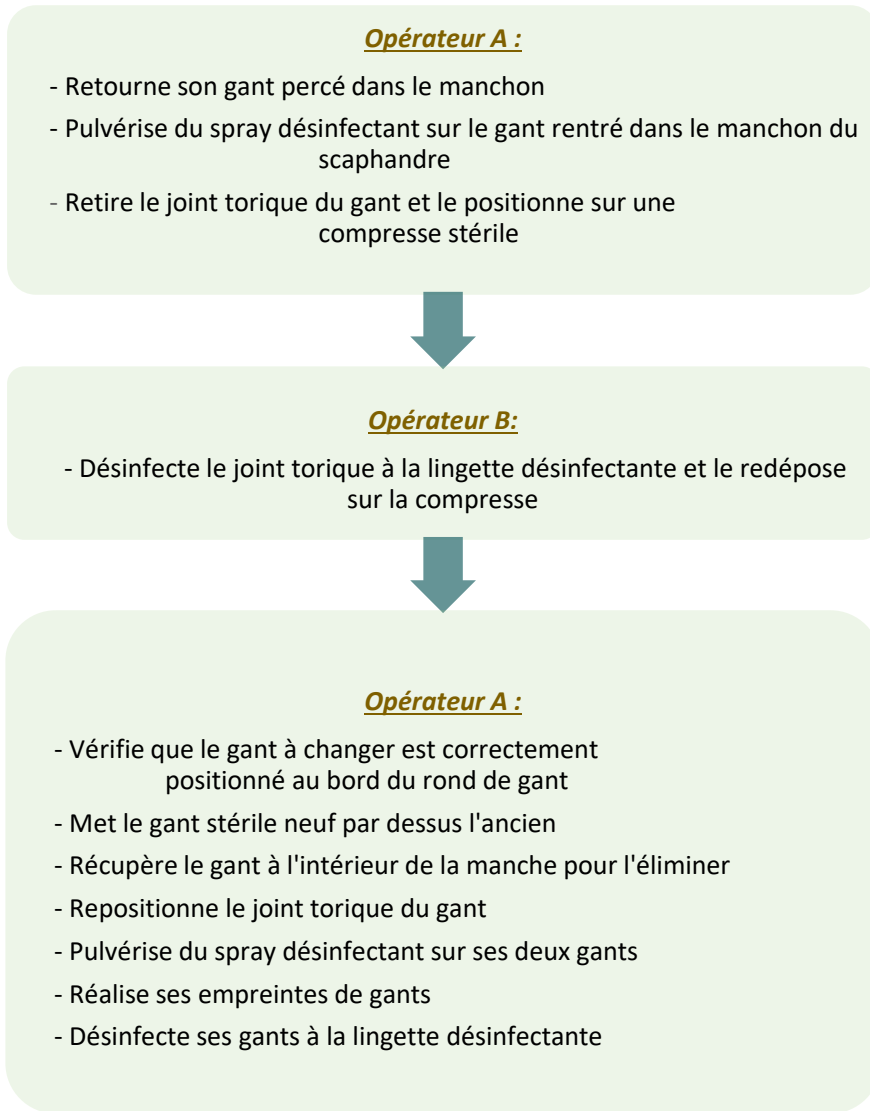


Figure 43: Ancien process - Changement de gant stérile

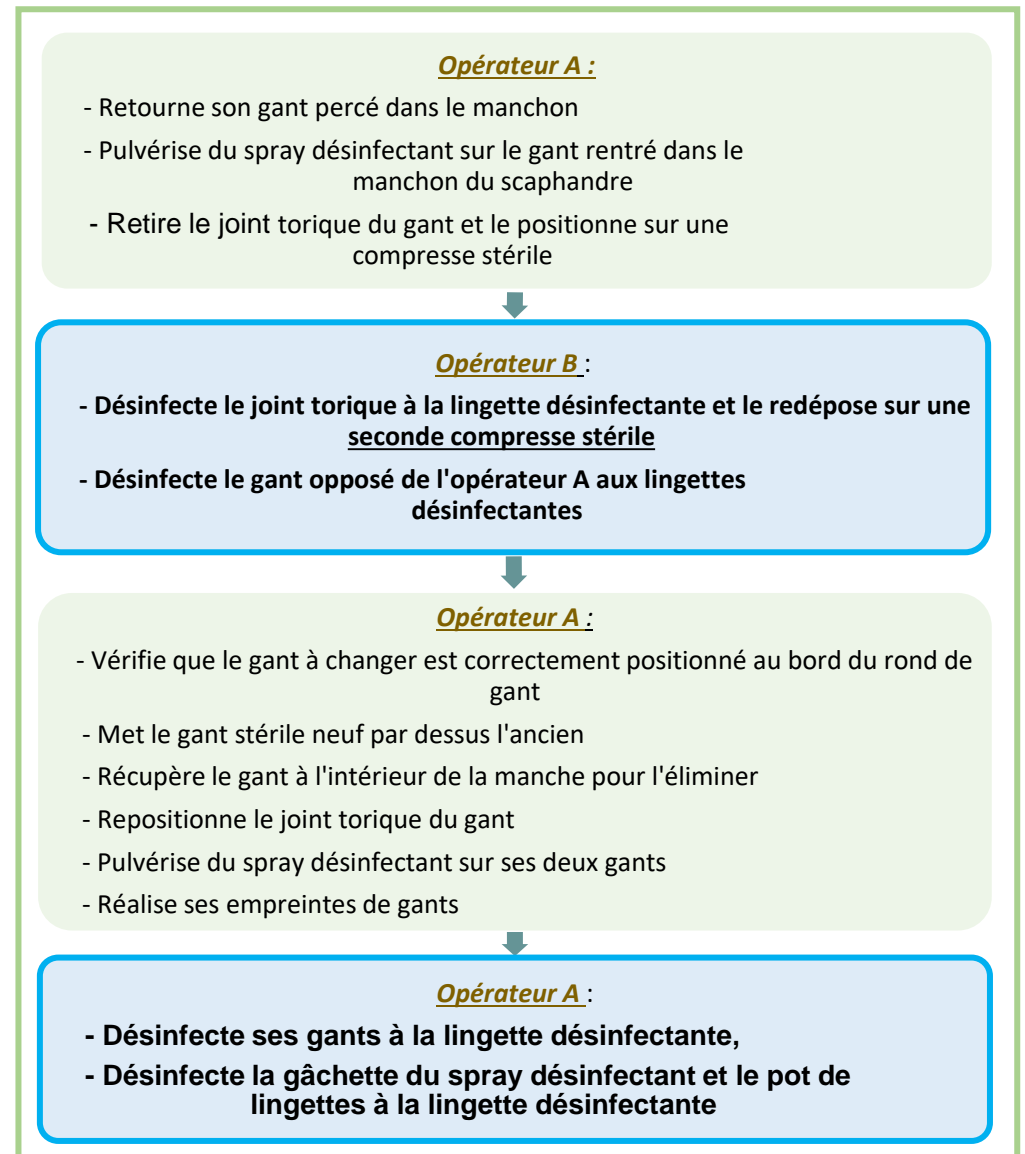


Figure 42: Nouveau process - Changement de gant stérile

5.6.3 Maîtrise des changements (40)

La « Maîtrise des changements » est une organisation formalisée et documentée permettant de gérer les changements effectués et de garantir que tous les produits fabriqués, conditionnés, contrôlés, stockés et distribués, correspondent à ce qui a été préalablement défini.

Toute amélioration implique un changement et tout changement mène à une potentielle variation dans ce qui est attendu. Il convient donc d'évaluer les éventuels impacts des changements sur la conformité et la qualité du produit fini, des changements intervenus en matière de locaux, d'équipement, de matières, de procédé de fabrication ou de transferts de technologie. Il faut également évaluer les éventuelles actions supplémentaires à mettre en place par suite d'un changement, par exemple, des points de contrôles supplémentaires, (re)qualification, (re)validation ou communication avec les autorités compétentes.

Le système de maîtrise des changements permet d'asseoir une amélioration continue, entreprise de manière efficace et opportune, il doit permettre de fournir un haut niveau d'assurance quant à l'absence de conséquences inattendues du fait des changements.

La mise en place d'un nouveau process de changement a été permise via une simple mise à jour documentaire de l'ensemble des documents impactés.

S'en est suivi une étape de formation théorique et pratique des opérateurs de production au nouveau process.

Afin de s'assurer à la bonne compréhension des opérateurs de production, un support d'évaluation a été formalisé. De plus, une évaluation de la réalisation d'un changement de gant stérile est effectuée lors de l'habilitation initiale et annuelle aux MFT ainsi qu'à l'occasion de l'habilitation trimestrielle au changement de gant des opérateurs. Cette évaluation est réalisée sous la supervision d'un pharmacien ou du technicien assurance qualité.

5.6.4 Suivi de l'efficacité et clôture de la CAPA

Une fois les actions correctives et/ou préventives mises en place, il est nécessaire au bout d'une période prédéfinie, de vérifier que ces dernières ont été efficaces.

La phase de suivi de l'efficacité repose donc sur l'analyse minutieuse du processus sur lequel la cause a un impact.

Dans le cadre de cette AMDEC, entreprise par suite de l'observation d'une mauvaise tendance des prélèvements microbiologiques, une période de 3 mois a été définie afin de s'assurer de l'efficacité des actions identifiées.

Deux critères ont été déterminés afin d'évaluer les actions mises en place :

- Absence de poches MFT positives
- Pas de mauvaise tendance en classe A (définie par *3 dépassements de seuil d'action consécutifs du même endroit / point et/ou augmentation de 3 dépassements de seuils d'action et/ ou 3 résultats du nombre UFC croissants consécutifs avec dépassement du seuil d'action pour la même localisation et/ ou seuil positifs microbiologiques > 0.1% en BP*).

Ces deux critères ayant été satisfaits, la CAPA a ainsi pu être clôturée après le succès de son suivi d'efficacité.

CONCLUSION

Auparavant peu utilisée, la notion de gestion ou management des risques est aujourd'hui obligatoire et au cœur des activités de toute entreprise pharmaceutique. Elle apparaît ainsi pour les professionnels et pour les patients comme un gage de confiance et d'amélioration continue.

La gestion des risques, aussi bien proactive que réactive, doit être réévaluée et optimisée au quotidien afin que les patients puissent utiliser leurs médicaments en toute sécurité, notamment dans le cas de médicaments stériles tels que les mélanges de NP.

Les référentiels tels que l'ICH Q9 facilitent grandement la démarche en proposant divers outils. Nous avons pu montrer, grâce à un outil simple à mettre en application, l'AMDEC, qu'il est possible d'anticiper des risques qualité éventuels au sein d'un site de sous-traitance de production de NP et ainsi mettre en place différentes actions permettant d'éviter leur apparition. Pour que le processus se déroule dans les meilleures conditions possibles, il appartient au pharmacien de veiller à l'implication et au maintien des compétences du personnel, de rédiger et tenir à jour une documentation qualité pertinente, de mettre en œuvre les indicateurs et les critères d'évaluation pertinents et surtout d'assurer une bonne communication sur la gestion des risques au sein des équipes de travail.

ANNEXES

Annexe 1 : Table d'Indice de Masse Corporelle- HAS



Table d'indice de masse corporelle (IMC)

L'indice de masse corporelle (IMC) permet d'estimer l'excès de masse grasse dans le corps et de définir la corpulence. Plus l'IMC augmente et plus les risques liés à l'obésité sont importants. Pour le calculer, il suffit de diviser le poids (en kg) par la taille (en mètres) au carré. $IMC (kg/m^2) = poids (kg) / taille (m) \times taille (m)$

Taille (en mètres)	60	62	64	66	68	70	72	74	76	78	80	82	84	86	88	90	92	94	96	98	100	102	104	106	108	110	112	114	116	118	120	122	124	126	128	130	132	134	136	138	140	142	144	146	148	150	152	154	156	158	160	162								
2.10	14	14	15	15	16	16	17	17	18	18	19	19	20	20	21	21	22	22	23	23	24	24	25	25	26	26	27	27	28	28	29	29	30	30	31	31	32	32	33	33	34	34	35	35	36	36	37	37	38	38	39	39	40	40	41	41				
2.08	14	14	15	15	16	16	17	17	18	18	19	19	20	20	21	21	22	22	23	23	24	24	25	25	26	26	27	27	28	28	29	29	30	30	31	31	32	32	33	33	34	34	35	35	36	36	37	37	38	38	39	39	40	40	41	41	42	42	43	43
2.06	14	14	15	15	16	16	17	17	18	18	19	19	20	20	21	21	22	22	23	23	24	24	25	25	26	26	27	27	28	28	29	29	30	30	31	31	32	32	33	33	34	34	35	35	36	36	37	37	38	38	39	39	40	40	41	41	42	42	43	43
2.04	14	14	15	15	16	16	17	17	18	18	19	19	20	20	21	21	22	22	23	23	24	24	25	25	26	26	27	27	28	28	29	29	30	30	31	31	32	32	33	33	34	34	35	35	36	36	37	37	38	38	39	39	40	40	41	41	42	42	43	43
2.02	15	15	16	16	17	17	18	18	19	19	20	20	21	21	22	22	23	23	24	24	25	25	26	26	27	27	28	28	29	29	30	30	31	31	32	32	33	33	34	34	35	35	36	36	37	37	38	38	39	39	40	40	41	41	42	42	43	43		
2.00	15	16	16	17	17	18	18	19	19	20	20	21	21	22	22	23	23	24	24	25	25	26	26	27	27	28	28	29	29	30	30	31	31	32	32	33	33	34	34	35	35	36	36	37	37	38	38	39	39	40	40	41	41	42	42	43	43			
1.98	15	16	16	17	17	18	18	19	19	20	20	21	21	22	22	23	23	24	24	25	25	26	26	27	27	28	28	29	29	30	30	31	31	32	32	33	33	34	34	35	35	36	36	37	37	38	38	39	39	40	40	41	41	42	42	43	43			
1.96	16	16	17	17	18	18	19	19	20	20	21	21	22	22	23	23	24	24	25	25	26	26	27	27	28	28	29	29	30	30	31	31	32	32	33	33	34	34	35	35	36	36	37	37	38	38	39	39	40	40	41	41	42	42	43	43				
1.94	16	16	17	17	18	18	19	19	20	20	21	21	22	22	23	23	24	24	25	25	26	26	27	27	28	28	29	29	30	30	31	31	32	32	33	33	34	34	35	35	36	36	37	37	38	38	39	39	40	40	41	41	42	42	43	43				
1.92	16	17	17	18	18	19	19	20	20	21	21	22	22	23	23	24	24	25	25	26	26	27	27	28	28	29	29	30	30	31	31	32	32	33	33	34	34	35	35	36	36	37	37	38	38	39	39	40	40	41	41	42	42	43	43	44	44	45	45	
1.90	17	17	18	18	19	19	20	20	21	21	22	22	23	23	24	24	25	25	26	26	27	27	28	28	29	29	30	30	31	31	32	32	33	33	34	34	35	35	36	36	37	37	38	38	39	39	40	40	41	41	42	42	43	43	44	44	45	45		
1.88	17	18	18	19	19	20	20	21	21	22	22	23	23	24	24	25	25	26	26	27	27	28	28	29	29	30	30	31	31	32	32	33	33	34	34	35	35	36	36	37	37	38	38	39	39	40	40	41	41	42	42	43	43	44	44	45	45			
1.86	17	18	18	19	19	20	20	21	21	22	22	23	23	24	24	25	25	26	26	27	27	28	28	29	29	30	30	31	31	32	32	33	33	34	34	35	35	36	36	37	37	38	38	39	39	40	40	41	41	42	42	43	43	44	44	45	45			
1.84	18	18	19	19	20	20	21	21	22	22	23	23	24	24	25	25	26	26	27	27	28	28	29	29	30	30	31	31	32	32	33	33	34	34	35	35	36	36	37	37	38	38	39	39	40	40	41	41	42	42	43	43	44	44	45	45				
1.82	18	19	19	20	20	21	21	22	22	23	23	24	24	25	25	26	26	27	27	28	28	29	29	30	30	31	31	32	32	33	33	34	34	35	35	36	36	37	37	38	38	39	39	40	40	41	41	42	42	43	43	44	44	45	45					
1.80	19	19	20	20	21	21	22	22	23	23	24	24	25	25	26	26	27	27	28	28	29	29	30	30	31	31	32	32	33	33	34	34	35	35	36	36	37	37	38	38	39	39	40	40	41	41	42	42	43	43	44	44	45	45						
1.78	19	20	20	21	21	22	22	23	23	24	24	25	25	26	26	27	27	28	28	29	29	30	30	31	31	32	32	33	33	34	34	35	35	36	36	37	37	38	38	39	39	40	40	41	41	42	42	43	43	44	44	45	45							
1.76	19	20	21	21	22	22	23	23	24	24	25	25	26	26	27	27	28	28	29	29	30	30	31	31	32	32	33	33	34	34	35	35	36	36	37	37	38	38	39	39	40	40	41	41	42	42	43	43	44	44	45	45								
1.74	20	20	21	21	22	22	23	23	24	24	25	25	26	26	27	27	28	28	29	29	30	30	31	31	32	32	33	33	34	34	35	35	36	36	37	37	38	38	39	39	40	40	41	41	42	42	43	43	44	44	45	45								
1.72	20	21	21	22	22	23	23	24	24	25	25	26	26	27	27	28	28	29	29	30	30	31	31	32	32	33	33	34	34	35	35	36	36	37	37	38	38	39	39	40	40	41	41	42	42	43	43	44	44	45	45									
1.70	21	21	22	22	23	23	24	24	25	25	26	26	27	27	28	28	29	29	30	30	31	31	32	32	33	33	34	34	35	35	36	36	37	37	38	38	39	39	40	40	41	41	42	42	43	43	44	44	45	45										
1.68	21	22	22	23	23	24	24	25	25	26	26	27	27	28	28	29	29	30	30	31	31	32	32	33	33	34	34	35	35	36	36	37	37	38	38	39	39	40	40	41	41	42	42	43	43	44	44	45	45											
1.66	22	22	23	23	24	24	25	25	26	26	27	27	28	28	29	29	30	30	31	31	32	32	33	33	34	34	35	35	36	36	37	37	38	38	39	39	40	40	41	41	42	42	43	43	44	44	45	45												
1.64	22	23	23	24	24	25	25	26	26	27	27	28	28	29	29	30	30	31	31	32	32	33	33	34	34	35	35	36	36	37	37	38	38	39	39	40	40	41	41	42	42	43	43	44	44	45	45													
1.62	23	23	24	24	25	25	26	26	27	27	28	28	29	29	30	30	31	31	32	32	33	33	34	34	35	35	36	36	37	37	38	38	39	39	40	40	41	41	42	42	43	43	44	44	45	45														
1.60	23	24	24	25	25	26	26	27	27	28	28	29	29	30	30	31	31	32	32	33	33	34	34	35	35	36	36	37	37	38	38	39	39	40	40	41	41	42	42	43	43	44	44	45	45															
1.58	24	24	25	25	26	26	27	27	28	28	29	29	30	30	31	31	32	32	33	33	34	34	35	35	36	36	37	37	38	38	39	39	40	40	41	41	42	42	43	43	44	44	45	45																
1.56	25	25	26	26	27	27	28	28	29	29	30	30	31	31	32	32	33	33	34	34	35	35	36	36	37	37	38	38	39	39	40	40	41	41	42	42	43	43	44	44	45	45																		
1.54	25	26	27	27	28	28	29	29	30	30	31	31	32	32	33	33	34	34	35	35	36	36	37	37	38	38	39	39	40	40	41	41	42	42	43	43	44	44	45	45																				
1.52	26	26	27	27	28	28	29	29	30	30	31	31	32	32	33	33	34	34	35	35	36	36	37	37	38	38	39	39	40	40	41	41	42	42	43	43	44	44	45	45																				
1.50	27	27	28	28	2																																																							

Annexe 2 : Notice de conservation et d'utilisation des poches de nutrition parentérale

- Baxter Façonnage



Issued Date: 02-Nov-2020 Effective Date: 02-Nov-2020
NOTICE DE CONSERVATION ET D'UTILISATION
A DOMICILE DES POCHE DE NUTRITION PARENTERALE
Baxter Façonnage

Cette notice décrit les conditions de conservation et les modalités d'utilisation des poches de nutrition parentérale mono-compartimentées et bi-compartimentées de la réception à la perfusion.

I - Conservation des poches à réception

Les poches de nutrition parentérale doivent être conservées entre +2°C et +8°C dès leur prise en charge à réception et pendant toute leur durée de stockage, afin de ralentir la réaction de Maillard (Dégradation des acides aminés, se traduisant par une coloration brun orangé) et d'assurer la stabilité du mélange.

La date de péremption indiquée sur l'étiquette représente la date limite de branchement, un délai de 24h est pris en compte pour la durée de la perfusion du patient (information mentionnée sur l'étiquette de chaque poche).

Il est impératif d'effectuer l'administration de la poche dans les 24H qui suivent.

II – Utilisation :

II.1. Contrôles préliminaires

1. La poche doit être sortie du réfrigérateur pour mise à température ambiante avant l'administration.

2. Vérifier l'intégrité du sur-emballage de la poche.

Votre poche de nutrition parentérale est enveloppée et mise sous vide dans une surpoche bordeaux qui a des fonctions bien définies :

- Détection d'éventuelles micro-fuites (par la mise sous vide),
- Protection de certains composants de la poche à l'oxydation et aux rayonnements solaires,
- Protection de l'extérieur de la poche aux pollutions extérieures.

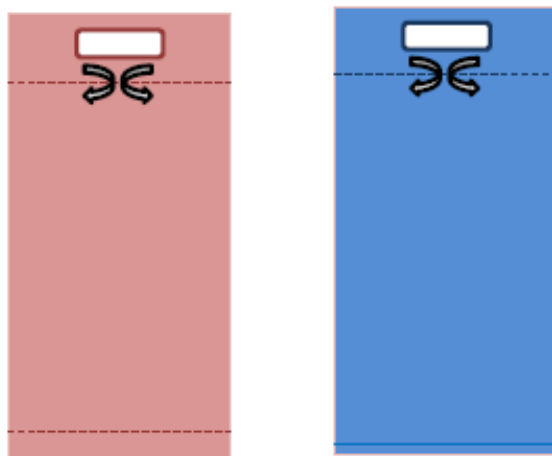
L'emballage de la poche dans sa surpoche est effectué dans un environnement maîtrisé mais non stérile. L'intérieur de la surpoche est donc non stérile.

Cette surpoche doit être maintenue pendant toute la durée de stockage de la poche.

II.2. Ouverture de la surpoche

Afin de faciliter l'ouverture de la surpoche, une soudure pelable en haut permet son ouverture sans utilisation de ciseaux (voir schéma ci-dessous).

Schéma 1 : Surpoche pelable (surpoche bordeaux ou bleue)



1. Prendre dans chaque main chacune des deux feuillets de la surpoche au niveau de la poignée.
2. Tirer doucement en écartant afin de libérer la soudure et ainsi ouvrir la surpoche
3. **Sortir la poche** de l'emballage afin d'effectuer les contrôles avant administration

Toute manipulation de la poche lors du branchement de la ligne d'administration doit se faire dans des conditions aseptiques.

Release Status: Issued and Effective



Issued Date: 02-Nov-2020 Effective Date: 02-Nov-2020
NOTICE DE CONSERVATION ET D'UTILISATION
A DOMICILE DES POCHE DE NUTRITION PARENTERALE
Baxter Façonnage

4. Procéder aux contrôles visuels :

- a. Contrôle du nom du patient et du type de solution (formulation si nécessaire)
- b. Contrôle de la date de péremption
- c. Contrôle de limpidité de la solution : vérifier l'absence de particules visibles ou de coloration anormale.
- d. Contrôle d'intégrité de la poche : si du liquide est découvert à l'ouverture de la surpoche ou si l'étiquette de la poche est mouillée, ceci est représentatif d'une microfuite révélée par la mise sous vide et donc d'une perte d'intégrité de la poche.

Dans ce cas : **ne pas utiliser la poche**. Isoler la poche défectueuse avec sa surpoche et contacter la pharmacie de l'hôpital (Voir paragraphe III).

Un site d'injection est présent sur les poches. Néanmoins, conformément aux instructions et recommandations en vigueur *, aucune supplémentation dans un mélange de nutrition parentérale standardisé ou individualisé ne peut être réalisée dans les services de soins ou en dehors de la PUI les ayant produits.

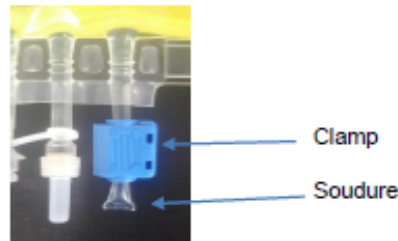
En cas de nécessité, il est recommandé de pratiquer une supplémentation en dérivation (en Y), et non en direct dans la poche. En cas de rajout direct dans la poche, Baxter Façonnage n'est plus responsable de sa stabilité galénique, ni de l'assurance de sa stérilité.

* Instruction N° DGOS/PF2/DGS/PP2/2015/85 du 20 mars 2015 relative à la gestion des risques liée à l'activité de nutrition parentérale en réanimation néonatale, en néonatalogie et en pédiatrie par la mise en place de bonnes pratiques organisationnelles ; Haute Autorité de Santé. Nutrition parentérale en néonatalogie - Recommandation de bonne pratique, juillet 2018 ; Société Française d'Hygiène Hospitalière. Recommandations pour la prévention des infections liées aux cathéters veineux centraux utilisés pour la nutrition parentérale en néonatalogie, mai 2020

Site de remplissage (utilisé uniquement pour la fabrication des poches par Baxter Façonnage)

2 cas se présentent :

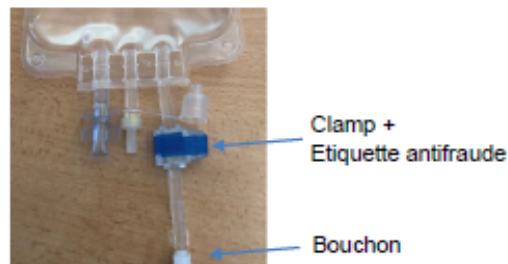
1)- **CAS A : Clamp et soudure** (poches bi-compartmentées)



2)- **CAS B : Clamp et étiquette anti-fraude, bouchon** (poches mono compartimentées et progressivement poches compartimentées)

La tubulure de remplissage est scellée par un bouchon et un clamp, le clamp assure l'intégrité physique de la poche. Une étiquette anti-fraude est positionnée sur ce clamp de manière à assurer que cette tubulure n'a pas été utilisée après la fabrication de la poche.

La poche de nutrition peut être utilisée si l'étiquette est bien présente sans signe d'ouverture : étiquette bleue







Issued Date: 02-Nov-2020 Effective Date: 02-Nov-2020
NOTICE DE CONSERVATION ET D'UTILISATION
A DOMICILE DES POCHE DE NUTRITION PARENTERALE
Baxter Façonnage



Si l'étiquette présente la mention **SECURITY**, cela indique qu'elle a été retirée et le site de remplissage potentiellement utilisé. Dans ce cas, **la poche ne doit pas être utilisée.**

Si une fuite au niveau du bouchon est observée, malgré la présence du clamp qui assure également l'intégrité de la poche (et si l'étiquette antifraude est bien intacte), par précaution, la poche ne doit pas être utilisée.

Etiquette antifraude « Conforme »	Etiquette antifraude « Non conforme »
	 <p style="text-align: center;">Mention SECURITY visible Ne pas utiliser</p>

Release Status: Issued and Effective

II.3. Reconstitution d'une poche bi-compartmentée

Le concept de la poche à compartiments a pour but de séparer certains nutriments qui peuvent avoir un impact sur la stabilité des mélanges et obtenir ainsi une péremption plus longue.

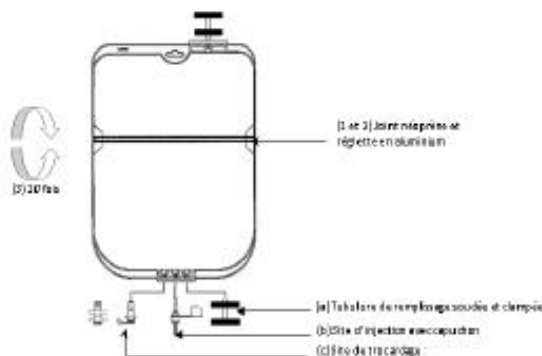
La reconstitution des 2 compartiments doit être réalisée seulement au moment de l'administration.

L'utilisation de la poche bi-compartiments est simple :

1. Retirer le joint souple en Néoprène en le tirant par le côté le plus long.
2. Enlever la réglette en aluminium afin de libérer la séparation des deux compartiments, pour qu'ils ne fassent plus qu'un. Ainsi la phase lipidique peut être incorporée à la phase aqueuse de la poche.
3. Afin d'obtenir une bonne homogénéisation du mélange, il est indispensable d'agiter la poche un minimum de dix fois par retournement.

Après reconstitution et homogénéisation du mélange, il est impératif d'effectuer l'administration de la poche dans les 24H qui suivent.

Schéma 2 : Poche bi-compartment





Issued Date: 02-Nov-2020 Effective Date: 02-Nov-2020
NOTICE DE CONSERVATION ET D'UTILISATION
A DOMICILE DES POUCHES DE NUTRITION PARENTERALE
Baxter Façonnage

II.4. Administration de la poche

1. **Mise en place de la ligne de perfusion** : percuter la ligne au niveau du site de trocardage comme indiqué ci-dessous :

Il existe deux types d'embout de trocardage sur les poches : « Spike port » et « Twist-off »

Spike port



- 1) Maintenir l'embout supérieur du « spike-port » et tirer sur la languette en effectuant un mouvement du haut vers le bas.



- 2) Percuter la ligne : Le mouvement de trocardage de la ligne doit être réalisé dans l'alignement de la poche, en effectuant un mouvement ferme de rotation afin d'enfoncer le trocart jusqu'au bout.



Twist-off



- 1) Casser l'embout « twist-off » en effectuant un mouvement de rotation de la partie inférieure de l'embout



- 2) Percuter la ligne : Le mouvement de trocardage de la ligne doit être réalisé dans l'alignement de la poche, en effectuant un mouvement ferme de rotation afin d'enfoncer le trocart jusqu'au bout.



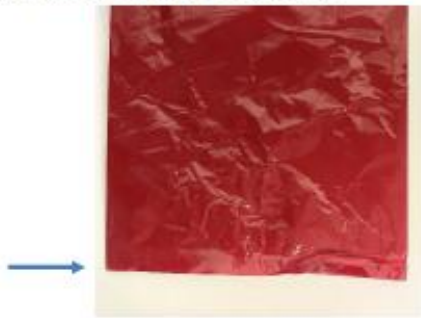
Release Status: Issued and Effective



Issued Date:02-Nov-2020 Effective Date:02-Nov-2020
NOTICE DE CONSERVATION ET D'UTILISATION
A DOMICILE DES PochES DE NUTRITION PARENTERALE
Baxter Façonnage

2. Ouvrir la soudure du bas de la surpoche.

Surpoche bordeaux : ouvrir la soudure du bas de la surpoche en écartant les deux feuillets



Surpoche bleue : découper le bas de la surpoche au niveau d'une encoche latérale à l'aide de ciseaux



3. Recouvrir la poche avec la surpoche et l'accrocher au pied à perfusion.

Maintenir la poche dans sa surpoche pendant toute la durée d'administration afin de protéger la poche de la lumière directe.

Il est recommandé de pratiquer la perfusion à une température « ambiante » inférieure à 30°C

4. La ligne de perfusion est alors accessible en partie basse de la surpoche

3. Procéder à l'administration de la poche au patient.

4. Vérifier, en fin d'administration, l'absence de défaut visuel sur la poche.

Tout déchet ou reste de médicament est à rapporter en pharmacie

III – Retour de poche défectueuse/déclaration d'incident

1. Toute poche défectueuse doit être conservée **avec sa surpoche** pour retour à l'unité du laboratoire Baxter Façonnage ayant fabriqué la poche.

2. **Ne pas couper les tubulures ou découper la poche**, cela pourrait gêner l'investigation et empêcher la détermination de l'origine de l'anomalie.

3. Contacter la **Pharmacie de l'hôpital** dont le patient dépend, en indiquant :

- le moment de détection de l'anomalie
- le problème constaté (en donnant le maximum de précisions)
- le numéro d'ordonnancier de la poche (par exemple : 01 M 8 160 F03 128)
- si la poche a été administrée ou non

4. La pharmacie contactera directement le site Baxter Façonnage ayant fabriqué la poche afin de prendre connaissance des modalités de retour de la poche.

Release Status: Issued and Effective

Annexe 3 : Ordonnance d'une préparation magistrale (« à la carte »)

CHRU DE LILLE
ORDONNANCE DE NUTRITION PARENTERALE A FACON
 Pharmacie Centrale - Secteur Nutrition Parentérale
 Fax : 03.20.44.59.80 - Tél : 03.20.44.55.08

19/01/2022 09:29

Attestation médicale : Je soussigné(e) [REDACTED] Docteur en médecine au CHRU de Lille, déclare vouloir utiliser le mélange complexe ci-dessous dans mon service hospitalier et prendre en conséquence la responsabilité de cette prescription ainsi que son administration

Identification patient [REDACTED] Né(e) le [REDACTED]

Sexe (M-F-2) M F 2 Taille (cm) [REDACTED]

	Lundi	Mardi	Mercredi	Judi	Vendredi	Samedi	Dimanche
Dates d'administration	17/01/22	18/01/22	19/01/22	20/01/22	21/01/22	22/01/22	23/01/22
Age (aa Year mm Month)	00 Y 07	00 Y 07	00 Y 07	00 Y 07	00 Y 07	00 Y 07	00 Y 07
Date de Prescription	17/01/2022	18/01/2022	19/01/2022				
Codé UF facturation	4246	4246	4246				
Nombre de poches (0, 1, 2)	1	1	1				
Poids (Kg)	5,00	5,00	5,00				

Glucose (g)	Glucose 50%	70	70	70					Glucose 50%	Glucose 70%
Acides aminés (g)	Vinitène								Vinitène	Primène 10%
Lipides (g)	Emulsion soja 20%								Emulsion soja 20%	Médialipide 20%
Oligoéléments	OEP (ml)	5,0	5,0	5,0					OEP (mL)	Nutryel (ml)
Vitamines	Carnevit (ml)								Carnevit (ml)	Solvit (ml)
Electrolytes	Na + (mmole)	17	20	20					Na + (mmole)	
	K + (mmole)	10	15	15					K + (mmole)	
	Ca ++ (mg)	200	200	200					Ca ++ (mg)	
	Mg ++ (mg)	20	20	20	0,00	0,00	0,00	0,00	Mg ++ (mg)	
	PO4 --- (mg)	190	190	190					PO4 --- (mg)	

Médicaments (mg)	Levocarnil								Levocarnil
	Famotidine								Famotidine

Compartiment (B/I)	I	I	I						Compartiment
Volume administré (ml)	700	800	400						Vol. administré
Volume total (ml)	800	900	500						Vol. total
Volume minimum (ml)	333,00	337,61	337,61	0,00	0,00	0,00	0,00		

Durée de stabilité physico-chimique selon le M.A.R.S. du 9/12/2016							
DER (kcal/j) Sebofield	-617	-617	-617	-618	-618	-618	-618
BMI (kg/m ²)	#DIV/0!	#DIV/0!	#DIV/0!	#DIV/0!	#DIV/0!	#DIV/0!	#DIV/0!
Volume perfusé/kg (ml/kg)	140	160	80	#DIV/0!	#DIV/0!	#DIV/0!	#DIV/0!
Calories totales poche (kcal)	280	280	280	0	0	0	0
Kcal/ml de préparation	0,35	0,31	0,56	#DIV/0!	#DIV/0!	#DIV/0!	#DIV/0!
Kcal perfusées /kg (kcal/kg)	49	50	45	#DIV/0!	#DIV/0!	#DIV/0!	#DIV/0!
Q glucide perfusée (g/kg)	12,3	12,4	11,2	#DIV/0!	#DIV/0!	#DIV/0!	#DIV/0!
Q protéide perfusée (g/kg)	2,5	2,5	2,2	#DIV/0!	#DIV/0!	#DIV/0!	#DIV/0!
Q lipide perfusée (g/kg)	0,0	0,0	0,0	#DIV/0!	#DIV/0!	#DIV/0!	#DIV/0!
Ratio calorico azoté (kcal/g)	125	125	125	#DIV/0!	#DIV/0!	#DIV/0!	#DIV/0!
Coût (Euros)	#REF!	#REF!	#REF!	#REF!	#REF!	#REF!	#REF!

Cadre réservé à la pharmacie : Je soussigné(e) [REDACTED] Pharmacieur au CHRU de Lille, n° [REDACTED] d'ordre, demande au laboratoire FASONUT la sous-traitance pour le compte de la Pharmacie Hospitalière des mélanges de nutrition parentérale sus-mentionnés

Date : [REDACTED]

19 JAN. 2022

Annexe 4 : Ordonnance d'une préparation hospitalière

**BON DE SOUS TRAITANCE
DE MELANGE POUR NUTRITION PARENTERALE
POUR LE COMPTE D'UNE PHARMACIE A USAGE INTERIEUR**

Centre Hospitalier : AP-HM – Hôpital La Conception - Marseille

Code Hôpital
087

Dénomination du mélange : NP

Formule de 404 mL à 253 Calories
Osmolarité : 960 mOsm/L

Glucides : 43,00 g G50%

Acides aminés : 11,00 g Priméne

Lipides : 9,00 g Smof

Oligo-Éléments :

OE Ped : 4,00 mL

Zinc : 1,10 mg

Vitamines :

Solvit : 3,00 mL

VitLE : 6,00 mL

Electrolytes :

Na⁺ : 10,00 mmol

PO₄ : 0,47 g

K⁺ : 7,00 mmol

Ca⁺⁺ : 0,20 g

Mg⁺⁺ : 20,01 mg

Cl⁻ : 8,71 mmol

Médicaments :

L-Car : 23,00 mg

Remarques :

Poche Bi-Compartiments

A : MARSEILLE

Date : 24 juillet 2015

Je soussignée, Mme [REDACTED] Pharmacien Chef de Service de l'Hôpital La Conception-Marseille, [REDACTED] demande au Laboratoire FASONUT la sous traitance pour le compte de la Pharmacie Hospitalière, des mélanges pour nutrition Parentérale ci-dessus mentionnés.

Je m'engage à suivre les dispositions décrites dans l'article R 5121-175 et 176 du CSP et notamment à déclarer au centre de pharmacovigilance tout effet indésirable suspecté d'être dû au mélange des spécialités pharmaceutiques concernées.

[REDACTED]
Le Pharmacien
Tampon + Visa

ACCORD LABORATOIRE FASONUT

Dénomination du mélange : NP

Péremption du mélange : 12 JOURS

Couleur Etiquette : NOIRE

Le Pharmacien Responsable (ou délégué)

BIBLIOGRAPHIE

1. Rapport_nutrition_parenterale_a_domicile_2008-07-31_14-29-41_874.pdf [Internet]. [cité 22 janv 2022]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2008-07/rapport_nutrition_parenterale_a_domicile_2008-07-31_14-29-41_874.pdf
2. Joyeux H. Nutrition parentérale : évolution historique. *Nutrition Clinique et Métabolisme*. 1 janv 1994;8(4):219-21.
3. Dauphin A, Cazalaa J-B, Pradeau D, Chaouky H, Saince-Viard D. Les solutés de perfusion : histoire d'une forme pharmaceutique majeure née à l'hôpital. *Revue d'Histoire de la Pharmacie*. 2003;91(338):219-38.
4. Raman M, Almutairdi A, Mulesa L, Alberda C, Beattie C, Gramlich L. Parenteral Nutrition and Lipids. *Nutrients*. 14 avr 2017;9(4):E388.
5. MacGillivray N. Dr Latta of Leith: pioneer in the treatment of cholera by intravenous saline infusion. *J R Coll Physicians Edinb*. mars 2006;36(1):80-5.
6. Jeppesen PB, Høy CE, Mortensen PB. Essential fatty acid deficiency in patients receiving home parenteral nutrition. *Am J Clin Nutr*. juill 1998;68(1):126-33.
7. Dufay B. LE CONTRÔLE SANITAIRE DES ALIMENTS DIÉTÉTIQUES DESTINÉS À DES FINS MÉDICALES SPÉCIALES (ADDFMS). 2003;47.
8. Article L5111-1 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. [cité 22 janv 2022]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000006689867/
9. Recommandations de bonnes pratiques cliniques sur la nutrition périopératoire. Actualisation 2010 de la conférence de consensus de 1994 sur la « Nutrition artificielle périopératoire en chirurgie programmée de l'adulte » - La SFAR [Internet]. Société Française d'Anesthésie et de Réanimation. 2015 [cité 22 janv 2022]. Disponible sur: <https://sfar.org/recommandations-de-bonnes-pratiques-cliniques-sur-la-nutrition-perioperatoire-actualisation-2010-de-la-conference-de-consensus-de-1994-sur-la-nutrition-artificielle-perioperatoire-en-chirurgie/>
10. Stratégie de prise en charge en cas de dénutrition protéino-énergétique chez la personne âgée [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 22 janv 2022]. Disponible

sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_546549/fr/strategie-de-prise-en-charge-en-cas-de-denutrition-proteino-energetique-chez-la-personne-agee

11. Dall'Osto H, Simard M, Delmont N, Mann G, Hermitte M, Cabrit R, et al. Nutrition parentérale : indications, modalités et complications. EMC - Hépatogastroentérologie. 1 juill 2005;2(3):223-48.
12. Nutrition parentérale - Fresenius Kabi France [Internet]. [cité 22 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.fresenius-kabi.com/fr/nos-domaines-d-expertise/nutrition-parenterale>
13. Préparations parentérales - European Pharmacopoeia 10.5 [Internet]. [cité 22 janv 2022]. Disponible sur: <https://pheur-edqm-eu.ressources-electroniques.univ-lille.fr/app/10-5/content/10-5/0520F.htm?highlight=on&terms=pr%C3%A9parations%20parent%C3%A9rales&terms=aux&terms=les%20r%C3%A9cipients%20destin%C3%A9s%20aux%20pr%C3%A9parations%20parent%C3%A9rales&terms=les&terms=aux%20pr%C3%A9parations&terms=les%20pr%C3%A9parations&terms=les%20pr%C3%A9parations%20parent%C3%A9rales&terms=pr%C3%A9parations&terms=r%C3%A9cipients&terms=destin%C3%A9s&terms=aux%20r%C3%A9cipients>
14. Rasouli M. Basic concepts and practical equations on osmolality: Biochemical approach. Clinical Biochemistry. 1 août 2016;49(12):936-41.
15. Pittiruti M, Hamilton H, Biffi R, MacFie J, Pertkiewicz M. ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: Central Venous Catheters (access, care, diagnosis and therapy of complications). Clinical Nutrition. 1 août 2009;28(4):365-77.
16. La vie par un fil - La nutrition parentérale [Internet]. [cité 22 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.lavieparunfil.com/la-nutrition-parenterale>
17. Documents-nutrition-parenterale.pdf [Internet]. [cité 22 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.cregg.org/wordpress/wp-content/uploads/2020/07/documents-nutrition-parenterale.pdf>
18. Filtres_medicaments.pdf [Internet]. [cité 22 janv 2022]. Disponible sur: https://pharmacie.hug.ch/infomedic/utilismedic/filtres_medicaments.pdf
19. Cynober L. Acides aminés (structure, essentialité, transport, métabolisme). In: Cano N, Barnoud D, Schneider SM, Vasson M-P, Hasselmann M, Lerverve X,

- éditeurs. Traité de nutrition artificielle de l'adulte [Internet]. Paris: Springer; 2007 [cité 22 janv 2022]. p. 57-73. Disponible sur: https://doi.org/10.1007/978-2-287-33475-7_5
20. | [Internet]. [cité 22 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/content/les-lipides>
21. Bertholet LB. Standardisation et stabilité des nutriments parentéraux pour la néonatalogie. :167.
22. L'importance de l'hydratation | Nutrition Clinique [Internet]. [cité 22 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.nutritionclinique.fr/lhydratation/>
23. Fonzo-Christe C, Bouchoud L, Pfister R. Incompatibilités médicamenteuses et nutrition parentérale en néonatalogie. Nutrition Clinique et Métabolisme. févr 2017;31(1):24-7.
24. Famotidine : substance active à effet thérapeutique [Internet]. VIDAL. [cité 22 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/famotidine-4066.html>
25. LEVOCARNIL 1 g/5 ml sol inj en ampoule [Internet]. VIDAL. [cité 22 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/levocarnil-1-g-5-ml-sol-inj-en-ampoule-10074.html>
26. Bonnes pratiques de fabrication de médicaments à usage humain - ANSM [Internet]. [cité 22 janv 2022]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/documents/referance/bonnes-pratiques-de-fabrication-de-medicaments-a-usage-humain>
27. Annexe_1_fr_def.pdf [Internet]. [cité 22 janv 2022]. Disponible sur: https://www.afmps.be/sites/default/files/content/INSP/annexe_1_fr_def.pdf
28. 5.1.1. Méthodes de préparation... - European Pharmacopoeia 10.5 [Internet]. [cité 22 janv 2022]. Disponible sur: <https://pheur-edqm-eu.ressources-electroniques.univ-lille.fr/app/10-5/content/10-5/50101F.htm>
29. 1983-100-mars-p7-vernin.pdf [Internet]. [cité 22 janv 2022]. Disponible sur: <https://new.societechimiquedefrance.fr/wp-content/uploads/2019/12/1983-100-mars-p7-vernin.pdf>

30. Bonnabry P, Cingria L, Sadeghipour F, Ing H, Fonzo-Christe C, Pfister RE. Use of a systematic risk analysis method to improve safety in the production of paediatric parenteral nutrition solutions. Qual Saf Health Care. avr 2005;14(2):93-8.
31. Lugan F, « Gestion des risques » [notes fournies Master 2 Management de la qualité], Université Paris - Saclay, 2021.
32. Larousse É. Définitions : risque - Dictionnaire de français Larousse [Internet]. [cité 22 janv 2022]. Disponible sur:
<https://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/risque/69557>
33. ICH guideline Q9 on quality risk management.pdf [Internet]. [cité 22 janv 2022]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/international-conference-harmonisation-technical-requirements-registration-pharmaceuticals-human-use_en-3.pdf
34. ICH Official web site : ICH [Internet]. [cité 22 janv 2022]. Disponible sur:
<https://www.ich.org/>
35. Roché - 2011 - Les nouveaux concepts de gestion de la qualité pha.pdf [Internet]. [cité 22 janv 2022]. Disponible sur:
https://www.acadpharm.org/dos_public/ROCHE_Yves_2011.03.02.pdf
36. Hygiène alimentaire - Le plan de maitrise sanitaire : les prérequis et l'HACCP [Internet]. [cité 22 janv 2022]. Disponible sur:
<https://www.economie.gouv.fr/dgccrf/hygiene-alimentaire-plan-maitrise-sanitaire-prerequis-et-lhaccp>
37. Laboratoire FASONUT - la garantie pharmaceutique d'une préparation magistrale [Internet]. [cité 22 janv 2022]. Disponible sur:
<https://www.gazettelabo.fr/archives/prives/1996/12fasonut.htm>
38. Notre histoire [Internet]. Baxter. [cité 22 janv 2022]. Disponible sur:
<https://www.baxter.fr/fr/our-story>
39. Annex_17_-_fr.pdf [Internet]. [cité 22 janv 2022]. Disponible sur:
https://www.afmps.be/sites/default/files/content/annex_17_-_fr.pdf
40. Partie_iii-ich_q10_fr_def.pdf [Internet]. [cité 22 janv 2022]. Disponible sur:
https://www.afmps.be/sites/default/files/content/partie_iii-ich_q10_fr_def.pdf

Nom : DEFASQUE

Prénom : FANNY

Titre de la thèse : LES OUTILS DE GESTION DES RISQUES APPLIQUÉS À UNE ENTREPRISE DE PRODUCTION DE NUTRITION PARENTÉRALE

Mots-clés : Nutrition parentérale – Stérile – ICHQ9 – Gestion – Risque – Qualité – AMDEC

Résumé : La nutrition parentérale est une méthode de nutrition artificielle visant à prévenir et/ou corriger la dénutrition de malades ne pouvant s'alimenter de manière conventionnelle. Son circuit est complexe et comporte de nombreux risques allant de la prescription du mélange jusqu'à son administration au patient. L'utilisation d'outils structurés tels que ceux présentés dans l'ICH Q9 permet de faciliter le processus de gestion des risques et ainsi de s'inscrire dans une démarche d'amélioration continue. Ce travail présente un exemple concret d'analyse des risques via la réalisation d'une AMDEC appliquée à une étape particulièrement critique du processus de fabrication de poches de nutrition parentérale. Cette méthode d'analyse permet d'évaluer les risques liés aux défaillances identifiées et ainsi la mise en place d'actions correctives et/ ou préventives. Un système de management des risques rigoureux est indispensable à toute industrie pharmaceutique afin d'assurer la qualité, la sécurité et l'efficacité du médicament tout au long de son cycle vie.

Membres du jury :

Président : Madame le Professeur Florence SIEPMANN, Faculté des Sciences Pharmaceutiques de Lille

Directeur, conseiller de thèse : Monsieur GHALI Hédi, Pharmacien Qualité Site/ Pharmacien Délégué, Baxter Façonnage - Lille

Membre extérieur : Monsieur SPORRER Benjamin, Pharmacien Contrôle Qualité, Baxter Façonnage - Lille