

**THESE  
POUR LE DIPLOME D'ETAT  
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**Soutenue publiquement le 15 octobre 2024  
Par M. Tristan TERNEL**

---

**« Mise à disposition des mélanges de nutrition parentérale individualisés réalisés à la pharmacie à usage intérieur du Centre Hospitalier Universitaire de Lille à destination des nouveau-nés : quelle organisation ? De la prescription à la dispensation. »**

---

**Membres du jury :**

**Président :** Monsieur le Professeur Pascal Odou, Pharmacien Professeur des Universités - Praticien Hospitalier, Pharmacie à Usage Intérieur du Centre Hospitalier Universitaire de Lille, Laboratoire de Biopharmacie, Pharmacie galénique et Hospitalière, Faculté de Pharmacie de Lille.

**Assesseur :** Monsieur le Docteur Damien Lannoy, Pharmacien Maître de Conférence Universitaire - Praticien Hospitalier, Pharmacie à Usage Intérieur du Centre Hospitalier Universitaire de Lille, Laboratoire de Biopharmacie, Pharmacie galénique et Hospitalière, Faculté de Pharmacie de Lille.

**Membres extérieurs :**

Madame le Docteur Frédérique Danicourt, Pharmacien Praticien Hospitalier, Pharmacie à Usage Intérieur du Centre Hospitalier de Dunkerque.

Monsieur le Professeur Laurent Storme, Médecin Professeur des Universités – Praticien Hospitalier, Service Réanimation néonatale du Centre Hospitalier Universitaire de Lille, Faculté de Médecine de Lille.



**THESE  
POUR LE DIPLOME D'ETAT  
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**Soutenue publiquement le 15 octobre 2024  
Par M. Tristan TERNEL**

---

**« Mise à disposition des mélanges de nutrition parentérale individualisés réalisés à la pharmacie à usage intérieur du Centre Hospitalier Universitaire de Lille à destination des nouveau-nés : quelle organisation ? De la prescription à la dispensation. »**

---

**Membres du jury :**

**Président :** Monsieur le Professeur Pascal Odou, Pharmacien Professeur des Universités - Praticien Hospitalier, Pharmacie à Usage Intérieur du Centre Hospitalier Universitaire de Lille, Laboratoire de Biopharmacie, Pharmacie galénique et Hospitalière, Faculté de Pharmacie de Lille.

**Assesseur :** Monsieur le Docteur Damien Lannoy, Pharmacien Maître de Conférence Universitaire - Praticien Hospitalier, Pharmacie à Usage Intérieur du Centre Hospitalier Universitaire de Lille, Laboratoire de Biopharmacie, Pharmacie galénique et Hospitalière, Faculté de Pharmacie de Lille.

**Membres extérieurs :**

Madame le Docteur Frédérique Danicourt, Pharmacien Praticien Hospitalier, Pharmacie à Usage Intérieur du Centre Hospitalier de Dunkerque.

Monsieur le Professeur Laurent Storme, Médecin Professeur des Universités – Praticien Hospitalier, Service Réanimation néonatale du Centre Hospitalier Universitaire de Lille, Faculté de Médecine de Lille.



  Université de Lille	LISTE GEREE	LG/FAC/001
FACULTE DE PHARMACIE	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2023-2024	Version 2.2 Applicable au 02/01/2022
Document transversal		Page 3/107

REDACTION	VERIFICATION	APPROBATION
<b>Audrey Hennebelle</b> Assistante de direction	<b>Cyrille Porta</b> Responsable des Services	<b>Delphine Allorge</b> Doyen

#### Université de Lille

Président  
Premier Vice-président  
Vice-présidente Formation  
Vice-président Recherche  
Vice-président Ressources humaines  
Directrice Générale des Services

Régis BORDET  
Etienne PEYRAT  
Corinne ROBACZEWSKI  
Olivier COLOT  
Bertrand DÉCAUDIN  
Anne-Valérie CHIRIS-FABRE

#### UFR3S

Doyen  
Premier Vice-Doyen, Vice-Doyen RH, SI et Qualité  
Vice-Doyenne Recherche  
Vice-Doyen Finances et Patrimoine  
Vice-Doyen International  
Vice-Doyen Coordination pluriprofessionnelle et Formations sanitaires  
Vice-Doyenne Formation tout au long de la vie  
Vice-Doyen Territoire-Partenariats  
Vice-Doyen Santé numérique et Communication  
Vice-Doyenne Vie de Campus  
Vice-Doyen étudiant

Dominique LACROIX  
Hervé HUBERT  
Karine FAURE  
Damien CUNY  
Vincent DERAMECOURT  
Sébastien D'HARANCY  
Caroline LANIER  
Thomas MORGENROTH  
Vincent SOBANSKI  
Anne-Laure BARBOTIN  
Valentin ROUSSEL

#### Faculté de Pharmacie

Doyen  
Premier Assesseur et  
Assesseur à la Santé et à l'Accompagnement  
Assesseur à la Vie de la Faculté et  
Assesseur aux Ressources et Personnels  
Responsable des Services  
Représentant étudiant  
Chargé de mission 1er cycle  
Chargée de mission 2eme cycle  
Chargé de mission Accompagnement et Formation à la Recherche  
Chargé de mission Relations Internationales  
Chargée de Mission Qualité  
Chargé de mission dossier HCERES

Delphine ALLORGE  
  
Anne GARAT  
  
Emmanuelle LIPKA  
Cyrille PORTA  
Honoré GUISE  
Philippe GERVOIS  
Héloïse HENRY  
Nicolas WILLAND  
Christophe FURMAN  
Marie-Françoise ODOU  
Réjane LESTRELIN

 	LISTE GEREE	LG/FAC/001
FACULTE DE PHARMACIE	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2023-2024	Version 2.2 Applicable au 02/01/2022
Document transversal		Page 4/107

#### Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers (PU-PH)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie et Santé publique	81
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie	82
M.	DÉCAUDIN	Bertrand	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
M.	DINE	Thierry	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie	82
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie - Virologie	82
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	ODOU	Pascal	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	POULAIN	Stéphanie	Hématologie	82
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	STAELS	Bart	Biologie cellulaire	82

#### Professeurs des Universités (PU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Biophysique - RMN	85
M.	BERLARBI	Karim	Physiologie	86
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie	87
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle	85
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie	87
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques	87
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Biophysique - RMN	85
Mme	DEPREZ	Rebecca	Chimie thérapeutique	86

  Université de Lille	LISTE GEREE	LG/FAC/001
FACULTE DE PHARMACIE	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2023-2024	Version 2.2 Applicable au 02/01/2022
Document transversal		Page 5/107

M.	DEPREZ	Benoît	Chimie bioinorganique	85
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie	86
M.	ELATI	Mohamed	Biomathématiques	27
M.	FOLIGNÉ	Benoît	Bactériologie - Virologie	87
Mme	FOULON	Catherine	Chimie analytique	85
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie et Santé publique	86
M.	GOOSSENS	Jean-François	Chimie analytique	85
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie	86
M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie thérapeutique	86
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques	26
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie cellulaire	87
Mme	LESTRELIN	Réjane	Biologie cellulaire	87
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie analytique	85
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie physique	85
M.	MILLET	Régis	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	MUHR-TAILLEUX	Anne	Biochimie	87
Mme	PERROY	Anne-Catherine	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	RIVIÈRE	Céline	Pharmacognosie	86
Mme	ROMOND	Marie-Bénédicte	Bactériologie - Virologie	87
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie	86
M.	SERGHERAERT	Éric	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie industrielle	85
M.	WILLAND	Nicolas	Chimie organique	86

 	LISTE GEREE	LG/FAC/001
FACULTE DE PHARMACIE	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2023-2024	Version 2.2 Applicable au 02/01/2022
Document transversal		Page 6/107

#### Maitres de Conférences - Praticiens Hospitaliers (MCU-PH)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	CUVELIER	Élodie	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
Mme	DANEL	Cécile	Chimie analytique	85
Mme	DEMARET	Julie	Immunologie	82
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie et Santé publique	81
Mme	GENAY	Stéphanie	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
M.	GRZYCH	Guillaume	Biochimie	82
Mme	HENRY	Héloïse	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
M.	LANNOY	Damien	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	MASSE	Morgane	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
Mme	ODOU	Marie-Françoise	Bactériologie - Virologie	82

#### Maitres de Conférences des Universités (MCU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	ALIOUAT	Cécile-Marie	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	ANTHÉRIEU	Sébastien	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie	87
M.	BANTUBUNGI-BLUM	Kadiombo	Biologie cellulaire	87
M.	BERTHET	Jérôme	Biophysique - RMN	85
M.	BOCHU	Christophe	Biophysique - RMN	85
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie	86
M.	BOSC	Damien	Chimie thérapeutique	86
Mme	BOU KARROUM	Nour	Chimie bioinorganique	
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie	87
Mme	CARON-HOUDE	Sandrine	Biologie cellulaire	87
Mme	CARRIÉ	Hélène	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86

 	LISTE GEREE	LG/FAC/001
FACULTE DE PHARMACIE	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2023-2024	Version 2.2 Applicable au 02/01/2022
Document transversal		Page 7/107

Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	CHARTON	Julie	Chimie organique	86
M.	CHEVALIER	Dany	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques	85
M.	DHIFLI	Wajdi	Biomathématiques	27
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire	87
M.	EL BAKALI	Jamal	Chimie thérapeutique	86
M.	FARCE	Amaury	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	FLIPO	Marion	Chimie organique	86
M.	FRULEUX	Alexandre	Sciences végétales et fongiques	
M.	FURMAN	Christophe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie	87
Mme	GOOSSENS	Laurence	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie et Santé publique	86
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques	26
Mme	HAMOUDI-BEN YELLES	Chérifa-Mounira	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	HANNOThIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie	86
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie	87
M.	KAMBIA KPAKPAGA	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	KARROUT	Younes	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie	87
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie analytique	85
Mme	LEHMANN	Hélène	Droit et Economie pharmaceutique	86

  Université de Lille	LISTE GEREE	LG/FAC/001
FACULTE DE PHARMACIE	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2023-2024	Version 2.2 Applicable au 02/01/2022
Document transversal		Page 8/107

Mme	LELEU	Natascha	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	LIBERELLE	Maxime	Biophysique - RMN	
Mme	LOINGEVILLE	Florence	Biomathématiques	26
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie	86
M.	MENETREY	Quentin	Bactériologie - Virologie	
M.	MOREAU	Pierre-Arthur	Sciences végétales et fongiques	87
M.	MORGENROTH	Thomas	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques	85
M.	PIVA	Frank	Biochimie	85
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie et Santé publique	86
M.	POURCET	Benoît	Biochimie	87
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques / Innovations pédagogiques	85
Mme	RAVEZ	Séverine	Chimie thérapeutique	86
Mme	ROGEL	Anne	Immunologie	
M.	ROSA	Mickaël	Hématologie	
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie	86
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie	87
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie - Virologie	87
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie	87
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Chimie organique	86
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques	87
M.	YOUS	Saïd	Chimie thérapeutique	86

  Université de Lille	LISTE GEREE	LG/FAC/001
FACULTE DE PHARMACIE	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2023-2024	Version 2.2 Applicable au 02/01/2022
Document transversal		Page 9/107

M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques	85
----	---------	--------	------------------	----

#### Professeurs certifiés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
Mme	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	HUGES	Dominique	Anglais
Mme	KUBIK	Laurence	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

#### Professeurs Associés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	DAO PHAN	Hai Pascal	Chimie thérapeutique	86
M.	DHANANI	Alban	Droit et Economie pharmaceutique	86

#### Maîtres de Conférences Associés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	COUSEIN	Etienne	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques	85
M.	DUFOSSEZ	François	Biomathématiques	85
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	85
M.	GILLOT	François	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	MITOUMBA	Fabrice	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	86
M.	PELLETIER	Franck	Droit et Economie pharmaceutique	86

 	LISTE GEREE	LG/FAC/001
FACULTE DE PHARMACIE	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2023-2024	Version 2.2 Applicable au 02/01/2022
Document transversal		Page 10/107

#### Assistants Hospitalo-Universitaire (AHU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	BOUDRY	Augustin	Biomathématiques	
Mme	DERAMOUDT	Laure	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	
Mme	GILLIOT	Sixtine	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	
M.	GISH	Alexandr	Toxicologie et Santé publique	
Mme	NEGRIER	Laura	Chimie analytique	

#### Hospitalo-Universitaire (PHU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	DESVAGES	Maximilien	Hématologie	
Mme	LENSKI	Marie	Toxicologie et Santé publique	

#### Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherche (ATER)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	BERNARD	Lucie	Physiologie	
Mme	BARBIER	Emeline	Toxicologie	
Mme	COMAPGNE	Nina	Chimie Organique	
Mme	COULON	Audrey	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	
M.	DUFOSSEZ	Robin	Chimie physique	
Mme	KOUAGOU	Yolène	Sciences végétales et fongiques	
M.	MACKIN MOHAMOUR	Synthia	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	

 	LISTE GEREE	LG/FAC/001
FACULTE DE PHARMACIE	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2023-2024	Version 2.2 Applicable au 02/01/2022
Document transversal		Page 11/107

#### Enseignant contractuel

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
M.	MARTIN MENA	Anthony	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
Mme	NDIAYE-BOIDIN	Maguette	Anglais
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques

#### CYCLE DE VIE DU DOCUMENT

Version	Modifié par	Date	Principales modifications
1.0		20/02/2020	Création
2.0		02/01/2022	Mise à jour
2.1		21/06/2022	Mise à jour
2.2		01/02/2024	Mise à jour

## ***UFR3S-Pharmacie***

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



# Remerciements

## Aux membres du jury,

A Monsieur le **Professeur Pascal Odou**, vous me faites l'honneur de présider le jury de cette thèse et pour cela, je vous en remercie. Merci également pour vos conseils et votre soutien apportés dans mon parcours d'interne et de futur pharmacien. Merci de m'avoir permis de rejoindre votre équipe de recherche pour poursuivre mon projet professionnel. Soyez assuré de mon profond respect.

A Madame le **Docteur Frédérique Danicourt**, je te remercie d'avoir accepté de faire partie de ce jury de thèse. Je te suis également très reconnaissant de m'avoir accueilli lors de mes premiers pas en pharmacie hospitalière qui resteront gravés dans ma mémoire, en tant que FFI, au sein de l'équipe du CH de Dunkerque. Merci pour ta bienveillance, ta gentillesse et ton soutien tout au long de mon internat.

A Monsieur le **Professeur Laurent Storme**, je vous remercie de l'attention que vous portez à ce travail et à l'honneur que vous me faites de votre présence. Soyez assuré de ma profonde gratitude et de toute ma considération.

A Monsieur le **Docteur Damien Lannoy**, vous m'avez fait l'honneur de superviser cette thèse. Merci de votre soutien, de vos précieux conseils et de votre enthousiasme. Travailler sur ce sujet avec vous était un plaisir et d'une grande importance pour moi. Veuillez trouver ici toute ma reconnaissance et ma profonde gratitude.

***A mes collègues du laboratoire de Pharmacologie, pharmacocinétique et pharmacie clinique*** : merci pour votre soutien durant l'écriture de cette thèse.

***A l'équipe du Centre Hospitalier de Dunkerque,***

C'est avec vous que tout a commencé : pharmaciens, préparateurs, agents, secrétaires : merci du fond du cœur pour m'avoir fait découvrir l'internat dans une équipe géniale, une ambiance conviviale et bienveillante. Une pensée particulière pour Thomas et Alexandre : un énorme merci pour votre pédagogie, votre confiance, votre enthousiasme et le partage de vos connaissances à un « piou-piou » entre deux parties de tennis.

***Aux équipes de Nutrition Parentérale et du laboratoire de contrôle du CHU de Lille.***

Merci Mr Berneron, Marine, Loïc, Estelle, Mathilde, Margaux et Christopher pour m'avoir accompagné, entre galères et rires, et tant appris lors de ces différents semestres en lien avec la nutrition parentérale.

***A tous les pharmaciens, préparateurs et co-internes que j'ai pu cotoyer*** : merci pour nos échanges qui m'ont permis d'en arriver là aujourd'hui.

***A mes amis de longues dates,***

*François, Quentin, Marc et Louis* : merci pour votre présence depuis tant d'années, pour tous les moments de vie que nous avons passés et qui nous ont construits tels que nous sommes aujourd'hui.

*Thomas* : juste merci d'être là et d'être toi. Je souhaite à tout le monde d'avoir le bonheur de trouver un jour son *alter ego* et d'avoir une amitié comme la notre.

***A mes amis de l'internat,***

*Sixtine, Erwan, Noémie B, Marie, Marion, Adrien, Noémie T, Théo, Eleonore et Honoré* : merci à tous pour votre soutien, merci d'être là, de me faire rire et d'être un bol d'air frais dans les moments compliqués.

*Lucas et Arthur* : merci d'être la preuve qu'une amitié forte peut se créer dès les premiers mots échangés, merci pour chaque moment, chaque rire et chaque galère depuis le début de l'internat.

*Patou* : que nos fous rires qui durent depuis la préparation de l'internat, ne se terminent jamais. Tu es délassante et tu le sais.

*Anaëlle* : je ne te remercierai jamais assez pour tout ce que tu m'as apporté, pour avoir été ma « maman » de l'internat, pour m'avoir appris tant de choses dès mon année de FFI. Merci pour ta gentillesse, ta bienveillance et nos fous rires.

**A mes amis de la faculté,**

*Anthime, Elisa, Mehdi, Reguème, Salom, Gob, Maury, Merlin, Guigui, Alizée, Memeye, Jo, Lou, Huch, Mouloude, Paul, Robin, Pauline, Céline et Thibault* : Merci pour toutes ces années passées ensemble à réviser, stresser, jouer aux cartes, chanter, rigoler... Les vrais amis c'est la famille qu'on choisit.

*Chloé et Agathe* : merci d'être les meilleures babes depuis la P1, tant de bons moments passés gravés dans ma mémoire. Et encore tant d'autres à venir.

*Claire* : merci pour tout ce que tu m'apportes, tu es la meilleure, un pilier qui saura toujours m'aider et m'accompagner quelles que soient les difficultés.

**A ma famille,**

*Maman et Papa* : merci pour votre soutien infailible et tout ce que vous faites pour moi, j'espère vous rendre fiers.

*Romain et Valentin* : merci d'être des grands frères géniaux, attentionnés et moins aimés que le petit dernier.

*Titine et Pierre* : merci pour votre gentillesse et tous les bons moments passés ensemble.

*Nicolas* : merci d'être un parrain au top, pour tout ce que tu m'as apporté depuis que je suis tout petit.

**A toi Carole,**

Merci de m'avoir initié à la nutrition parentérale, transmis tes connaissances et permis de me découvrir une passion dans ce domaine.

Merci pour toutes nos discussions sérieuses, films, voyages, musiques.

Merci pour ces fous rires sur tes aventures avec la fourrière.

Merci pour ta bienveillance, ta gaieté, ton sourire communicatif et ton optimisme à toute épreuve.

J'espère te rendre fière avec ce travail que nous avons entrepris.

# Table des matières

<b>Remerciements</b> .....	<b>13</b>
<b>Table des matières</b> .....	<b>16</b>
<b>Liste des abréviations</b> .....	<b>19</b>
<b>Liste des figures</b> .....	<b>21</b>
<b>Liste des tableaux</b> .....	<b>22</b>
<b>I. Introduction et contexte</b> .....	<b>23</b>
<b>II. État des lieux réglementaires et scientifiques</b> .....	<b>26</b>
1. Généralités.....	26
2. Description du processus de nutrition parentérale .....	28
A. Prescription .....	29
a. Mélanges de nutrition parentérale et spécialités pharmaceutiques.....	32
1) Acides aminés .....	34
2) Glucides.....	35
3) Lipides .....	37
i. Recommandations d'apport et types d'émulsion lipidique. ....	37
ii. Risque d'instabilité de l'émulsion lipidique .....	39
4) Micronutriments .....	41
i. Electrolytes et fluides.....	41
a) Sodium et chlore.....	42
b) Potassium .....	43
ii. Autres minéraux.....	44
a) Calcium .....	44
b) Phosphore.....	45
c) Magnésium.....	46
d) Incompatibilité phosphocalcique .....	47
iii. Vitamines et éléments traces .....	47
a) Vitamines .....	47
b) Éléments traces.....	49
B. Préparation .....	50
a. Environnement de production.....	51
1) Salle blanche.....	52
2) Équipements de production .....	55
i. Poste à flux d'air unidirectionnel ou isolateur.....	56
ii. Préparation manuelle ou automatisée .....	57
C. Contrôle et libération.....	58

a.	Contrôle particulière et microbiologique de l'environnement.....	59
b.	Contrôles du produit fini .....	59
1)	Contrôles microbiologiques .....	60
2)	Contrôles physico-chimiques.....	60
3)	Contrôles organoleptiques .....	61
c.	Dossier de lot.....	61
d.	Libération .....	62
D.	Dispensation et transport logistique .....	62
3.	Dispositifs d'administration.....	62
A.	Conditionnement .....	63
B.	Sur-conditionnement .....	63
C.	Filtres et tubulures.....	64
4.	Conservation.....	65
<b>III.</b>	<b>Implémentation au Centre Hospitalier Universitaire de Lille .....</b>	<b>66</b>
1.	Management du projet institutionnel .....	66
A.	Généralités .....	66
B.	Informatisation et interfaçage du circuit des préparations de nutrition parentérale .....	68
a.	Logiciel de prescription : Logipren® .....	69
b.	Logiciel de préparation : BP'Prep® .....	70
c.	Logiciel opérateur : LabControl® .....	71
d.	Logiciel de pilotage intégré au semi-automate Medimix® .....	72
e.	Validation des interfaces informatiques.....	73
C.	Locaux et équipements .....	74
a.	Salle blanche .....	74
b.	Isolateurs .....	76
c.	Automates de préparation .....	77
d.	Automate de contrôle.....	80
D.	Nutriments employés comme matières premières .....	81
E.	Dispositifs médicaux et étiquettes .....	84
F.	Recrutement et formation du personnel pharmaceutique .....	84
2.	Description de l'organisation de l'activité de préparation de nutrition parentérale .....	85
A.	Prescription : informatisée .....	86
B.	Préparation .....	87
C.	Contrôle et libération.....	88
a.	Contrôle particulière et microbiologique de l'environnement.....	88
b.	Contrôles du produit fini .....	89
1)	Contrôles organoleptiques .....	89
2)	Contrôles physico-chimiques.....	90
3)	Contrôles microbiologiques .....	90
c.	Libération .....	91

D. Dispensation et transport logistique .....	91
<b>IV. Discussion et perspectives .....</b>	<b>92</b>
<b>V. Conclusion.....</b>	<b>96</b>
<b><i>Bibliographie.....</i></b>	<b>97</b>

## Liste des abréviations

AG : Acide Gras

AGPI : Acide gras poly-insaturé

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

AMM : Autorisation de mise sur le marché

ANAP : Agence Nationale d'Appui à la Performance des établissements de santé et médico-sociaux

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé

AP-HP : Assistance Publique des Hôpitaux de Paris

ASPEN : American Society for Parenteral and Enteral Nutrition

ATP : Adénosine-triphosphate

BPP : Bonnes Pratiques de Préparation

CAN : *Critical Agragation Number*

CHU : Centre Hospitalo-Universitaire

CLAN : Comité de Liaison sur l'Alimentation et la Nutrition

DLU : Durée Limite d'Utilisation

DRN : Direction des Ressources Numériques

EMA : *European Medecines Agency*

EN ISO : *European and International Standard*

EP : Etablissement Pharmaceutique

EPRD : Etat Prévisionnel des Recettes et des Dépenses

ES : Etablissement de Santé

ESPEN : European Society for Clinical nutrition and metabolism

ESPGHAN : European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition

ESPR : European Society for Paediatric Research

EVA : éthylène-acétate de vinyle

GAM : Gestion Administrative du Malade

GEF : Gestion Economique et Financière

GHT : Groupement Hospitalier de Territoire

HAS : Haute Autorité de Santé

HEPA : *High Efficiency Particulate Air*

IGAS : Inspection Générale des Affaires Sociales

IMF : Impromediform GmbH

MAPA : Marché A Procédure Adaptée

MNP : Mélange de Nutrition Parentérale

MP-AES : Spectromètre d'émission atomique par plasma micro-onde

NP : Nutrition Parentérale

OMS : Ormanisation Mondiale de la Santé

PFAT5 : *Mean Volume-Weighted Percentage of Fat < 5 µm*

PICS : *Pharmaceutical Inspection Convention and co-operation Scheme*

PPH : Préparateur en Pharmacie Hospitalière  
PRAC : *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee*  
PTH : Hormone parathyroïdienne  
PUI : Pharmacie à Usage Intérieur  
PVC : Chlorure de PolyVinyle  
RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit  
SA : Semaine d'aménorrhée  
SFNCM : Société Française de Nutrition Clinique et Métabolique  
SID : *Strong Ion Difference*  
TRA : Test de Remplissage Aseptique  
UCPA : Unité Centralisée de Préparations Aseptiques  
UCPC : Unité Centralisée de Préparations Cytotoxiques  
UFC : Unité Formant Colonie  
UNP : Unité de Nutrition Parentérale  
USP : Pharmacopée américaine (*United States Pharmacopeia*)  
ZAC : Zone à Atmosphère Contrôlée

## Liste des figures

Figure 1 : Choix du type de mélange de NP pour les nouveau-nés (2).....	29
Figure 2 : Logiciel Logipren® utilisé pour la prescription et la validation clinique des nutriments parentéraux.....	69
Figure 3 : Bilan nutritionnel journalier prescrit dans Logipren®.....	70
Figure 4 : Composition de la nutrition parentérale (poche et seringue), osmolarité du mélange, voie d'accès et débit prescrits dans Logipren®.....	70
Figure 5 : Interface de validation technique de la prescription de nutrition parentérale sur BP'Prep®..	71
Figure 6 : Interface du logiciel de contrôle : LabControl®.....	72
Figure 7 : Interface du logiciel intégré de l'automate Medimix®.....	72
Figure 8 : Interfaçage du système informatique de nutrition parentérale.....	73
Figure 9 : Plan de l'unité de préparation des nutriments parentéraux.....	76
Figure 10 : Isolateurs de l'unité de préparation des nutriments parentéraux.....	77
Figure 11 : Automate de préparation des nutriments parentéraux : MediMix® IMF.....	79
Figure 12 : Spectromètre d'émission atomique à plasma micro-ondes (MP-AES Agilent®).....	81

## Liste des tableaux

Tableau I : Besoins énergétiques recommandés (en kcal/kg/j) selon l'âge et la phase de la maladie (39). .....	33
Tableau II : Besoins en acides aminés recommandés pour les nouveau-nés stables sous nutrition parentérale (en g/kg/j) (40). .....	35
Tableau III : Apports en glucose recommandés chez le nouveau-né prématuré et nouveau-né à terme sous nutrition parentérale en mg/kg/min ( <b>ou g/kg/j</b> ) (42). .....	36
Tableau IV : Recommandations des besoins en fluide et électrolytes des nouveau-nés sous nutrition parentérale durant les premiers jours de vie (Phase I) (55).....	44
Tableau VI : Recommandations des apports en mmol/kg/j de calcium, phosphore et magnésium pour les nouveau-nés sous nutrition parentérale (60).....	46
Tableau VI : Doses recommandées de vitamines hydro- et liposolubles chez les prématurés et nouveau-nés à terme sous nutrition parentérale (67). .....	48
Tableau VII : Estimation des besoins en éléments traces en nutrition parentérale (µg/kg/j) (68). .....	50
Tableau VIII : Fréquence de formation et d'évaluation du personnel pour la réalisation de préparations aseptiques (71) .....	51
Tableau IX : Caractéristiques particulières des différentes zones d'atmosphère contrôlée (71).....	53
Tableau X : Comparaison classification A, B, C, D et norme EN ISO 14644 (71).....	53
Tableau XI : Surveillance microbiologique des salles blanches durant la production (71).....	53
Tableau XII : Tests de qualification et recommandations de fréquences minimales de requalification (71). .....	55
Tableau XIII : Indications sur la classe minimum à justifier en fonction des opérations qui y sont réalisées (71).....	57
Tableau XIV : Fréquence et surveillance microbiologique (71).....	59
Tableau XV : Tableau récapitulatif du choix des nutriments pour la préparation des NP. ....	82
Tableau XVI : Dispositifs médicaux nécessaires à la préparation des mélanges de nutrition parentérale. .....	84

## I. Introduction et contexte

L'augmentation du progrès des connaissances médicales en néonatalogie et réanimation néonatale a permis d'améliorer la situation clinique et la survie des nouveau-nés, notamment ceux en situation critique et/ou prématurés.

L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) considère qu'un nouveau-né est prématuré s'il naît avant la 37<sup>e</sup> semaines d'aménorrhée (SA). De plus, en fonction de l'âge gestationnel, elle définit trois sous-catégories de prématurité (1) :

- Les nouveau-nés de moins de 28 SA appelés les très grands prématurés,
- Les nouveau-nés entre 28 et 32 SA appelés les grands prématurés,
- Les nouveau-nés entre 32 et 37 SA appelés les prématurés moyens ou tardifs.

Pour ces nouveau-nés prématurés, il peut parfois être très difficile de subvenir à leurs besoins nutritionnels. En effet, pour assurer une croissance optimale il est nécessaire de leur apporter une quantité suffisante de macro- et micronutriments. Cependant, une alimentation par voie entérale peut s'avérer insuffisante voire impossible du fait d'une immaturité digestive ou d'une situation pathologique. La seule solution à cette problématique est le recours à la nutrition par voie parentérale.

La nutrition parentérale (NP) est une nutrition artificielle consistant en l'administration de substances nutritives directement dans la circulation sanguine.

La NP est prescrite depuis les années 1960 et son utilisation ne cesse de croître. En effet, l'augmentation de l'incidence des naissances prématurées, l'amélioration des connaissances des besoins nutritionnels en néonatalogie et réanimation néonatale et la mise sur le marché de solutions nutritives de plus en plus adaptées ont facilité son utilisation (2).

Les mélanges de NP sont principalement composés de macronutriments (glucides, protéines, lipides) et de micronutriments (électrolytes, éléments traces et vitamines).

Il existe différents types de mélanges de NP, on distingue :

- Les mélanges de NP ayant une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) : ce sont des mélanges produits par des industriels, avec le statut de « spécialités pharmaceutiques », disposant d'une formulation validée. Ils ont comme avantage de présenter une conservation longue (16 mois en moyenne à

température ambiante, ce qui facilite leur transport et stockage) et sont stérilisés par autoclavage (sécurité optimale sur le plan microbiologique). En revanche, leur composition peut ne pas correspondre aux besoins nutritionnels individualisés du patient, même si une supplémentation est prévue.

- Les mélanges de NP standardisés : Ce sont des mélanges prêts à l'emploi et leur composition fixe varie en fonction des établissements de santé. En règle générale, ces mélanges ont une composition plus proche des recommandations que les mélanges avec AMM car ils sont définis en concertation avec les médecins de l'établissement de santé. Ayant le statut de préparations hospitalières, elles sont produites en Pharmacie à Usage Intérieur (PUI) autorisée, après déclaration à l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM), ou par un établissement pharmaceutique autorisé (ou façonnier). Des contrôles physico-chimiques et microbiologiques sont réalisés avant leur libération et des études de stabilité sont effectuées pour déterminer leur mode et durée de conservation (de l'ordre de quelques jours à quelques semaines).
- Les mélanges de NP individualisés ou « à la carte » : ce sont des préparations magistrales également réalisées par une PUI ou un établissement pharmaceutique autorisé. Ces mélanges sont réalisés pour un patient donné, selon un besoin nutritionnel spécifique, en raison de « *l'absence de spécialité pharmaceutique disponible ou adaptée disposant d'une autorisation de mise sur le marché* » conformément à la réglementation (3). Les apports de ces mélanges correspondent aux besoins les plus adaptés pour le patient. En revanche, la sécurité bactérienne est moindre que celle d'un mélange avec AMM et la durée de conservation est de courte durée car les études de stabilité ne sont pas réalisées. En règle générale, la préparation est effectuée pour être administrée dans la journée.

Ces mélanges de NP peuvent être conditionnés de différentes façons, on distingue :

- Les mélanges binaires contenant comme macronutriments des acides aminés et des glucides.
- Les mélanges ternaires composés d'acides aminés, de glucides et de lipides.

Chacun de ces mélanges est conditionné dans une poche qui peut être compartimentée ou non : cela permet de séparer les différents macronutriments entre eux à l'aide de soudures améliorant la stabilité et conservation. Les soudures sont rompues extemporanément à l'administration au patient. On retrouve des poches mono, bi- ou tri-compartimentées.

Le CHU de Lille assure la prise en charge nutritionnelle des patients le nécessitant. Cette prise en charge est organisée au travers du comité de liaison sur l'alimentation et la nutrition (CLAN), structure consultative, chargée entre autres d'améliorer la prise en charge nutritionnelle des malades. Les besoins en poches de nutrition parentérale individualisée sont assurés historiquement pour les patients hospitalisés et suivis à domicile (adultes et enfants) par Baxter/ex-fasonut, établissement pharmaceutique dont l'une des antennes est à proximité de Lille, dans le cadre d'une sous-traitance. Les patients des services de néonatalogie ont pu bénéficier également de la fourniture de ces poches après la publication du rapport de l'Inspection Générale des Affaires Sociales (IGAS) de 2015 (4), suite au décès de trois nouveau-nés à Chambéry.

Or, dès les années 2000, il avait été envisagé la ré-internalisation de la production pharmaceutique, dont la néonatalogie. Cette internalisation a été motivée par la volonté de désengorger la production par le façonnier des mélanges de NP individualisés, pour répondre à une demande croissante de cohorte de patients à domicile. La préparation de ces mélanges au sein de la PUI du CHU de Lille permettrait de maintenir une qualité pharmaceutique des préparations, d'améliorer le délai entre la prescription médicale et la réception des mélanges de NP et de réaliser des économies sur le long terme. Enfin, cela permettrait, à moyen-long terme, de réaliser la préparation de mélanges de NP individualisés et standardisés pour les services pédiatriques et adultes et d'étendre l'accès de ces préparations aux hôpitaux faisant partie du Groupement Hospitalier de Territoire (GHT).

Depuis le début de l'année 2022, les mélanges de NP individualisés à destination des nouveau-nés sont préparés à la PUI du CHU de Lille.

L'objectif de ce travail est de présenter et de développer ce qui a été entrepris pour organiser cette internalisation, à savoir, dans un premier temps un travail documentaire scientifique et réglementaire à ce sujet. Puis, à partir de ces données, il sera présenté

la réalisation de la mise à disposition des mélanges de NP individualisés à destination du service de réanimation néonatale du CHU de Lille de la prescription à la dispensation, en passant par la préparation. Enfin, il sera déterminé quelles sont les évolutions et orientations susceptibles d'être apportées depuis l'internalisation.

## II. État des lieux réglementaires et scientifiques

### 1. Généralités

Les préparations de NP sont des préparations présentant un risque d'erreur non négligeable, avec des conséquences potentiellement fatales pour les patients. Celles-ci sont multiples et peuvent être :

- Infectieuses : une contamination microbiologique lors de la préparation ou de l'administration peut en être la cause,
- Métaboliques : un apport inadéquat en nutriments peut amener à un sous-dosage ou un surdosage, pouvant entraîner des défaillances de l'organisme et/ou d'organes,
- Mécaniques : une incompatibilité dans la préparation peut conduire à la formation de précipités pouvant, par exemple, provoquer une embolie pulmonaire,

Les erreurs peuvent se produire à tous les stades du processus de NP (5,6).

La dangerosité de ces préparations de NP a été évaluée.

Ainsi, dans une étude observationnelle américaine de 2009, Sacks *et al* (7), ont recueilli et analysé les prescriptions de NP sur une période de 2 ans. Sur un total de 4730 prescriptions de NP (adultes et enfants), 74 soit 1,6% étaient associées à une erreur médicale. Parmi elles :

- 1 soit 1% était liée à une erreur lors de l'étape de prescription
- 29 soit 39% étaient consécutives à l'étape de retranscription de la prescription
- 18 soit 24% étaient survenues pendant l'étape de préparation
- 26 soit 35% étaient liées à une erreur lors de l'administration de la préparation

Au total, 91% de ces erreurs n'ont pas été délétères pour le patient et 9% ont eu un effet délétère temporaire.

Dans une autre étude au Royaume-Uni, Bateman *et al* (8), ont analysé les données d'erreurs médicales survenues sur différentes préparations aseptiques de 43 hôpitaux

sur une période allant de 2004 à 2007. Ils ont ensuite analysé, selon le type de préparation aseptique, quels étaient les types d'erreur détectés, le moment de détection de l'erreur et les conséquences potentielles ou avérées de ces erreurs. Ils ont constaté que la plupart des erreurs étaient détectées avant l'administration au patient. Les erreurs médicales en NP et en chimiothérapie étaient celles avec un niveau plus élevé de caractère délétère pour le patient. De plus, les erreurs survenues à cause d'un manque de formation du personnel étaient en moyenne plus importantes quand il s'agissait de NP. Les différents types d'erreurs retrouvés en NP étaient liés à l'étiquetage, la retranscription, la date d'expiration ou le dosage.

Les erreurs médicales en NP sont dans certains cas responsables d'événements mortels. Dans les années 90 et 2000, plusieurs événements graves sont survenus et ont été relayés dans les médias aux Etats-Unis, aboutissant à un sommet de l'American Society of Parenteral and Enteral Nutrition (ASPEN) (9,10) :

- En 1992, l'absence répétée de glucose dans la NP d'un nouveau-né a provoqué de graves séquelles cérébrales irréversibles,
- En 1994, une incompatibilité de la NP entraînant la formation de précipités phosphocalciques cause le décès de deux personnes par détresse respiratoire. Dans un autre hôpital, la contamination de poches de NP provoqua une infection sévère chez quatre enfants dont deux décès,
- En 1995, une personne meurt à cause d'une erreur de dosage en glucose. Une inversion s'est produite entre les conditionnements de Glucose 5% et 50%. Dans un hôpital différent, deux personnes décèdent à cause d'un surdosage en glucose pour l'une et d'un sous-dosage en glucose pour l'autre. Un surdosage en fer dans la préparation de NP entraînant une toxicité hépatique sévère chez le patient est également rapportée cette année-là.
- En 2003, un surdosage en potassium dans la NP cause le décès d'un enfant de 2 ans.

La France a également connu un événement dramatique durant cette période : en 2000 à Nantes, 3 décès suspects de prématurés étaient, semble-t-il, liés à la proximité d'un robinet avec la surface de préparation dans le service (11,12).

D'autres incidents ont aussi été rapportés plus récemment. En 2011, 19 patients sont contaminés par *Serratia marcescens* à la suite de l'administration de NP, avec 9 décès,

liés à la contamination d'une solution d'acides aminés employée qui avait été préparée du fait d'une rupture d'approvisionnement (13).

À Chambéry, en 2013, l'administration de NP contaminées entraîne le décès de trois nouveau-nés. Cet événement marquant débouchera sur une enquête de l'IGAS (4) sur les pratiques de préparation des NP en France. Celle-ci aboutira à l'établissement de recommandations de bonne pratique des préparations de NP en néonatalogie par l'HAS (2).

La préparation des mélanges de NP est donc une activité qui nécessite d'être strictement encadrée pour minimiser les risques d'incidents, d'autant plus quand ils sont destinés aux nouveau-nés qui sont, par définition, une population critique et fragile.

## **2. Description du processus de nutrition parentérale**

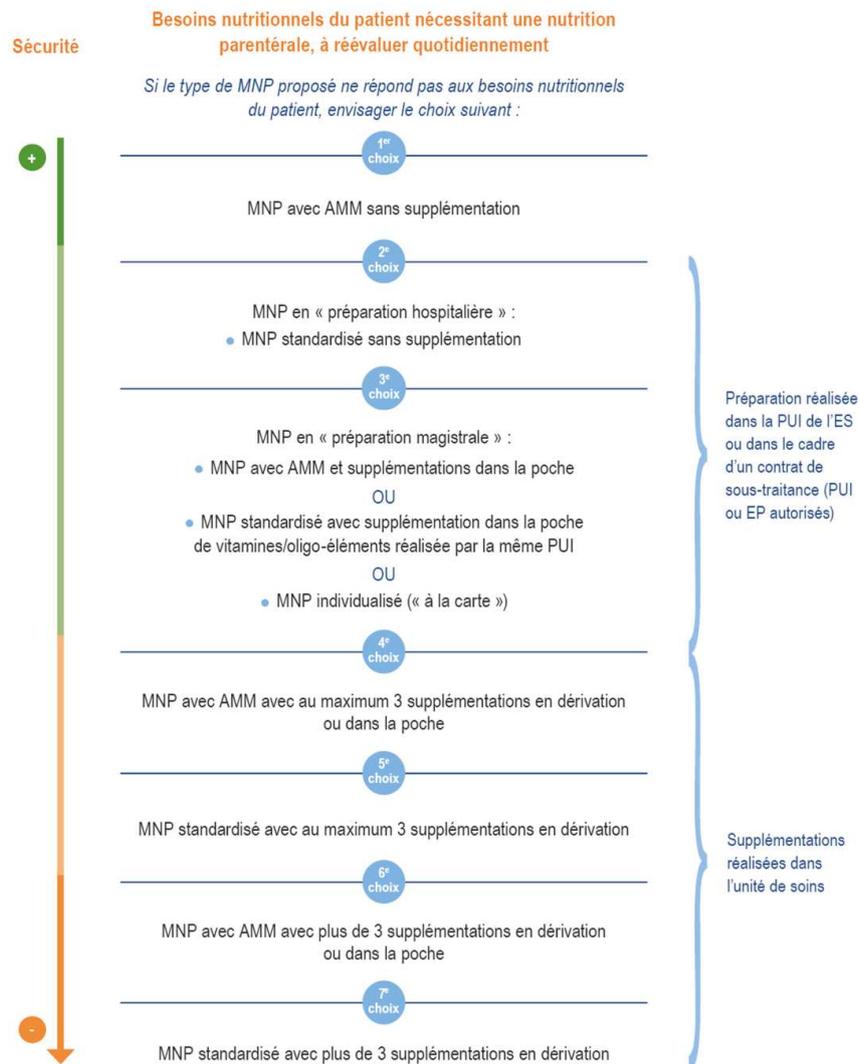
Le rapport IGAS de 2015 fait état d'un nombre élevé de prescriptions de mélanges de NP individualisés en néonatalogie et réanimation néonatale par rapport aux services de pédiatrie (4). Cela est lié au type de patient hospitalisé (extrême prématuré, grand prématuré et prématuré moyen) et au mode de prise en charge en fonction de l'âge du patient. En effet, on distingue trois phases de prescription en néonatalogie : celles pour les nouveau-nés ayant moins de 48h de vie, celles pour les nouveau-nés ayant entre 2 jours et 7 jours de vie et celles pour les nouveau-nés après 7 jours de vie. Pour chacune de ces phases, les besoins en nutriments seront différents et la situation clinique du patient nécessitera des ajustements spécifiques quotidiens, expliquant le nombre élevé de mélanges de NP individualisés par rapport aux mélanges avec AMM ou standardisés apportant pourtant plus de sécurité.

Le risque infectieux intrinsèque de la préparation de NP (milieu propice au développement microbologique) et son mode d'administration (voie intraveineuse), associés à la fragilité des nouveau-nés (14), amène à tout mettre en œuvre pour garantir la qualité et la sécurité des préparations de NP tout au long du processus.

Le processus de NP comprend les étapes de prescription, de préparation, de contrôle, de libération pharmaceutique et de dispensation des préparations de NP.

## A. Prescription

La HAS a donné en 2018 des recommandations quant à la conduite à tenir sur le choix des mélanges de NP à prescrire pour les nouveau-nés (*Figure 1*).



*Figure 1 : Choix du type de mélange de NP pour les nouveau-nés (2).*

AMM : autorisation de mise sur le marché. EP : établissement pharmaceutique. ES : établissement de santé.  
MNP : mélanges de nutrition parentérale. PUI : pharmacie à usage intérieur.

L'utilisation des mélanges de NP individualisés doit être le 3<sup>e</sup> choix envisagé après les mélanges avec AMM et les mélanges standardisés.

L'ASPEN et l'*European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition* (ESPGHAN) recommandent que la prescription de NP soit réalisée par un médecin expérimenté et qualifié (15,16). La HAS, dans ses recommandations, précise que la prescription par des internes est possible à condition d'être seniorisée. Il est

conseillé de réaliser ces prescriptions dans un environnement calme et adéquat pour éviter toute interruption de tâche pouvant mener à une erreur de prescription. Enfin, la prescription peut également être effectuée par une équipe support spécialisée en nutrition (17).

En effet, il a été montré une amélioration de la qualité des soins associée à une diminution des complications métaboliques et infectieuses lorsque la NP est prescrite par une équipe support de nutrition composée d'un médecin, d'un infirmier, d'un pharmacien et d'un diététicien (18–21).

La présence d'un pharmacien clinicien intégré au sein du service de soin et présent aux tours médicaux est également encouragée. Il a un rôle essentiel à jouer dans la diminution du risque d'erreur médicamenteuse en garantissant la compatibilité des mélanges de NP, le dosage optimal de nutriments et le choix de la voie d'administration la mieux adaptée (22).

L'ASPEN, l'ESPGHAN ainsi que plusieurs consensus d'experts recommandent de standardiser les formats de prescriptions afin d'augmenter l'efficacité et la sécurité de la prise en charge (9,23,24). Cette standardisation comprend la prescription des quantités en mg ou mmol/kg/j (proscrire la prescription en volume) et l'informatisation de la prescription. Elle contient idéalement :

- Un système de calcul automatique des doses tenant compte des apports par voie entérale et parentérale (nutrition et médicaments injectables),
- Un système d'alertes sur les incompatibilités et sur les déviations par rapport aux recommandations,
- Un interfaçage entre le logiciel de prescription et le logiciel de préparation.

Si l'informatisation de la prescription n'est pas implémentée, l'utilisation de formulaires de prescription standardisés entre l'unité de soin et la pharmacie est fortement recommandée.

En effet, avant l'arrivée de l'informatisation des prescriptions, les NP ont longtemps été prescrites manuellement puis transmises à l'unité de préparation. Les quantités de nutriments à administrer au patient pouvaient être prescrites dans des unités variables (volumes, pourcentage ou mg/j). Cela obligeait le pharmacien à effectuer une étape de calculs manuels et (re)transcription à risque d'erreur. En 2020, Mourkogianni *et al* ont réalisé une étude d'analyse des modes de défaillance, de leurs effets et de leur criticité (AMDEC) sur le processus de préparation des NP et ont déterminé que le

calcul manuel des doses pour la préparation des NP était un risque d'erreur prioritaire à restreindre (25).

Une littérature abondante a démontré l'utilité d'un système informatisé des prescriptions avec un calcul automatique des doses. En 2015, Mackay *et al* (26) ont publié une étude rétrospective dans laquelle ils ont, dans un premier temps, développé un système informatique de prescription permettant un calcul automatique des doses et contenant des alertes et des aides à la prescription lorsqu'il existait des déviations par rapport aux recommandations. Ce système a ensuite été interfacé avec un automate de préparation puis ils ont évalué, sur 7 ans, le nombre d'erreurs médicales associées à la NP. Ils ont retrouvé 230 erreurs sur 84503 prescriptions soit un taux de 0,27%. L'interface entre la prescription et la préparation a permis d'éliminer le risque d'erreur de retranscription. Par ailleurs, ils précisent que 95% des erreurs retrouvées sont des erreurs d'administration.

D'autres études rétrospectives ont montré un bénéfice de ces systèmes d'informatisation de la prescription sur l'amélioration de la sécurité et de la qualité de la prise en charge (27) et sur la diminution du temps accordé à l'étape de prescription des NP (28,29). Une augmentation des apports énergétiques, protéiques et glucidiques, une perte de poids plus faible et un retour au poids de naissance plus rapide ont également été observés (30).

Cependant, il reste un risque d'erreur non négligeable lorsque de tels systèmes de prescription informatisée ne sont pas interfacés avec le logiciel de préparation (31,32). En effet, s'il n'existe pas de transmission entre ces deux parties, une étape de retranscription de la prescription par le pharmacien ou le préparateur est nécessaire. Dans son rapport, l'IGAS alerte sur la nécessité d'informatiser et d'interfacier le processus de NP, de la prescription à l'administration, pour le sécuriser (4).

Toujours dans le but de sécuriser le processus de NP, l'ASPEN recommande que chaque prescription soit analysée et validée par un pharmacien formé et habilité en nutrition parentérale (24,33). Il doit être capable de réaliser une validation clinique en analysant les doses prescrites par rapport aux recommandations en vigueur. Il doit également vérifier la faisabilité du mélange en évaluant les risques d'incompatibilités des éléments prescrits et peut être amené à proposer des modifications le cas échéant.

En 2021, Kraft *et al* (34) ont recensé et évalué le nombre d'interventions pharmaceutiques réalisées sur 37 634 prescriptions de NP de 232 établissements différents. Parmi elles, 248 ont nécessité au moins une intervention pharmaceutique. Les trois interventions les plus fréquentes concernaient des clarifications sur les apports d'électrolytes, des notifications d'incompatibilités phosphocalciques ainsi que des informations sur les apports en acides aminés. Les auteurs concluent que les pharmaciens sont importants dans la détection d'erreurs de prescription et qu'il est nécessaire de développer cette activité pour se conformer aux recommandations.

#### **a. Mélanges de nutrition parentérale et spécialités pharmaceutiques**

Les mélanges de NP sont des milieux complexes composés d'environ une centaine d'entités chimiques différentes. Cette complexité du mélange est le résultat d'une somme de différents apports en nutriments pour assurer la croissance des nouveau-nés. Cependant, il faut tenir compte d'éventuels problèmes de compatibilité et de stabilité.

Il faut tout d'abord différencier l'incompatibilité de l'instabilité (35).

Une incompatibilité est une interaction entre au moins deux substances (nutriments, excipients, matériel) dans le temps. Il peut s'agir :

- D'une incompatibilité physique, comme une complexation ou une désorption,
- D'une incompatibilité chimique, comme la réaction de Maillard (interaction entre les acides aminés et le glucose) ou l'interaction entre la cystéine des acides aminés et le cuivre (36),

L'instabilité correspond à l'irréversible décomposition ou dégradation de substances actives sous l'effet de la température, de l'oxygène, du pH ou de la lumière par exemple. On retrouve :

- Les instabilités physiques telles que la cristallisation ou la rupture d'émulsion
- Les instabilités chimiques telles que l'oxydation ou l'hydrolyse

Plusieurs facteurs peuvent influencer la compatibilité ou la stabilité des mélanges de NP, il est donc important de choisir avec attention les solutions de nutriments et les matériaux les mieux adaptés pour limiter ces problèmes d'incompatibilités et d'instabilités.

Les matières premières utilisées pour la préparation des mélanges de NP sont des spécialités pharmaceutiques stériles. Elles sont présentées sous la forme de solution, d'émulsion, de lyophilisat ou poudre pour solution injectable. L'utilisation de matières premières ou de préparations hospitalières, employées comme matières premières, fournies par un établissement pharmaceutique est possible mais, dans ce cas, un certificat d'analyse doit être demandé au fournisseur, contrairement aux spécialités pharmaceutiques qui disposent d'une AMM.

Les conditionnements à privilégier sont les flacons munis de bouchons en élastomère ou les poches munies d'embout luer. Ces conditionnements permettent de travailler en système clos diminuant donc le risque de contamination microbiologique (37).

Les recommandations des sociétés savantes ESPGHAN, *European Society for Clinical Nutrition and Metabolism* (ESPEN) et *European Society for Paediatric Research* (ESPR) servent de référence en Europe en ce qui concerne les apports de nutriments contenus dans les mélanges de NP (2018) (38).

Un apport d'énergie adéquat est essentiel aux patients sous NP, surtout chez les nouveau-nés, pour qui le développement et la croissance sont vitales. Cet apport d'énergie doit tenir compte du taux métabolique de base, de la croissance du nouveau-né et des pathologies préexistantes (39).

Les recommandations d'apport en énergie selon l'âge et l'état clinique du patient, selon l'ESPGHAN (39), sont présentées dans le [Tableau I](#).

*Tableau I : Besoins énergétiques recommandés (en kcal/kg/j) selon l'âge et la phase de la maladie (39).*

	Phase de convalescence	Phase de stabilisation	Phase aiguë
Prématuré	90 - 120		45 - 55
Nouveau-né à terme (0 à 1 an)	75 - 85	60 - 65	45 - 50

En effet, un apport en énergie inadéquat chez les nouveau-nés peut entraîner un risque de développer certaines complications :

- Si l'apport est trop élevé, une hyperglycémie peut par exemple être induite provoquant une augmentation du risque infectieux ou d'insuffisance hépatique,
- Si l'apport est trop faible, cela peut entraîner un retard de croissance, augmenter la sévérité des maladies post-natales et des troubles du neurodéveloppement.

La principale source d'énergie provient des lipides (1 gramme de lipide apporte 9 kcal), ainsi que des glucides et acides aminés (4 kcal par g).

Il est nécessaire aussi d'apporter, dans les bonnes proportions, des micronutriments comprenant des minéraux (sodium, chlore, potassium, magnésium, calcium, phosphore), des vitamines et des éléments traces (ou oligo-éléments).

### **1) Acides aminés**

Les protéines sont des composants structurels et fonctionnels de toutes les cellules du corps. Elles sont composées de chaîne d'acides aminés qui sont classés dans différentes catégories : les acides aminés qui sont synthétisés par l'organisme (non-essentiels) ou synthétisés sous certaines conditions (semi-essentiels) et ceux qui ne sont pas synthétisés par l'organisme (essentiels) qui doivent être apportés par l'alimentation.

L'apport en acides aminés doit être suffisant pour entraîner la synthèse protéique qui conditionne la croissance du nouveau-né. Différents éléments permettent d'évaluer les besoins en acides aminés tels que le poids, la taille, le bilan azoté ou encore le taux d'albumine et de pré-albumine sérique.

Un minimum de 30 à 40 kcal par gramme d'acides aminés est généralement recommandé pour assurer une utilisation corporelle efficace de ces acides aminés (non utilisés pour la néoglucogénèse). Un apport d'acides aminés précoce après la naissance permet une amélioration de la croissance à court terme, ce qui est recherché chez les nouveau-nés (40).

Les recommandations de l'ESPGHAN concernant l'apport en acides aminés pour les nouveau-nés sont données dans le [Tableau II](#).

Tableau II : Besoins en acides aminés recommandés pour les nouveau-nés stables sous nutrition parentérale (en g/kg/j) (40).

Enfants prématurés : 1 <sup>er</sup> jour de vie	1,5 - 2,5
Enfants prématurés : à partir du 2 <sup>e</sup> jour de vie	2,5 – 3,5
Nouveau-nés à terme	1,5 - 3

Par ailleurs, certains acides aminés spécifiques sont importants et doivent être apportés en quantité suffisante dans la NP. Ce sont des acides aminés semi-essentiels qui ne sont pas suffisamment synthétisés chez le nouveau-né :

- La cystéine : c'est un substrat majeur du Glutathion. Ce dernier possède des propriétés antioxydantes et protège du stress oxydatif. Un apport de 50 à 75 mg/kg/j est recommandé.
- Tyrosine : c'est un précurseur des catécholamines. Un apport entre 18 et 94 mg/kg/j est recommandé.
- Taurine : une carence en taurine pourrait augmenter le risque de cholestase et pourrait provoquer une dysfonction de la rétine. De plus, il semblerait que la taurine ait un effet protecteur dans les atteintes hépatiques associées à une insuffisance intestinale.
- Arginine : c'est un substrat pour la production d'acide nitrique (vasodilatateur puissant), important pour l'homéostasie du glucose.

Les solutions d'acides aminés ayant l'AMM et une indication en néonatalogie sont le Primène® 10% et le Vaminolact®. La teneur en acides aminés diffère légèrement entre les deux spécialités et le Primène® contient un acide aminé supplémentaire : la L-Ornithine.

Ces deux spécialités sont conditionnées en flacon en verre.

## 2) Glucides

Les glucides (ou hydrates de carbones) sont la source principale d'énergie nutritive et représente environ 40 à 60% des apports énergétiques dans les régimes occidentaux. L'élément principal de ces glucides, une fois digéré, sera amené aux cellules et tissus périphériques sous forme de glucose. Il est utilisé comme source énergétique par toutes les cellules du corps comme les muscles, le foie, les reins mais il est également la seule source d'énergie disponible pour le cerveau, les globules rouges et la médullaire rénale.

Il a été montré que l'hyperglycémie est à craindre, notamment chez les grands prématurés, du fait d'un risque associé d'infection et de décès (41).

La quantité de glucose apportée par la NP doit prendre en compte :

- L'équilibre entre l'atteinte des besoins énergétiques et le risque de surcharge glucidique.
- La phase de la pathologie du patient : aiguë, stable, convalescence. Les apports seront différents selon l'état clinique du patient.
- L'apport de macronutriments par nutrition parentérale et entérale
- L'apport de glucose par les médicaments prescrits (médicaments injectables dilués dans du Glucose 5% par exemple)

Un excès de glucose est à éviter à cause du risque d'hyperglycémie. De plus, cet apport excessif peut entraîner une saturation du mécanisme d'oxydation du glucose responsable de la production d'énergie et de la synthèse de glycogène. De ce fait, le métabolisme glucidique sera dévié vers la voie de la lipogenèse.

Une hyperglycémie augmente le risque d'infection et de morbi-mortalité. Cependant, il ne faut pas négliger l'apport de glucose car une hypoglycémie répétée ou prolongée est également délétère, notamment pour le développement cérébral.

Les recommandations de l'ESPGHAN concernant l'apport en glucose sont données dans le [Tableau III](#) (42).

*Tableau III : Apports en glucose recommandés chez le nouveau-né prématuré et nouveau-né à terme sous nutrition parentérale en mg/kg/min (ou g/kg/j) (42).*

	1 <sup>er</sup> jour, commencer avec :	2 <sup>e</sup> jour, augmentation graduelle sur 2 à 3 jours :
Nouveau-né prématuré	4 à 8 ( <b>5,8 à 11,5</b> )	Cible : 8 à 10 ( <b>11,5 à 14,4</b> ) Minimum 4 (5,8) ; Maximum 12 (17,3)
Nouveau-né à terme	2,5 à 5 ( <b>3,6 à 7,2</b> )	Cible : 5 à 10 ( <b>7,2 à 14,4</b> ) Minimum 2,5 (3,6) ; Maximum 12 (17,3)

Les solutions de glucose disponibles et utilisées en NP sont le Glucose 20%, le Glucose 30%, et préférentiellement le Glucose 50% et le Glucose 70% en néonatalogie afin de diminuer le volume total de la poche à administrer.

Ces solutions de glucose sont commercialisées dans des flacons en verre.

### **3) Lipides**

Les lipides sont indispensables dans la nutrition parentérale en tant que source d'énergie non glucidique.

Les lipides sont constitués principalement d'acides gras. Ils ont deux rôles majeurs : un rôle dans le stockage d'énergie (sous forme de triglycérides) et un rôle structurel notamment dans la composition des membranes cellulaires (phospholipides et cholestérol). Ils jouent également un rôle important dans de nombreuses fonctions métaboliques en participant à la régulation de fonctions physiologiques diverses (production d'hormone stéroïdienne, agrégation plaquettaire, inflammation).

Au niveau physiologique, on peut séparer deux types d'acides gras :

- Les acides gras non-essentiels synthétisés par l'organisme
- Les acides gras essentiels non synthétisés par l'organisme.

Parmi ces acides gras essentiels, on retrouve deux grandes familles :

- Les acides gras polyinsaturés oméga 6 (ou AGPI n-6) avec comme précurseur indispensable l'acide linoléique.
- Les acides gras polyinsaturés oméga 3 (ou AGPI n-3) dont le précurseur indispensable est l'acide alpha-linolénique.

#### ***i. Recommandations d'apport et types d'émulsion lipidique.***

Les lipides, notamment les acides gras (AG) essentiels, doivent être apportés en quantité suffisante pour maximiser la croissance des nouveau-nés.

Des travaux suggèrent que l'apport de lipides dès les deux premiers jours de vie est sûr, bien toléré et qu'il pourrait avoir un effet bénéfique sur la croissance et sur le développement intellectuel (43–47).

L'ESPGHAN recommande que l'apport en lipides chez le prématuré et le nouveau-né n'excède pas 4 g/kg/j (48). En effet, un excès d'apport pourrait entraîner une hypertriglycéridémie délétère.

Pour prévenir un déficit en AG essentiels, l'ESPGHAN recommande un apport minimal de 0,25 g/kg/j d'acide linoléique chez les prématurés et un apport d'au moins 0,1 g/kg/j

chez les nouveau-nés à terme et les enfants. Cet AG est retrouvé dans la composition des émulsions lipidiques actuellement commercialisées.

Auparavant, la seule émulsion lipidique commercialisée et utilisée était une émulsion à base d'huile de soja pure (Intralipide® 20%). Elle contient une quantité importante d'AG essentiels (environ 60%) et peu d'acides gras polyinsaturés à chaîne longue. De plus, elle ne contient que peu d'alpha-tocophérol (vitamine E) antioxydant puissant *in vivo*. La présence de tocophérol en quantité importante permet de limiter la peroxydation lipidique et la formation d'espèces potentiellement délétères pour le patient, comme le malondialdéhyde. Par ailleurs, il est retrouvé dans la formulation de toutes les émulsions du glycérol, qui joue le rôle d'isotonisant, et des phospholipides en excès, qui émulsifient les globules de triglycérides. Ainsi un apport en phosphore est induit par l'emploi de l'émulsion (environ 15 mmol, soit 470 mg, par litre d'émulsion) (49).

Depuis, plusieurs émulsions lipidiques de compositions différentes ont été commercialisées :

- Des mélanges d'huile de soja et de triglycérides à chaîne moyenne ayant pour composition 50% de triglycérides à chaîne longue et 50% de triglycérides à chaîne moyenne : ils contiennent moins d'acides gras polyinsaturés que l'huile de soja pure. L'émulsion commercialisée est le Medialipide®
- Des mélanges d'huile d'olive et d'huile de soja (80%/20%) : ces mélanges sont riches en acide oléique (famille des oméga-9) et ont un ratio de tocophérol sur acides gras polyinsaturés plus élevé que l'huile de soja pure. L'émulsion commercialisée est le Clinoléic® 20%.
- Une émulsion contenant uniquement de l'huile de poisson, l'Omegaven® 10%. Cependant cette émulsion n'est pas indiquée chez l'enfant et le nouveau-né.
- Des mélanges à base d'huile de poisson contenant plus de tocophérols et moins de phytostérols. Deux émulsions sont commercialisées :
  - o Le Lipidem® 20% composé d'un mélange d'huile de soja, de triglycérides à chaîne moyenne et d'huile de poisson (40%/50%/10%)
  - o Le Smoflipid® 20% contenant un mélange d'huile de soja, de triglycérides à chaîne moyenne, d'huile d'olive et d'huile de poisson (30%/30%/25%/15%)

Ces émulsions peuvent être commercialisées en poche ou en flacon en verre.

Au regard des différences de compositions de ces émulsions et des risques associés d'hépatotoxicité, l'ESPGHAN a réalisé une revue systématique de la littérature (50) pour déterminer quel type d'émulsion utiliser en 1<sup>ère</sup> intention.

Elle recommande, dès lors qu'une NP est prescrite plus de quelques jours, l'utilisation en 1<sup>ère</sup> intention d'émulsions composites, à base d'huile de poisson ou non. Pour les NP à court terme, les émulsions pures d'huile de soja peuvent être utilisées.

Par ailleurs, une supplémentation en carnitine peut être envisagée chez les patients pédiatriques recevant une NP pendant plus d'un mois. En effet, il existe un déficit du stockage tissulaire en carnitine chez les nouveau-nés à terme et prématurés. La carnitine facilite le transport des AG dans les mitochondries ce qui augmenterait leur disponibilité pour la beta oxydation mais l'effet de cette supplémentation n'a pas été prouvée.

## ***ii. Risque d'instabilité de l'émulsion lipidique***

Les émulsions lipidiques peuvent être administrés de deux manières en NP :

- Via un mélange de NP ternaire.
- En dérivation d'un mélange de NP binaire.

Il existe des risques d'instabilité de l'émulsion lipidique en nutrition parentérale. La déstabilisation de l'émulsion se manifeste en plusieurs étapes : une étape de crémage puis de floculation, toutes deux réversibles, et se termine par une étape de coalescence irréversible.

Les principales causes de cette instabilité résident dans des interactions entre des forces ioniques et dans les variations de pH de la phase aqueuse de l'émulsion. L'émulsion est composée de globules lipidiques formées grâce à l'émulsifiant (phospholipides) permettant de créer une interface entre la phase aqueuse et la phase lipidique. A la surface de ces globules se trouvent des charges négatives repoussant les charges positives se trouvant dans la phase aqueuse. La concentration élevée en cations divalents, comme le calcium ( $\text{Ca}^{2+}$ ) et le magnésium ( $\text{Mg}^{2+}$ ), ou en cations trivalents, comme le fer ( $\text{Fe}^{3+}$ ), neutralise ces charges négatives et entraîne une déstabilisation de ces globules et de l'émulsion lipidique.

On peut évaluer le risque de déstabilisation avec le *Critical Agregation Number* (CAN) qui est égal à  $a + 64b + 729c$ , où a, b et c sont, respectivement, les concentrations des ions mono-, bi- et trivalents. La valeur seuil du CAN est estimée à 200 mmol/L (37).

De plus, le pH peut altérer l'émulsion lipidique : plus il est acide, plus le risque d'instabilité est élevé. Les solutions de glucose ont un pH faible car elles contiennent des traces d'acides forts. Par conséquent, une forte concentration en glucose augmentera le risque d'instabilité de l'émulsion lipidique. Au contraire, une forte concentration en acides aminés, possédant un pouvoir tampon, va stabiliser l'émulsion lipidique. Les vitamines et éléments traces peuvent aussi jouer un rôle dans la déstabilisation de l'émulsion lipidique. Enfin, le type de contenant et les conditions de stockage, notamment une température élevée ou une exposition à la lumière sont en faveur d'une déstabilisation de l'émulsion (15,37).

Ainsi, les mélanges ternaires sont plus à risques de subir cette déstabilisation que les mélanges binaires associés à une émulsion lipidique en dérivation.

Les émulsions lipidiques en néonatalogie sont souvent reconditionnées dans des poches de faible volume ou en seringues car les volumes utilisés sont très faibles. Ces poches ou seringues de lipides reconditionnées sont utilisées en dérivation d'un mélange de NP binaire.

En 2014, l'ASPEN a émis des recommandations contre le reconditionnement des émulsions lipidiques en seringues à cause du risque de contamination et du manque de données sur la stabilité de l'émulsion (15,51–53).

Cependant, en 2019, Watrobska *et al* ont publié une étude de stabilité de 5 émulsions lipidiques (Intralipide®, Lipofundin®, Omegaven®, Clinoléic® et Smoflipid®) reconditionnées dans des seringues en polypropylène (54). Ils ont comparé, selon la Pharmacopée Américaine (USP), la granulométrie des globules lipidiques, ainsi que d'autres paramètres comme le pH et le potentiel zeta des 5 émulsions dans leur conditionnement d'origine et dans la seringue, après 30 jours de conservation à 4, 25 et 40°C. Ainsi, chacune des émulsions est stable à 4 et 25°C, avec une répartition des globules dans les limites de l'USP. Toutefois, la répartition, notamment des globules (évaluation du pourcentage moyen en volume de globules < 5 µm (PFAT5) qui est un marqueur d'instabilité selon l'USP), et aucun test de stérilité n'ont été effectués.

#### **4) Micronutriments**

Les micronutriments ne sont pas une source directe d'énergie mais leur apport est important au regard du rôle qu'ils jouent dans de nombreuses fonctions physiologiques.

Les micronutriments que l'on retrouve dans les préparations de NP en néonatalogie sont le sodium, le chlore, le potassium, le calcium, le phosphore et le magnésium, mais également des éléments traces et des vitamines.

##### ***i. Electrolytes et fluides***

Les électrolytes ainsi que les autres nutriments sont dissous dans une quantité de fluide constituée d'eau dans le mélange de NP.

Dans l'organisme, l'eau corporelle totale est répartie entre le compartiment intracellulaire et le compartiment extracellulaire, lui-même composé du compartiment intravasculaire et du compartiment interstitiel.

Tout au long de la croissance du nouveau-né, le compartiment intracellulaire augmente à mesure que le nombre et la taille des cellules augmentent. L'eau représente jusqu'à 90% du poids du fœtus dans les 24 premières semaines, jusqu'à 75% du poids du nouveau-né à terme et environ 50% du poids de l'adulte.

Le renouvellement de l'eau corporelle chez le nouveau-né est élevé mais beaucoup de processus le régulant peuvent être limités du fait d'une immaturité ou d'une inefficacité. Une perte de poids est classiquement retrouvée dans les premiers jours de vie mais elle ne doit pas excéder 10% du poids de naissance (55).

Il est donc important de contrôler l'apport de fluides chez le nouveau-né car une administration d'un volume inadéquat pourrait être à risque.

Par exemple, un volume trop important pourrait entraîner des risques de surcharge hydrique avec l'apparition d'œdème dû à la porosité de la paroi vasculaire.

Le renouvellement de l'eau corporelle diminue à mesure que le nouveau-né grandit.

On distingue 3 phases :

- La phase de transition (ou phase I) : correspondant aux premiers jours de vie avec une perte hydrique, via la peau et les urines, suivie d'une diminution progressive des pertes avec la cornification de la peau,

- La phase intermédiaire (ou phase II) : correspondant à la période où le poids du nouveau-né est à son minimum puis revient au poids de naissance,
- La phase de croissance stable (ou phase III) : correspondant à l'augmentation progressive et continue du poids du nouveau-né.

Les apports recommandés ne seront donc pas constants.

Le Tableau IV présente les apports en fluide recommandés par l'ESPGHAN (55).

Les principaux éléments responsables des mouvements d'eau au sein de l'organisme sont les électrolytes avec notamment le sodium, le chlore et le potassium.

#### **a) Sodium et chlore**

Le sodium ( $\text{Na}^+$ ) est le principal cation du compartiment extracellulaire. Sa concentration influence les volumes intracellulaires et extracellulaires. Son excrétion se fait principalement via les urines, la sueur et les fèces.

Le Chlore ( $\text{Cl}^-$ ) est le principal anion extracellulaire. Il suit souvent les mouvements de sodium mais son excrétion peut être indépendante de celle du sodium.

Le sodium et le chlore sont les principaux ions influençant la différence en ions forts (ou *Strong Ion Difference* (SID)). Elle correspond à la différence des concentrations des cations forts (sodium, potassium, calcium et magnésium) et des concentrations en anions forts (chlore, lactates). Lorsque le SID diminue avec une augmentation de la concentration en chlore, le pH sanguin s'acidifie provoquant une acidose métabolique hyperchlorémique. Pour éviter cette complication, il est recommandé que les apports en chlore soient légèrement inférieurs à la somme d'apports en sodium et potassium (55).

Le chlore en NP peut être apporté par des solutions de chlorure de sodium ou de chlorure de potassium mais il faut également tenir compte des apports contenus dans les médicaments injectables administrés.

Le sodium en NP peut être apporté par une solution de chlorure de sodium, cependant d'autres solutions peuvent être utilisées afin de diminuer l'apport en chlore et réduire

le risque d'acidose métabolique, notamment des solutions d'acétate de sodium ou de lactate de sodium.

Les apports en sodium et en chlore recommandés par l'ESPGHAN figurent dans le [Tableau IV](#) (55).

Les solutions de sodium disponibles en NP sont des solutions de chlorure de sodium NaCl 20% ou de lactate de sodium à 11,2% conditionnées en flacon en verre.

### ***b) Potassium***

Le potassium ( $K^+$ ) est le principal cation intracellulaire. Il est dépendant de l'activité de la  $Na^+/K^+$  ATPase qui peut être diminuée s'il existe une insuffisance d'oxygène ou d'énergie.

Des études ont montré une augmentation de l'incidence d'hypokaliémie, d'hypophosphatémie et d'hypercalcémie quand l'apport d'énergie et de protéines était optimisé selon les recommandations (56–59). Ce phénomène semblerait correspondre à un syndrome de renutrition inappropriée. L'apport de potassium devrait donc être initié dès les premiers jours de vie pour éviter une hypokaliémie tout en surveillant le risque d'hyperkaliémie (55).

Les apports en potassium recommandés par l'ESPGHAN figurent dans le [Tableau IV](#) (55).

Le potassium en NP est apporté par des solutions de chlorure de potassium KCl. Cependant les solutions de sels de phosphate inorganique comme le phosphate monopotassique, pouvant servir à l'apport de phosphore en NP, sont susceptibles d'apporter une quantité non-négligeable de potassium.

Les solutions de chlorure de potassium disponible en NP sont des solutions de KCl à 7,46% ou 10%, conditionnées en flacon en verre.

Tableau IV : Recommandations des besoins en fluide et électrolytes des nouveau-nés sous nutrition parentérale durant les premiers jours de vie (Phase I) (55).

Apports		Jour 1	Jour 2	Jour 3	Jour 4	Jour 5
Fluides (mL/kg/j)	Nouveau-né à terme	40-60	50-70	60-80	60-100	100-140
	Prématuré > 1500 g	60-80	80-100	100-120	120-140	140-160
	Prématuré 1000 – 1500 g	70-90	90-110	110-130	130-150	160-180
	Prématuré < 1000 g	80-100	100-120	120-140	140-160	160-180
Sodium (mmol/kg/j)	Nouveau-né à terme	0-2	0-2	0-2	1-3	1-3
	Prématuré > 1500 g	0-2 (3)	0-2 (3)	0-2	1-3	1-3
	Prématuré < 1500 g	0-2 (3)	0-2 (3)	0-5 (7)	2-5 (7)	2-5 (7)
Potassium (mmol/kg/j)		0-3	0-3	0-3	2-3	2-3
Chlore (mmol/kg/j)		0-3	0-3	0-3	2-5	2-5

## ii. Autres minéraux

Le calcium, le phosphore et le magnésium sont trois minéraux jouant un rôle fondamental dans la croissance du nouveau-né. Leur supplémentation en quantité suffisante en NP est primordiale notamment pour assurer une minéralisation osseuse optimale. En effet, 98% du calcium, 80% du phosphore et 65% du magnésium corporel se situent dans les os. Le calcium et le phosphore sont principalement retrouvés sous forme de cristaux d'hydroxyapatite :  $[Ca_5(PO_4)(OH)]$ . Cependant, cette supplémentation en NP peut parfois être problématique du fait de l'existence d'incompatibilités.

### a) Calcium

Le calcium est le minéral corporel le plus abondant et joue un rôle central dans la minéralisation osseuse. Au niveau sanguin, le calcium est ionisé à 50% sous forme de  $Ca^{2+}$  ou lié à 40% à des protéines plasmatiques.

La calcémie est contrôlée par des hormones comme l'hormone parathyroïdienne (PTH), la calcitonine et la 1,25-OH-Vitamine D2 (calcitriol) pour réguler son homéostasie sanguine :

- Si la calcémie est élevée, une partie du calcium sanguin sera dirigée vers les os et favorisera la minéralisation osseuse,
- Si la calcémie est faible, une déminéralisation osseuse permettra d'augmenter la calcémie,

Les solutions de calcium peuvent être de deux types :

- Les sels inorganiques de calcium, comme le chlorure de calcium,
- Les sels organiques de calcium, comme le gluconate de calcium,

Celle qui est recommandée en NP est la solution de gluconate de calcium (60).

Il est recommandé de conditionner les solutions de gluconate de calcium en poches de polyéthylène et non en flacons de verre car ceux-ci sont sources de contamination par de l'aluminium, nocif pour les nouveau-nés (61).

### ***b) Phosphore***

Le phosphore est très abondant dans les os mais c'est également le principal anion intracellulaire (principalement sous la forme de phosphate). Celui-ci joue un rôle primordial dans le métabolisme énergétique. En effet, la majorité du phosphate cellulaire se trouve dans l'adénosine triphosphate (ATP), les acides nucléiques et les membranes. De ce fait, un déficit sévère en phosphate va entraîner une diminution de la quantité d'ATP et donc une perte d'énergie avec de multiples conséquences (faiblesse musculaire, insuffisance respiratoire, dysfonction cardiaque voire un décès).

Au-delà de la croissance osseuse, pour provoquer une croissance tissulaire optimale, le facteur principal est la quantité de protéines. Cependant, les quantités de calcium et de phosphore sont à prendre en compte. L'apport de phosphore pour la croissance tissulaire est prioritaire par rapport à la croissance osseuse, c'est-à-dire qu'en cas de déficit relatif, le phosphore disponible va être redirigé principalement vers le métabolisme cellulaire. Cela peut donc entraîner une réduction de la minéralisation osseuse, voire une déminéralisation osseuse.

Dans le cas d'une administration précoce de NP chez le nouveau-né ou le prématuré où les apports en protéines sont optimisés, le ratio molaire de l'apport de calcium sur l'apport de phosphore (Ca/P) recommandé doit être inférieur à 1,3 dans le but de réduire le risque d'hypophosphatémie (59,62).

Les solutions disponibles en NP apportant du phosphate sont de deux types :

- Les sels inorganiques de phosphate comme le phosphate monopotassique (Phosphate monopotassique Renaudin® 1,361 g/10 mL)
- Les sels organiques de phosphate comme le Glucose-1-Phosphate disodique (Phocytan® 0,33 mmol/L)

Celle qui est recommandée en NP est la solution de Glucose-1-Phosphate disodique conditionnée en flacon en verre (60).

Pour ces solutions, il faut tenir compte de l'apport associé en sodium (1 mole de phosphate apporte 2 moles de sodium) et en potassium (1 mole de phosphate apporte 1 mole de potassium) dans la NP.

### **c) Magnésium**

Le magnésium est le 4<sup>e</sup> minéral corporel et le 2<sup>e</sup> cation intracellulaire le plus abondant. Un tiers est lié aux protéines plasmatiques et 2/3 sont filtrés par le rein. L'homéostasie du magnésium est donc fortement influencée par la fonction rénale.

L'adénylate-cyclase dépendante du magnésium a une activité sur la libération de la PTH et sur son activité osseuse. Par conséquent, un déficit en magnésium provoquera une diminution de la libération de PTH avec une hypocalcémie associée.

La solution recommandée apportant du magnésium en NP est une solution de sulfate de magnésium (60). Il existe des solutions de chlorure de magnésium mais elles ne sont pas recommandées car l'excès d'apport en chlore peut augmenter le trou anionique et entraîner une acidose métabolique.

Les apports en calcium, phosphore et magnésium recommandés par l'ESPGHAN figurent dans le [Tableau V](#).

*Tableau V : Recommandations des apports en mmol/kg/j de calcium, phosphore et magnésium pour les nouveau-nés sous nutrition parentérale (60).*

Âge	Calcium	Phosphore	Magnésium
Prématuré pendant les premiers jours de vie	0,8 à 2	1 à 2	0,1 à 0,2
Prématuré en phase de croissance	1,6 à 3,5	1,6 à 3,5	0,2 à 0,3
Nouveau-né à terme jusque 6 mois	0,8 à 1,5	0,7 à 1,3	0,1 à 0,2

#### ***d) Incompatibilité phosphocalcique***

Dans les mélanges de NP, le principal risque d'incompatibilité est le risque de formation de précipités phosphocalciques (9,37,63,64). Cette interaction entre le calcium et le phosphate dans le mélange de NP est dépendante de plusieurs facteurs comme la température, le pH et la nature des sels utilisés. Des études ont réalisé des courbes de probabilités de formation des précipités phosphocalciques, en fonction de l'utilisation de sels organiques ou non de calcium et de phosphate (64–66). Le risque de précipitation peut être diminué :

- En diminuant la concentration de calcium et de phosphate.
- En utilisant des sels organiques de calcium et de phosphate, tels que le gluconate de calcium et le glucose-1-phosphate plutôt que des sels inorganiques qui se dissocient plus facilement.
- En augmentant la concentration en glucose ; en effet les solutions de glucose utilisées contiennent des traces d'acides forts en excipients pour réduire la glycation. Elles présentent donc un pH acide (3,5 à 5,5), ce qui va diminuer la formation de précipité.
- En augmentant la concentration en acides aminés, ce qui va tamponner vers un pH neutre.
- En diminuant la température : En effet, les sels de calcium et de phosphate ont plus de facilité à se dissocier quand la température est élevée ce qui augmente l'interaction entre le calcium et le phosphate et facilite la formation des précipités.
- En séparant autant que possible les ajouts de calcium et de phosphate dans la poche.

### ***iii. Vitamines et éléments traces***

#### ***a) Vitamines***

Il existe de nombreuses vitamines avec des rôles métaboliques très différents, mais très importants pour le développement des nouveau-nés. Elles peuvent être classées comme liposolubles (vitamines A, D, E et K) ou hydrosolubles (vitamine C et famille des vitamines B par exemple).

Les nouveau-nés et notamment les prématurés ont un stock corporel de vitamines faible. Ils sont donc à risque de présenter des déficits vitaminiques. En effet, leur stock

de graisse est faible et subséquemment de vitamine liposoluble. Par ailleurs, ils possèdent une faible quantité de protéines et de lipoprotéines de transport des vitamines.

Une supplémentation vitaminique est nécessaire le plus précocement possible. De plus, certaines vitamines sont parfois très instables ce qui complexifie leur apport. Elles peuvent être photosensibles comme la vitamine A et E ou sensible à l'oxydation comme la vitamine C.

Les apports en vitamines recommandés par l'ESPGHAN figurent dans le Tableau VI (67).

*Tableau VI : Doses recommandées de vitamines hydro- et liposolubles chez les prématurés et nouveau-nés à terme sous nutrition parentérale (67).*

	Prématurés	Nouveau-nés à terme jusqu'à 12 mois
Vitamine A	227 – 455 µg/kg/j	150 – 300 µg/kg/j
Vitamine D	80 – 400 UI/kg/j	40 – 150 UI/kg/j
Vitamine E	2,8 – 3,5 UI/kg/j	2,8 – 3,5 UI/kg/j
Vitamine K	10 µg/kg/j	10 µg/kg/j
Vitamine C	15 – 25 mg/kg/j	15 – 25 mg/kg/j
Thiamine (B1)	0,35 – 0,50 mg/kg/j	0,35 – 0,50 mg/kg/j
Riboflavine (B2)	0,15 – 0,2 mg/kg/j	0,15 – 0,2 mg/kg/j
Pyridoxine (B6)	0,15 – 0,2 mg/kg/j	0,15 – 0,2 mg/kg/j
Niacine (B3)	4 – 6,8 mg/kg/j	4 – 6,8 mg/kg/j
Cyanocobalamine (B12)	0,3 µg/kg/j	0,3 µg/kg/j
Acide pantothénique (B5)	2,5 mg/kg/j	2,5 mg/kg/j
Biotine (B8)	5 – 8 µg/kg/j	5 – 8 µg/kg/j
Acide folique (B9)	56 µg/kg/j	56 µg/kg/j

*UI : Unité Internationale*

L'ESPGHAN recommande d'ajouter si possible les vitamines hydro- et liposolubles dans l'émulsion lipidique ou dans un mélange contenant des lipides pour augmenter leur stabilité.

Les spécialités disponibles pour la NP sont :

- Le Cernevit® contenant des vitamines hydro- et liposolubles (sauf la vitamine K) mais son utilisation est hors AMM ( normalement réservé à l'adulte et l'enfant de plus de 11 ans),
- Le Vitalipide® enfant ne contenant que les vitamines liposolubles A, D, E et K,
- Le Soluvit® contenant toutes les vitamines hydrosolubles.

### ***b) Éléments traces***

Pour optimiser la croissance, il est recommandé d'apporter aux nouveau-nés des éléments traces (ou oligo-éléments) qui peuvent jouer un rôle important au niveau métabolique (68).

Le fer est un nutriment essentiel. Un déficit en fer peut entraîner une anémie et une réduction du neurodéveloppement chez l'enfant. Cependant l'apport en fer est recommandé en priorité par voie orale. La voie parentérale n'est recommandée que pour les patients sous NP prolongée pour qui la supplémentation par voie entérale n'est pas possible. En revanche, les solutions commercialisées d'oligo-éléments ne contiennent pas ou très peu de fer, par risque de surcharge. En effet, le contrôle homéostatique du fer via l'absorption intestinale est impossible par définition via la voie parentérale. La supplémentation en fer peut être réalisée de façon intermittente par voie intraveineuse séparée de la NP.

Le zinc est un nutriment essentiel impliqué dans le métabolisme énergétique, protéique, glucidique et lipidique. Un déficit en zinc peut provoquer un retard de croissance. Les solutions d'éléments traces contiennent du zinc mais en quantité souvent insuffisante par rapport aux recommandations. Par ailleurs, les prématurés ont un besoin en zinc supérieur aux nouveau-nés à terme car ils ont une croissance rapide. Des solutions contenant du zinc sont utilisables en NP pour supplémenter suffisamment les prématurés et nouveau-nés.

Le cuivre, l'iode, le sélénium, le manganèse, le molybdène et le chrome font partie des éléments traces à administrer dans la NP.

Les apports en éléments traces recommandés par l'ESPGHAN figurent dans le Tableau VII.

Tableau VII : Estimation des besoins en éléments traces en nutrition parentérale ( $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{j}$ ) (68).

	Prématuré	0 – 3 mois	3 – 12 mois	Dose maximale
Fer	200 – 250	50 – 100	50 – 100	5 mg/j
Zinc	400 – 500	250	100	5 mg/j
Cuivre	40	20	20	0,5 mg/j
Iode	1 – 10	1	1	
Sélénium	7	2 – 3	2 – 3	100 $\mu\text{g}/\text{j}$
Manganèse	$\leq 1$	$\leq 1$	$\leq 1$	50 $\mu\text{g}/\text{j}$
Molybdène	1	0,25	0,25	5 $\mu\text{g}/\text{j}$
Chrome	-	-	-	5 $\mu\text{g}/\text{j}$

Les solutions d'éléments traces et de zinc disponibles pour la NP sont :

- Oligo-éléments Aguetant® Enfants et Nourrissons.
- Zinc injectable 1 mg/mL en flacon de 10 mL : gluconate de zinc.

## B. Préparation

Les préparations des NP dans les services de soins sont à proscrire car elles sont susceptibles de favoriser l'introduction et le développement de micro-organismes dans ces préparations stériles et sont à risque de confusion dans l'introduction entre les différents nutriments (2,4,69).

De plus, il est recommandé de n'ajouter aucun médicament dans le mélange de NP sauf si la stabilité de celui-ci a été prouvée (15). Cependant, l'ajout de certains nutriments dans les mélanges avec AMM sont autorisés extemporanément dans le service de soins s'ils sont mentionnés dans le Résumé des Caractéristiques du Produits (RCP). En revanche, cette possibilité n'est prévue que pour l'ajout de 3 solutions différentes au maximum.

Les mélanges de nutrition parentérale individualisés sont considérés comme des préparations à risque de contamination modéré (70). Elles doivent donc être réalisées de manière aseptique, dans le respect des Bonnes Pratiques de Préparation (BPP), au sein d'une PUI ou d'un établissement pharmaceutique, sous la responsabilité d'un pharmacien formé et habilité (37,71). La réalisation de ces préparations dans un cadre pharmaceutique doit par ailleurs s'inscrire dans une démarche de maîtrise du système de management de la qualité (72,73).

Le personnel en charge des préparations aseptiques doit avoir reçu une formation initiale ainsi qu'une évaluation pratique (habilitation) au procédé de préparation aseptique (22,24,37).

La fréquence de formation et d'évaluation du personnel pour la réalisation de préparations aseptiques conformément au respect des BPP est résumée dans le Tableau VIII.

*Tableau VIII : Fréquence de formation et d'évaluation du personnel pour la réalisation de préparations aseptiques (71)*

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

*ZAC : Zone d'atmosphère contrôlée*

### **a. Environnement de production**

Selon les BPP, les préparations stériles, telle que la nutrition parentérale, sont effectuées dans des salles blanches (ou Zone d'Atmosphère Contrôlée (ZAC)), classées selon le niveau attendu de maîtrise de la contamination.

Ces zones doivent être qualifiées et surveillées pour assurer un niveau de propreté de l'environnement, permettant de réduire le risque de contamination microbologique et particulière des préparations.

Les différents équipements servant à la préparation des NP à l'intérieur de la salle blanche doivent également être qualifiés.

La préparation aseptique des NP en système clos est le procédé de préparation à privilégier (37). Le système clos est défini par les BPP comme :

*« Un procédé de répartition aseptique permettant le prélèvement et le transfert d'un produit stérile vers un autre contenant stérile dans lequel les systèmes de fermetures*

*des contenants et le matériel de transfert restent en place pendant toute la durée du processus. Le transfert du produit stérile est réalisé à l'aide d'un dispositif de prélèvements (une seringue, une aiguille stérile, une tubulure stérile ou tout autre dispositif de transfert stérile), de telle manière qu'il ne soit jamais en contact avec l'environnement ».*

La préparation en système clos permet de réduire le risque de contamination microbiologique.

Si la préparation s'effectue en système ouvert, il est nécessaire de réaliser une filtration stérilisante à l'aide d'un filtre 0,22 µm.

### **1) Salle blanche**

La salle blanche est construite de manière à limiter au maximum l'introduction, la production et la rétention de particules à l'intérieur de la pièce. Pour cela, les surfaces sont lisses, lavables, imperméables et sans fissure. Les locaux ont une qualité microbiologique et particulaire maîtrisée (sols, cloisons, mobiliers, traitement de l'air, température, humidité, pression). Dans le cas d'une salle blanche conçue spécifiquement pour une activité de préparation de NP, une salle en surpression par rapport à l'environnement extérieur est préférée dans le but de protéger microbiologiquement la préparation (37).

Les locaux de la salle blanche sont constitués de pièces de dimensions variables. Chaque pièce a une fonction spécifique liée à l'activité de préparation aseptique et aux différents flux. On y retrouve par exemple la zone de préparation, la zone de stockage, la zone d'habillage, le local déchets, les sas d'entrée et de sortie.

Chaque pièce est classée et il existe 4 niveaux : A, B, C et D.

Cette classification est établie selon le nombre maximum autorisé de particules de taille égale ou supérieure à 0,5 µm et 5 µm par m<sup>3</sup> (71). Elle est détaillée dans le Tableau IX.

Tableau IX : Caractéristiques particulières des différentes zones d'atmosphère contrôlée (71).

Classe	Au repos		En activité	
	Nombre maximal autorisé de particules par m <sup>3</sup> , de taille égale ou supérieure à :			
	0,5 µm	5 µm	0,5 µm	5 µm
A	3520	20	3520	20
B	3520	29	352 000	2900
C	352 000	2900	3 520 000	29 000
D	3 520 000	29 000	Non défini	Non défini

La classification utilisée pour les ZAC au repos renvoie à la norme EN ISO 14644 (74) ([Tableau X](#)).

Tableau X : Comparaison classification A, B, C, D et norme EN ISO 14644 (71)

Classe	ISO
A	5
B	5
C	7
D	8

La salle blanche se doit d'être surveillée, sur le plan microbiologique : les limites de contamination microbiologique recommandées selon les BPP sont données dans le [Tableau XI](#).

Tableau XI : Surveillance microbiologique des salles blanches durant la production (71).

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

UFC : Unité formant colonie

La Qualification de la ZAC comprend :

- Une qualification de conception : elle se planifie en amont selon les besoins de l'utilisateur,
- Une qualification d'installation : elle consiste en la vérification documentée que les installations, systèmes et équipements, tels qu'ils ont été installés ou modifiés, sont conformes à la conception approuvée et aux recommandations du fabricant ; il comprendra un contrôle visuel de chaque élément, un contrôle des dimensions, l'analyse du certificat des filtres, etc...
- Une qualification opérationnelle : il s'agit de la vérification que les installations, systèmes et équipements, tels qu'ils ont été installés ou modifiés, fonctionnent comme prévu sur toute la gamme d'exploitation hors activité ; elle s'effectue lorsque l'activité est « au repos » et permet de vérifier que les équipements fonctionnent selon les spécificités prédéfinies,
- Une qualification de performance est la vérification que les installations, systèmes et équipements, tels qu'ils ont été agencés, sont en mesure de fonctionner de manière efficace et reproductible en activité ; elle est réalisée « en activité »

Les tests de qualification opérationnelle et de performance et les fréquences de requalification sont listés dans le [Tableau XII](#).

Tableau XII : Tests de qualification et recommandations de fréquences minimales de requalification (71).

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

## **2) Équipements de production**

La préparation des mélanges de NP est à réaliser dans une zone de classe A.

Les équipements utilisés pour obtenir un environnement de classe A peuvent être de deux types :

- Les postes à flux d'air unidirectionnel, aussi dénommés hottes à flux d'air laminaire,
- Les isolateurs.

Il n'existe pas de choix préférentiel, et cela doit considérer diverses problématiques (organisation locale des salles blanches en lien avec d'autres activités de préparation, choix des automates de production, ...).

***i. Poste à flux d'air unidirectionnel ou isolateur***

Il s'agit d'un système disposant d'une ouverture y permettant l'accès. Il existe deux types de postes à flux d'air unidirectionnel :

- Ceux présentant un flux d'air horizontal
- Ceux présentant un flux d'air vertical

Quel que soit le type de flux, l'air est distribué dans une seule direction sur toute la surface à protéger.

Les isolateurs sont des équipements comprenant une barrière physique étanche entre le procédé aseptique et l'opérateur. Tout objet introduit à l'intérieur de ces équipements clos doit subir un cycle de stérilisation de contact. La paroi des isolateurs peut être rigide ou souple et son étanchéité est régulièrement vérifiée. On accède à la préparation via des gants avec manchettes ou grâce à un hémi-scaphandre.

Quel que soit le type d'équipement, les opérations de transfert de matériels entre l'extérieur et l'intérieur sont des sources potentiellement importantes de contamination biologique.

Comme tout équipement, les hottes à flux laminaire et les isolateurs sont à qualifier en respectant les différentes étapes de qualification (conception, installation, opérationnelle et performance).

Les tests de qualifications sont listés dans le [Tableau XII](#).

La classe de la zone de l'environnement immédiat à la zone classée A dépend du type d'équipement utilisé et du risque microbiologique du procédé. Le [Tableau XIII](#) détaille la classe des zones à respecter.

Tableau XIII : Indications sur la classe minimum à justifier en fonction des opérations qui y sont réalisées (71).

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

## **ii. Préparation manuelle ou automatisée**

La préparation manuelle des NP est encore très répandue dans les préparations de NP (75). La volumétrie de production mais aussi le coût d'un automate de préparation de NP peuvent être un frein à son acquisition. En effet, le prix d'un automate est potentiellement de plusieurs dizaines de milliers d'euros et, en règle générale, avec des consommables captifs du fournisseur de l'automate.

Pourtant, l'utilisation d'un automate interfacé avec le logiciel de prescription permet d'éliminer les erreurs de retranscription et de sécuriser le processus de NP. Par ailleurs, la précision de l'automate apporte une plus-value lorsque le nombre de préparations est élevé (diminution de la fatigabilité du personnel) et lorsque la préparation nécessite l'administration de faibles volumes, ce qui est le cas en néonatalogie. (4,24,25,76).

Plusieurs types d'automates sont disponibles sur le marché : les automates de répartition par pompe péristaltique ou volumétrique. L'Agence Nationale d'Appui à la Performance des établissements de santé et médico-sociaux (ANAP) (77) donne une description des différents automates ainsi que des conseils sur les prérequis à leur installation (contraintes, flux logistiques, coûts associés). Ils présentent également les critères à prendre en compte dans le choix de l'automate (volume de production, utilisation de consommables captifs ou non, précision de l'automate) et des préconisations générales sur le processus de préparation autour de l'automate.

L'utilisation d'un automate n'est possible que s'il a été préalablement qualifié. Pour cela, il est nécessaire d'effectuer une qualification comprenant : une qualification de conception, une qualification d'installation, une qualification opérationnelle et une qualification de performance. Le chapitre 797 de la Pharmacopée Américaine (USP

797) contient une section dédiée à la qualification des automates de production en nutrition parentérale (70).

Pour la qualification opérationnelle, hors période d'activité, des mesures de précision volumétrique et gravimétrique doivent être réalisées en utilisant de l'eau pour préparation injectable dans le but de vérifier si les volumes prélevés par l'automate correspondent aux spécifications. La précision gravimétrique est effectuée en pesant les volumes d'eau pour préparation injectable sur la balance connectée de l'automate.

Pour la qualification de performance, des tests de répétabilité et de fidélité intermédiaire doivent être effectués sur la composition finale du mélange en dosant divers éléments comme le glucose et certains électrolytes. Ces tests permettent de vérifier la précision de l'automate au cours d'une même journée et sur des jours différents.

Enfin, un test de remplissage aseptique (TRA) ou *media fill test* doit être réalisé pour vérifier le caractère aseptique du procédé de préparation. Pour cela, les spécialités utilisées pour la préparation des NP sont remplacées par un milieu de culture préalablement validé. La simulation du procédé de préparation est ensuite effectuée dans des conditions « de pire scénario » (« *worst case scenario* ») et l'absence de contamination microbiologique est vérifiée après incubation à une température de 20-25°C pendant 7 jours, suivie immédiatement d'une seconde incubation à 30-35°C pendant 7 jours. Il est possible de se référer aux recommandations de la *Pharmaceutical Inspection Convention and co-operation Scheme* (PICS) (78).

### **C. Contrôle et libération**

Des contrôles sont effectués tout au long de la production et sur le produit fini, afin de garantir sur le plan pharmaceutique la qualité du produit à administrer au patient (79,80).

La validation de l'environnement de production et du procédé d'asepsie, conformément aux recommandations, est primordiale pour la préparation des mélanges de nutrition parentérale. Aussi, il est important de réaliser des contrôles réguliers de surveillance microbiologique et particulière de l'environnement pour anticiper toute déviation aux spécifications attendues.

Il est nécessaire de disposer de la conformité de ces contrôles, pour la libération des préparations.

### a. Contrôle particulière et microbiologique de l'environnement

Les BPP ne donnent pas de recommandations pour la fréquence minimale des contrôles de surveillance de la charge particulaire, seulement des recommandations de fréquences minimales de requalification des ZAC ([Tableau XII](#)). En revanche, elles donnent des recommandations pour la surveillance microbiologique. Elles sont présentées dans le [Tableau XIV](#).

*Tableau XIV : Fréquence et surveillance microbiologique (71).*

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

### b. Contrôles du produit fini

L'activité de contrôle du produit fini est une activité sous la responsabilité d'un pharmacien et elle est indépendante de l'activité de préparation.

Les équipements employés en contrôle doivent également être qualifiés et entretenus avec des méthodes validées.

Pour certains contrôles, un échantillonnage représentatif du lot préparé doit être réalisé. Dans le cas des NP individualisées, une poche représente un lot. Il faut donc prévoir un volume d'échantillonnage de la préparation suffisant pour les contrôles physico-chimiques et le test de stérilité (37).

Les contrôles du produit fini sont réalisés pour s'assurer de la correspondance entre ce qui est prescrit au patient et ce qui lui sera dispensé. Ils permettent également de vérifier que l'étape de préparation a respecté tous les critères de sécurité.

Il en existe plusieurs :

- Contrôles microbiologiques,
- Contrôles physico-chimiques,
- Contrôles particuliers

### **1) Contrôles microbiologiques**

Les tests de contrôles microbiologiques nécessitent un échantillon de la préparation. A partir de celui-ci un test de stérilité doit être réalisé (81).

Dans le cas de mélanges de NP individualisés, le résultat du contrôle de stérilité n'est pas obtenu à la libération, compte tenu du délai de lecture. En revanche, en cas de positivité du test, cela permet d'alerter le service d'une possible contamination et un ensemencement est réalisé pour déterminer la souche bactérienne incriminée.

### **2) Contrôles physico-chimiques**

Un certain nombre de contrôles physico-chimiques, à partir d'un échantillon, sont à réaliser pour s'assurer de la qualité de la préparation. Le choix dépend de la maîtrise de la criticité du procédé de préparation. Il est retrouvé (37) certains exemples de contrôle physico-chimique :

- Mesure de l'osmolarité
- Mesure du pH
- Dosages de certains éléments :
  - La concentration en glucose (9)
  - La concentration en électrolytes : sodium, potassium, magnésium, calcium, phosphore

Une mesure gravimétrique de la poche peut être réalisée, notamment avec certains automates ; elle permet de remarquer si une erreur d'injection de volume a eu lieu (tubulure clampée, ...).

Le contrôle de ces éléments doit être effectué à l'aide d'équipement eux-mêmes qualifiés.

### **3) Contrôles organoleptiques**

Un contrôle des particules visibles dans les mélanges binaires est à réaliser grâce à une table de mirage à fond noir et blanc. Il permet de vérifier l'absence de particules visibles dans le mélange de NP (82).

Le contrôle des particules non visibles (83) est effectué pour les mélanges de NP standardisés et avec AMM sur un échantillon du lot de production. Pour les mélanges de NP individualisés, ce test peut être employé (pour la validation du procédé, impact du conditionnement), mais rarement mis en œuvre puisqu'il nécessite de tester chacune des préparations, avec un volume conséquent.

Lorsque la préparation est un mélange ternaire, une vérification visuelle de l'émulsion est recommandée pour vérifier l'absence d'une rupture d'émulsion (crémage ou coalescence).

La réalisation de l'ensemble de ces contrôles sur des préparations de poches « contrôle qualité » avant, pendant et à la fin de la production peut permettre d'améliorer la sécurisation du circuit (9).

#### **c. Dossier de lot**

Pour chaque préparation de NP individualisée, un dossier de lot lui est attribué. Il contient toutes les informations ayant servi à la préparation. Il contient 5 parties :

- Une partie « préparation » contenant :
  - o La dénomination, le dosage et la forme pharmaceutique de la préparation
  - o Le numéro de lot de la préparation
  - o La date et éventuellement l'heure de réalisation
  - o La date de péremption
- Une partie « conditionnements » contenant entre autres : le ou les types de conditionnement utilisés et l'étiquetage
- Une partie « contrôles » avec les résultats datés et signés de tous les contrôles
- Une partie « libération pharmaceutique »
- Une partie pour la gestion des anomalies, retours et réclamations

Ce dossier de lot permet de suivre la préparation, à chaque étape du processus de préparation. Il permettra au pharmacien responsable de la libération des préparations terminées de prendre sa décision

Le dossier de lot sera archivé pendant au moins un an après la date de péremption du lot.

#### **d. Libération**

L'étape de libération est réalisée par un pharmacien formé et habilité, différent du pharmacien responsable de la préparation des NP (37).

Il vérifie l'entièreté du dossier de lot pour prendre la décision d'accepter ou de refuser la libération de la préparation terminée. Il note son nom, la date du jour et signe pour attester de sa décision.

#### **D. Dispensation et transport logistique**

Une fois le mélange de NP libéré, la préparation peut être dispensée.

La dispensation est effectuée après un contrôle visuel de la préparation terminée comprenant la vérification de l'intégrité de la préparation (conditionnement et sur-conditionnement) et la vérification de la correspondance entre les informations de l'ordonnance et l'étiquette patient (nom du patient, numéro de préparation, poids, date d'expiration, dosage, voie d'accès, etc...).

Une fois dispensée, il est recommandé que le transport se fasse dans un emballage adéquat, suffisamment solide pour éviter une altération du contenant et du contenu. Un conteneur clos et un transport respectant la chaîne du froid sont recommandés (37).

La réception des préparations se fait dans le service par un personnel qualifié (infirmière, interne, médecin).

### **3. Dispositifs d'administration**

Le choix des dispositifs d'administration a une grande importance concernant la qualité et la stabilité des mélanges de NP.

Les dispositifs médicaux servant à la préparation et au conditionnement des mélanges de NP (poches, aiguilles, tubulures pour automates, seringues) doivent tous être stériles, à usages uniques et apyrogènes. C'est une nécessité pour maintenir le mélange de NP, préparé de manière aseptique, stérile (37).

### **A. Conditionnement**

Les poches en éthylène-acétate de vinyle (EVA) et multicouches sont les conditionnements recommandés en NP car ils ne contiennent pas de PVC directement au contact du mélange. Cela permet d'éviter une interaction entre le contenu de l'émulsion et le contenant mais aussi un relargage de phtalates qui sont, pour certains, des perturbateurs endocriniens connus, à absolument éviter chez les nouveau-nés.

L'emploi de matériaux multicouches protège le mélange de NP du passage de l'oxygène et de ce fait de l'oxydation, notamment de la peroxydation des lipides ou de l'oxydation de certaines vitamines, ce qui augmente leur stabilité (2,35,37,84–86).

### **B. Sur-conditionnement**

Certaines vitamines, comme la vitamine A et E, sont dégradées par l'exposition à la lumière. Le spectre de la lumière les affectant vont des longueurs d'onde de 330 à 350 nm pour la vitamine A et de 285 à 305 nm pour la vitamine E. Une protection des mélanges de NP à la lumière semblerait utile pour éviter cette dégradation (67).

Un essai monocentrique menée chez 77 prématurés, avec analyse *post hoc*, a montré une réduction de 30% des décès et de l'apparition de broncho-dysplasies lorsque les poches de NP étaient photo-protégées (87). Un essai multicentrique mené chez 590 prématurés n'a, quant à lui, pas retrouvé de bénéfice à une photoprotection (88).

Une méta-analyse de 2017 a retrouvé un effet significatif de l'utilisation de poches de NP protégées de la lumière, avec une réduction des décès et de l'apparition de broncho-dysplasie de 50% (89). Elle présente néanmoins quelques faiblesses méthodologiques car elle inclut une étude égyptienne où le taux de mortalité est très élevé avec des pratiques très différentes (90).

Sur la base de cette méta-analyse, l'ESPGHAN et l'ASPEN recommandent l'utilisation d'une photoprotection des mélanges de NP (9,67). La HAS recommande, malgré

l'insuffisance de données de la littérature, une photoprotection de ces mélanges car elle considère que c'est une méthode non invasive et peu coûteuse pouvant avoir un effet bénéfique sur la prise en charge des nouveau-nés (2). De plus, l'*European Medicines Agency* (EMA) a communiqué, via un comité d'évaluation des risques en pharmacovigilance (*Pharmacovigilance Risk Assessment Committee* (PRAC)), une recommandation sur la nécessité d'une photoprotection des nutriments parentéraux contenant des lipides et/ou des acides aminés lors de l'administration chez des nouveau-nés ou des enfants de moins de 2 ans (91). L'ANSM a également transmis cette recommandation à travers une lettre d'information aux professionnels de santé (92).

Cependant, ces recommandations sont récemment remises en cause (93) et l'utilisation de cette photoprotection opaque rend difficile la visualisation d'incompatibilités (formation de particules et déstabilisation de l'émulsion).

Par ailleurs, certaines structures industrielles et hospitalières pratiquent une mise sous vide des sur-conditionnements des poches de NP pour diminuer le risque d'oxydation du contenu des mélanges.

### **C. Filtres et tubulures**

L'utilisation de filtres pour l'administration des mélanges de NP est recommandée et généralement admise (2,9,16,24,37).

Jack *et al.* ont montré dans un essai contrôlé et randomisé monocentrique chez des patients de moins de 18 ans qu'une filtration des thérapies injectables permettait de diminuer le risque de syndrome de réponse inflammatoire systémique et la durée de séjour d'hospitalisation (94). De plus, Boehne *et al.*, dans un essai randomisé et contrôlé monocentrique ont observé qu'une filtration des thérapies injectables, à risque de contenir des particules, réduisait le risque de dysfonction rénale, pulmonaire et hématologique (95).

L'utilisation de filtres 0,22 µm est possible pour l'administration de mélanges de NP ne contenant pas de lipides et serait susceptible de prévenir les infections et de limiter le passage de précipités phosphocalciques ou de particules en général.

En revanche, pour les mélanges de NP ternaires, il est impossible d'utiliser les filtres de 0,22 µm inadaptés au passage des gouttelettes lipidiques. Dans ces cas-là, un filtre 1,2 µm est utilisé et ne retiendra que les particules supérieures à cette taille.

L'utilisation de tubulures photo-protectrices, tout comme la photoprotection des poches de NP, est recommandée par l'ESPGHAN, l'ASPEN et l'HAS même si leur efficacité est controversée (2,9,16,88,89,96).

#### **4. Conservation**

Les mélanges de NP doivent être conservés à une température entre 2 et 8°C pour augmenter leur stabilité (2,37).

La réaction de Maillard qui consiste en la complexation du glucose avec certains acides aminés comme la lysine et qui induit une coloration jaune à la préparation est bien connue. Cette réaction, bien que n'induisant pas de produit toxique (modification des caractères organoleptiques), est facilitée par une température élevée et peut entraîner la diminution du contenu en acides aminés du mélange (9).

Par ailleurs, la température joue également un rôle dans la dissociation des sels de calcium et de phosphate. Une augmentation de la température facilite la dissociation du gluconate de calcium en calcium libre et peut déplacer l'équilibre du phosphate d'un ion phosphate monobasique ( $\text{H}_2\text{PO}_4^-$ ) vers un ion phosphate dibasique ( $\text{HPO}_4^{2-}$ ) augmentant le risque de formation de précipités phosphocalciques (35,64).

Contrairement aux mélanges de NP avec AMM et standardisés, concernant les durées limites d'utilisation, les investigations de la mission de l'IGAS montrent que les durées limites d'utilisation (DLU) fixées sur les préparations ne s'appuient pas toujours sur des études de stabilité physico-chimiques et de stérilité. Ainsi, ils sont généralement administrés dans la journée ou, au maximum, dans les 3 ou 4 jours si une production est réalisée pour le week-end (4). Une préconisation de conservation de maximum 9 jours entre 2 et 8°C est retrouvée, selon le rapport IGAS sur la base des standards américains, selon les problématiques liées au maintien de la stérilité.

### **III. Implémentation au Centre Hospitalier Universitaire de Lille**

#### **1. Management du projet institutionnel**

##### **A. Généralités**

Pour l'instruction du dossier d'implémentation et de reprise de la production au CHU de Lille, il a été nécessaire de bâtir un projet conjoint entre la PUI du CHU de Lille et les services de néonatalogie notamment, en lien avec les directions susceptibles d'être impliquées (travaux, équipements, ressources humaines médicales et non médicales). Cela a été mené sous la forme d'un état prévisionnel des recettes et des dépenses (EPRD) qui a été réactualisé suite à la reprise de la production des poches par l'établissement pharmaceutique Fasonut/Baxter Façonnage en 2015.

La démarche a consisté à comparer à l'externalisation et au maintien de la sous-traitance, une proposition d'internalisation (totale ou partielle) selon un périmètre d'activité et une organisation fonctionnelle à définir.

Concernant le périmètre, il consiste en la reprise des poches individualisées réalisées par Fasonut/Baxter Façonnage pour le compte de la néonatalogie depuis 2015 et de préparations standardisées et stockées, pouvant remplacer les poches de spécialités (PEDIAVEN®) pour lesquels des ajouts extemporanés sont effectués dans les services de soins. Cela permettrait également l'élaboration de nouveaux standards spécifiques au service de soins, plus agiles, en lien avec des évolutions des recommandations de prise en charge par exemple. Les estimations de 2016 prévoient ainsi un volume annuel de 7665 poches au total (individualisées et standardisées).

Historiquement, le CHU de Lille sous-traite la réalisation de poches de NP individualisées pour le compte des services suivants :

- Les centres de références de nutrition parentérale à domicile adulte et de nutrition parentérale à domicile enfant (représentant en 2016, 22 696 poches),
- L'hospitalisation en pédiatrie, au décours des chirurgies et pour les enfants bénéficiant d'une nutrition parentérale à long terme (2738 poches),
- L'hospitalisation chez l'adulte, et pour les adultes bénéficiant d'une nutrition parentérale à long terme (4143 poches).

Pour nous aider dans les propositions d'organisation fonctionnelle, un *benchmark* national a été effectué pour déterminer quelles étaient les pratiques concernant la production et le contrôle des NP : production interne, sous-traitance par un centre hospitalier ou sous-traitance par un établissement pharmaceutique autorisé.

Sur le plan organisationnel, l'amplitude des horaires d'accès aux poches Fasonut/Baxter Façonnage apparaît insuffisante par rapport aux besoins en néonatalogie. Les horaires contractuels imposés (adressage de la prescription à la pharmacie avant 10h30 pour un envoi à Fasonut/Baxter Façonnage avant 11h et absence de prestation le samedi) :

- obligent les médecins à effectuer l'ensemble des prescriptions dans un temps restreint, difficilement compatible avec une prescription en deux temps (prescription junior revue par un sénior) pourtant indispensable à la formation des internes, de surcroît dans un centre hospitalier universitaire.
- nécessitent l'anticipation des prescriptions pour les week-ends et jours fériés, ce qui n'est pas toujours compatible avec l'état clinique instable de certains grands prématurés.

Aussi, au niveau local, l'établissement Fasonut/Baxter Façonnage apparaît, pour le CHU de Lille, en situation monopolistique en terme de fourniture de ces poches de nutrition parentérale.

À la suite de l'accident de Chambéry et de ses conséquences, la situation monopolistique de Fasonut/Baxter Façonnage s'est accentuée par l'arrêt de la production des poches de NP du laboratoire Marett et l'augmentation des demandes de sous-traitance partout en France mais aussi au niveau local (établissements de santé dans lesquels des poches de NP étaient réalisées dans les services de soins). De plus, sur le plan pharmaceutique il n'existe pas de schéma d'organisation territoriale ou régionale de la production hospitalière. En cas de difficulté par la sous-traitance il n'apparaît pas d'alternative locale ou nationale susceptible de prendre le relais, au vu des volumétries d'activité.

Une cartographie de l'organisation de l'activité de préparation des NP a permis de lister les besoins pour l'internalisation et des études médico-économiques ont été réalisées afin d'orienter la prise de décision.

Ainsi, suite à ces études médico-économiques, le CHU de Lille a pris la décision d'internaliser la préparation des NP pour le service de réanimation néonatale dans un premier temps, avec comme objectif de développer les nutritions parentérales standardisées pour ces services et d'étendre cette prestation de préparation aux services de pédiatrie.

Parmi les étapes prévues dans le projet, il a été proposé de réaliser :

- L'instruction et la décision institutionnel du directoire,
- Une aide à maîtrise d'ouvrage, avec analyse fonctionnelle des risques et qualification,
- La rédaction des cahiers des charges et cahiers des clauses techniques particulières, et la mise en œuvre des procédures d'achat MAPA des équipements, et des produits associés (nutriments, consommables, ...),
- La définition et mise en place de l'architecture informatique du circuit hospitalier et de l'interfaçage des logiciels de prescription, de production et de contrôle pharmaceutique hospitalier, salle blanche dédiée et des automates de production et de contrôle,
- La mise en œuvre du système de management de la qualité sur toutes les étapes de production et de contrôle des préparations de nutrition parentérale,
- Le recrutement et la formation des équipes pharmaceutiques hospitalières,
- L'élaboration de la demande d'autorisation d'inspection pharmaceutique,
- La montée en charge des préparations individualisées pour le compte de la néonatalogie,
- La définition et qualification des préparations standardisées, suivies d'une montée en charge de ces préparations,
- La qualification des préparations individualisées pour le compte de la pédiatrie.

### **B. Informatisation et interfaçage du circuit des préparations de nutrition parentérale**

Dans le cadre de cette internalisation au CHU de Lille, l'étape de prescription nécessitait l'achat d'un logiciel de prescription contenant un module consacré à la prescription médicale et à l'analyse pharmaceutique des NP. Ce logiciel devait également permettre une transmission des informations de la prescription avec interfaçage au logiciel de préparation BP'Prep® (Alma) déjà mis en service, lui-même

interfacé à l'automate de préparation pour permettre une transmission et une traçabilité complète et sécurisée.

### a. Logiciel de prescription : Logipren®

Les besoins identifiés ont conduit à l'acquisition du logiciel de prescription Logipren® (Figure 2). Ce logiciel permet aux médecins de prescrire tout type de médicaments et contient également un module spécifique pour la prescription de nutrition, dont la nutrition parentérale.



Figure 2 : Logiciel Logipren® utilisé pour la prescription et la validation clinique des nutriments parentéraux.

Le médecin prescrit les apports journaliers des différents nutriments selon les besoins du patient (en mg ou mmol/kg/j) et la voie d'abord. Le logiciel calcule et déduit automatiquement la quantité de nutriments à apporter dans la NP, en tenant compte de ceux apportés et paramétrés, par voie entérale et par les médicaments injectables prescrits au patient (les volumes des laits administrés au nouveau-né sont également prescrits sur le logiciel). Ces calculs sont effectués grâce au paramétrage, en amont du logiciel, en renseignant l'apport en nutriments (apport sodé notamment) de chaque médicament injectable pouvant être prescrit et de chaque spécialité pharmaceutique utilisée dans la préparation de NP. Ce paramétrage a été réalisé par l'équipe pharmaceutique avec un double contrôle des saisies.

Logipren® dispose également d'un module d'analyse pharmaceutique permettant au pharmacien de vérifier la conformité de la prescription de NP au regard des recommandations et de la situation clinique du patient. Ce module permet la

visualisation des nutriments apportés en quantité/kg/j, quelle que soit leur origine (voie entérale, médicaments, perfusion ou NP) (Figure 3),

Bilan nutritionnel journalier															
Bilan nutritionnel journalier (21 juin 2021)															
	PO	Med.	Perf.	NPI	Total	Reco.			PO	Med.	Perf.	NPI	Total	Reco.	
Vol.	0	16,2	0	0	16,2	140-160	ml/kg/j	Na	0	0,9	0	0	0,9	2-5	mmol/kg/j
Cal.	0	2,1	0	0	2,1	45-120	kcal/kg/j	K	0	0	0	0	0	2-3	mmol/kg/j
AA	0	0	0	0	0	2,5 - 3,5 (NP)	g/kg/j	Cl	0	0	0	0	0	2-5	mmol/kg/j
Glu.	0	0,5	0	0	0,5	5,8-17,3	g/kg/j	Ca	0	0	0	0	0	32-80	mg/kg/j
Lip.	0	0	0	0	0	3-4 (NP)	g/kg/j	P	0	0	0	0	0	31-62	mg/kg/j
Vit. D	0	0	0	0	0	200-1000 (NP)	UI	Mg	0	0	0	0	0	2,5-5	mg/kg/j
								Zn	0	0	0	0	0	0,4-0,5	mg/kg/j

Ca/P : 0    Cal/AA : 0    Reco. : ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPE Guidelines on pediatric parenteral nutrition. Clin Nutr.2018

Figure 3 : Bilan nutritionnel journalier prescrit dans Logipren®.

mais on y retrouve également, la répartition des volumes de chaque spécialité de nutriments composant la NP, l'osmolarité estimée du mélange et le débit utilisé (Figure 4). De plus, un accès au poids et aux résultats des bilans sanguins des patients est disponible pour aider le pharmacien à l'analyse.

20 juin 2021 (J2)		20 juin 2021 (J2)	
Poche à 19h00	Prescription	Seringue à 19h00	Prescription
EPPI	120,9 ml	SMOFLIPID 20 %	18,1 ml
PRIMENE 10 %	73,9 ml	CERNEVIT	1,6 ml
Glucose 70% (RESERVE FASONUT)	38,1 ml	Volume administré	16,7 ml
Chlorure de sodium 20 %	0,6 ml	Volume restant non perfusé	3 ml
Chlorure de potassium 10 %	0,5 ml	Débit	0,7 ml/h pendant 24 h en perfusion sur KTECC
Gluconate de calcium 10 %	11,9 ml	Osmolarité	423 mOsm/l
Phocytan 0,33 mmol/ml sol diluer p perf (RESERVE FASONUT)	0 ml		
Sulfate de magnésium 10 % (RESERVE FASONUT)	2,1 ml		
Zinc 1 mg/ml inj	0,8 ml		
Oligo-éléments Aqueutant pr perf	2,1 ml		
Phosphate monopotassique 136,1 mg/ml (RESERVE FASONUT)	3,6 ml		
Volume administré	184,5 ml		
Volume restant non perfusé	70 ml		
Débit	7,7 ml/h pendant 24 h en perfusion sur KTECC		
Osmolarité	867 mOsm/l		

Osmolarité > 850 mOsm/l, ne pas administrer sur une voie veineuse périphérique.

Bilan nutritionnel

Figure 4 : Composition de la nutrition parentérale (poche et seringue), osmolarité du mélange, voie d'accès et débit prescrits dans Logipren®.

### b. Logiciel de préparation : BP'Prep®

Le CHU de Lille disposait déjà d'un logiciel de préparation pour réaliser les préparations stériles et non stériles : BP'Prep®. Une mise à niveau du logiciel a permis l'acquisition d'un module permettant la préparation spécifique des nutriments parentéraux. Il a été paramétré en amont, de la même manière que le logiciel Logipren®, pour permettre le calcul automatique et la conversion des apports des nutriments, prescrits en quantité, en des volumes à injecter, selon chaque nutriment, pour la préparation des nutriments parentéraux.

Bp'Prep® permet notamment une vérification (Figure 5) :

- Des dates de prescription, de fabrication, de dispensation et d'administration,
- Des données patients,
- De la composition de la NP,
- Des volumes et conditionnements utilisés,
- De la voie d'accès et du débit prescrits,

The screenshot displays the BP'Prep software interface with several key sections highlighted:

- Vérification de la bonne correspondance des dates:** A box highlights the prescription date (06/11/2023), administration date (06/11/2023), and fabrication date (06/11/2023).
- Vérification des données patient:** A box highlights patient information including name, ID, and birth date.
- Vérification des volumes et conditionnement utilisé:** A box highlights prescription details such as volume to be infused (535.9 mL), volume of tubules (70 mL), and final volume (605.9 mL).
- Même voie d'administration:** A box highlights the administration route (sur K.TECC).
- Validation technique de la poche:** A table comparing 'A presc.' (prescribed) and 'A fab.' (actual) values for various nutrients.
- Vérification des concentrations:** A box highlights the final concentrations of nutrients in the bag.

Produits	A presc.	A fab.
Phocytan 0,33 mmol/L	29,4 mL	33,9 mL
Phosphate mono potassique 136,1 mg/mL		
Chlorure de potassium 10%	9,63 mL	11,1 mL
Chlorure de sodium 20%		
Glucose 70%	95,32 mL	109,9 mL
Glucose 50%		
Sulfate de magnésium 10%	4,34 mL	5 mL
Zinc 1 mg/ml	1,65 mL	1,9 mL
Oligoéléments pédiatriques	4,34 mL	5 mL
Primène 10% iv	150,22 mL	173,2 mL
Gluconate de Calcium 10%	38,59 mL	44,5 mL
Eau PPI	535,9 mL	617,9 mL

Figure 5 : Interface de validation technique de la prescription de nutrition parentérale sur BP'Prep®.

Une validation technique de la prescription est ainsi réalisable par le pharmacien responsable de la préparation des NP ainsi que l'édition des étiquettes de préparation.

### c. Logiciel opérateur : LabControl®

Le CHU de Lille disposait déjà d'un logiciel opérateur en lien avec le logiciel de préparation BP'Prep® : LabControl®. Dans le cadre des NP, il permet de réaliser la traçabilité, étape par étape, sur chacune des préparations de NP. Il contribue à la constitution du dossier de lot, en renseignant plusieurs informations (Figure 6) :

- Les nutriments matières premières utilisées (spécialité pharmaceutique, numéro de lot, date de péremption),
- Le matériel utilisé lors de la préparation (dispositifs médicaux, numéro de lot, date de péremption),
- Les échantillonnages effectuées (nombre d'échantillons et volume prélevé),
- Le contrôle du conditionnement (numéro de lot, date de péremption, intégrité),
- Les contrôles du produit fini.

Prep n°: 12403  
Lot n°:

FLU | Détails | Evénements | Opérations | Expéditions | Procédures

POCHE\_BINAIRE Néonatalogie (046-1)

N° prep.	Etat	Libellé	Volume	RU	Patient	Planif.	Dernière étape effectuée	Qté fab./dép.	N° Presc.
12404	Fabrication en cours	Fiche Contrôle Qualité 3	152,3 ml	Primère 10%		10/12/2021		1/1	/
12403	Fabrication en cours	POCHE_BINAIRE Néonatalogie	110,8 ml	Primère 10%		10/12/2021	Matériel par "Christopher LECOBLACHE"	1/1	12343/0
12401	Fabrication en cours	POCHE_BINAIRE Néonatalogie	116,4 ml	Primère 10%		10/12/2021	Matériel par "Christopher LECOBLACHE"	1/1	12341/0
12398	Accepté	Dégradé_Seringues Lipides Vitamines	7,9 ml			10/12/2021		1/1	/
12395	Fabrication en cours	Fiche Contrôle Qualité 2	152,3 ml	Primère 10%		10/12/2021		1/1	/
12392	Fabrication en cours	POCHE_BINAIRE Néonatalogie	261 ml	Primère 10%		10/12/2021		1/1	12349/0
12390	Fabrication en cours	POCHE_BINAIRE Néonatalogie	261 ml	Primère 10%		10/12/2021		1/1	12348/0
12388	Fabrication en cours	Dégradé POCHE_BINAIRE NN Phosphate monok	117,2 ml	Primère 10%		10/12/2021	Matériel par "Christopher LECOBLACHE"	1/1	/
12387	Fabrication en cours	POCHE_BINAIRE Néonatalogie	261 ml	Primère 10%		10/12/2021		1/1	12347/0
12380	Accepté	Seringues Lipides Vitamines	24,5 ml			10/12/2021		1/1	12347/0
12383	Fabrication en cours	POCHE_BINAIRE Néonatalogie	600,8 ml	Primère 10%		10/12/2021		1/1	12346/0
12380	Fabrication en cours	POCHE_BINAIRE Néonatalogie	600,8 ml	Primère 10%		10/12/2021		1/1	12345/0
12377	Fabrication en cours	POCHE_BINAIRE Néonatalogie	600,8 ml	Primère 10%		10/12/2021		1/1	12344/0
12376	Accepté	Seringues Lipides Vitamines	50,4 ml			10/12/2021		1/1	12344/0
12374	Contrôle en cours	POCHE_BINAIRE Néonatalogie	210,8 ml	Primère 10%		10/12/2021	Contrôle du conditionnement par "Carole NASSAR"	1/1	12339/0
12372	Contrôle en cours	POCHE_BINAIRE Néonatalogie	210,8 ml	Primère 10%		10/12/2021	Contrôle du conditionnement par "Carole NASSAR"	1/1	12338/0
12370	Contrôle en cours	POCHE_BINAIRE Néonatalogie	210,8 ml	Primère 10%		10/12/2021	Contrôle du conditionnement par "Carole NASSAR"	1/1	12332/0
12369	Accepté	Seringues Lipides Vitamines	18,7 ml			10/12/2021		1/1	12332/0
12368	Contrôle en cours	POCHE_BINAIRE Néonatalogie	294 ml	Primère 10%		10/12/2021	Contrôle du conditionnement par "Carole NASSAR"	1/1	12340/0
12366	Contrôle en cours	POCHE_BINAIRE Néonatalogie	294 ml	Primère 10%		10/12/2021	Contrôle du conditionnement par "Carole NASSAR"	1/1	12339/0
12364	Contrôle en cours	POCHE_BINAIRE Néonatalogie	294 ml	Primère 10%		10/12/2021	Contrôle du conditionnement par "Carole NASSAR"	1/1	12335/0
12363	Accepté	Seringues Lipides Vitamines	15,7 ml			10/12/2021		1/1	12335/0
12348	Contrôle en cours	Fiche Contrôle Qualité 1	152,3 ml	Primère 10%		10/12/2021	Contrôle analytique par "Mathilde LENNE"	1/1	/

22 fabrication(s) trouvée(s)

Options | Générer fiches PAT | Actualiser

Journal en cours | Préparations en cours | Matières en cours de contrôle | Solutions Reconstituées | Aide

Figure 6 : Interface du logiciel de contrôle : LabControl®.

#### d. Logiciel de pilotage intégré au semi-automate Medimix®

Les automates de préparation Medimix®, acquis par la PUI du CHU de Lille (cf partie « III.C.c. Automates de préparation »), présentent un logiciel intégré (Figure 7). Il permet :

- Le montage sécurisé de l'automate (en fonction des spécialités attribuées pour chaque voie),
- Le lancement manuel des purges et des préparations de NP,
- Le contrôle du poids des poches avant et après remplissage, *via* une balance connectée,
- Le changement des conditionnements de spécialités, *via* une alerte, lorsque le volume restant est insuffisant.



Figure 7 : Interface du logiciel intégré de l'automate Medimix®.

### e. Validation des interfaces informatiques

L'interfaçage de ces logiciels a été réalisé à l'aide des différents interlocuteurs informatiques des fournisseurs et de la Direction des Ressources Numériques (DRN) du CHU de Lille.

L'architecture du système d'information (logiciels employés) relatif à l'activité pharmaceutique est présenté en (Figure 8) ; il permet une transmission et une traçabilité complète et sécurisée de la prescription et de la préparation des NP.

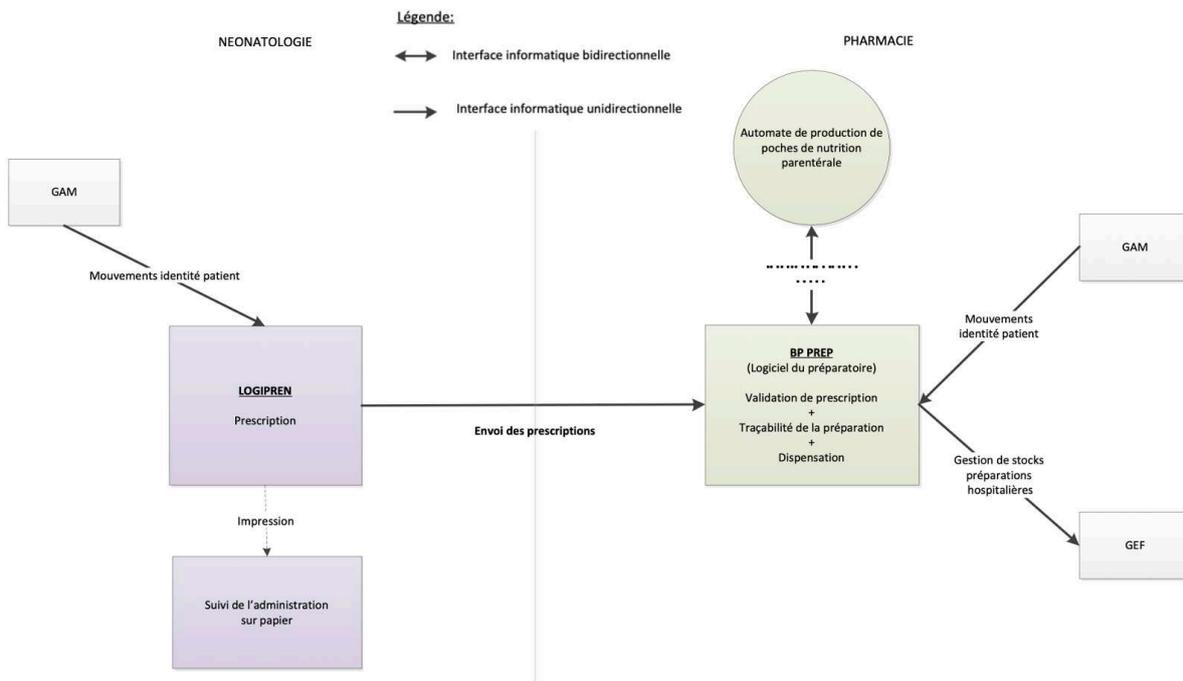


Figure 8 : Interfaçage du système informatique de nutrition parentérale.

GAM : Gestion Administrative du Malade ; GEF : Gestion Economique et Financière.

Pour valider ces interfaces, des essais ont dans un premier temps été effectués sur un environnement « test ». Pour cela, des mélanges de NP individualisés issus de prescriptions réalisées en production ont été prescrits dans Logipren® Test. Ils ont ensuite été validés, exportés et mis en production dans BP'Prep® Test puis exportés vers l'automate de préparation Medimix®.

Pour chacune de ces étapes, une comparaison des quantités et volumes prescrits et préparés a été effectuée et n'a montré aucune différence.

Les mêmes étapes ont ensuite été réalisées dans l'environnement de production avec un résultat identique.

Une nouvelle validation des interfaces est prévue lors de toute montée de version d'un des logiciels afin de s'assurer de la sécurité de la préparation des NP.

### **C. Locaux et équipements**

Suite à une étude des besoins liés à l'organisation de la préparation des NP suivie d'une évaluation médico-économique, l'internalisation de ces préparations au CHU de Lille a nécessité l'achat et la qualification d'un certain nombre d'équipements.

#### **a. Salle blanche**

La préparation en système des NP devait être réalisée dans un local adapté, afin de réduire le risque de contamination microbiologique. Pour cela, l'environnement de production a été établi pour respecter les BPP.

L'unité de Nutrition Parentérale (UNP) est située au sein de la PUI du CHU de Lille dans une ancienne salle blanche qui était en amont l'Unité Centralisée de Préparations Aseptiques (UCPA). L'UCPA a été construite en 2014 pour accueillir l'activité de production de chimiothérapies pendant les travaux de l'Unité Centralisée de Préparations Cytotoxiques (UCPC). Les caractéristiques aérauliques de cette ancienne salle blanche étant différentes selon les besoins de l'activité (qualification avec des cascades de pressions adaptées afin de protéger le personnel du risque chimique des cytotoxiques), des modifications ont été réalisées avant l'ouverture de l'UNP en novembre 2021. Il a tout d'abord fallu qualifier cette salle blanche en surpression. Les mélanges de NP n'exposant pas à des risques chimiques, la protection microbiologique de la préparation était à privilégier, d'autant plus que les mélanges de nutrition parentérale sont propices à la croissance de micro-organismes.

La salle blanche (Figure 9) se compose :

1. D'une salle isolateur avec une pression de +45 Pa,
2. D'une zone d'habillage propre avec une pression de +30 Pa,
3. D'un SAS principal avec une pression de +15 Pa,
4. D'une zone assurance qualité avec une pression de +15 Pa,
5. D'une zone de décartonnage avec une pression de +15 Pa,
6. D'une zone de stockage avec une pression de +30 Pa,
7. D'une zone de stockage des déchets avec une pression de + 15 Pa,
8. D'un SAS d'expédition avec une pression de +15 Pa.

Des qualifications d'installation, opérationnelle et de performance ont été réalisées selon les recommandations des BPP (71).

La qualification d'installation a été réalisée lors de la mise en route de l'UCPA en 2014. L'infrastructure n'a pas subi de modifications depuis et a été régulièrement entretenue.

Les qualifications opérationnelle et de performance ont été réalisées par un prestataire extérieur, avant le démarrage de la production.

Une requalification des locaux, équipements et classes est prévue annuellement ou dès lors qu'une intervention ou une modification de l'installation est réalisée.

Une surveillance de la salle blanche est organisée selon la classe de la zone et les types de prélèvements, conformément aux BPP.

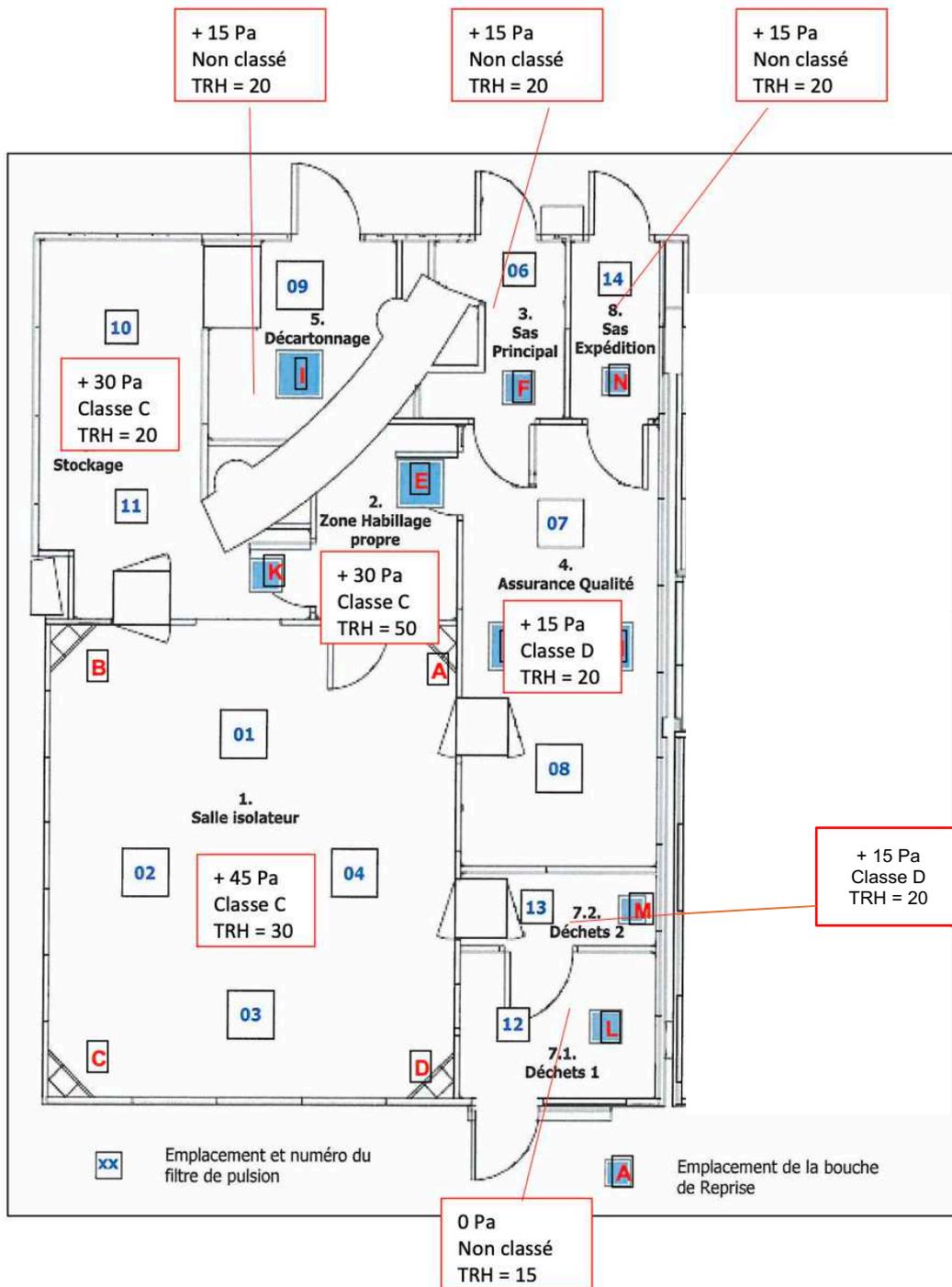


Figure 9 : Plan de l'unité de préparation des nutriments parentéraux

Pa : Pascal ; TRH : Taux de Renouvellement Horaire.

## b. Isolateurs

Pour sécuriser la préparation des mélanges de NP individualisés et dans le but de développer cette activité pour les services pédiatriques, des investissements pour des nouveaux équipements de préparation et de contrôle devaient être réalisés en fonction des besoins répertoriés par les équipes.

L'espace dans la salle de préparation de la salle blanche permettait d'installer deux équipements de classe A. Le choix d'acquérir des isoleurs plutôt que des postes à flux d'air unidirectionnel a été motivé par la sécurisation microbiologique du procédé mais aussi les contraintes associées à l'installation (filtres HEPA pour disposer d'une classe C).

Parmi les exigences attendues dans le cahier des charges, ces isoleurs doivent être composés d'un sas de stockage, d'un sas de préparation et d'un sas d'entrée et de sortie. Les tailles de sas ont été estimées sur la base des volumes de nutriments et de consommables nécessaires pour la production d'une journée. L'isoleur doit permettre l'intégration d'un automate de préparation.

Suite à la procédure d'achat, il a été déterminé l'acquisition de deux isoleurs rigides Sieve® avec gants et manchettes ([Figure 10](#)) (même fournisseur qu'au sein de l'unité de préparation des cytotoxiques injectables).

Pour que ces zones de préparation soient classées en zone A, une qualification de ces isoleurs en surpression, selon les recommandations des BPP, a également été réalisée : une qualification de conception, d'installation, opérationnelle et de performance.



*Figure 10 : Isolateurs de l'unité de préparation des nutriments parentéraux.*

### **c. Automates de préparation**

Le choix d'une automatisation de la préparation des NP au CHU de Lille a été décidé. L'acquisition des équipements adéquats a donc été prévu. Les pharmaciens

responsables se sont réunis pour établir un cahier des charges établissant les besoins pour l'automatisation de la préparation, comprenant entre autre :

- Une évolutivité pour permettre une augmentation de l'activité,
- Une fonctionnalité sous isolauteur en surpression,
- Une compatibilité avec la stérilisation au peroxyde d'hydrogène en isolauteur,
- Une prise en charge d'au moins 12 éléments de nutrition pour une même poche,
- Une gestion des volumes restants dans chaque spécialité de soluté avec une alerte permettant son remplacement et la reprise de la préparation,
- Un système de pesée intégrée,
- Une interface avec le logiciel de préparation,
- Un système permettant l'identification et la vérification des composants sur chaque voie de l'automate ainsi qu'une identification de la préparation et de la prescription.

Un appel d'offres a été réalisé et les équipes impliquées ont choisi le fournisseur qui correspondait le mieux à ces besoins. La PUI s'est donc dotée de deux automates identiques de préparation à pompe à perfusion multivoies fonctionnant par piston : le MediMix® de chez IMF.

Ces automates sont composés d'une tubulure centrale et de douze voies de connexion, reliées à des seringues avec piston, fonctionnant en système clos pour la préparation aseptique. Ils possèdent un logiciel de gestion intégré qui a été interfacé avec le logiciel de préparation BP'Prep®.

Plusieurs fonctionnalités de l'automate permettent d'augmenter la sécurité des préparations notamment un système de code barre lors de son montage. Chaque spécialité pharmaceutique correspond à une voie spécifique, sélectionnée arbitrairement en amont. Lors du montage des automates, l'opérateur scanne le datamatrix de la voie de l'automate puis le code barre de la spécialité pharmaceutique qui lui est dédiée, avant de la connecter au montage. Si la spécialité ne correspond pas à la voie qui lui a été assignée, l'automate bloque le passage à la voie suivante, interrompant donc la suite du montage. Dès lors, aucune erreur d'inversion de spécialité n'est possible.

Le [Figure 11](#) présente l'automate MediMix® IMF.



Figure 11 : Automate de préparation des nutriments parentéraux : MediMix® IMF

Une qualification d'installation a été effectuée suivie d'une qualification opérationnelle consistant en des mesures métrologiques des douze voies de connexions. En fonction de la dimension des seringues définies pour chaque voie, un volume d'eau pour préparation injectable a été prélevé puis pesé. Cette opération a été répétée 10 fois, chaque prélèvement devant se trouver dans les limites d'acceptation spécifiées :

- Pour les seringues de 50 mL, un volume de 5 mL a été prélevé et l'écart accepté était de  $\pm 1\%$ .
- Pour les seringues de 20 mL, un volume de 1 mL a été prélevé et l'écart accepté était de  $\pm 3\%$ .
- Pour les seringues de 10 mL, un volume de 0,5 mL a été prélevé et l'écart accepté était de  $\pm 5\%$ .

La même opération a été réalisée avec une solution de Glucose 70%, représentant le solvant utilisé ayant la plus grande viscosité.

Enfin une qualification de performance a été effectuée. Elle consistait en des tests de répétabilité de remplissage et de fidélité intermédiaire :

- Pour l'étape de répétabilité : un mélange de NP moyen a été défini. Il a été déterminé à partir de l'extraction des prescriptions du service de néonatalogie. Cette NP a été fabriquée par un opérateur, six fois, le même jour, dans les mêmes conditions.
- Pour l'étape de fidélité intermédiaire : 5 mélanges de NP ont été définis et ont été préparés par 4 opérateurs différents sur 4 jours différents.

Pour ces deux tests les ions sodium, potassium, magnésium et calcium ont été dosés. Des mesures de l'osmolarité des mélanges et du poids des poches ont été effectuées. Les écarts définis étaient de  $\pm 10\%$  pour les concentrations en ions et l'osmolarité et de  $\pm 3\%$  pour le poids des poches terminées.

La qualification de performance a été réalisée après la qualification et la validation de l'appareil de dosage et des méthodes de dosage.

Pour terminer cette qualification de performance, un test de remplissage aseptique en conditions « *worst case* » a été réalisé, pour vérifier le maintien de l'asepsie au cours du procédé de préparation.

#### **d. Automate de contrôle**

Parmi les contrôles physico-chimiques des mélanges de NP individualisés envisagés au CHU de Lille, on retrouve le dosage des ions sodium, potassium, magnésium et calcium. Pour réaliser le dosage des ions, la PUI a effectué un *benchmarking* des différentes techniques de dosage : photomètre de flamme, spectromètre d'absorption atomique, spectromètre d'émission atomique, chromatographie ionique et électrophorèse capillaire. Les besoins requis par la PUI comprenaient :

- Une méthode de dosage simple, car la réalisation de ces dosages sera effectuée par des préparateurs en pharmacie (et non des techniciens de laboratoire),
- Avec un temps d'analyse court pour tenir les délais de dispensation des NP en cas de volume important de préparation.

Un appel d'offre local a été mené, selon ces besoins, conduisant en l'acquisition d'un spectromètre d'émission atomique par plasma micro-onde (MP-AES) de chez Agilent® ([Figure 12](#)), comprenant un passeur automatique d'échantillon. Cet automate permet de réaliser un dosage de 4 ions (sodium, potassium, calcium et magnésium) pour un

temps d'analyse de 4 minutes. De plus, son utilisation et la préparation des échantillons à doser (dilutions) sont relativement simples.

Le MP-AES se situe au laboratoire de contrôle de la PUI, en dehors de la salle blanche. Les échantillons sont transférés manuellement.

La qualification du MP-AES et la validation des méthodes de dosage de ces éléments a été effectuée, permettant ensuite la qualification des automates de préparation.



Figure 12 : Spectromètre d'émission atomique à plasma micro-ondes (MP-AES Agilent®).

#### **D. Nutriments employés comme matières premières**

Au CHU de Lille, l'administration de la nutrition parentérale en néonatalogie consiste en un mélange binaire d'acides aminés et de glucides contenant les électrolytes, conditionnés dans une poche non compartimentée associée, en « Y », à une seringue de lipides contenant les vitamines.

Les solutions contenant les nutriments nécessaires à la préparation des NP ont été référencées au regard des recommandations de l'ESPGHAN et des spécialités ou préparations hospitalières, adaptées et disponibles sur le marché français.

Le [Tableau XV](#) présente les choix de référencement effectués pour chaque nutriment avec le conditionnement, la voie de l'automate et l'ordre d'injection dans la poche de NP le cas échéant.

Tableau XV : Tableau récapitulatif du choix des nutriments pour la préparation des NP.

Apport principal en nutriment	Spécialité	Conditionnement	Fournisseur	Voie de l'automate	Ordre d'injection	Commentaires
Glucose	Glucose 70 %	Flacon en verre 500 mL	BBraun®	1	2	Permet l'injection d'un volume plus faible dans la poche de NP (vs Glucose 50 %)
Acides Aminés	Primène 10 % (100 g/L)	Flacon en verre 250 mL	Baxter®	12	4	Solvant universel ; pH de 5,5
Sodium	Chlorure de Sodium AP-HP 20 %	Flacon en verre 250 mL	AP-HP/AGEPS	5	2	Apport équimolaire de sodium et de chlore
Potassium	Chlorure de Potassium AP-HP 10 %	Flacon en verre 500 mL	AP-HP/AGEPS	4	2	Apport équimolaire de potassium et de chlore
Magnésium	Sulfate de magnésium AP-HP 10 %	Flacon en verre 250 mL	AP-HP/AGEPS	3	2	
Phosphate	Phocytan 0,33 mmol/L	Flacon en verre 100 mL	Aguettant®	7	1	- 1 mole de phosphate apporte 2 moles de sodium - Sel organique
	Phosphate monopotassique 1,361 g/10 mL	Ampoule en verre 10 mL	Renaudin®	8	1	- 1 mole de phosphate apporte 1 mole de potassium - Reconditionné en seringue - Sel inorganique
Calcium	gluconate-glucoheptonate de calcium 10%	Poche en PVC 250 mL	AP-HP/AGEPS	10	3	- Sel organique - Poche : diminution de la contamination en aluminium
Eléments traces	Oligo-éléments pédiatrique et nourrissons	Flacon en verre 40 mL	Aguettant®	9	2	
Zinc	Zinc injectable 1 mg/mL	Flacon en verre 10 mL	Aguettant®	6	2	- Reconditionné en seringue - Quantité de zinc contenue dans la solution d'oligo-éléments insuffisante par rapport aux apports recommandés
Eau	Eau pour préparation injectable	Poche en PVC 1 L	Baxter®	11	2	
Lipides	Smoflipid 20%	Poche biofine 250 mL	Fresenius®	X	X	Préparation manuelle
Vitamines	Cernevit® poudre pour solution injectable	Flacon en verre 5 mL	Baxter®	X	X	- Reconstitué (dans 5 mL d'eau pour préparation injectable) et reconditionné en seringue - Préparation manuelle - Hors AMM

Parmi les solutions d'acides aminés disponibles et indiquées chez le nouveau-né, on retrouve le Primène® et le Vaminolact®. Aucune étude n'a prouvé une efficacité plus importante de l'utilisation de l'une ou l'autre de ces spécialités. Le Primène® 10% a été référencé car il contient un acide aminé supplémentaire (la L-ornithine) et il est légèrement plus concentré en acides aminés (10% vs 6,5%). Cela permettait de diminuer légèrement le volume total apporté au mélange. Par ailleurs, l'approvisionnement en Vaminolact® connaissait des tensions d'approvisionnement pendant la période de référencement ce qui a conforté notre choix.

Parmi les émulsions de lipides disponibles et indiquées chez le nouveau-né, on retrouve les émulsions à 20% de lipides :

- De 1<sup>ère</sup> génération, contenant uniquement de l'huile de soja avec Intralipide®.
- De 2<sup>e</sup> génération, contenant un mélange à base d'huile de soja et, d'huile d'olive pour Clinoléic®, ou de triglycérides à chaîne moyenne pour Medialipide®.
- De 3<sup>e</sup> génération, contenant un mélange d'huile de soja, de triglycérides à chaîne moyenne et d'huile de poisson pour Lipidem® et d'huile d'olive en plus pour Smoflipid®.

La 3<sup>e</sup> génération d'émulsion lipidique pourrait être bénéfique de par sa diversité intéressante de source de lipides : riche en triglycérides de la famille des omega-3 et omega-6, une quantité de tocophérols plus importante et moins de phytostérols. Toutefois, la preuve d'une diminution du risque de cholestase, de rétinopathie et de broncho-dysplasie par rapport aux autres émulsions n'est pas prouvée à ce jour, avec le Smoflipid®.

Le choix des spécialités référencées et l'ordre d'introduction des nutriments permettent de réduire le risque de formation de précipités phosphocalciques grâce à l'utilisation de sels organiques de phosphates et de calcium (37,64,65). En effet, l'automate de préparation a été programmé pour ajouter le gluconate de calcium en dernière position dans le mélange de NP, à distance de l'ajout de la solution contenant le phosphate, dans le plus grand volume possible, et préalablement tamponnée par la solution d'acides aminés.

En revanche, pour certains nouveau-nés où l'apport de sodium est impossible à cause de certaines pathologies, le phosphate monopotassique remplace l'usage du Phocytan®. Ce sel de phosphate inorganique est plus à risque de former des précipités

phosphocalciques. Il est convenu avec le service de réanimation néonatale que le phosphate monopotassique ne sera utilisé comme source de phosphate que si l'utilisation de Phocytan® n'est pas compatible avec l'apport de sodium recommandé pour le patient.

### E. Dispositifs médicaux et étiquettes

Les dispositifs médicaux nécessaires au montage de l'automate Medimix, au conditionnement et au surconditionnement des mélanges de NP référencés sont listés dans le Tableau XVI.

*Tableau XVI : Dispositifs médicaux nécessaires à la préparation des mélanges de nutrition parentérale.*

Dispositif médical	Fournisseur	Commentaire
Tubulure centrale 12 voies	IMF®	Dispositifs médicaux captifs servant au montage de l'automate Medimix
Sets de tubulures de connexion		
Seringue en polypropylène 10, 20 et 50 mL		
Poche EVA multicouche 250, 500 et 1000 mL		
Poche opaque : Opabag®	B Braun®	Absorbe totalement les longueurs d'ondes inférieures à 460 nm et à 99% la lumière pour les longueurs d'ondes comprises entre 460 et 680 nm Protège de la dégradation des vitamines et de la lipoperoxydation

Les étiquettes ont été dessinées et réalisées sur mesure, elles sont d'une qualité permettant une utilisation en salle blanche.

### F. Recrutement et formation du personnel pharmaceutique

Pour mener à bien cette internalisation des préparations de NP, le CHU de Lille a dû procéder à une campagne de recrutement d'un pharmacien praticien hospitalier, de quatre préparateurs en pharmacie hospitalière (PPH) et d'un agent en pharmacie.

Les préparateurs en pharmacie recrutés sont des PPH ayant reçu au cours de leur cursus, une formation initiale sur les pratiques hospitalières. A leur recrutement, ils ont

suivi une formation théorique supplémentaire, au CHU de Lille, sur les connaissances générales à maîtriser concernant la nutrition parentérale et sur le procédé aseptique de leur préparation.

Ils ont ensuite été évalués sur cette partie théorique à l'aide d'un test écrit reprenant les sujets abordés.

Une fois leur formation théorique validée, une formation pratique a été effectuée comprenant le respect de l'habillage stérile, la maîtrise du circuit des NP, des logiciels et des équipements utilisés (sas de décontamination, isolateurs, montage des automates et utilisation, gestion des déchets, etc...). Un temps dédié de prise de connaissance des procédures et de prise en main des automates de préparation et de contrôle a également été prévu. Une mise en situation réelle est ensuite effectuée pour évaluer la formation pratique : respect de l'habillage stérile, montage de l'automate, lancement de préparation de NP, mirage des poches, etc... Enfin, un test de remplissage aseptique est réalisé pour être habilité par le pharmacien à la préparation des NP.

Une formation théorique et pratique (réalisation des étapes de préparation des échantillons, utilisation de l'automate de contrôle) est également suivie pour l'habilitation au poste de contrôle des préparations de NP. L'habilitation est attribuée par le pharmacien responsable du contrôle.

## **2. Description de l'organisation de l'activité de préparation de nutrition parentérale**

Dans cette partie, l'organisation du processus de NP mise en place au CHU de Lille sera présentée. Elle détaillera, au regard des informations scientifiques et réglementaires citées précédemment, les choix qui ont été effectués selon les étapes du processus préalablement définies :

- la prescription médicale,
- la transmission de la prescription,
- l'analyse pharmaceutique,
- l'édition des fiches de fabrication dont les étiquettes,
- la préparation,
- le contrôle,
- la libération pharmaceutique,
- la dispensation aux services de soins.

## **A. Prescription : informatisée**

Tout d'abord, les prescriptions informatisées de NP individualisée sont effectuées par les médecins du service de réanimation néonatale dans le logiciel Logipren® au plus tôt le matin. Elles peuvent être réalisées par un médecin ou par un interne, seniorisé.

Le pharmacien de NP, ou l'interne en pharmacie habilité, analyse pharmaceutiquement sur le plan clinique les prescriptions sur le logiciel Logipren®. Il vérifie que :

- Toutes les informations du patient sont bien renseignés (nom, prénom, sexe, poids, âge,...),
- Les voies d'administration des poches et des seringues sont renseignées et identiques,
- Les lipides et vitamines sont prescrits dans la seringue, en dehors de la poche,
- Les apports prescrits sont en cohérence avec les recommandations ou la situation clinique du patient (à l'aide d'abaques définis localement),
- La voie d'abord choisie (centrale ou périphérique) est en adéquation avec l'osmolarité du mélange de NP.

Les prescriptions sont ensuite exportées vers le logiciel BP'Prep®. Il vérifie que :

- Les informations relatives au patient, la date de prescription et de fabrication sont correctes,
- Le volume nominal de la poche est compatible avec le volume final de la préparation,
- Les volumes et quantités de nutriments sont cohérents avec la prescription,
- Le phosphate n'est apporté que par le Phocytan® ou le phosphate monopotassique,
- Le volume de Primène® est d'au moins 30 mL (contrainte du solvant universel sélectionné pour l'automate) et sa concentration d'au moins 11 g/L.

Lorsqu'une non-conformité est détectée, le médecin du service est appelé pour clarifier ou rectifier la prescription.

Lorsque le pharmacien a validé les prescriptions, il effectue un contrôle par rapport à Logipren® (Validation clinique et technique). Ensuite, un appel aux services de soins est effectué afin de s'assurer que toutes les prescriptions de la journée ont été prises en compte.

Enfin, les étiquettes patients des poches et des seringues de NP sont éditées et imprimées dans la salle d'assurance qualité, puis transmises par le sas de transfert dans la salle isolateur.

## **B. Préparation**

La préparation des NP individualisées est exclusivement réalisée à la PUI, dans le respect des BPP, par des préparateurs en pharmacie sous la responsabilité d'un pharmacien du secteur des préparations.

Avant toute entrée dans la salle blanche, une vérification des paramètres aérauliques de la salle est effectuée (pressions, températures, hygrométrie).

Préalablement au début de production, 3 PPH entrent en zone et assurent un nettoyage de l'isolateur. Ensuite, les étiquettes patient et le matériel utilisé subissent une décontamination de surface dans le sas de l'isolateur (dispositifs médicaux de l'automate, poches, solutions de nutriments...).

L'un des PPH réalise le montage de l'automate :

- Connexion de la tubulure centrale, des tubulures des voies annexes et des seringues,
- Scan du datamatrix de la voie de l'automate puis scan du code barre de la solution qui lui est dédiée et connexion de cette solution,
- Purge pour éliminer les bulles d'air des tubulures.

Par ailleurs, l'autre PPH reconditionne les solutions de zinc et de phosphate monopotassique dans des seringues en polypropylène BD® pour la connexion à l'automate. Le 3<sup>ème</sup> PPH (aide opérateur) assure les opérations en dehors de l'isolateur (double contrôle, transfert, ...).

Pour chacune de ces étapes, une double vérification de la spécialité utilisée et du volume prélevé est réalisée par l'aide opérateur au moment de la préparation.

L'un des PPH colle les étiquettes patient sur la poche à préparer et scanne le code barre à l'aide de la douchette reliée à l'automate de préparation : la préparation s'affiche alors sur l'écran de l'automate. Il vérifie que l'étiquetage correspond à la préparation affichée et lance manuellement la préparation *via* l'automate.

Une fois la préparation terminée, les PPH prélèvent et étiquettent deux échantillons de 6 mL : un destiné au contrôle physico-chimique et un stocké dans l'échantillothèque.

La préparation de la seringue d'émulsion lipidique (avec vitamines) qui sera administrée en Y est réalisée manuellement dans l'isolateur à partir de la fiche de fabrication :

- Le volume de lipides requis contenus dans son conditionnement primaire est prélevé dans la seringue en polypropylène.
- Ensuite le volume requis de vitamines reconstituées est prélevé et ajouté dans la seringue contenant les lipides.

Un double contrôle visuel des volumes prélevés est effectué par l'aide opérateur. Un étiquetage de la seringue est réalisé avec une vérification de l'identité du patient et du volume final de la préparation.

### **C. Contrôle et libération**

Différentes étapes de contrôle sont effectuées, avant la libération des mélanges de NP individualisés, pour identifier tout problème pouvant intervenir lors de la préparation des mélanges et s'assurer de la conformité du contenu des poches et de leur sécurité.

#### **a. Contrôle particulière et microbiologique de l'environnement**

En ce qui concerne le contrôle microbiologique environnemental, la fréquence de surveillance :

- Pour la zone de classe A :
  - o Les prélèvements d'air par gélose de sédimentation (positionnés à proximité de l'automate) sont effectués de manière quotidienne,
  - o Les prélèvements des empreintes de gants des 2 opérateurs sont réalisés quotidiennement, à la fin de la session de production, grâce à un prélèvement par écouvillonnage (ICR swab),
  - o Les prélèvements par gélose contact de l'isolateur sont effectués de façon hebdomadaire,
  - o Les prélèvements d'air par bio-collecteur sont réalisés mensuellement dans l'isolateur.
- Pour les autres zones :
  - o Les prélèvements par gélose contact dans la ZAC sont effectués de façon mensuelle,
  - o Un prélèvement d'air par bio-collecteur est réalisé de manière trimestrielle pour les zones C et semestrielle pour la zone D.

Tous les prélèvements sont ensuite incubés à l'étuve pendant 7 jours, à 22°C pour les géloses Sabouraud et à 32°C pour les géloses TSA et les écouvillons d'empreintes de gants. Une lecture des résultats est effectuée au 2<sup>ème</sup> jour puis au 7<sup>ème</sup> jour.

### **b. Contrôles du produit fini**

Différents contrôles sont effectués pendant et après la préparation des mélanges de NP, pour s'assurer de la sécurité du procédé et de leur qualité. Les contrôles sont de différents types : organoleptiques, physico-chimiques et microbiologiques. De plus, des mélanges de NP « contrôle qualité » sont préparés tout au long du processus de préparation :

- En début de production : si toutes les étapes de contrôle sont validées pour la première poche dénommée « mélange contrôle qualité » (mirage, pesée et contrôles de la concentration des ions), la production peut commencer.
- Au milieu de production : le même « mélange contrôle qualité » est réalisé, au maximum, toutes les 9 préparations de NP.
- A la fin de production : un dernier mélange « contrôle qualité » est réalisé.

Ils permettent d'identifier si un problème a eu lieu à un moment spécifique de la production.

Lors de la préparation des NP, à l'intérieur de l'isolateur, la poche vide est préalablement pesée *via* la balance connectée à l'automate, avant de procéder à son remplissage et à une nouvelle pesée. L'objectif de cette pesée est de permettre une première vérification sur la préparation en contrôlant que le poids de la poche correspond aux volumes des solutions injectées estimées (en fonction des densités paramétrées). La marge d'erreur acceptée est de  $\pm 3\%$ .

Si le poids de la poche est conforme, le PPH la sort *via* le sas de sortie de l'isolateur.

#### **1) Contrôles organoleptiques**

Le PPH aide opérateur récupère les poches en sortie d'isolateur à l'aide de gants stériles et réalise un contrôle visuel (intégrité du conditionnement, couleur du mélange de NP). Ensuite il effectue un mirage des poches, pour contrôler l'absence de particules visibles (précipités phosphocalciques notamment), grâce à une table de mirage à fond noir et blanc. Enfin, il trace sur le logiciel LabControl® les étapes de fabrication, les résultats de pesées ainsi que les lots des poches, seringues et nutriments utilisés pour la préparation.

Une fois ces étapes terminées, les poches et les seringues sont chacune placées dans une surpochette opaque, étiquetées, placées dans un sachet transparent et transférées *via* le sas de transfert vers la salle d'assurance qualité.

Les échantillons de chaque poche sont prélevés et transmis pour contrôle physico-chimiques au fur et à mesure de la production au PPH du contrôle *via* le sas d'expédition.

## **2) Contrôles physico-chimiques**

A partir d'un des deux échantillons prélevés, pour chaque mélange de NP, le PPH au poste du laboratoire de contrôle réalise une mesure de l'osmolarité (Osmo1<sup>®</sup>, méthode de dépression du point de congélation) et un dosage des ions sodium, potassium, magnésium, calcium et phosphore (MP-AES<sup>®</sup>).

La marge d'erreur acceptée pour ces contrôles est de  $\pm 10\%$ . Il trace les étapes de contrôles et résultats dans le logiciel LabControl<sup>®</sup>.

## **3) Contrôles microbiologiques**

Des tests de stérilité sont effectués à partir d'un des échantillons des mélanges de NP « contrôle qualité » (préparés toutes les 9 poches environ). Cet échantillon est incubé dans deux tubes de milieu liquide cœur-cervelle, l'un est incubé à 22°C et l'autre à 35°C, pendant 14 jours. Les résultats sont lus quotidiennement pour vérifier l'absence de croissance de micro-organismes. Des essais de fertilité avaient été préalablement réalisés pour valider les milieux de culture employés et les modalités d'incubation.

Les contrôles microbiologiques ne sont pas bloquants pour la libération des mélanges de nutrition parentérale individualisés car ils sont prescrits et administrés le jour même. Le suivi de ces tests de stérilité permet d'avertir le service, le plus rapidement possible, à la moindre apparition d'une contamination et d'identifier le ou les germes mis en cause ainsi que le ou les patients potentiellement concernés. Inversement, si un nouveau-né présente des symptômes infectieux, le médecin du service peut prévenir le pharmacien responsable des préparations de NP et des contrôles seront réalisés sur le prélèvement placé à l'échantillothèque.

### **c. Libération**

L'étape de libération est réalisée par le pharmacien du laboratoire de contrôle de la PUI. Il analyse toutes les informations et résultats contenus dans le dossier de lot informatique *via* le Logiciel LabControl® et autorise ou non la libération du lot.

### **D. Dispensation et transport logistique**

En attendant la libération pharmaceutique des poches de NP, le pharmacien ou interne en pharmacie de l'unité de préparation des NP :

- Vérifie l'intégrité de la poche de NP et de la seringue de lipides contenant les vitamines,
- Vérifie la correspondance entre la prescription, le numéro de préparation et les mentions portées sur l'étiquetage,
- Trace ces informations sur le logiciel LabControl®,
- Puis stocke les préparations de NP dans le réfrigérateur de quarantaine, entre 2 et 8°C, dans la salle d'assurance qualité.

Une fois les préparations libérées, le pharmacien ou l'interne imprime un bordereau de dispensation. Il vérifie la correspondance entre le bordereau et les préparations de NP puis les transmet au transporteur avec un double du bordereau et trace cette dispensation dans le logiciel BP'Prep®.

Lors du transport, les mélanges de NP sont contenus dans une glacière semi-rigide et déposés dans l'heure au service de réanimation néonatale. Un infirmier réceptionne les préparations, vérifie leur intégrité, note l'heure puis signe le bordereau de dispensation qui sera retourné à la PUI et archivé.

## IV. Discussion et perspectives

La mise en oeuvre du circuit de préparation et de contrôle des préparations de NP mis en place au CHU de Lille a permis un maintien voire un gain en termes de maîtrise du procédé, de qualité, de service au patient, d'efficacité et de sécurité dans le cadre de la prise en charge nutritionnelle des patients.

Les systèmes, mis en place au CHU de Lille, notamment d'informatisation de la prescription, les automates de préparation et leur interfaçage permettent d'éviter les erreurs de calculs et de retranscription. En effet la technologie, en nutrition parentérale, est un outil permettant de réduire les risques d'erreur (97).

Cependant, ces systèmes pourraient encore être améliorés, notamment le logiciel de prescription. En effet, pour ajouter une sécurité supplémentaire, il pourrait être utile de mettre en place un système d'aide à la prescription et à la validation avec des alertes concernant, par exemple :

- Les erreurs de voie d'accès en fonction de l'osmolarité du mélange de NP,
- Les potentielles incompatibilités phosphocalciques en fonction des apports en calcium et phosphate, par exemple par intégration d'abaques développés et validés,
- Les sous- ou surdosages en certains nutriments.

La mise en place d'alertes est en cours d'étude mais est à développer, en particulier sur la définition des types d'alertes et de leur paramétrage sur le logiciel de prescription.

Par ailleurs il sera nécessaire à moyen voire long terme de prévoir l'intégration ou le remplacement du logiciel Logipren® dans l'architecture du système d'information du CHU de Lille ; la contrainte d'un nouvel interfaçage à mettre en oeuvre et à sécuriser est un point critique à prendre en compte.

Concernant l'étape de préparation, l'automatisation n'est pas complète. La préparation manuelle des seringues de lipides ne possède pas le même niveau de sécurité que la préparation automatisée. Plusieurs axes pourraient être envisagés pour sécuriser davantage cette préparation :

- L'installation de caméras permettant de faire une vérification numérique des spécialités et des volumes prélevés lorsqu'une préparation manuelle est réalisée. Cet élément de contrôle pourrait être ajouté au dossier de lot.

- La préparation automatisée d'une poche de lipides avec ajout des vitamines, avec l'automate. Il serait alors nécessaire d'investir dans l'achat de nouvelles pompes à perfusion pour le service de réanimation néonatale. Ce manque de matériel contraint, pour le moment, à reconditionner les émulsions lipidiques en seringue. Par ailleurs, le recours à l'automate pour la préparation n'est pas toujours une option rentable financièrement et doit être évaluée (98).

Par la suite, le développement et la place de nouveaux automates, à l'image des prototypes développés par Health robotics (99), susceptibles de prendre en charge, tout ou partie du procédé de préparation et de contrôle est intéressant à considérer.

Pour améliorer la sécurité des mélanges de NP contenant du phosphate monopotassique et diminuer le risque de formation de précipités phosphocalciques, il serait intéressant de réaliser des études de compatibilités en fonction des concentrations de calcium et de phosphore. Toutefois ces études sont difficiles à mettre en œuvre du fait de la grande diversité de mélanges de NP, avec de nombreux facteurs pouvant influencer cette précipitation. Une approche par plan d'expériences, en ayant déterminé les facteurs d'influence, pourrait être utile dans cette démarche (100).

Ces mélanges de nutrition parentérale sont également souvent associés à la prise d'autres médicaments IV, conduisant à un risque d'incompatibilité physico-chimique. La méthodologie de ces études de stabilité et de compatibilité n'est pas consensuellement définie, au vu du nombre de nutriments concernés (101–105). En tout état de cause, cela nécessitera d'étendre le nombre de techniques de contrôles à développer dans ce champ et de bien définir leur place et leur pertinence dans les évaluations menées. La disponibilité de techniques analytiques performantes pourrait permettre de répondre à des problématiques cliniques et techniques posées (association de la NP avec des nouveaux médicaments, nouveaux protocoles de perfusion, ...).

La mise en œuvre de la préparation de la NP au sein de la pharmacie permet d'appréhender des aspects pharmaceutiques qui sont associés à des problématiques cliniques.

Ainsi, le service de réanimation néonatale a remarqué une augmentation des cas d'acidose métabolique hyperchlorémique depuis l'internalisation de la préparation des NP, sans que le lien soit établi. L'apport en chlore via le chlorure de potassium et le

chlorure de sodium semblerait en être la cause. Après investigation, l'apport de sodium dans les préparations de NP sous-traitées avant l'internalisation était effectué à partir d'acétate de sodium. L'étude de son référencement est en cours pour permettre de réduire ce risque car aucune solution n'est commercialisée en France à l'heure actuelle. Une autre alternative pourrait être l'utilisation de lactate de sodium mais cette spécialité rencontre des problèmes récurrents de rupture d'approvisionnement.

En effet, depuis de nombreuses années, le monde hospitalier fait face à de nombreuses ruptures d'approvisionnement. Dans le contexte actuel, ces problématiques de rupture d'approvisionnement comportent un risque dans la prise en charge des patients sous NP (13,106,107). Il est important d'anticiper ces ruptures et de prévoir tous les changements que cela engendrerait dans le processus de fabrication. Par exemple, un changement de spécialité pharmaceutique nécessiterait de modifier le paramétrage des apports de cette spécialité et une requalification de l'automate, ce qui est une opération critique et chronophage. Cette situation pourrait entraîner un retard voire un arrêt momentané de la production des NP.

Un travail est également à réaliser concernant la création d'un plan de continuité des soins en cas d'arrêt de la production. En effet, un tel arrêt n'est pas envisageable au regard des conséquences néfastes que cela pourrait amener sur la prise en charge des nouveau-nés (retard de croissance, manque de chance pour les patients, désorganisation du service de soin). Il est ainsi nécessaire de définir à un niveau régional voire national quelles sont les alternatives à envisager en cas de défaillance d'installation et/ou du procédé aseptique. De ce fait une démarche de contractualisation est à prévoir, avec la définition des capacités de centres ressources, le transfert des informations de prescription et de préparation, des organisations mises en places et les délais de mise en œuvre en cas de déclenchement. La mise à disposition de préparations standardisées pourrait diminuer l'impact d'une telle situation de crise.

Après la réalisation des mélanges de NP individualisés, l'objectif de la PUI du CHU de Lille est de développer la préparation de mélanges standardisés pour le service de néonatalogie. La mise à disposition des standards (sans supplémentation) permettra de sécuriser la prescription des NP, conformément aux recommandations émises par l'HAS (2). Pour cela, trois mélanges, parmi ceux proposés par la HAS (2), ont été

déterminés par l'équipe médicale de néonatalogie. Chacun de ces mélanges utilise le Vaminolact® comme apport en acides aminés. Un référencement de cette spécialité est en cours et nécessitera de mettre à jour le paramétrage de l'apport en acides aminés dans les logiciels de prescription et de fabrication. De plus, une requalification de l'automate, en utilisant le Vaminolact®, devra être réalisée. L'impact clinique pourrait également être évalué.

Cette montée en charge de la préparation des NP standardisées nécessitera la réalisation d'études de stabilité pour définir une DLU. Un nouveau plan organisationnel sera à déterminer, notamment concernant les créneaux dédiés à la préparation de ces mélanges et de leur mode de stockage (PUI ou service de soin).

Le développement de conditionnements innovants (poches multichambres, nouveaux matériaux) pourrait permettre de séparer certains nutriments à risque d'incompatibilité, allongeant ainsi les durées de conservation. Des partenariats avec des structures industrielles pourraient être prospectés.

L'impact clinique du recours à ces mélanges standardisés pourrait faire l'objet d'une évaluation clinique (critères anthropométriques et biologiques, liés à la croissance) (108,109). Cela pourrait conduire à faire évoluer dans le temps les apports et les formulations de ces standards.

## V. Conclusion

Pour conclure, l'amélioration de la prise en charge nutritionnelle des nouveau-nés au CHU de Lille a permis d'impliquer la PUI dans un rôle plus conséquent.

Cette implémentation de la préparation de nutrition parentérale s'est faite sur de nombreuses années et a permis, à l'ouverture de l'UNP, la production de 2501 préparations de NP (1432 poches et 1069 seringues de lipides avec vitamines) lors du premier semestre 2022.

Cette activité supplémentaire a conduit à modifier et à diversifier sur de nombreux aspects l'organisation de la PUI, au delà du champ de la pharmacotechnie. Elle a ainsi aussi mobilisé les équipes de plusieurs services : les différentes directions en lien avec le projet, le service achat-approvisionnement de la PUI, les équipes techniques en charge de la gestion des centrales d'air et des travaux, les équipes informatiques de la DRN et les médecins du service de néonatalogie.

L'internalisation de cette activité a permis de renforcer les liens entre les services de néonatalogie et la PUI du CHU de Lille. Les différentes problématiques rencontrées en pratique par les médecins du service concernant les NP pourront être plus facilement discutées et étudiées. Par ailleurs, cela permettra également le développement de futurs projets de recherche notamment pharmaceutique associé à la formation de personnels à cette activité (étudiants en 5<sup>ème</sup> AHU, internes en pharmacie, PPH, ...).

Des enjeux en termes de massification de besoins de mélanges de NP seront à relever, selon les orientations prises en termes de production locale (pédiatrie, adulte, collaboration et sous traitance, part du domicile) et les développements de ces mélanges sous forme de spécialités par l'industrie pharmaceutique.

# Bibliographie

1. Organisation Mondiale de la Santé. Naissances prématurées [Internet]. [cité 24 août 2024]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/preterm-birth>
2. Haute Autorité de Santé. Recommandations de bonne pratique - Nutrition parentérale en néonatalogie [Internet]. Haute Autorité de Santé; 2018 avr [cité 24 août 2024]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2018-06/argu\\_np\\_neonat\\_2018-06-28\\_11-20-17\\_917.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2018-06/argu_np_neonat_2018-06-28_11-20-17_917.pdf)
3. Article L5121-1 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. [cité 25 août 2024]. Disponible sur: [https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article\\_lc/LEGIARTI000048701765](https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000048701765)
4. Cecchi-Tenerini R, Pierrat C, Vanneste A. Inspection générale des affaires sociales. Evaluation des pratiques en matière de nutrition parentérale pédiatrique.pdf [Internet]. Paris: IGAS; 2015 [cité 14 juill 2024]. Report No.: 2014-168R. Disponible sur: <https://igas.gouv.fr/sites/igas/files/files-spip/pdf/2014-168R.pdf>
5. Mistry P, Smith RH, Fox A. Patient Safety Incidents Related to the Use of Parenteral Nutrition in All Patient Groups: A Systematic Scoping Review. *Drug Saf.* janv 2022;45(1):1-18.
6. Mays A, Ayers P, Monczka J, Cober MP. Safety in parenteral nutrition compounding. *Nut in Clin Prac.* déc 2023;38(6):1253-62.
7. Sacks GS, Rough S, Kudsk KA. Frequency and Severity of Harm of Medication Errors Related to the Parenteral Nutrition Process in a Large University Teaching Hospital. *Pharmacotherapy.* août 2009;29(8):966-74.
8. Bateman R, Donyai P. Errors associated with the preparation of aseptic products in UK hospital pharmacies: lessons from the national aseptic error reporting scheme. *BMJ Quality & Safety.* 1 oct 2010;19(5):1-6.
9. Mirtallo J, Canada T, Johnson D, Kumpf V, Petersen C, Sacks G, et al. Safe Practices for Parenteral Nutrition. *J Parenter Enteral Nutr* [Internet]. nov 2004 [cité 10 août 2024];28(6). Disponible sur: <https://aspensjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1177/0148607104028006S39>
10. Cohen MR. Safe Practices for Compounding of Parenteral Nutrition. Andris DA, Mirtallo JM, Guenter P, éditeurs. *J Parenter Enteral Nutr* [Internet]. mars 2012 [cité 9 août 2024];36(2S). Disponible sur: <https://aspensjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1177/0148607111435332>
11. La Casinière N. Libération. Enquête sur la mort de deux prématurés à Nantes. Une infection contractée par perfusion serait à l'origine des décès. Le CHU a demandé l'aide de la justice. *Libération.* No 5823. 5 févr 2000;19.
12. Le Figaro. Le CHU de Nantes: la piste de l'eau contaminée. *Le Figaro.* No 17261. 9 févr 2000;9.
13. Gupta N, Hocevar SN, Moulton-Meissner HA, Stevens KM, McIntyre MG, Jensen B, et al. Outbreak of *Serratia marcescens* Bloodstream Infections in Patients Receiving Parenteral Nutrition Prepared by a Compounding Pharmacy. *Clinical Infectious Diseases.* 1 juill 2014;59(1):1-8.
14. Zingg W, Tomaske M, Martin M. Risk of Parenteral Nutrition in Neonates—An Overview. *Nutrients.* 16 oct 2012;4(10):1490-503.
15. Boullata JI, Gilbert K, Sacks G, Labossiere RJ, Crill C, Goday P, et al. A.S.P.E.N. Clinical Guidelines: Parenteral Nutrition Ordering, Order Review, Compounding, Labeling, and Dispensing. *J Parenter Enteral Nutr.* mars 2014;38(3):334-77.
16. Puntis Jwl, Hojsak I, Ksiazek J, Braegger C, Bronsky J, Cai W, et al. ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN guidelines on pediatric parenteral nutrition: Organisational aspects. *Clinical Nutrition.* déc 2018;37(6):2392-400.
17. Bischoff SC, Kester L, Meier R, Radziwill R, Schwab D, Thul P, et al. Organisation,

- regulations, preparation and logistics of parenteral nutrition in hospitals and homes; the role of the nutrition support team – Guidelines on Parenteral Nutrition, Chapter 8. GMS German Medical Science; 7:Doc20; ISSN 1612-3174 [Internet]. 2009 [cité 9 août 2024]; Disponible sur: <http://www.egms.de/en/journals/gms/2009-7/000079.shtml>
18. Chrisanderson D, Heimburger DC, Morgan SL, Geels WJ, Henry KL, Conner W, et al. Metabolic Complications of Total Parenteral Nutrition: Effects of a Nutrition Support Service. *J Parenter Enteral Nutr.* mai 1996;20(3):206-10.
  19. Fettes SB, Lough M. An Audit of the Provision of Parenteral Nutrition in Two Acute Hospitals: Team versus Non-Team. *Scott Med J.* août 2000;45(4):121-5.
  20. Newton R, Timmis L, Bowling TE. Changes in parenteral nutrition supply when the nutrition support team controls prescribing. *Nutrition.* avr 2001;17(4):347-8.
  21. Braun K, Utech A, Velez ME, Walker R. Parenteral Nutrition Electrolyte Abnormalities and Associated Factors Before and After Nutrition Support Team Initiation. *J Parenter Enteral Nutr.* févr 2018;42(2):387-92.
  22. Boullata JI, Holcombe B, Sacks G, Gervasio J, Adams SC, Christensen M, et al. Standardized Competencies for Parenteral Nutrition Order Review and Parenteral Nutrition Preparation, Including Compounding: The ASPEN Model. *Nut in Clin Prac.* août 2016;31(4):548-55.
  23. Mirtallo JM. Consensus of Parenteral Nutrition Safety Issues and Recommendations. Andris DA, Mirtallo JM, Guenter P, éditeurs. *J Parenter Enteral Nutr* [Internet]. mars 2012 [cité 11 août 2024];36(2S). Disponible sur: <https://aspensjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1177/0148607111434782>
  24. Ayers P, Adams S, Boullata J, Gervasio J, Holcombe B, Kraft MD, et al. A.S.P.E.N. Parenteral Nutrition Safety Consensus Recommendations. *J Parenter Enteral Nutr.* mars 2014;38(3):296-333.
  25. Mourkogianni E, Karatza A, Vinni E, Papadimitriou E, Avgoustakis K, Panagi Z. Assessment and Optimization of the Pediatric Parenteral Nutrition Preparation Process in a Hospital Pharmacy. *J Parenter Enteral Nutr.* juill 2020;44(5):928-39.
  26. MacKay M, Anderson C, Boehme S, Cash J, Zobell J. Frequency and Severity of Parenteral Nutrition Medication Errors at a Large Children's Hospital After Implementation of Electronic Ordering and Compounding. *Nut in Clin Prac.* avr 2016;31(2):195-206.
  27. Huston RK, Markell AM, McCulley EA, Marcus MJ, Cohen HS. Computer Programming: Quality and Safety for Neonatal Parenteral Nutrition Orders. *Nut in Clin Prac.* août 2013;28(4):515-21.
  28. Skouroliahou M, Konstantinou D, Papasarantopoulos P, Matthaïou C. Computer Assisted Total Parenteral Nutrition for Pre-term and Sick Term Neonates. *Pharm World Sci.* août 2005;27(4):305-10.
  29. Abbassi A, Hasni N, Ben Hamida EB. Impact of computerized physician order entry system on parenteral nutrition medication errors in a teaching neonatal intensive care unit. *Annales Pharmaceutiques Françaises.* nov 2022;80(6):819-26.
  30. Oczujda M, Miechowicz I, Szymankiewicz-Bręborowicz M, Czech-Szczapa B, Johnson MJ, Szczapa T. Impact of Computer Calculation Program on Quality of Individualized Parenteral Nutrition and Selected Clinical Parameters of Extremely Low-Birth-Weight Infants. *J Parenter Enteral Nutr.* août 2021;45(6):1197-203.
  31. Hilmas E, Peoples JD. Parenteral Nutrition Prescribing Processes Using Computerized Prescriber Order Entry: Opportunities to Improve Safety. Andris DA, Mirtallo JM, Guenter P, éditeurs. *J Parenter Enteral Nutr* [Internet]. mars 2012 [cité 11 août 2024];36(2S). Disponible sur: <https://aspensjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1177/0148607111435510>
  32. DeLegge MH. Parenteral Nutrition Therapy Over the Next 5–10 Years: Where Are We Heading? Andris DA, Mirtallo JM, Guenter P, éditeurs. *J Parenter Enteral Nutr* [Internet]. mars 2012 [cité 9 août 2024];36(2S). Disponible sur: <https://aspensjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1177/0148607111435333>
  33. Ayers P, Boullata J, Sacks G. Parenteral Nutrition Safety: The Story Continues. *Nut in*

Clin Prac. févr 2018;33(1):46-52.

34. Kraft MD, Tucker AM, Durfee SM, Jones T, Guenter P, Banko DE, et al. Parenteral Nutrition Prescribing and Order Review Safety Study: The Need for Pharmacist Intervention. *Nut in Clin Prac.* avr 2021;36(2):480-8.
35. Boullata JI, Mirtallo JM, Sacks GS, Salman G, Gura K, Canada T, et al. Parenteral nutrition compatibility and stability: A comprehensive review. *J Parenter Enteral Nutr.* févr 2022;46(2):273-99.
36. Foinard A, Perez M, Barthélémy C, Lannoy D, Flamein F, Storme L, et al. In Vitro Assessment of Interaction Between Amino Acids and Copper in Neonatal Parenteral Nutrition. *J Parenter Enteral Nutr.* août 2016;40(6):827-34.
37. Corriol O, Crauste-Manciet S, Arnaud P, Brion F, Brossard D, Causse R, et al. Recommandations pour la préparation des mélanges de nutrition parentérale. *Nutrition Clinique et Métabolisme.* 1 janv 2005;19(1):30-55.
38. Mihatsch W, Shamir R, Van Goudoever JB, Fewtrell M, Lapillonne A, Lohner S, et al. ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN guidelines on pediatric parenteral nutrition: Guideline development process for the updated guidelines. *Clinical Nutrition.* déc 2018;37(6):2306-8.
39. Joosten K, Embleton N, Yan W, Senterre T, Braegger C, Bronsky J, et al. ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN guidelines on pediatric parenteral nutrition: Energy. *Clinical Nutrition.* déc 2018;37(6):2309-14.
40. Van Goudoever JB, Carnielli V, Darmaun D, Sainz De Pipaon M, Braegger C, Bronsky J, et al. ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN guidelines on pediatric parenteral nutrition: Amino acids. *Clinical Nutrition.* déc 2018;37(6):2315-23.
41. Kao LS, Morris BH, Lally KP, Stewart CD, Huseby V, Kennedy KA. Hyperglycemia and morbidity and mortality in extremely low birth weight infants. *J Perinatol.* 1 déc 2006;26(12):730-6.
42. Mesotten D, Joosten K, Van Kempen A, Verbruggen S, Braegger C, Bronsky J, et al. ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN guidelines on pediatric parenteral nutrition: Carbohydrates. *Clinical Nutrition.* déc 2018;37(6):2337-43.
43. Koletzko B, Boey CCM, Campoy C, Carlson SE, Chang N, Guillermo-Tuazon MA, et al. Current Information and Asian Perspectives on Long-Chain Polyunsaturated Fatty Acids in Pregnancy, Lactation, and Infancy: Systematic Review and Practice Recommendations from an Early Nutrition Academy Workshop. *Ann Nutr Metab.* 2014;65(1):49-80.
44. Vlaardingerbroek H, Veldhorst MA, Spronk S, Van Den Akker CH, Van Goudoever JB. Parenteral lipid administration to very-low-birth-weight infants—early introduction of lipids and use of new lipid emulsions: a systematic review and meta-analysis. *The American Journal of Clinical Nutrition.* août 2012;96(2):255-68.
45. Vlaardingerbroek H, Vermeulen MJ, Rook D, Van Den Akker CHP, Dorst K, Wattimena JL, et al. Safety and Efficacy of Early Parenteral Lipid and High-Dose Amino Acid Administration to Very Low Birth Weight Infants. *The Journal of Pediatrics.* sept 2013;163(3):638-644.e5.
46. Simmer K, Rao SC. Early introduction of lipids to parenterally-fed preterm infants. Cochrane Neonatal Group, éditeur. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. 20 avr 2005 [cité 29 août 2024]; Disponible sur: <https://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD005256>
47. Moyses HE, Johnson MJ, Leaf AA, Cornelius VR. Early parenteral nutrition and growth outcomes in preterm infants: a systematic review and meta-analysis. *The American Journal of Clinical Nutrition.* avr 2013;97(4):816-26.
48. Lapillonne A, Fidler Mis N, Goulet O, Van Den Akker CHP, Wu J, Koletzko B, et al. ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN guidelines on pediatric parenteral nutrition: Lipids. *Clinical Nutrition.* déc 2018;37(6):2324-36.
49. Reber E, Messerli M, Stanga Z, Mühlebach S. Pharmaceutical Aspects of Artificial Nutrition. *JCM.* 19 nov 2019;8(11):2017.
50. Hojsak I, Colomb V, Braegger C, Bronsky J, Campoy C, Domellöf M, et al.

ESPGHAN Committee on Nutrition Position Paper. Intravenous Lipid Emulsions and Risk of Hepatotoxicity in Infants and Children: a Systematic Review and Meta-analysis. *J pediatr gastroenterol nutr.* mai 2016;62(5):776-92.

51. Reiter PD. Sterility of intravenous fat emulsion in plastic syringes. *American Journal of Health-System Pharmacy.* 1 oct 2002;59(19):1857-9.
52. Reiter PD, Robles J, Dowell EB. Effect of 24-Hour Intravenous Tubing Set Change on the Sterility of Repackaged Fat Emulsion in Neonates. *Ann Pharmacother.* oct 2004;38(10):1603-7.
53. Driscoll DF, Ling P, Bistran BR. Physical Stability of 20% Lipid Injectable Emulsions *via* Simulated Syringe Infusion: Effects of Glass *vs* Plastic Product Packaging. *J Parenter Enteral Nutr.* mars 2007;31(2):148-53.
54. Watrobska-Swietlikowska D. Stability of commercial parenteral lipid emulsions repacking to polypropylene syringes. Hamad W, éditeur. *PLoS ONE.* 10 avr 2019;14(4):e0214451.
55. Jochum F, Moltu SJ, Senterre T, Nomayo A, Goulet O, Iacobelli S, et al. ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN guidelines on pediatric parenteral nutrition: Fluid and electrolytes. *Clinical Nutrition.* déc 2018;37(6):2344-53.
56. Jamin A, D’Inca R, Le Floc’h N, Kuster A, Orsonneau JL, Darmaun D, et al. Fatal Effects of a Neonatal High-Protein Diet in Low-Birth-Weight Piglets Used as a Model of Intrauterine Growth Restriction. *Neonatology.* 2010;97(4):321-8.
57. Bonsante F, Iacobelli S, Chantegret C, Martin D, Gouyon JB. The effect of parenteral nitrogen and energy intake on electrolyte balance in the preterm infant. *Eur J Clin Nutr.* oct 2011;65(10):1088-93.
58. Moltu SJ, Strømmen K, Blakstad EW, Almaas AN, Westerberg AC, Brække K, et al. Enhanced feeding in very-low-birth-weight infants may cause electrolyte disturbances and septicemia – A randomized, controlled trial. *Clinical Nutrition.* avr 2013;32(2):207-12.
59. Senterre T, Abu Zahirah I, Pieltain C, De Halleux V, Rigo J. Electrolyte and Mineral Homeostasis After Optimizing Early Macronutrient Intakes in VLBW Infants on Parenteral Nutrition. *J pediatr gastroenterol nutr.* oct 2015;61(4):491-8.
60. Mihatsch W, Fewtrell M, Goulet O, Molgaard C, Picaud JC, Senterre T, et al. ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN guidelines on pediatric parenteral nutrition: Calcium, phosphorus and magnesium. *Clinical Nutrition.* déc 2018;37(6):2360-5.
61. Frey OR, Maier L. Polyethylene Vials of Calcium Gluconate Reduce Aluminum Contamination of TPN. *Ann Pharmacother.* juin 2000;34(6):811-2.
62. Bonsante F, Iacobelli S, Latorre G, Rigo J, De Felice C, Robillard PY, et al. Initial Amino Acid Intake Influences Phosphorus and Calcium Homeostasis in Preterm Infants – It Is Time to Change the Composition of the Early Parenteral Nutrition. Chavatte-Palmer P, éditeur. *PLoS ONE.* 15 août 2013;8(8):e72880.
63. Allwood MC. Calcium phosphate compatibility in 3-in-1 parenteral nutrient admixtures. *Am J Hosp Pharm.* 15 oct 1994;51(20):2602-3.
64. Bouchoud L, Fonzo-Christe C, Sadeghipour F, Bonnabry P. Maximizing Calcium and Phosphate Content in Neonatal Parenteral Nutrition Solutions Using Organic Calcium and Phosphate Salts. *J Parenter Enteral Nutr.* sept 2010;34(5):542-5.
65. Korb V, Berger S, Spiesser L, Hugot PH, Djoussa-Kambou S, Corriol O. Optimisation des apports phosphocalciques dans les solutions de nutrition parentérale pédiatrique. *Nutrition clinique et métabolisme.* 2006;1(20):5-9.
66. Gonyon T, Carter PW, Phillips G, Owen H, Patel D, Kotha P, et al. Probability-Based Compatibility Curves for Calcium and Phosphates in Parenteral Nutrition Formulations. *J Parenter Enteral Nutr.* août 2014;38(6):717-27.
67. Bronsky J, Campoy C, Braegger C, Braegger C, Bronsky J, Cai W, et al. ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN guidelines on pediatric parenteral nutrition: Vitamins. *Clinical Nutrition.* déc 2018;37(6):2366-78.
68. Domellöf M, Szitanyi P, Simchowicz V, Franz A, Mimouni F, Braegger C, et al.

- ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN guidelines on pediatric parenteral nutrition: Iron and trace minerals. *Clinical Nutrition*. déc 2018;37(6):2354-9.
69. Driscoll D. Compounding TPN admixtures: then and now. *J Parenter Enteral Nutr*. nov 2003;27(6):433-8.
  70. USP 797 Pharmaceutical compounding-sterile preparations. 2023;
  71. Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé. *Bonnes Pratiques de Préparation*. 2 août 2023;
  72. Bonnabry P. Use of a systematic risk analysis method to improve safety in the production of paediatric parenteral nutrition solutions. *Quality and Safety in Health Care*. 1 avr 2005;14(2):93-8.
  73. Arenas Villafranca JJ, Sánchez AG, Guindo MN, Felipe VF. Using failure mode and effects analysis to improve the safety of neonatal parenteral nutrition. *American Journal of Health-System Pharmacy*. 15 juill 2014;71(14):1210-8.
  74. EN ISO 14644: 2015 - Salles propres et environnements maîtrisés apparentés. 2015.
  75. Schneider PJ, Pedersen CA, Ganio MC, Scheckelhoff DJ. ASHP National Survey of Pharmacy Practice in Hospital Settings: Operations and Technology — 2023. *American Journal of Health-System Pharmacy*. 12 août 2024;81(16):684-705.
  76. Zegbeh H, Pirot F, Quessada T, Durand T, Vételé F, Rose A, et al. Exactitude, précision et rapidité de fabrication des poches de mélanges nutritifs parentéraux : comparaison de techniques automatisée et manuelle. *Annales Pharmaceutiques Françaises*. janv 2011;69(1):38-44.
  77. ANAP: Panorama des solutions d'automatisation en pharmacie à usage intérieur. Automate de répartition par pompe (péristaltique ou volumétrique) p21-22 [Internet]. 2023 [cité 28 août 2024]. Disponible sur: <https://www.anap.fr/s/article/panorama-solutions-automatisation-pui>
  78. Pharmaceutical Inspection Convention and co-operation Scheme (PIC/S). Recommendations on the validation of aseptic processes [Internet]. 2011 [cité 28 août 2024]. Disponible sur: <https://picscheme.org/docview/3446>
  79. Rucart PA, Balaýssac D, Sautou-Miranda V, Boyer A, Chopineau J. Enquête sur la préparation et le contrôle des mélanges nutritifs parentéraux dans les pharmacies à usage intérieur des centres hospitaliers universitaires. *Nutrition Clinique et Métabolisme*. mars 2008;22(1):27-32.
  80. Bosson A, Durand M, Mazet R, Desruet MD, Bedouch P. État des lieux des pratiques de nutrition parentérale dans quatre pharmacies à usage intérieur de centre hospitalier et universitaire de la région Auvergne-Rhône-Alpes. *Annales Pharmaceutiques Françaises*. juin 2023;81(4):757-74.
  81. 2.6.1. Stérilité - European Pharmacopoeia 11.6.
  82. 2.9.20. Contamination particulaire : particules visibles - European Pharmacopoeia 11.6.
  83. 2.9.19. Contamination particulaire : particules non visibles - European Pharmacopoeia 11.6.
  84. Dupertuis Y, Morch A, Fathi M, Sierro C, Genton L, Kyle U, et al. Physical characteristics of total parenteral nutrition bags significantly affect the stability of vitamins C and B1: a controlled prospective study. *J Parenter Enteral Nutr*. sept 2002;26(5):310-6.
  85. Balet A, Cardona D, Jane S, Molins-Pujol A, Sanchez Quesada J, Gich I, et al. Effects of multilayered bags vs ethylvinyl-acetate bags on oxidation of parenteral nutrition. *J Parenter Enteral Nutr*. mars 2004;28(2):85-91.
  86. Dupertuis YM, Ramseyer S, Fathi M, Pichard C. Assessment of Ascorbic Acid Stability in Different Multilayered Parenteral Nutrition Bags: Critical Influence of the Bag Wall Material. *J Parenter Enteral Nutr*. mars 2005;29(2):125-30.
  87. Chessex P, Harrison A, Khashu M, Lavoie JC. In Preterm Neonates, is the Risk of Developing Bronchopulmonary Dysplasia Influenced by the Failure to Protect Total Parenteral Nutrition from Exposure to Ambient Light? *The Journal of Pediatrics*. août

2007;151(2):213-4.

88. Laborie S, Denis A, Dassieu G, Bedu A, Tourneux P, Pinquier D, et al. Shielding Parenteral Nutrition Solutions From Light: A Randomized Controlled Trial. *J Parenter Enteral Nutr.* août 2015;39(6):729-37.

89. Chessex P, Laborie S, Nasef N, Masse B, Lavoie J. Shielding Parenteral Nutrition From Light Improves Survival Rate in Premature Infants: A Meta-Analysis. *J Parenter Enteral Nutr.* mars 2017;41(3):378-83.

90. Bassiouny MR, Almarsafawy H, Abdel-Hady H, Nasef N, Hammad TA, Aly H. A Randomized Controlled Trial on Parenteral Nutrition, Oxidative Stress, and Chronic Lung Diseases in Preterm Infants. *J pediatr gastroenterol nutr.* mars 2009;48(3):363-9.

91. Straus S, Huber M. Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC). EMA/PRAC/692665/2019.

92. ANSM [Internet]. [cité 16 sept 2024]. ANSM. Information de sécurité - Nutrition parentérale : les produits doivent être protégés de la lumière pour réduire les risques d'effets indésirables graves chez les nouveau-nés prématurés - Lettre aux professionnels de santé (09/2019). Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/informations-de-securite/nutrition-parenterale-les-produits-doivent-etre-proteges-de-la-lumiere-pour-reduire-les-risques-deffets-indesirables-graves-chez-les-nouveau-nes-prematures>

93. Mihatsch WA, Koletzko B. Editorial: Light shielding of bags and tubing used for parenteral nutrition of infants. *Current Opinion in Clinical Nutrition & Metabolic Care.* mai 2021;24(3):236-9.

94. Jack T, Boehne M, Brent BE, Hoy L, Köditz H, Wessel A, et al. In-line filtration reduces severe complications and length of stay on pediatric intensive care unit: a prospective, randomized, controlled trial. *Intensive Care Med.* juin 2012;38(6):1008-16.

95. Boehne M, Jack T, Köditz H, Seidemann K, Schmidt F, Abura M, et al. In-line filtration minimizes organ dysfunction: New aspects from a prospective, randomized, controlled trial. *BMC Pediatr.* déc 2013;13(1):21.

96. Lavoie JC, Bélanger S, Spalinger M, Chessex P. Admixture of a Multivitamin Preparation to Parenteral Nutrition: The Major Contributor to In Vitro Generation of Peroxides. *Pediatrics.* 1 mars 1997;99(3):e6-e6.

97. Curtis C. Technology in Parenteral Nutrition Compounding. *Nut in Clin Prac.* déc 2018;33(6):796-802.

98. Perrier Q, Hosni A, Leenhardt J, Desruet MD, Durand M, Bedouch P. Automation of parenteral nutrition: impact on process and cost analysis. *Eur J Hosp Pharm.* sept 2024;31(5):468-73.

99. MEDIA C. [.packaginginsights.com/](https://packaginginsights.com/). [cité 26 sept 2024]. Health Robotics to Launch i.v.STATION® 2 for Total Parenteral Nutrition at ASHP-Midyear Meeting in Orlando. Disponible sur: <https://pi.cnsmedia.com/a/FbEaCZoAjk=>

100. Goupy J, Creighton L. Introduction aux plans d'expériences. 3e édition. Paris: Dunod : L'Usine nouvelle; 2006.

101. Lombardi J, Semama DS. Stabilité physico-chimique des nutriments parentéraux individualisés en néonatalogie. *Annales Pharmaceutiques Françaises.* mars 2018;76(2):154-62.

102. Dessane B. Nutriments parentéraux pédiatriques standard: étude de stabilité de mélanges binaires et ternaires destinés à la néonatalogie.

103. Ball PA. Methods of assessing stability of parenteral nutrition regimens: Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care. sept 2001;4(5):345-9.

104. Bolisetty S, Osborn D, Schindler T, Sinn J, Deshpande G, Wong CS, et al. Standardised neonatal parenteral nutrition formulations – Australasian neonatal parenteral nutrition consensus update 2017. *BMC Pediatr.* déc 2020;20(1):59.

105. Driscoll DF. Stability and compatibility assessment techniques for total parenteral nutrition admixtures: setting the bar according to pharmacopeial standards. *Current Opinion in Clinical Nutrition & Metabolic Care.* mai 2005;8(3):297-303.

106. Renoud-Grappin M, Quessada T, Bréant V. État des lieux de la prescription d'acétate en nutrition parentérale a la carte au CHU de Lyon. *Nutrition Clinique et Métabolisme*. févr 2017;31(1):43.
107. Robinson LA. Issues Surrounding Compounding of Parenteral Nutrition. *J Parenter Enteral Nutr* [Internet]. mars 2012 [cité 9 août 2024];36(2S). Disponible sur: <https://aspenjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1177/0148607111435335>
108. Mihatsch W, Jiménez Varas MÁ, Diehl LL, Carnielli V, Schuler R, Gebauer C, et al. Systematic Review on Individualized Versus Standardized Parenteral Nutrition in Preterm Infants. *Nutrients*. 28 févr 2023;15(5):1224.
109. Smolkin T, Diab G, Shohat I, Jubran H, Blazer S, Rozen GS, et al. Standardized versus Individualized Parenteral Nutrition in Very Low Birth Weight Infants: A Comparative Study. *Neonatology*. 2010;98(2):170-8.



Université de Lille  
UFR3S-Pharmacie  
**DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**  
Année Universitaire 2023/2024

**Nom : TERNEL**

**Prénom : TRISTAN**

**Titre de la thèse :** Mise à disposition des mélanges de nutrition parentérale individualisés réalisés à la pharmacie à usage intérieur du Centre Hospitalier Universitaire de Lille à destination des nouveau-nés : quelle organisation ? De la prescription à la dispensation.

**Mots-clés :** Nutrition parentérale, néonatalogie, pharmacie d'hôpital, contrôle de qualité, préparation de médicament

---

**Résumé :** La préparation des mélanges de nutrition parentérale (NP) individualisés réalisés à la pharmacie à usage intérieur du Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Lille à destination des nouveau-nés a débuté en 2022. L'objectif de ce travail est de présenter un état des lieux scientifique et réglementaire décrivant la mise en œuvre de la réalisation de ces préparations. Cet état des lieux comprend un travail sur les aspects organisationnels et de circuit concernant la préparation des mélanges de NP individualisés (prescription, environnement de production, préparation, contrôles, libération et dispensation) ainsi qu'un travail sur le choix des spécialités pharmaceutiques et des dispositifs médicaux les mieux adaptés pour réaliser ces préparations. L'implémentation de la préparation de ces mélanges au CHU de Lille et les orientations prises sont ensuite détaillées au regard de cet état des lieux. Enfin, ce travail décrit les axes potentiels d'optimisation et de développement de ces préparations au CHU de Lille.

---

**Membres du jury :**

**Président :** Monsieur le Professeur Pascal Odou, Pharmacien Professeur des Universités - Praticien Hospitalier, Pharmacie à Usage Intérieur du Centre Hospitalier Universitaire de Lille, Laboratoire de Biopharmacie, Pharmacie galénique et Hospitalière, Faculté de Pharmacie de Lille.

**Assesseur :** Monsieur le Docteur Damien Lannoy, Pharmacien Maître de Conférence Universitaire - Praticien Hospitalier, Pharmacie à Usage Intérieur du Centre Hospitalier Universitaire de Lille, Laboratoire de Biopharmacie, Pharmacie galénique et Hospitalière, Faculté de Pharmacie de Lille.

**Membres extérieurs :**

Madame le Docteur Frédérique Danicourt, Pharmacien Praticien Hospitalier, Pharmacie à Usage Intérieur du Centre Hospitalier de Dunkerque.

Monsieur le Professeur Laurent Storme, Médecin Professeur des Universités – Praticien Hospitalier, Service Réanimation néonatale du Centre Hospitalier Universitaire de Lille, Faculté de Médecine de Lille.