



ENSP

ÉCOLE NATIONALE DE
LA SANTÉ PUBLIQUE

RENNES

Pharmacien Inspecteur de Santé Publique

Date du Jury : 2002

PREPARATION DE MELANGES POUR NUTRITION PARENTERALE
DANS UNE PHARMACIE A USAGE INTERIEUR
ENJEUX DE L'INSPECTION

François BRUNEAUX

GLOSSAIRE

AFSSAPS	Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé
AMM	Autorisation de mise sur le marché
ATU	Autorisation temporaire d'utilisation
BO	Bulletin officiel
BPF	Bonnes pratiques de fabrication
BPPH	Bonnes pratiques de pharmacie hospitalière
BPPO	Bonnes pratiques de préparation officinale
CNIMH	Centre national d'information sur le médicament hospitalier
CSP	Code de la santé publique
DDASS	Direction départementale des affaires sanitaires et sociales
DPTE	Double porte de transfert étanche
DRASS	Direction régionale des affaires sanitaires et sociales
HEPA	High efficiency particulate air
IRP	Inspection régionale de la pharmacie
LDP	Ligne directrice particulière
MISP	Médecin(s) inspecteur(s) de santé publique
NP	Nutrition parentérale
NPAD	Nutrition parentérale à domicile
PE	Pharmacopée Européenne IV ^{ème} édition
PHIR	Pharmacien(s) inspecteur(s) régional(aux)
PHISP	Pharmacien(s) inspecteur(s) de santé publique
PUI	Pharmacie à usage intérieur
PVC	Polychlorure de vinyl
SFNEP	Société francophone de nutrition entérale et parentérale
UFC	Unité formant colonie
ZAC	Zone d'atmosphère contrôlée

PREPARATION DE MELANGES POUR NUTRITION PARENTERALE DANS UNE PHARMACIE A USAGE INTERIEUR, ENJEUX DE L'INSPECTION

<u>INTRODUCTION</u>	1
<u>PREMIERE PARTIE : NUTRITION PARENTERALE, DEFINITIONS ET ASPECTS REGLEMENTAIRES</u>	2
<u>1 - La nutrition parentérale : historique et définition</u>	2
<u>1.1 - Historique</u>	2
<u>1.2 - Présentation Définitions</u>	3
1.2.1- Nutrition parentérale (NP)	3
1.2.2- Les voies d'abord	3
1.2.3- Stérilité, apyrogénicité, absence de particules	3
<u>2 - Les différentes préparations de nutrition parentérale à l'hôpital</u>	5
<u>2.1 - Les mélanges industriels</u>	5
<u>2.2 - Les préparations magistrales et les préparations hospitalières</u>	6
2.2.1- Les préparations magistrales	6
2.2.2- Les préparations hospitalières	7
<u>3 - La nutrition parentérale : qui prépare ?</u>	8
<u>3.1 - Les responsabilités</u>	8
3.1.1- Le pharmacien hospitalier	8
3.1.2- Rôle de l'infirmier(e)	9
<u>3.2 - Les services habilités à préparer, autorisation</u>	9
<u>3.3 - La sous-traitance : autres établissements de santé ou industriels ; possibilités légalles et réglementaires</u>	10
3.3.1- La sous-traitance de la fabrication	10
3.3.2- La sous-traitance des contrôles	10
3.3.3- Le contrat de sous-traitance	11

<u>DEUXIEME PARTIE : FAISABILITE ET ASPECTS TECHNIQUES</u>	12
<u>1 - La formulation</u>	12
<u>1.1 - Les nutriments</u>	12
<u>1.2 - Les solutions et émulsions de base</u>	12
<u>1.3 - Les conditionnements</u>	13
<u>1.4 - Faisabilité</u>	14
1.4.1- Déstabilisation	14
1.4.2- Les interactions	14
1.4.3- Ordre d'introduction des différents constituants du mélange	15
<u>1.5 - Conservation et stabilité des mélanges nutritifs</u>	15
<u>1.6 - Adjonction dans un mélange nutritif</u>	15
<u>1.7 - Filtration en cours de perfusion</u>	16
<u>2 - Les Zones d'Atmosphère Contrôlée (ZAC)</u>	16
<u>2.1 - Définition</u>	16
<u>2.2 - Caractéristiques</u>	16
2.2.1- Contamination particulière	16
2.2.2- Contamination microbienne	17
2.2.3- Origine de la contamination	17
2.2.4- Gradient de pression : séparation des zones à niveau de maîtrise de la contamination	18
2.2.5- Contamination croisée	18
<u>2.3 - Les postes de travail</u>	18
2.3.1- Les hottes à flux d'air laminaire	18
2.3.2- Les isolateurs en surpression	19
2.3.2.1- L'isolateur ou l'isotechnie ou « bulle »	19
2.3.2.2- La stérilisation	20
2.3.3- Validation et Maintenance des postes de travail	21
2.3.3.1- Validation	21
2.3.3.2- Maintenance	21
<u>3 - Modalités de préparation</u>	21
<u>3.1 - La répartition aseptique en Zone à Atmosphère Contrôlée (ZAC)</u>	22
3.1.1- Définition	22
3.1.2- Définition du transfert en système clos	22
3.1.3- Les BPF	22
<u>3.2 - La filtration stérilisante</u>	22
<u>3.3 - Différents types de transfert :</u>	23
3.3.1- Le transfert sous pression d'azote et le transfert par gravité	23
3.3.2- Transfert en dépression	23
3.3.3- Transfert par automates	23
3.3.4- Le transfert à la seringue	23

<u>TROISIEME PARTIE : ENJEUX DE L'INSPECTION</u>	24
<u>1 - L'inspection</u>	24
<u>1.1 - Le statut des pharmaciens inspecteurs</u>	24
<u>1.2 - Missions des pharmaciens inspecteurs de santé publique</u>	24
<u>1.3 - La fonction de contrôle, d'inspection et d'évaluation des DDASS et DRASS</u>	25
<u>1.4 - Distinction en terme d'autorisation des PUI</u>	25
1.4.1- les préparations magistrales, une activité de base obligatoire.....	25
1.4.2- les préparations hospitalières, une activité facultative.....	25
<u>1.5 - Articulation du cadre normatif des PUI avec les pouvoirs de l'AFSSAPS et du Ministère chargé de la santé</u>	26
<u>1.6 - Les référentiels</u>	26
<u>2 - Analyse des risques</u>	27
<u>3 - Organisation générale et capacité d'assurer la qualité</u>	27
<u>3.1 - Assurance qualité et BPPH</u>	27
3.1.1- L'organigramme.....	28
3.1.2- Les documents.....	28
3.1.3- Maîtrise de la non conformité.....	28
3.1.4- Auto- évaluation.....	28
3.1.5- Audit interne.....	28
3.1.6- Formation du personnel.....	28
<u>3.2 - La prescription</u>	29
3.2.1- Collecte des prescriptions.....	29
3.2.2- Notion de volume de préparation/disponibilité du personnel de la PUI.....	29
3.2.3- Validation pharmaceutique des prescriptions de nutrition parentérale.....	29
3.2.4- Transmission à l'unité de préparation.....	30
3.2.5- La fiche de fabrication.....	30
3.2.6- Etiquetage.....	30
3.2.7- Validation d'un logiciel informatique utilisé pour la fabrication de mélanges pour nutrition parentérale.....	30
<u>3.3 - Fabrication</u>	31
3.3.1- Poste de cueillette des matières premières.....	31
3.3.2- La préparation du mélange pour NP.....	31
3.3.3- Contrôles suivant immédiatement la préparation.....	32
3.3.4- Archivage de la fiche de préparation et échantillothèques.....	32
<u>4 - Caractère stérile de la préparation</u>	32
<u>4.1 - Le personnel dans les ZAC</u>	32
<u>4.2 - Locaux et installations</u>	33
4.2.1- Généralités.....	33
4.2.2- Traitement de l'air.....	33
4.2.3- Isotechnie.....	34

4.2.4- matériel et matières premières	34
4.2.5- Le nettoyage et la désinfection des zones d'atmosphère contrôlée	34
<u>4.3 - Production</u>	34
4.3.1- Validation du procédé de fabrication aseptique	34
4.3.2- Filtration (0,22µ)	35
<u>4.4 - Contrôle de la qualité</u>	35
4.4.1- Suivi des zones à atmosphère contrôlée	35
4.4.1.1- Les contrôles physiques de l'air (contrôles aérauliques)	35
4.4.1.2- Contrôle de la biocontamination de l'air et des surfaces	36
4.4.2- Contrôles des mélanges pour nutrition parentérale	36
4.4.2.1- Les contrôles de la pharmacopée européenne	36
4.4.2.2- Autres contrôles :	37
<u>CONCLUSION</u>	38
<u>BIBLIOGRAPHIE</u>	39
<u>LISTE DES ANNEXES</u>	44
<u>NOTE DE SYNTHÈSE</u>	74

INTRODUCTION

La nutrition parentérale (NP) est une thérapeutique consistant à administrer les nutriments par voie veineuse pour prévenir ou traiter une dénutrition sévère chaque fois que l'alimentation orale ou entérale est insuffisante ou impossible.

Les préparations utilisées pour la NP sont des médicaments au sens de l'article L. 5111-1. du code de la santé publique (CSP).

Il existe :

- des spécialités pharmaceutiques disposant d'une autorisation de mise sur le marché (AMM),
- des préparations magistrales et des préparations hospitalières qui sont réalisées dans la pharmacie à usage intérieur (PUI) lorsque la composition qualitative et quantitative des spécialités pharmaceutiques existantes ne peut satisfaire les besoins du patient.

La préparation des mélanges nutritifs destinés à une administration par voie parentérale est une préparation stérile : elle ne peut se concevoir que dans des conditions optimales de sécurité pour le patient. Un système permettant d'assurer la qualité doit être mis en place avec du personnel formé à ce type de préparation dans un centre disposant de locaux spécifiques pour les préparations de médicaments stériles.

Si la stérilité, l'absence de particules et l'apyrogénicité sont les pièces maîtresses d'une perfusion de qualité, dans le cas de la nutrition parentérale il existe un risque spécifique, lié à la formulation et donc à la composition physico-chimique.

Nous traiterons ici de la fabrication centralisée de mélanges pour nutrition parentérale en zone à atmosphère contrôlée dans une pharmacie à usage intérieur.

Nous allons dans un premier temps définir la nutrition parentérale dans son cadre législatif et réglementaire, dans un deuxième temps nous détaillerons quelques éléments de faisabilité et d'aspects techniques, puis nous étudierons les enjeux de l'inspection pour ces préparations particulières.

PREMIERE PARTIE : NUTRITION PARENTERALE, DEFINITIONS ET ASPECTS REGLEMENTAIRES

1 - La nutrition parentérale : historique et définition

1.1 - Historique¹

- En 1665, le Dr Lower réalise avec succès une première transfusion de chien à chien.
- En 1667, avec le Dr King, il transfuse du sang artériel de mouton dans la veine du bras d'un homme.
- En 1679, William Courten à Montpellier injecta le premier de l'huile d'olive à un chien. Mais les résultats parfois catastrophiques de ces « pionniers » allaient faire un peu oublier toutes ces tentatives au cours du XVIII^e siècle.
- En 1896, reprenant les travaux de Claude Bernard (1843) sur l'animal, Biedl et Krauss, en Allemagne, administrent par voie veineuse une solution de glucose à des humains.

Rose en 1930 définit la notion d'acides aminés essentiels et c'est alors que débutent les premières nutritons parentérales d'acides aminés et de glucose.

Parallèlement au cours des années 50, la technologie des émulsions lipidiques se développe.

Le début de la nutrition parentérale telle qu'elle se pratique actuellement est dû à l'équipe de Dubrick S.J. à Philadelphie en 1966, suivie d'équipes françaises notamment celle de Sollasol C. et Joyeux H. à Montpellier.

Aujourd'hui, si la technique industrielle a beaucoup progressé (stabilités, poches compartimentées), de nombreux besoins spécifiques existent. Ainsi tous les problèmes ne sont pas réglés et l'instabilité des mélanges, les incompatibilités et le risque infectieux doivent continuer à être pris en compte.

¹ **Bernard Ph.-F.**, « Précis d'alimentation parentérale de l'adulte ». Editions Hospitalières.

1.2 - Présentation Définitions

1.2.1- Nutrition parentérale (NP)

*La nutrition parentérale consiste à perfuser, par **voie veineuse**, une **solution ou une émulsion nutritive** contenant l'ensemble des nutriments en quantité adaptée rétablissement puis au maintien du bon état nutritionnel. Elle est utilisée pour prévenir ou traiter une dénutrition sévère chaque fois que l'alimentation orale ou entérale est insuffisante ou impossible.*

Elle permet d'assurer les besoins azotés et caloriques au patient dont le tube digestif n'est plus en mesure de jouer son rôle. Sa composition est complexe car elle doit assurer une croissance harmonieuse chez l'enfant et une restauration de la masse musculaire chez l'adulte. Ces préparations injectables portent le nom de « **mélanges pour nutrition parentérale** » ou « prothèses nutritives ». Elles sont stériles et apyrogènes

1.2.2- Les voies d'abord^{2 3}

La NP peut être administrée par voie veineuse périphérique ou par voie veineuse centrale.

- **La voie veineuse périphérique** est utilisée de préférence pour les NP de courte durée (inférieure à 2 semaines) et quand l'osmolarité du mélange nutritif ne dépasse pas 2 à 3 fois l'osmolarité du plasma.
- **La voie veineuse centrale** est employée pour toute NP hyperosmolaire. Elle est systématiquement utilisée pour les NP prolongées et/ou exclusives. Elle peut entraîner des complications, l'infection demeurant la plus fréquente. Cette voie d'abord est mise en place en milieu spécialisé (réanimation) dans une veine profonde sous-clavière ou jugulaire interne.

Les principales caractéristiques de chaque voie sont énoncées dans le tableau ci-dessous :

	Voie veineuse périphérique	Voie veineuse centrale
<i>Osmolarité maximale</i>	< 900 mosmol/l	> 900 mosmol/l
<i>Durée de la NP</i>	< à 2 semaines	> à 2 semaines

1.2.3- Stérilité, apyrogénicité, absence de particules⁴

La nutrition parentérale est une **préparation parentérale** « Parenteralia », qui est définie par la Pharmacopée Européenne : « *Les préparations parentérales sont des préparations stériles destinées à être injectées, perfusées ou implantées dans le corps humain [...].* »

² **Mémento clinique de nutrition parentérale** Frésenius Kabi

³ **Conférence de Consensus : Nutrition de l'agressé** Nutrition clinique et métabolisme 1998 Vol. 12 –N°1 supplément

On distingue, parmi les catégories de préparations parentérales, les **préparations pour perfusion** qui « ...sont des solutions aqueuses ou des émulsions en phase externe aqueuse, stériles et normalement rendues isotoniques au sang. Elles sont principalement destinées à être administrées en grand volume... ».

Les mélanges pour nutrition parentérale sont perfusés par voie veineuse, ils doivent par conséquent être **stériles, apyrogènes, et dépourvus de particules étrangères**.

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

Les essais recommandés par la Pharmacopée Européenne

pour les préparations parentérales sont :

Contamination particulière : particules non-visibles (chapitre 2.9.19).

Endotoxines bactériennes : « Les préparations parentérales satisfont à l'un des essais des endotoxines bactériennes (chapitre 2.6.14) ou, dans les cas justifiés, à l'essai des pyrogènes (2.6.8). »

Stérilité : (chapitre 2.6.1) « Les préparations parentérales satisfont à l'essai de stérilité ».

La stérilité est l'absence de microorganismes viables.

Les « pyrogènes » sont des substances entraînant une hyperthermie après injection. Ce sont essentiellement les endotoxines des bactéries Gram -, bien que certains germes Gram +, virus ou champignons puissent également produire des substances hyperthermisantes.

Les endotoxines issue de bactéries gram-négatives sont « ...les principales responsables des effets toxiques attribués à la contamination de produits pharmaceutiques par les pyrogènes... ». « ...il est souvent justifié d'interpréter l'absence d'endotoxines bactériennes dans un produit comme l'absence de pyrogènes, à condition que l'éventualité de la présence de pyrogènes autres que des endotoxines puisse être exclue. »

Nous étudierons les essais correspondants dans le chapitre « contrôle des mélanges pour nutrition parentérale ».

⁴ Pharmacopée Européenne 4ème édition 2002

2 - Les différentes préparations de nutrition parentérale à l'hôpital

Deux modes d'administration sont possibles :

La perfusion par flacons séparés⁵ ;

La perfusion de mélanges pour nutrition parentérale.

Dans le cas de **la perfusion par flacons séparés**, le mélange de la solution perfusée s'effectue au niveau de la ligne nutritive, les flacons sont reliés par un raccord en Y, un robinet trois voies ou par une rampe de deux à six robinets. Cette méthode est très lourde, difficilement adaptable à des besoins particuliers et à haut risque septique.

Les mélanges pour nutrition parentérale :

Le principe est ici de mélanger tous les éléments nécessaires pour un ou plusieurs malades dans un même contenant. Ces mélanges sont conditionnés en flacons ou en poche (mono, bi ou tricompartimentale).

Il peut s'agir de :

- o **mélanges binaires** (glucides + acides aminés) : ce sont des **solutions** contenant deux macro-nutriments : acides aminés et glucose ;
- o **mélanges ternaires** (glucides + acides aminés + lipides) : ce sont des **émulsions** lipidiques apportant des acides gras sous forme de triglycérides.

Ces mélanges sont soit préparés par l'industrie pharmaceutique et bénéficient d'une AMM, soit préparés au sein de la PUI d'un établissement de santé.

Le pharmacien hospitalier choisit, chaque fois que cela est possible, un produit industriel avec une AMM. Dans le cas de la nutrition parentérale préparée à l'hôpital, on distingue deux types de préparations: la préparation magistrale et la préparation hospitalière.

2.1 - Les mélanges industriels.

Ces dernières années, de nombreux mélanges industriels ont obtenu des **AMM**. Ce développement est en partie dû au développement des **poches pluricompartimentées**.

Même si certains besoins spécifiques peuvent être couverts par une supplémentation à la demande, les mélanges industriels ne permettent pas de s'adapter à toutes les exigences nutritionnelles de certaines pathologies nécessitant une flexibilité dans la composition des apports nutritionnels (en pédiatrie et en réanimation par exemple). Les prescripteurs interrogés au congrès de la Société Française de Nutrition Entérale et Parentérale (SFNEP) de Novembre 2001 émettaient majoritairement des critiques sur les mélanges ternaires, pour lesquels ils estimaient que la proportion des calories glucides/lipides n'était pas adaptée pour

⁵ **HEHN M.** ; « de la guirlande de flacons au « tout en un » » Le MONITEUR HOSPITALIER N°95 Avril 1997

la pédiatrie (en général de 50% pour chacun dans ces poches) alors que pour les enfants la proportion calorique idéale est de 30% pour les lipides et 70 % pour les glucides.⁶

	Avantages	Inconvénients
Les mélanges industriels	- Préparés selon les « Règles de Bonnes pratiques de fabrication des solutions injectables stériles » - Dossier d'AMM, évaluation.	- Composition « figées ». - Pas d'AMM pour les enfants d'âge inférieur à deux ans. Mélanges non adaptés aux enfants. - Absence fréquente d'électrolytes, d'oligo-éléments et de vitamines . - Nécessité de supplémentation.

2.2 - Les préparations magistrales et les préparations hospitalières

2.2.1- Les préparations magistrales

Les préparations magistrales : art L 5121-1, 1° « [...] tout médicament préparé extemporanément en pharmacie selon une prescription destinée à un malade particulier[...] ».

C'est le cas par exemple de patients en réanimation, en pédiatrie, qui nécessitent une **adaptation de la prescription de manière quotidienne en fonction des paramètres cliniques et biologiques**, ainsi la prescription et donc la préparation du jour J ne sera plus valable le jour J+1 ; **prescription et préparation sont intimement liées**. La formulation des mélanges nutritifs doit donc être adaptée au malade, chaque patient doit bénéficier de sa formule propre.

	Avantages	Inconvénients
Les préparations magistrales	Flexibilité dans la composition des apports nutritionnels (pédiatrie, réanimation).	- Pas à la portée de toutes les pharmacies hospitalières ; - Exigences particulières : mise en place d'un système d'assurance qualité, formation du personnel, zones à atmosphère contrôlée. - Résultats des contrôles à posteriori.

⁶ Congrès SFNEP 2001

2.2.2- Les préparations hospitalières

Dans le cas de situations cliniques plus stables, des **solutions standards** peuvent être utilisées. Ce sont des **préparations hospitalières**, s'il n'existe pas de spécialité pharmaceutique adaptée.

La **loi n° 92-1279 du 8 décembre 1992** publiée au Journal Officiel (J.O.) du 11 décembre 1992 introduit la notion de préparation hospitalière en lui attribuant une définition précise, à l'instar d'une préparation magistrale, officinale, ou d'un produit officinal divisé.

La **loi n° 98-535 du 1^{er} juillet 1998** relative au renforcement de la veille et du contrôle sanitaire des produits destinés à l'homme modifie cette définition :

Les préparations hospitalières : art L 5121, 2°

*« [...] tout médicament, à l'exception des produits de thérapie génique ou cellulaire, préparé selon les indications de la pharmacopée et en conformité avec les bonnes pratiques mentionnées à l'article L 5121-5, en raison de **l'absence de spécialité pharmaceutique** disponible ou adaptée dans une pharmacie à usage intérieur d'un établissement de santé, ou dans l'établissement pharmaceutique de cet établissement de santé autorisé en application de l'article L 5124-9. Les préparations hospitalières sont **dispensées** sur prescription médicale à un ou plusieurs patients par une pharmacie à usage intérieur dudit établissement. Elles font l'objet d'une **déclaration** auprès de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé, dans des conditions définies par arrêté du ministre chargé de la santé ; »*

Il s'agit alors de poches préparées à l'avance, de formule prédéfinie, destinées à un ou plusieurs patients, réalisées à partir de spécialités pharmaceutiques. Contrairement à la préparation magistrale, la prescription n'est pas préalable à la préparation mais à la dispensation. La prescription ne comporte pas forcément la formule et porte alors une dénomination propre.

En pratique, on pourvoit à la quasi-totalité des besoins par l'existence au niveau d'un hôpital de deux ou trois types de poches : normonutrition, hypernutrition azotée, alimentation périphérique à faible osmolarité.

On parle alors de **standardisation des prescriptions** (comité du médicament et des dispositifs médicaux articles R. 5104-52 à R. 5104-56 du CSP) qui génère donc une **standardisation des préparations**.

La diversité des mélanges développés par l'industrie pharmaceutique pour les adultes tend à réduire le besoin de préparations hospitalières.

	Avantages	Inconvénients
Les préparations hospitalières	- Flexibilité dans la composition des apports nutritionnels (mais moindre qu'une préparation magistrale extemporanée). - Résultats de tous les contrôles avant la libération des lots. - Etudes de stabilités.	- Pas à la portée de toutes les pharmacies hospitalières ; - Exigences particulières : mise en place d'un système d'assurance qualité, formation du personnel, zones à atmosphère contrôlée. - Nécessité de supplémentation

3 - La nutrition parentérale : qui prépare ?

3.1 - Les responsabilités

3.1.1- Le pharmacien hospitalier⁷

Parmi les différentes missions confiées au pharmacien hospitalier on trouve :

(article L 5126-5)

« La gérance d'une pharmacie à usage intérieur est assurée par un pharmacien. Il est **responsable** du respect de celles des dispositions ayant trait à l'activité pharmaceutique... »

« [...] La pharmacie à usage intérieur est notamment chargée :

- d'assurer, dans le respect des règles qui régissent le fonctionnement de l'établissement, la gestion, l'approvisionnement, **la préparation, le contrôle**, la détention et la dispensation des médicaments, produits ou objets mentionnés à l'article L. 4211-1 ainsi que des dispositifs médicaux stériles [...]».

Le Décret n° 2000-1316 du 26 décembre 2000 relatif aux pharmacies à usage intérieur et modifiant le code de la santé publique dans sa sous-section 2 relative à l'Installation et au fonctionnement d'une pharmacie à usage intérieur (PUI), définit des **missions obligatoires** dont les préparations magistrales : « [...] la réalisation des **préparations magistrales** à partir de matières premières ou de spécialités pharmaceutiques... » et des **missions soumises à autorisation** dont les préparations hospitalières : « [...] la réalisation des **préparations hospitalières** à partir de matières premières ou de spécialités pharmaceutiques [...] » (article R. 5104-15 du CSP).

⁷ SFPC – Référentiel de Pharmacie Hospitalière 1997.

L'article R. 5104-20 de ce décret précise que:

« Les **règles** auxquelles doivent se conformer les pharmacies à usage intérieur des établissements de santé, des établissements médico-sociaux et des syndicats interhospitaliers sont énoncées dans les **bonnes pratiques de pharmacie hospitalière** [...]. »

Par l'**Arrêté du 22 juin 2001** les bonnes pratiques de pharmacie hospitalière ont été mises en vigueur (*Journal officiel* du 3 juillet 2001).

3.1.2- Rôle de l'infirmier(e)

Dans les services seule la supplémentation des mélanges préparés par l'industrie pharmaceutique, dans des fourchettes validées par l'autorisation de mise sur le marché peut être réalisé dans le maintien de la stérilité.

L'acte infirmier est défini par le décret n° 93-345 du 15 mars 1993 relatif aux actes professionnels et à l'exercice de la profession d'infirmier. L'article 3 cité dessous rappelle son rôle pour la nutrition parentérale :

« Dans le cadre de son rôle propre, l'infirmier accomplit des actes ou dispense des soins infirmiers suivants [...] : soins et surveillance des patients en assistance nutritive ou parentérale [...] ».

3.2 - Les services habilités à préparer, autorisation⁸

Les services habilités à préparer sont :

- **Les Pharmacies à Usage Intérieur (PUI) :**

Les préparations hospitalières doivent faire l'objet d'une demande d'**autorisation** qui sera étudiée ultérieurement dans le chapitre « inspection ».

- **Les Etablissements Pharmaceutiques Hospitaliers :**

Ils ont été définis par la Loi n°92-1279 du 8 décembre 1992.

L'article L. 5124-9 du CSP : « Par dérogation aux dispositions du premier alinéa de l'article L. 5124-2, les établissements publics de santé fabriquant industriellement des médicaments à la date du 31 décembre 1991, peuvent demander à bénéficier de l'autorisation prévue à l'article L. 5124-33 ». Cette **autorisation est délivrée par l'AFSSAPS**.

Le décret d'application n° 97-529 du 26 mai 1997 précise que l'activité de fabrication ne peut concerner que : « Des médicaments répondant à un besoin de santé publique non satisfaits par des médicaments bénéficiant d'une Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) ou d'une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) [...] ».

⁸ Loi n°92-1279 du 8 décembre 1992 Décret PUI du 26 décembre 2000

3.3 - La sous-traitance : autres établissements de santé ou industriels ; possibilités légales et réglementaires

3.3.1- La sous-traitance de la fabrication

L'article L5126-2 :

« Par dérogation aux dispositions du premier alinéa de l'article L. 5126-1, lorsqu'il n'y a pas **d'autre source d'approvisionnement possible** pour un médicament ou produit déterminé, le représentant de l'Etat dans le département **peut autoriser, pour une durée limitée, un établissement public de santé ou un établissement de santé privé participant à l'exécution du service public hospitalier à approvisionner d'autres pharmacies à usage intérieur**. Cette autorisation est donnée après avis du directeur régional des affaires sanitaires et sociales [...]».

«[...] Pour des raisons de santé publique et à titre exceptionnel, le ministre chargé de la santé peut autoriser, par arrêté pris sur proposition de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé, la pharmacie à usage intérieur d'un établissement de santé réalisant pour son compte des **préparations hospitalières**, telles que définies à l'article L. 5121-1 ou l'établissement pharmaceutique créé en son sein et autorisé en application de l'article L. 5124-9 à **délivrer ces préparations à d'autres pharmacies à usage intérieur d'établissements de santé nommément désignés**. »

Article R 5104-16 (inséré par Décret n° 2000-1316 du 26 décembre 2000 art. 1 Journal Officiel du 30 décembre 2000) :

« [...] A titre exceptionnel et **si elle n'est plus provisoirement à même d'assurer** une ou plusieurs de ses activités, une pharmacie à usage intérieur peut en **confier la réalisation à d'autres pharmacies à usage intérieur** du même établissement ou du syndicat interhospitalier dont est membre l'établissement où elle est implantée. »

« Pour **certaines préparations hospitalières**, une pharmacie à usage intérieur d'un établissement de santé **peut en confier la réalisation à un établissement pharmaceutique** de cet établissement de santé dans les conditions prévues au 2° de l'article L. 5121-1. Elle peut **également s'approvisionner en préparations hospitalières** auprès d'une pharmacie à usage intérieur ou d'un établissement pharmaceutique **d'un autre établissement de santé** dans les conditions de l'article L. 5126-2 ».

3.3.2- La sous-traitance des contrôles

Article R 5104-16 (inséré par Décret n° 2000-1316 du 26 décembre 2000 art. 1 Journal Officiel du 30 décembre 2000) :

« Les pharmacies **doivent disposer des équipements propres à assurer les contrôles adaptés** sur les matières premières et les produits finis.

Toutefois, une pharmacie à usage intérieur peut, dans des cas exceptionnels, **confier certaines des opérations de contrôle à un laboratoire sous-traitant** par un contrat écrit qui fixe les responsabilités respectives des parties. Dans ces cas, le pharmacien chargé de la gérance doit **s'assurer que le laboratoire sous-traitant possède la compétence et les moyens** suffisants et justifier de ce recours auprès de l'inspection compétente.

Lorsque le laboratoire sous-traitant fait partie d'un établissement pharmaceutique de fabrication, **l'activité de sous-traitance doit être autorisée par l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé [...]** ».

Dans la pratique, les contrôles sont souvent sous-traités aux laboratoires d'analyse médicale hospitaliers.

3.3.3- Le contrat de sous-traitance⁹



*Toute les opération de sous-traitance doivent être couvertes par un **contrat écrit** entre le donneur d'ordre et le sous-traitant précisant leurs responsabilités respectives dans la fabrication et le contrôle du produit.*

Il appartient au donneur d'ordre :

- d'évaluer la capacité du sous traitant (audit chez le sous-traitant) à réaliser correctement le travail demandé,
- de s'assurer, par contrat que les principes des bonnes pratiques de fabrication sont respectées.

A réception à la pharmacie, le pharmacien doit vérifier l'état apparent et la conformité à la formule prescrite. La chaîne du froid doit être maintenue .

Actuellement certaines pharmacies hospitalières sous-traitent leur activité de fabrication de nutrition parentérale à des établissements pharmaceutiques autorisés (exemple des laboratoires FASONUTS et MARETTE).

Les préparations réalisées par ces laboratoires sont des « préparations magistrales » ou « hospitalières » qui normalement doivent être préparées extemporanément et sont une activité obligatoire des pharmacies à usage intérieur.

Cependant, la loi ne prévoit pas à l'heure actuelle de faire sous-traiter des préparations, qu'elles soit magistrales ou hospitalières, par des établissements pharmaceutiques autres que ceux appartenant à un établissement de santé. Mais il semble que les capacités de production et donc d'assurer la qualité de certaines pharmacies hospitalières nécessitent une sous-traitance, surtout lorsqu'il y a un secteur de nutrition parentérale à domicile ¹⁰ (NPAD).

⁹ Chapitre 7 des BONNES PRATIQUES DE FABRICATION BO N°98/5bis

¹⁰ Circulaire du 18 décembre 1984 relative à la thérapeutique de la nutrition parentérale à domicile.

DEUXIEME PARTIE : FAISABILITE ET ASPECTS TECHNIQUES

1 - La formulation

1.1 - Les nutriments

Les macro nutriments

Les substrats énergétiques :

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

Les substrats plastiques :

- Les protéines : acides aminés.

Les micro nutriments

- Les sels minéraux : électrolytes
- Les oligo-éléments
- Les vitamines.

L'eau

- L'Eau Pour Préparation Injectable (EPPI).

1.2 - Les solutions et émulsions de base

Les préparations sont réalisées à partir de spécialités pharmaceutiques injectables et/ou matières premières stériles prêtes à l'administration.

Elles sont présentées sous forme de poudre, de lyophilisat à reconstituer, de solution ou d'émulsion injectables par voie intraveineuse.

Schématiquement on trouve :

- Le glucose : solutions de 5 à 50%.
- Les acides aminés : solutions de 6 à 30 g d'azote par litre.
- Les lipides
 - o Les TCL : Intralipide[®], Endolipide[®], Lipoven[®], Ivelip[®], Clinoléic[®], Omegaven[®] ;
 - o Les TCL/TCM : médialipides, structolipides.
- Les électrolytes : Sodium (Na), Chlorures (Cl), Potassium (K), Magnesium (Mg) Calcium (Ca) Phosphore (P) en solutions simples ou composées (Ionitan[®]).

- Les oligo-éléments : Chrome, Cobalt, Cuivre, Fer, Fluor, Iode , Molybdène, Manganèse, Sélénium, Zinc en solutions composées (Heptan[®], Nonan[®], Decan[®]).
- Les vitamines :
 - o Hydrosolubles : (groupe B, Vitamine C, Acide Folique).
 - o Liposolubles : Vitamines A, D, E et K.

Nous allons étudier ultérieurement les risques liés à la formulation et donc les critères de faisabilité.

1.3 - Les conditionnements

La pharmacopée¹¹ précise : *«Les récipients destinées aux préparations parentérales sont constitués, dans la mesure du possible, de matériaux suffisamment transparents pour permettre la vérification visuelle de l'aspect du contenu... ».*

« Les préparations parentérales sont conditionnées en récipients en verre ou dans d'autres récipients tels que des récipients en matière plastique... »

Les flacons en verre ne sont pratiquement plus utilisés pour les mélanges de nutrition parentérale.

Les poches contenant des nutriments sont mono, bi ou tricompartimentales (les poches pluricompartimentales comportent des soudures temporaires), et possèdent une ou plusieurs voies :

- o Une voie pour le remplissage ;
- o Une voie pour l'administration ;
- o Une voie pour l'adjonction extemporanée éventuelle d'autres constituants.

Elles sont composées :

- o d'EVA ou éthylène-vinyl-acétate ;
- o de PVC, de matériau multicouche.

Certains composés sont particulièrement sensibles à l'oxydation d'où la nécessité de conserver à l'abri de la lumière et de la température, ce qui nécessite l'utilisation d'un sur-emballage teinté .



*Les articles L 5211-1 et L 5211-3 du Code de la Santé Publique disposent que les dispositifs médicaux ne peuvent être utilisés qu'après avoir reçu au préalable un certificat attestant leurs performances ainsi que leur conformité à des exigences essentielles concernant la sécurité et la santé des patients, des utilisateurs et des tiers. Il ne faut utiliser que des dispositifs médicaux disposant du **marquage CE**.*

¹¹ Pharmacopée Européenne 4ème édition 2002 Chapitre 3.2.2.1

1.4 - Faisabilité

Le pharmacien doit pouvoir déterminer si la prescription se trouve dans les limites normales ou non. Il doit valider les quantités de chaque nutriment, ainsi que le risque d'interactions.

Il existe des risques liés à la formulation on les rencontre surtout dans le cas des mélanges ternaires car c'est un système biphasique thermodynamiquement instable.

1.4.1- Déstabilisation

Elle dépend de l'émulsion lipidique de départ et des paramètres environnementaux tels que le pH, la charge électrolytique, les autres constituants du mélange, la présence d'oxygène, la dilution.

Les principaux phénomènes d'instabilité des émulsions sont¹² :

- **Le crémage : systématique et sans danger**

Il est dû à la différence de densité entre les deux phases. Il se traduit par un rassemblement des globules huileux à la surface de l'émulsion.

- **La floculation :**

Il y a agrégation de plusieurs globules en floculats, chaque globule garde cependant son intégrité.

Crémage et floculation sont des phénomènes réversibles par simple agitation.

- **La coalescence :**

La coalescence est dangereuse puisqu'elle correspond à la formation de gros globules lipidiques (5 à 50 µm). Elle résulte de la rupture du film interfacial continu. Il y a fusion de plusieurs globules huileux entraînant un grossissement des globules et la séparation **irréversible** en deux phases. Le mélange ne peut pas être perfusé.

1.4.2- Les interactions ¹³

Les risques sont d'autant plus nombreux que l'on complexifie le système (ajout d'oligo-éléments, de vitamines). Les interactions dépendent du pH, des concentrations, des sels utilisés, de la température, de l'ordre d'introduction, des autres constituants.

Il peut y avoir des **interactions entre les produits** par exemple : bisulfites et thiamine, produits de la réaction de Maillard (interaction entre le glucose et les acides aminés, la glycine en particulier au cours de la stérilisation par la chaleur), précipitation du phosphate de calcium .

Il existe un risque de formation de **précipité** entre deux substances incompatibles avec apparition de particules insolubles. Le précipité phospho-calcique est l'exemple le plus redouté, spécialement en pédiatrie. Dès que les limites de solubilité sont dépassées, un sel

¹² **PRADEAU D.** ; « Les mélanges pour nutrition parentérale ». Analyse pratique du médicament .

¹³ **HAZANE C.** ; « Mélanges nutritifs, quels contrôles ? UFCH Avril 2001

insoluble peut se former avec risque de perfusion de particules insolubles pouvant entraîner des micro-embolies au niveau pulmonaire avec hypertension et risque vital. Par ailleurs, la FDA a donné l'alerte en 1994 après des accidents mortels pour deux patients adultes ayant reçu des mélanges nutritifs contenant des précipités phospho-calciques.

Il peut y avoir des **interactions avec le contenant** : Relargages (PVC), adsorption (ex : PVC et vitamine A).

1.4.3- Ordre d'introduction des différents constituants du mélange

Compte tenu de l'effet déstabilisant des électrolytes (cations divalents) sur la stabilité de l'émulsion, ces derniers doivent être introduits à distance de l'émulsion lipidique, l'effet de la dilution permettant de limiter l'interaction. De plus, il est recommandé de mélanger le glucose aux acides aminés pour contrecarrer l'effet néfaste du pH acide sur l'émulsion lipidique.



Dans tous les cas, l'ordre de mélange des composants doit être validé :
attention aux précipités spécialement avec les automates.
Chaque mélange nutritif doit être observé afin de détecter toute anomalie.

1.5 - Conservation et stabilité des mélanges nutritifs¹⁴

Dans tous les cas, les mélanges nutritifs sont fragiles et nécessitent des mesures rigoureuses de conservation.

La stabilité des mélanges nutritifs est conditionnée par des réactions de dégradation qui se développent au sein des mélanges et au cours du temps. Certains composés sont particulièrement sensibles à l'oxydation d'où la nécessité de conserver à l'abri de la lumière.

Le maintien tout au long de la chaîne de fabrication, de transport et de stockage du mélange nutritif doit être assuré à une **température constante voisine de + 4°C**.



Le pharmacien doit faire des essais de stabilité de ses mélanges afin de déterminer leurs durées de conservation.

Les poches à plusieurs compartiments constituent une bonne solution pour augmenter la durée de conservation, spécialement pour les mélanges ternaires et dans le cas de NP à domicile.

1.6 - Adjonction dans un mélange nutritif

Toute adjonction doit au préalable avoir été testée.

¹⁴ **Safe Practices for Parenteral Nutrition Formulations** National Advisory Group on Standards and Practice Guidelines for Parenteral Nutrition : recommandations en matières de NP données par l'APSEN (American Society of Parenteral and Enteral Nutrition) Journal of Parenteral and Enteral Nutrition (JPEN) Vol 22, N°2 : 49-66

1.7 - Filtration en cours de perfusion

Celle-ci prévient la perfusion de particules inertes et de micro-organismes. L'apparition de précipités est dépendante de la concentration en nutriments, du pH et de la température. La filtration sur la ligne de perfusion est donc recommandée.

Le filtre à 0,22 µm a l'avantage de retenir les germes, mais les mélanges ternaires ne peuvent pas être filtrés ainsi. On peut alors utiliser un filtre 1,2 µm. Si le filtre se bouche, il ne faut pas l'enlever, mais chercher l'origine du problème.

2 - Les Zones d'Atmosphère Contrôlée (ZAC)^{15 16 17}

La fabrication des mélanges pour nutrition parentérale doit s'effectuer dans des zones d'atmosphère contrôlée.

2.1 - Définition

*Une Zone d'atmosphère contrôlée est une zone dont le «**contrôle de la contamination particulaire et microbienne dans l'environnement est défini** et qui est construite et utilisée de façon à réduire l'introduction, la multiplication ou la persistance de substances contaminantes. »*

L'entrée dans ces zones doit se faire par des sas réservés au personnel et/ou au matériel et aux substances. Les ZAC doivent être maintenues à un niveau de propreté approprié et elles doivent être alimentées en air filtré sur des filtres d'efficacité correspondant au niveau de propreté requis. Voir l'[Annexe I](#) sur les filtres HEPA.

2.2 - Caractéristiques

2.2.1- Contamination particulaire

Selon les BPF LD1 on distingue donc quatre classes de zones d'atmosphère contrôlée :

Classe A : les points où sont réalisés les opérations à haut risque, tel que le point de remplissage, les ampoules et flacons ouverts ou les points de raccordements aseptiques. Les systèmes de flux d'air laminaire doivent délivrer de l'air circulant à une vitesse homogène de **0,45 m/s plus ou moins 20%** (valeur guide) au niveau du poste de travail.

Classe B : dans le cas d'opérations de préparation et de remplissage aseptiques, environnement immédiat d'une zone de travail de classe A.

Classes C et D : Zones à atmosphère contrôlée destinées aux étapes moins critiques de la fabrication des médicaments stériles.

Les caractéristiques de ces classes sont décrites en [Annexe II et III](#).

¹⁵ BONNES PRATIQUES DE PHARMACIE HOSPITALIERE (BPPH) ; Arrêté du 22 juin 2001.

¹⁶ BONNES PRATIQUES DE FABRICATION (BPF) ; Arrêté du 10 mai 1995.

¹⁷ BPF Ligne Directrice N°1 concernant la fabrication des médicaments stériles ; Arrêté du 18 décembre 1997.

2.2.2- Contamination microbienne

Les opérations aseptiques doivent être fréquemment surveillées par des méthodes utilisant des boîtes de Pétri, des échantillons volumétriques d'air et des contrôles de surfaces (prélevés au moyen d'écouvillons et de gélose de contact).

Les surfaces et le personnel doivent être contrôlés après chaque opération critique. Une surveillance microbiologique supplémentaire est également nécessaire en dehors des phases de production, par exemple après des opérations de validation, de nettoyage ou de désinfection. Voir **Annexe IV Limites recommandées de contamination microbiologique « en activité » pour chaque classe.**

Des **seuils d'alerte et d'action** appropriés doivent être définis pour les résultats de la surveillance particulière et microbiologique. En cas de dépassement de ces limites, des procédures opérationnelles doivent imposer des mesures correctives.

2.2.3- Origine de la contamination¹⁸

Les grands types de contaminants

Traditionnellement, les contaminants sont classés en trois grandes catégories :

- *Les particules inertes (contamination particulaire) ;*
- *Les particules viables ou micro organismes (contamination microbiologique ou biocontamination) ;*
- *Les contaminants chimiquement actifs (contamination chimique / contamination moléculaire).*

Parfois l'électricité statique, facteur aggravant pour les phénomènes de contamination est considérée comme un type de contamination.

Les vecteurs de la contamination

Les vecteurs et sources de la contamination sont multiples :

- *Les personnes ;*
- *L'environnement (air ambiant, enveloppes/surfaces) ;*
- *Les équipements de production ;*
- *Les fluides process ;*
- *Les matières premières, les semi-produits, les produits en cours de fabrication...*

¹⁸ **FAWAZ F.** ; FABRICATION ASEPTIQUE Août 2001

2.2.4- Gradient de pression : séparation des zones à niveau de maîtrise de la contamination ¹⁹

Pendant la fabrication, une **alimentation en air filtré** doit maintenir en toutes circonstances une pression positive et une circulation d'air par rapport aux zones voisines de classe inférieure et balayer efficacement la zone. Les écarts de pression entre pièces adjacentes relevant de classes différentes doivent être de 10 à 15 pascals (valeurs guides).

2.2.5- Contamination croisée ²⁰



En aucun cas, les hottes à flux d'air laminaire et les isolateurs utilisés pour des préparations de produits toxiques (anticancéreux, pénicillines par exemple) ne peuvent l'être pour d'autres catégories de préparations, en raison des risques de contaminations croisées.

« Afin de réduire les risques d'accidents sérieux imputables à des contaminations croisées, des locaux autonomes doivent être réservés à la production de médicaments particuliers... »

BPF chapitre 3 point 3.6.

2.3 - Les postes de travail

La préparation de nutrition parentérale utilisant des matières premières non toxiques, donc sans risques pour le manipulateur, les postes de travail doivent être en surpression par rapport à l'environnement garantissant ainsi l'absence de reflux de particules contaminantes.

2.3.1- Les hottes à flux d'air laminaire ²¹

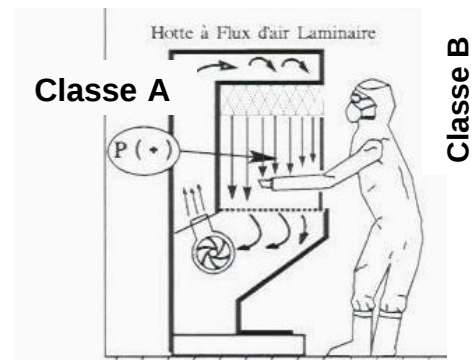
Les hottes à flux d'air laminaires (en surpression) sont situées dans des ZAC. Pour la préparation des nutriments parentéraux, elles peuvent être à flux vertical ou horizontal. Elles sont constituées d'une chambre de manipulation partiellement ouverte sur le devant. Le volume de travail est balayé :

- **soit par un flux vertical** (air filtré sur un filtre HEPA)

se déplaçant du haut vers le bas, qui est aspiré au niveau du plan de travail par des grilles (qui ne sont pas situées obligatoirement en périphérie comme dans le cas

de préparation des chimiothérapies (postes de sécurité microbiologique ou PSM), où l'aspiration est créée sur le bord avant du plan de travail et constitue la « veine de garde qui fait barrière entre la manipulateur et le produit manipulé).

Deux réseaux distincts se partagent le volume d'air aspiré :



¹⁹ **XP ENV 1631** Conception, construction et fonctionnement des salles propres et des dispositifs à air propre. Décembre 1996.

²⁰ **RECOMMANDATIONS EISES PAR LE COMITE TECHNIQUE DE CANCEROLOGIE DE LA REGION CENTRE DRASS** du Centre Février 1999

²¹ **J.L. CAZIN** ; Alors hotte ou isolateur ? Journal de Pharmacie Clinique, vol 20, n°2, juin 2001

Le premier de « recyclage » prélève 70% du volume total admis et l'envoie sur le filtre HEPA Principal.

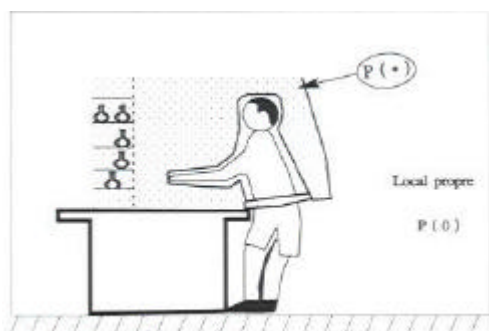
Le second « d'évacuation » canalise la fraction non recyclée (30%) sur un filtre HEPA secondaire avant de l'évacuer hors de l'appareil. La compensation de la fraction extraite s'effectue par aspiration d'un volume équivalent.

- Soit par un **flux horizontal** (air filtré sur un filtre HEPA) se déplaçant de l'arrière vers l'avant de la hotte.

*Dans le cas de **préparation aseptique**, le remplissage des poches de nutrition parentérale doit être effectué à un poste de travail de classe **A** dans un local de classe **B**.*

2.3.2- Les isolateurs en surpression

2.3.2.1-L'isolateur ou l'isotechnie ou « bulle »²²



L'isolateur est un volume clos grâce à des parois matérialisant *stricto sensu* une séparation physique entre zone stérile et zone non stérile.

Ce concept d'isotechnie associe les notions de confinement (étanchéité), de transfert (double porte transfert étanche) et de stérilisation de surface (vaporisation ou nébulisation d'acide péraétique).

L'enveloppe de l'isolateur peut être en PVC souple ou rigide (polyméthacrylate de méthyle (PMMA) ou polycarbonate).



*Quel que soit la nature du matériau choisi **les points critiques** sont représentés, la plupart du temps par **les interfaces : gants, manchettes, capes**.*

Il est à noter qu'une enveloppe souple ne peut être utilisée que sous pression positive.

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

L'air circulant dans l'isolateur est filtré à l'entrée et à la sortie par un filtre HEPA.

Le système est composé :

- **d'isolateur principal ou isolateur de manipulation**, composé de gants et/ou d'hémiscaphandre qui constituent le prolongement des parois de l'enceinte stérile et qui servent aux opérations de fabrication.
- **d'isolateur de transfert** qui constitue « la porte d'entrée » ou la « porte de sortie » de l'isolateur principal pour tout le matériel, les matières premières et les produits finis.

²² LDP 1 paragraphe 7 des BPF

Il est mentionné dans les BPF que : « *Les dispositifs de transfert peuvent varier d'une porte simple ou double à des systèmes entièrement hermétiques intégrant des techniques de stérilisation.* »

L'air de l'enceinte est filtrée par un double système de filtration : pré filtre et filtre absolu (HEPA). La stérilisation de l'enceinte est réalisée classiquement par vaporisation d'acide peracétique dilué à 3,5%. Les « matières premières » et le matériel de fabrication sont introduits après un cycle spécifique de stérilisation par un isolateur de transfert.

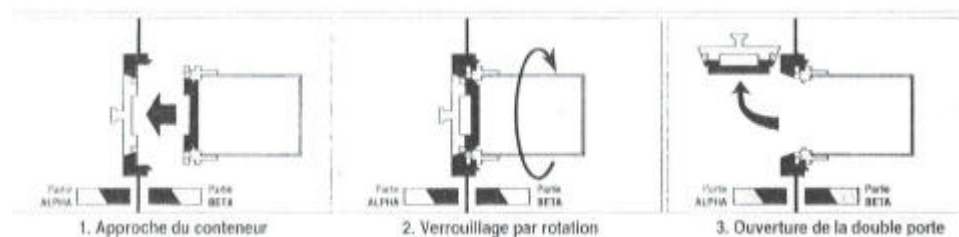
Le transfert des éléments de l'isolateur satellite à l'isolateur de fabrication est réalisée par un système de doubles portes étanches qui permet, sans rupture de stérilité, la connexion de deux isolateurs.



Comme le mentionne les BPF : « **Le transfert de substances vers l'intérieur et vers l'extérieur de l'isolateur est l'une des plus importantes sources potentielles de contamination.** »

Le système de transfert à double porte étanche (DPTE) permet de réunir deux enceintes stériles initialement séparées ; il est réalisé en connectant par leur face externe les portes de deux enceintes à réunir (figure). Une fois la connexion effectuée, une double porte dont les deux faces apparentes sont stériles est obtenue. Il est ainsi possible de procéder à des transferts entre l'isolateur principal et l'isolateur de transfert ou entre l'isolateur principal et le container d'évacuation qui permet d'éliminer les déchets.

Le système de transfert à double porte étanche (DPTE)



La fabrication est réalisée par le manipulateur sans contraintes spécifiques d'habillage à travers des gants en Néoprène.

L'entretien de la qualité de l'enceinte est réalisée par des nettoyages et décontaminations de l'enceinte et par des cycles réguliers de stérilisation.

2.3.2.2-La stérilisation

Le processus de stérilisation est effectué par un appareil qui pulse les vapeurs d'agent stérilisant (bactéricide, fongicide et sporicide puissant) dans les différents isolateurs (principal ou transfert) ainsi que dans les circuits de ventilation et les filtres HEPA.

L'acide péracétique est l'agent stérilisant le plus utilisé car son action stérilisante provient de la décomposition contrôlée par la chaleur en acide acétique et en peroxyde d'hydrogène

suivi de la formation d'oxygène naissant actif. La formation de résidus toxiques sur les surfaces et matériaux à stériliser est donc évitée.

La stérilisation doit être réalisée avec une périodicité validée et à chaque fois que de nouvelles matières premières, matériels sont introduits dans l'isolateur. Elle doit faire l'objet de procédures et faire partie intégrante du système d'assurance de la qualité.

2.3.3- Validation et Maintenance des postes de travail ^{23 24 25}



*Les hottes à flux d'air laminaire et les isolateurs **ne doivent être utilisés qu'après une validation appropriée.***

2.3.3.1-Validation

La validation des isolateurs prend en compte : la qualité de l'air à l'intérieur et à l'extérieur de l'isolateur, la stérilisation du système, le procédé de transfert et l'intégrité de l'isolateur (LD1.8). En routine il est réalisé un test de fuite sur l'isolateur et les gants (LD1.9).

Voir **Annexe V** : validation des postes de travail.

2.3.3.2-Maintenance

Le but est de maintenir le poste de travail dans des conditions optimales de fonctionnement.

Deux types de suivi sont associés :

- **la maintenance de premier niveau réalisée par les utilisateurs** : entretiens quotidiens (opérations de nettoyage, de décontamination), contrôle qualité...,
- **la maintenance réalisée par le fournisseur** : remplacement de pièces défectueuses, révisions périodiques, changement des filtres HEPA...

Les opérations de validation et de maintenance doivent être **tracés** dans un cahier de route.

3 - Modalités de préparation

La composition physico-chimique des mélanges nutritifs interdit toute possibilité de stérilisation par la chaleur après remplissage. L'autoclavage est exclu en raison de l'instabilité possible de l'émulsion et de la réaction de Maillard entre glucides et acides aminés.

Les mélanges pour nutrition parentérale peuvent être fabriqués par :

- **répartition aseptique** en ZAC pour les **solutions et les émulsions**,
- **filtration stérilisante** pour les **solutions exclusivement**.

²³ CORIOL Odile ; SUIVI DES ZONES A ATMOSPHERE CONTROLEE Guide technique de la Société Francophone de Nutrition Entérale et Parentérale (SFNEP) 1997.

²⁴ GUIDE DE L'ULTRA PROPRETE (GUP); Troisième édition 2000/2001.

²⁵ RECOMMANDATIONS EISES PAR LE COMITE TECHNIQUE DE CANCEROLOGIE DE LA REGION CENTRE ; février 1999.

3.1 - La répartition aseptique en Zone à Atmosphère Contrôlée (ZAC)

3.1.1- Définition

Préparation aseptique²⁶ : « L'objectif de la préparation aseptique est de maintenir la stérilité d'un produit obtenu à partir de composants préalablement stérilisés [...]. La préparation aseptique peut comprendre le remplissage et la fermeture aseptique des récipients, le mélange aseptique des composants de la formulation suivi du remplissage et du conditionnement aseptique. »

La méthode de fabrication correspond à une répartition aseptique à partir d'une matière première stérile (essentiellement spécialité pharmaceutique) principalement en système de transfert clos en utilisant du matériel stérile en zone à atmosphère contrôlée.

3.1.2- Définition du transfert en système clos

On entend par transfert en système clos le prélèvement d'un produit stérile et le transfert d'un contenant stérile vers un autre contenant stérile dans lequel les systèmes de fermeture des contenants et le matériel de transfert restent en place pendant toute la durée du processus de transfert, uniquement assuré par une aiguille stérile et/ou une tubulure stérile. Le **transfert** du produit stérile exclusivement en phase liquide est réalisé de telle manière qu'il ne **soit jamais en contact avec l'environnement**.

3.1.3- Les BPF

Il est précisé dans les BPF ²⁷ : la manipulation et le remplissage des produits fabriqués aseptiquement doivent être effectués à un poste de travail de **classe A dans un local de classe B**.

3.2 - La filtration stérilisante^{28 29}

Dans certains cas, on peut avoir recours pour des solutions à la filtration stérilisante. Celle-ci ne peut pas être appliquée aux émulsions lipidiques.

La pharmacopée européenne précise que le filtre utilisé doit être reconnu satisfaisant à l'issue d'une épreuve microbienne réalisée avec un microorganisme d'essai approprié. Sa porosité nominale doit être **inférieure ou égale à 0,22 µm**.

Tous les éléments sont mesurés (en éprouvette ou en seringue) puis mélangés dans un récipient en acier inoxydable. L'équipement, les récipients et fermetures sont soumis à un procédé de stérilisation approprié. Il est recommandé d'effectuer la filtration aussi près que possible du point de remplissage.

Les éléments dans le récipient sont poussés dans la poche par la pression de l'azote à travers le filtre antibactérien. Les opérations qui suivent la filtration stérilisante sont réalisées dans des conditions aseptiques.

²⁶ Pharmacopée Européenne 4ème édition 2002

²⁷ BPF LD1 Paragraphe 12

²⁸ **COMBE A.** ; Guide pour la filtration stérilisante. Rapport d'une commission SFSTP STP PHARMA PRATIQUES 8 (1) 5-1 1998



La préparation des solutions destinées à être filtrées doit être réalisée dans un local de **classe C** au moins.

3.3 - Différents types de transfert :

Plusieurs méthodes peuvent être utilisées pour la réalisation du mélange. Voir [Annexe VI](#)

3.3.1- Le transfert sous pression d'azote et le transfert par gravité

L'azote est utilisé pour son inertie, il est filtré (0.22µm) afin d'être stérile. Le transfert sous pression d'azote peut se faire :

- **en système clos** : les différents flacons sont réunis par l'intermédiaire d'une tubulure dans le conditionnement final. Ainsi les différents nutriments sont introduits successivement sous pression dans la poche. Cette méthode ne permet que le transfert du contenu de flacons entiers et donc n'offre qu'une précision limitée.
- **en système ouvert** : les solutions aqueuses (glucose, acides aminés, électrolytes, oligo-éléments) sont déconditionnées et réunies dans un conteneur stérile en acier inoxydable constituant ainsi un mélange primaire. Les grands volumes sont mesurés à l'éprouvette tandis que les petits volumes sont mesurés à la seringue. Les solutions subissent une filtration stérilisante (0,22 µm) (Voir chapitre suivant) et sont introduites dans la poche finale sous pression d'azote. Les lipides sont ensuite introduits aseptiquement sous pression d'azote.

Dans certains cas, le transfert peut se faire uniquement par gravité.

3.3.2- Transfert en dépression

Dans cette méthode le transfert des constituants est réalisé par un système de raccordement au vide. La poche est placée dans une cloche à vide. Le transvasement des différents constituants se fait par aspiration.

3.3.3- Transfert par automates

Il existe différents modèles (principalement péristaltiques) permettant de réaliser le transfert en système clos des flacons vers la poche finale. L'intérêt de ces pompes réside dans la programmation des volumes de transfert rapide automatisé qu'elles permettent de réaliser. De plus les volumes introduits offrent en général une précision supérieure aux autres méthodes. Les pompes se différencient par leur précision, certaines pouvant apporter des volumes très faibles. **La validation de ces automates est un point critique.**

3.3.4- Le transfert à la seringue

Pour chaque produit une seringue sert à prélever un des nutriments et à l'ajouter à la poche.

²⁹ PHARMACOPEE EUROPEENNE ; 5.1.1. Méthodes de préparation des produits stériles. 1999

TROISIEME PARTIE : ENJEUX DE L'INSPECTION

1 - L'inspection

1.1 - Le statut des pharmaciens inspecteurs

L'article L. 5127-1 du CSP : « *L'inspection de la pharmacie est exercée sous l'autorité du ministre chargé de la santé par les pharmaciens inspecteurs de santé publique.* »

Le statut des pharmaciens inspecteurs est fixé par le décret 92-1432 du 30 décembre 1992 modifié par le décret n° 2001-416 du 7 mai 2001 :

« *les pharmaciens inspecteurs de santé publique participent à la conception de la politique de santé publique et sont chargés, sous l'autorité du ministre chargé de la santé, de la mise en œuvre, de l'exécution et du contrôle de cette politique dans le domaine de leur compétence. Ils contrôlent l'application des lois et règlements relatifs à l'exercice de la pharmacie et de la biologie médicale, aux activités et aux produits mentionnés à l'article L. 5311-1 du code de la santé publique ...* »

1.2 - Missions des pharmaciens inspecteurs de santé publique

L'article 10 de la loi 79-1140 du 29 décembre 1979 leur donne vocation à intervenir dans l'ensemble du champ sanitaire, social et médico-social. L'article L. 1421-1 du CSP consacre leur vocation à intervenir dans l'ensemble du champ de la santé publique.

Ils assurent le contrôle de la **préparation**, de la détention, et de la dispensation des médicaments. (Articles L. 5127-1 à L. 5127.6 du CSP et article R. 5056 du CSP).

En lien avec les médecins inspecteurs de santé publique (Misp), ils assurent le contrôle et l'application des lois et règlements concernant les laboratoires (L. 6213-1 du CSP), les lieux de prélèvement de cellules destinés à la thérapie génique et cellulaires et ceux destinés à leur administration (L. 1261-5 du CSP), les activités de stérilisation et de désinfection, les lieux d'expérimentation du médicament sans bénéfice individuel direct.

Ils ont vocation à être assermentés (décret d'application 99-1134 du 4 mars 1999) au titre du Code de la santé publique. (Article L. 5411-1 du CSP).

Il est à noter que seuls les médecins membres de l'IGAS, les Misp et les médecins-conseils des organismes de sécurité sociale ont accès à toutes les données médicales individuelles.

1.3 - La fonction de contrôle, d'inspection et d'évaluation des DDASS et DRASS³⁰

La fonction de contrôle, d'inspection et d'évaluation des DDASS et DRASS est un impératif régalien, un devoir général de protection des personnes qui incombe aux services de l'état.

L'animation et le pilotage de l'inspection déconcentrée sont assurés par la Mission permanente d'animation des fonctions d'inspection (MAFI), placée auprès de l'Inspection générale des affaires sociales, qui coordonne le réseau des Missions régionales et interdépartementales d'inspection de contrôle et d'évaluation (MRIICE).

Les inspections sont des d'investigations approfondies mettant en œuvre l'autorité de l'Etat, en vertu des textes ou du devoir général de protection des personnes.

1.4 - Distinction en terme d'autorisation des PUI

Le décret n°2000-1316 du 26 décembre 2000 distingue les missions obligatoires et les missions optionnelles.

1.4.1- les préparations magistrales, une activité de base obligatoire³¹

En principe toute PUI doit assurer les activités de « base » obligatoires : la gestion, l'approvisionnement des médicaments et des dispositifs médicaux stériles, la réalisation des préparations magistrales et la division des produits officinaux.

Les établissements disposant d'une PUI autorisée avant le 30 décembre 2000 sont dispensés de toute procédure de confirmation de leur autorisation pour les activités obligatoires.

Toutefois, si les contrôles effectués par l'inspection régionale de la pharmacie font apparaître que les PUI de ces établissements n'assurent pas lesdites activités conformément aux prescriptions réglementaires, le préfet peut mettre en œuvre dans les conditions prévues aux articles L. 5126-10 et R. 5104-27, les procédures de suspension ou de retrait des autorisations délivrées au titre de la réglementation antérieure.

1.4.2- les préparations hospitalières, une activité facultative

Les préparations hospitalières ne peuvent être autorisées que dans les PUI relevant d'un établissement de santé ou d'un syndicat interhospitalier et seulement si elles assurent les activités obligatoires.

Les établissements effectuant des préparations hospitalières au 30 décembre 2000 devaient solliciter auprès du préfet une nouvelle autorisation **avant le 30 juin 2001**.

Cette demande doit être présentée selon la procédure définie à l'article R. 5104-25 du CSP pour les demandes de modification d'éléments figurant dans l'autorisation initiale. Elle ne doit

³⁰ Guide des bonnes pratiques d'inspection Inspection Générale des Affaires Sociales 18 Juillet 2001

³¹ Circulaire DHOS/E1 n° 265 du 12 juin 2001 relative aux modalités de mise en œuvre des dispositions réglementaires applicables aux pharmacies à usage intérieur.

donc comporter que les informations concernant les activités facultatives pour lesquelles une autorisation est sollicitée et permettant au préfet **d'apprécier la conformité desdites activités à la réglementation applicable à leurs installations et moyens de fonctionnement.**

Le préfet prend sa décision d'autorisation ou de refus (motivé) selon la procédure définie à l'article R. 5104-22 c'est à dire après avis du directeur régional des affaires sanitaires et sociales via l'inspection régionale de la pharmacie et de l'ordre national des pharmaciens.

Le silence gardé par le préfet à l'égard d'une telle demande d'autorisation vaut autorisation tacite. Toutefois dans le cadre de la procédure transitoire prévue par le troisième alinéa de l'article 3 du décret du 26 décembre 2000, le délai au terme duquel l'absence de réponse fait naître une autorisation tacite n'est pas de quatre mois mais de douze mois pour toute demande reçue avant le 30 juin 2001.

1.5 - Articulation du cadre normatif des PUI avec les pouvoirs de l'AFSSAPS et du Ministère chargé de la santé³²

Voir [Annexe VII](#).

1.6 - Les référentiels

Les conditions de réalisation des mélanges pour NP doivent être conformes aux BPPH, mais à ce jour, la ligne directrice particulière portant sur la préparation des médicaments stériles en milieu hospitalier n'est pas encore sortie. Jusqu'à sa parution, et vu le niveau d'exigence de telles préparations, il est logique de tenir le plus grand compte des bonnes pratiques de fabrication BPF et plus particulièrement à la LD1 et aux exigences de la pharmacopée européenne 4^{ème} édition.

La Pharmacopée européenne 4^{ème} édition ; elle est rendue obligatoire dans des conditions fixées par décret (article L 5112-1 du CSP) ;

Les Bonnes Pratiques de Pharmacie Hospitalière, Arrêté du 22 juin 2001,

Les Bonnes Pratiques de Fabrication bulletin officiel n° 98/5 bis incluant l'arrêté du 18 décembre 1997 concernant la fabrication des médicaments stériles.

Les Bonnes Pratiques de Préparation Officinale bulletin officiel n°88/7 bis, Ministère des affaires sociales et de l'emploi, Ministère chargé de la santé et de la famille, Direction de la pharmacie et du médicament, 1988 ne comporte pas de chapitre portant sur les préparations stériles.

³² DESMARES Catherine P.G. Stage statutaire ENSP 2001

2 - Analyse des risques

L'activité de fabrication de mélanges nutritifs pour la nutrition parentérale est une activité « à risque » :

- **risques de contamination** : ce sont des préparations stériles. Contrairement aux préparations des cytotoxiques, il n'y a pas lieu de protéger les manipulateurs, mais uniquement le produit. Lors d'une fabrication par répartition aseptique, il est indispensable d'identifier les points où le risque de contamination est maximal («point critique ») et d'organiser toute la fabrication en fonction de celui-ci ;

- **risques physico-chimiques** spécifiques des mélanges nutritifs ;

- **risques si le système d'assurance qualité est déficient** : erreur de prescription, d'analyse ou de retranscription de la prescription médicale, risque de mauvaise conservation, risque sur les matières premières (péremptions, retrait de lot) , erreur de traçabilité , erreurs de calculs, d'étiquetage, de validation, de contrôle, de libération de lots.

Pour le personnel, les risques sont : le manque de formation, la contamination par le personnel lui même, l'habillage, l'erreur de manipulation.

Le pharmacien inspecteur doit étudier les préparations effectuées, vérifier l'absence de spécialité pharmaceutique et inspecter le processus de la fabrication à la dispensation des produits : il doit faire une analyse des risques et des points critiques et doit veiller à ce qu'un véritable système d'assurance qualité soit mis en place et respecté.

Au vu des éléments recueillis sur place et de l'examen des points critiques, le pharmacien inspecteur de santé publique est amené à rédiger un rapport contradictoire qui servira de base au Directeur Régional des Affaires Sanitaires et Sociales pour l'élaboration de son avis.

3 - Organisation générale et capacité d'assurer la qualité

3.1 - Assurance qualité et BPPH

Le chapitre 1^{er} des Bonnes Pratiques de Pharmacie Hospitalière (BPPH) présente les grands principes de la gestion de la qualité dans une pharmacie hospitalière. Ainsi la pharmacie à usage intérieur a une incidence importante sur la qualité des soins apportés aux patients. La **politique qualité** y est définie comme permettant de définir les objectifs à atteindre et les étapes pour y parvenir. Voir [*Annexe VIII*](#).

Le système qualité est l'ensemble constitué par l'organisation, les processus, les procédures et les moyens nécessaires pour la mise en œuvre de la gestion de la qualité. Il doit permettre une dynamique d'amélioration. Le pharmacien chargé de la gérance de la pharmacie à usage intérieur vérifie (au moins une fois par an) que le système qualité demeure approprié et efficace.

3.1.1- L'organigramme

La responsabilité, l'autorité et les relations entre les personnes qui dirigent, exécutent et vérifient les tâches sont définies par écrit.

3.1.2- Les documents

Manuel qualité : il énonce la politique qualité et décrit le système qualité mis en place. avec notamment l'organigramme et le **sommaire des procédures**.

Procédure écrite : elle comporte pour une activité l'objet et le domaine d'application. Elle indique qui fait quoi, quand, où et comment, avec quels matériels, équipements, quels documents et comment ce qui est fait est maîtrisé et enregistré.

Instruction, document opérationnel, modes opératoire :

Précise le détail de l'action à accomplir lorsque la procédure le prévoit.

Document d'enregistrement :

Les documents d'enregistrement permettent d'apporter la preuve que le produit a été réalisé conformément aux exigences préalablement définies par écrit.

Exemples : relevé des contrôles, fiches de préparation, dossiers de lots, ordonnanciers. Il est à noter que chaque préparation doit être transcrite sur un ordonnancier conformément à l'article R. 5198 du CSP.

Une procédure de **maîtrise des documents** doit exister pour ce qui concerne la création, la modification, la gestion, la diffusion et l'archivage des documents.

3.1.3- Maîtrise de la non conformité

Il doit exister une **Procédure de maîtrise de la non conformité**, dont les grands chapitres sont l'identification, la documentation, l'évaluation de ses conséquences, les actions correctives et le suivi, la notification et l'enregistrement des actions préventives et correctives.

3.1.4- Auto-évaluation

L'auto évaluation est effectuée par le responsable ou une personne désignée. Elle fait l'objet d'un compte rendu enregistré.

3.1.5- Audit interne

Il est réalisé conformément à des procédures documentées, programmé, et fait l'objet d'un rapport écrit.

3.1.6- Formation du personnel

Les besoins en formation sont identifiés et la formation de tout le personnel chargé d'une activité ayant une incidence sur la qualité est assurée.

Le personnel bénéficie d'une formation initiale et d'une formation continue adaptées et planifiées. Tout remplacement de personnel est assuré par un personnel de qualification équivalente.



La formation du personnel est un **point critique** dans les activités de préparations.
Avantage de la **centralisation** des préparations.

3.2 - La prescription

3.2.1- Collecte des prescriptions

Il est souhaitable que les prescriptions arrivent à la pharmacie dans des créneaux horaires adaptés aux prescripteurs et à la pharmacie. L'idéal est qu'elles soient rédigées sur des documents préétablis, en commun avec les services et la pharmacie. Elles peuvent être manuscrites ou informatisées. Pour les préparations hospitalières, les formules peuvent être prédéfinies, et c'est la dispensation qui est effectuée sur prescription.

3.2.2- Notion de volume de préparation/disponibilité du personnel de la PUI

La capacité d'assurer la qualité est corrélée à la disponibilité du personnel et au volume des préparations à effectuer. Certaines pharmacies voient leurs capacités dépassées et ont recours à des sous-traitants.

Des procédures sont mises en place pour l'organisation des week-ends et des jours fériés et en cas de maintenance du matériel, manque grave de personnel voire accident au niveau de la fabrication. Les services doivent être informés par note écrite du pharmacien et un système de dépannage doit être mis en place.

3.2.3- Validation pharmaceutique des prescriptions de nutrition

parentérale^{33 34}

L'article 34 du décret n°95-1000 du 6 septembre 1995 portant le code de déontologie médicale mentionne que « le médecin doit formuler ses prescriptions en toute clarté ».

Le pharmacien doit vérifier la qualité du prescripteur et l'exhaustivité de la prescription. Tout renseignement incomplet ou anomalie doit faire l'objet d'une vérification avec le prescripteur et d'une rectification écrite.

La validation pharmaceutique de l'ordonnance est un point particulier de l'Assurance Qualité : il est de la responsabilité du pharmacien de s'assurer que la prescription est conforme à certaines règles préétablies.

Les informations devant figurer sur l'ordonnance sont indiquées dans les « pratiques de bonne dispensation des médicaments en milieu hospitalier ».³⁵ Voir **Annexe X**.

³³ **F. MILLE ; F. SAMDJEE ; O. CORIOL** Validation pharmaceutique des prescriptions de nutrition parentérale SFNEP mai 2000

³⁴ Recommandations en matières de NP données par l'APSEN (American Society of Parenteral and Enteral nutrition) et publiées dans : JPEN 1998,22,2: 49-66

³⁵ **Circulaire n°666 du 30 janvier 1986** relative à la mise en application des pratiques de bonnes dispensations des médicaments en milieu hospitalier, Ministère des affaires sociales et de la solidarité nationale, BO n°86/11 bis.

Elle comporte notamment la date, le nom, prénom, la date de naissance et le poids du malade, le nom et la signature du prescripteur. Dans le cas de la nutrition parentérale, chaque nutriment est exprimé en grammes, millimoles ou millilitre.

Il existe des apports moyens et des « bornes » (minimales et maximales), correspondant aux zones de sécurité des apports pour chaque nutriment pour l'enfant et l'adulte.

Voir [Annexe XI](#).



*Les prescriptions, doivent être validées par un **pharmacien** en fonction des besoins nutritionnels moyens définis de manière consensuelle au niveau du comité du médicament et des dispositifs médicaux à l'aide de référentiels cliniques et des concentrations moyennes définies par la pharmacie afin d'éviter le risque de précipité physico-chimique.*

La validation des prescriptions doit faire l'objet de procédures.

3.2.4- Transmission à l'unité de préparation

La fabrication ne peut être débutée **qu'après validation** de la prescription. Voir [Annexe IX](#).

3.2.5- La fiche de fabrication

A partir de la prescription, vont être rédigée ou éditée une feuille de fabrication (selon qu'elle est rédigée ou informatisée) par prescription. Cette fiche de fabrication est le document de base qui **retrace l'historique d'une préparation**.

La prescription est soit retranscrite soit saisie sur un logiciel informatique (le plus répandu étant TPN PC+ de la société BAXA). Ce logiciel permet de transformer des grammes et des millimoles en millilitres de solutions à introduire, en fonction des concentrations des matières premières utilisées pour la fabrication. Il permet l'édition d'une feuille de fabrication et de l'étiquette de la poche.

3.2.6- Etiquetage³⁶

L'étiquetage doit porter le nom du malade, la date et l'heure de préparation, les initiales des préparateurs, la composition intégrale, le numéro d'inscription à l'ordonnancier et /ou le numéro de lot, la mention « à conserver à + 4°C » et la date limite d'utilisation.

3.2.7- Validation d'un logiciel informatique utilisé pour la fabrication de mélanges pour nutrition parentérale³⁷



Double contrôle : la quantité de chaque nutriment est vérifiée par une autre personne que celle qui a effectué la saisie et est effectuée par des pharmaciens.

La validation des prescriptions de mélanges pour nutrition parentérale nécessite de nombreux calculs pour la détermination des volumes de matières premières ou de spécialités pharmaceutiques à mesurer et pour celles des concentrations limites au-delà desquelles un risque d'incompatibilité entre les nutriments existent. De plus un archivage permettant le suivi des patients et de leurs prescriptions est nécessaire. L'utilisation de

³⁶ Circulaire du 18 décembre 1984 relative à la thérapeutique de la nutrition parentérale à domicile.

l'informatique et de logiciels adaptés peuvent permettre le passage de la prescription médicale à la formule de fabrication. **Tous les calculs doivent faire l'objet de procédures afin de palier une éventuelle panne informatique par un calcul manuel.**

La circulaire du 14 janvier 1994 précise « *l'importance que revêt la qualité des procédures informatiques permettant le passage de la prescription médicale à la formule de fabrication des préparations effectuées dans les établissements de santé dont, notamment, celles destinées à la NP* » ainsi que les médecins et les pharmaciens des établissements publics de santé et des établissements privés de santé participant au service public hospitalier doivent « *procéder à la **vérification des programmes informatiques et à la validation de l'introduction des données*** ». Parallèlement l'inspection régionale de la pharmacie est chargée de « *veiller à la bonne exécution de ces instructions* ».

Les données contenues étant nominatives, il y a nécessité de déclaration du logiciel auprès de la Commission Nationale Informatique et Liberté selon la procédure dite de « demande d'avis ». ^{38 39}

Des procédures doivent être écrites pour l'utilisation du logiciel. Il doit y avoir une sauvegarde quotidienne des données. Le logiciel doit être installé sur un poste indépendant de tout réseau et uniquement dédié.

La quantité de chaque nutriment est vérifiée par une autre personne que celle qui a effectuée la saisie (interne en pharmacie ou pharmacien) afin de détecter une éventuelle erreur de saisie. Cette organisation doit faire l'objet d'une procédure.

3.3 - Fabrication

3.3.1- Poste de cueillette des matières premières

Les matières premières sont des spécialités pharmaceutiques stériles et apyrogènes achetées auprès de laboratoires pharmaceutiques.

La sortie des matières premières est réalisée par un manipulateur qui enregistre sur la feuille de fabrication les numéros de lot, et les dates de péremption (traçabilité) et signe.

Chaque préparation magistrale ou lot de préparation hospitalière fait l'objet d'un numéro d'inscription à l'ordonnancier.

3.3.2- La préparation du mélange pour NP

doit se faire selon des procédures bien définies ; principe de la fabrication (préparation aseptique ou filtration stérilisante), type de poste de travail, type de transfert. La préparation et l'étiquetage doivent être réalisés par un deuxième membre de l'équipe qui signe sa fabrication.

³⁷ **Circulaire n°2 DGS/DH du 14 janvier 1994** relative à la validation des programmes informatiques

³⁸ BPPH chapitre 3.4. *Matériel*

³⁹ Loi 78-17 du 14 janvier 1978 dite « informatique et libertés »

3.3.3- Contrôles suivant immédiatement la préparation

Un contrôle est ensuite effectué par un opérateur différent de celui qui a réalisé la préparation. Il porte sur la concordance entre les produits utilisés et la prescription, par le contrôle des matières premières utilisées, par un contrôle visuel voir pondéral et volumétrique, et une vérification de l'étiquetage. Le contrôle est validé par sa signature et la fiche de fabrication.

La préparation du mélange pour NP est ensuite emballée, puis stockée au réfrigérateur pourvu de systèmes de contrôle et de sécurité qualifié (alarmes, enregistrements).⁴⁰

A la fin de la session des préparations, les surfaces doivent être traitées avec un nettoyant-désinfectant.

3.3.4- Archivage de la fiche de préparation et échantillothèques

La fiche de fabrication de la préparation magistrale ou la fiche de fabrication du lot de la préparation hospitalière doit être stockée avec l'ordonnance correspondante où est noté le numéro d'ordonnancier.

Une zone de quarantaine est prévue pour les produits en attente de contrôle : matières premières, préparations...⁴¹

Des échantilloteques sont prévues pour les matières premières et les préparations hospitalières.

4 - Caractère stérile de la préparation

Voir [Annexe IX](#).

4.1 - Le personnel dans les ZAC

Le nombre de personnes : LD1 .13 et 45

présentes doit être réduit au minimum, et les mouvements doivent être mesurés.

Formation BPF 2.10 et 2.20 et LD1.14

Toutes les personnes doivent recevoir une **formation continue** portant sur les bonnes pratiques de fabrication des médicaments stériles, l'hygiène et la microbiologie. Il faut former et surveiller attentivement le personnel extérieur non formé et qui est amené à pénétrer dans ces locaux .

Une propreté et une hygiène personnelle de haut niveau sont essentielles.

Un dispositif est mis en place pour signaler toute affection qui pourrait entraîner la dissémination de contaminants.



Attention : Les montres-bracelets, le maquillage et les bijoux sont interdits. LD1.18

⁴⁰ BPPH Chapitre 3.3.3.2.1. Locaux de stockage

⁴¹ BPPH Chapitre 3.3.2.1. Locaux de préparation des médicaments

Les vêtements et leur qualité doivent être adaptés aux fabrications et au classement des zones de travail. LD1.19 et LD1.20

Ils doivent être portés de façon à protéger le produit des contaminations. Voir [Annexe XII](#).

Ce vêtement protecteur ne doit virtuellement libérer ni fibres ni particules et doit retenir les particules émises par l'opérateur.

Les gants doivent être régulièrement désinfectés pendant les opérations; le masque et les gants doivent être changés au moins à chaque séance de travail.



Le masque doit être correctement positionné sur le visage, et les gants ne doivent en aucun cas toucher le visage.

Les changements et le lavage des vêtements doivent s'effectuer selon des procédures écrites. LD1.17

4.2 - Locaux et installations

4.2.1- Généralités

L'inspection et les contrôles sont effectués de l'extérieur des ZAC (LD1.13). Les points essentiels à vérifier dans les ZAC sont (Voir [Annexe III et IV](#)) :

- Le niveau de propreté approprié, l'alimentation en air filtré (LD1.1)
- Le classement selon les qualités requises pour leur environnement (LD1.3)
- Les sas d'entrée en ZAC pour le personnel, les matières, le matériel (LD.1), le système d'interblocage ou d'alerte visuelle ou sonore (LD1.28)
- **Les vestiaires** doivent être conçus et utilisés comme des **sas**. La dernière partie du vestiaire doit relever, au repos, de la même classe que la zone à laquelle il mène. Les différentes portes d'un sas **ne peuvent être ouvertes en même temps**. (LD1.27)
- Les températures et humidités appropriés aux vêtements et aux produits (LD1.45)
- Les surfaces apparentes sont lisses, sans recoins, ni fissures, imperméables. Il n'y a pas d'anfractuosités, les faux plafonds sont scellés, les canalisations et les gaines ne créent pas de surfaces difficiles à nettoyer. (LD1.22, 23, 24 et 25)
- Les éviers et les évacuations sont exclus des classes A/B. Ils sont munis d'un système antiretour pour les autres classes (LD1.26).

4.2.2- Traitement de l'air

- **Une attention particulière doit être apportée à la protection de la zone de plus haut risque**, c'est-à-dire à l'environnement immédiat auquel sont exposés les produits et les accessoires nettoyés destinés à être en contact avec eux.
- Il doit être démontré que **le schéma aéraulique** ne présente pas de risque de contamination (LD1.30).



La pression doit être **positive** par rapport aux zones voisines de classe inférieure (LD1.29).

- Des systèmes d'alarme détectent toute déficience et il y a des indicateurs de gradient de pression. Les différences de pression sont régulièrement consignées (LD1.31) ainsi que les résultats de mesure de contamination particulaire et les vitesses de flux d'air pour les classes A (LD1.3).
- L'entretien est enregistré (BPF 4.28 et 4.29).

4.2.3- Isotechnie

L'isolateur se situe dans un local de classe D au moins en cas de fabrication aseptique (LD1.7). La validation des isolateurs prend en compte : la qualité de l'air à l'intérieur et à l'extérieur de l'isolateur, la stérilisation du système, le procédé de transfert et l'intégrité de l'isolateur (LD1.8). En routine il est réalisé un test de fuite sur l'isolateur et les gants (LD1.9).

4.2.4- matériel et matières premières

Les accessoires, les récipients, le matériel et tout autre article nécessaire en zone d'atmosphère contrôlée lors de fabrications aseptiques doivent être stérilisés (LD1.53). L'ensemble du matériel est validé et entretenu de façon planifiée et la réutilisation est approuvée (LD1.36).

4.2.5- Le nettoyage et la désinfection des zones d'atmosphère contrôlée

Le **nettoyage** est fait selon un programme écrit et une surveillance microbiologique régulière est nécessaire en vue de détecter tout développement de souches résistantes (LD1.37).

Les désinfectants et détergents utilisés dans des zones de classe A et B doivent être stériles (LD1.38).

La fumigation de la zone d'atmosphère contrôlée peut s'avérer utile pour diminuer la contamination microbienne dans les endroits inaccessibles (LD1.39).

4.3 - Production

4.3.1- Validation du procédé de fabrication aseptique ⁴²

« La validation des procédés de fabrication aseptique doit passer par une simulation en milieu de culture. » Voir [*Annexe XIII*](#).

La validation a pour but de démontrer que la probabilité de contamination du produit fabriqué est suffisamment faible pour que la sécurité des patients soit assurée avec un niveau d'assurance de la stérilité (N.A.S.) suffisant. (PE § 5.1.1).

⁴² BPF, LD1 point 42, 43, 54 et 55.

Elle est d'autant plus importante à réaliser que les mélanges pour nutrition parentérale sont généralement perfusés la jour même de leur fabrication (cas des préparations magistrales) et que les résultats définitifs du contrôle de stérilité ne sont obtenus qu'au bout de 14 jours.

4.3.2- Filtration (0,22µ)

L'intégrité des filtres stérilisés doit être contrôlée avant usage et confirmée immédiatement après chaque usage (LD1.85).

Les résultats de ces contrôles doivent être inscrits dans le dossier de lot.

Le même filtre ne doit pas être utilisé pendant plus d'une journée de travail sans que cette pratique n'ait été **validée**.

4.4 - Contrôle de la qualité

4.4.1- Suivi des zones à atmosphère contrôlée⁴³

Ces contrôles doivent être réalisés dans les ZAC, au niveau des hottes à flux d'air laminaire et des isolateurs. Il doit exister des seuils d'alerte et d'action pour la surveillance particulière et microbiologique, ainsi que des procédures de mesures correctives en cas de dépassement (LD1.6).

4.4.1.1-Les contrôles physiques de l'air (contrôles aérauliques)

- **Mesure de la température de la zone.**

Hors activité et en activité.

- **Mesure de la surpression entre deux zones de propreté différente.**

Dans le cas de la nutrition parentérale, il est nécessaire de maintenir des niveaux de surpression en cascade, la zone la plus propre ayant la plus forte pression.

La mesure est identique en activité et hors activité.

Il doit y avoir des indicateurs de gradient de pression.

- **Mesure de la vitesse d'écoulement de l'air laminaire.**

A l'aide d'un anémomètre thermique.

- **Mesure du taux de renouvellement horaire de l'air.**

- **Contrôle de l'intégrité et de l'étanchéité des filtres.**

Test au dioctylephtalate ou DOP. Voir [Annexe V](#).

- **Comptage particulière et détermination des classes d'air.**

A l'aide d'un compteur à particules.

- **Mesure du temps de décontamination.**

Il est intéressant à connaître lorsqu'une zone a été accidentellement déclassée.

⁴³ Suivi des zones à atmosphère contrôlée Guide technique Volume 1 SFNEP Odile Coriol
BPF Norme ISO

4.4.1.2-Contrôle de la biocontamination de l'air et des surfaces.

- **Contrôle de la biocontamination de l'air.**

Les contrôles sont à effectuer régulièrement dans toutes les zones classées où la contamination microbiologique doit être maîtrisée.

Les prélèvements peuvent être faits par sédimentation ou par un dispositif actif plus fiable. Ces derniers peuvent prélever les particules par impact ou filtration.

Dans tous les cas, le support de prélèvement est une gélose (boîte de Pétri par exemple) et doit avoir un double emballage stérile. Le milieu de culture choisi sera généralement un milieu non sélectif, par exemple milieu trypticase soja.

- **Contrôle de la biocontamination des surfaces.**

En général le prélèvement se fait par contact direct au moyen d'une gélose contact (d'une surface au moins égale à 20 cm²). Mais il peut être réalisé par écouvillonnage lorsque les surfaces sont irrégulières, ou présentent des recoins pour lesquels la boîte contact ne convient pas.

- **Contrôle de la biocontamination des vêtements du personnel.**

Ce contrôle est particulièrement important au niveau de la zone à risque sur les gants stériles. La méthode la plus adaptée est l'application des doigts sur une gélose.



Attention : Les résultats des contrôles microbiologiques (air, surface, personnel) doivent être pris en compte pour la libération du lot (LD1.5).

4.4.2- Contrôles des mélanges pour nutrition parentérale

Outre les contrôles de matière premières, de traçabilité des n° de lot, de l'enregistrement sur l'ordonnancier (de la préparation dans le cas d'une préparation magistrale, ou d'un lot dans le cas d'une préparation hospitalière avec dossier de lot), les mélanges pour nutrition parentérale doivent subir les contrôles d'une préparation pour perfusion injectable.

Certains de ces contrôles sont réalisés par les laboratoires d'analyse médicale hospitaliers.

4.4.2.1-Les contrôles de la pharmacopée européenne

- **L'essai de stérilité⁴⁴**

« ...doit être considéré comme le dernier d'une série de contrôles permettant de garantir la stérilité... »

« L'essai de stérilité est réalisé dans des conditions aseptiques, par exemple sous une hotte à flux laminaire de classe A situé dans une salle propre de classe B, ou dans un isolateur. »

L'essai de stérilité est **validé** (LD1.91). Les échantillons sont représentatifs de l'ensemble du lot (LD1.93).



*Il est réalisé selon la monographie de la pharmacopée européenne avec des milieux de culture **stériles** et **fertiles** et en présence d'un **témoin stérile**.*

⁴⁴ Pharmacopée européenne paragraphe 2.6.1.

Il n'est pas interdit d'appliquer des méthodes alternatives à condition que le produit, **s'il était contrôlé par la méthode officielle**, satisfait aux exigences de la pharmacopée européenne. Voir [Annexe XIV](#).

- **Recherche des pyrogènes.**

Paragraphe 2.6.8. de la Pharmacopée Européenne

L'essai consiste à mesurer l'élévation de température provoquée chez le lapin par l'injection intraveineuse d'une solution stérile du produit à examiner.

- **Recherche d'endotoxines.**

Paragraphe 2.6.14. de la Pharmacopée Européenne

L'essai des endotoxines bactériennes est destiné à la détection ou à la quantification des endotoxines produites par les bactéries gram-négatives, au moyen de lysat d'amœbocytes de limule (*Limulus polyphemus* ou *Tachypleus tridentatus*). Il peut être réalisé par trois techniques : gélification (induction de la formation d'un gel) ; turbidimétrie (développement d'une turbidité par clivage d'un substrat endogène) ; et colorimétrie (développement d'une coloration par clivage d'un complexe peptide-chromogène synthétique).

4.4.2.2-Autres contrôles :

Chaque poche fabriquée est contrôlée sur le plan analytique : dosage du sodium, du potassium (photomètre de flamme) et mesure de l'osmolarité (osmomètre). (2.2.35 de la PE).

Le sodium et le potassium sont des paramètres vitaux pour le patient et facilement et rapidement dosables.

La mesure de l'osmolarité reflète la concentration en glucose.

Il existe d'autres contrôles :

- Contrôle pondéral.
- Contrôle volumétrique.
- Essai du volume extractible pour les préparations parentérales (2.9.17 de la PE).
- Contrôle des restes de matières premières et confrontation avec les volumes prélevés pour la préparation : réconciliation.
- Contrôle du pH (2.2.3 et 2.2.4 de la PE)
- Contrôles galéniques : limpidité et contamination particulière. (2.9.19, 2.9.20 et 2.9.21 de la PE)



Tous les résultats sont **enregistrés** et doivent figurer dans le **dossier de lot**.

CONCLUSION

Les préparations hospitalières et les préparations magistrales se rejoignent ici autour d'exigences communes : elles doivent satisfaire à l'ensemble des règles applicables à la maîtrise de la qualité et de la stérilité.

L'analyse de faisabilité est préalable à toute réalisation de préparation. En effet, la fabrication des mélanges pour nutrition parentérale est une technique à risques. Il est essentiel que le personnel soit formé et conscient des conséquences qu'une faute d'asepsie ou de formulation peut entraîner. Les résultats des contrôles étant connus à posteriori pour les préparations magistrales, une attention toute particulière devra leur être portée.

Ainsi, compte tenu de ces difficultés et du contexte réglementaire, le pharmacien hospitalier choisira, chaque fois que cela est possible, un produit industriel disposant d'une Autorisation de Mise sur le Marché.

La fabrication de mélanges nutritifs stériles ne peut être entreprise que si la pharmacie à usage intérieur possède les moyens appropriés pour la réaliser et la contrôler. Le pharmacien inspecteur doit s'assurer de l'adéquation des locaux, du matériel, des moyens et du personnel aux activités de fabrication de mélanges pour nutrition parentérale et de la mise en place d'un système d'assurance de la qualité satisfaisant.

Une ligne directrice des bonnes pratiques de pharmacie hospitalière portant sur les préparations stériles dans une pharmacie à usage intérieur est en cours de rédaction et devrait sortir en enquête publique au cours du mois d'avril 2002.

Des mesures incitatives adaptées existent au niveau européen pour favoriser le développement des médicaments orphelins par l'industrie pharmaceutique. Une résolution du conseil des ministres de la santé du 14 décembre 2000 relative aux médicaments pédiatriques annonce la venue d'incitations, de mesures réglementaires ou d'autres mesures de soutien en matière de recherche clinique et de développement. Elle permet d'espérer l'arrivée de produits évalués avec des Autorisations de Mise sur le Marché, et peut-être parmi eux, des mélanges pour nutrition parentérale adaptés à la pédiatrie.

Une gamme très étendue de spécialités pharmaceutiques de nutrition parentérale pourrait alors diminuer l'intérêt des préparations hospitalières et limiter les préparations magistrales à certains cas où une flexibilité d'apport quotidienne est nécessaire.

BIBLIOGRAPHIE

Ouvrages

- Bernard Ph.-F., « Précis d'alimentation parentérale de l'adulte ». Editions Hospitalières
- Code de la santé publique Edition 2001
- Conférence de Consensus : Nutrition de l'agressé Nutrition clinique et métabolisme 1998 Vol. 12 –N°1 supplément
- Frésenius Kabi Mémento clinique de nutrition parentérale
- GUIDE DE L'ULTRA PROPRETE (GUP) 2001 : Maîtrise de la contamination. Conception, réalisation exploitation des salles propres. BCMI ETUDES et CONSEILS
- Guide des bonnes pratiques d'inspection Inspection Générale des Affaires Sociales 18 Juillet 2001
- LE HIR A. Pharmacie galénique. Bonnes pratique de fabrication des médicaments. Septième édition. Editions MASSON.
- Pharmacopée Européenne 4ème édition 2002
- PRADEAU D. , « Les mélanges pour nutrition parentérale ». Analyse pratique du médicament .
- RECOMMANDATIONS EMISES PAR LE COMITE TECHNIQUE DE CANCEROLOGIE DE LA REGION CENTRE DRASS du Centre Février 1999
- SFPC – Référentiel de Pharmacie Hospitalière 1997
- Suivi des zones àatmosphère contrôlée Guide technique Volume 1 SFNEP

articles et communications écrites

AMOIGNON T. *Guide pratique pour la réalisation des tests de remplissage aseptique avec milieu de culture.* Rapport d'une commission SFSTP S.T.P. PHARMA PRATIQUE 8 (1) 18-26 1998

Avis de la commission de transparence concernant des mélanges nutritifs ternaires
AFSSAPS

ASHP Guidelines on Quality Assurance for Pharmacy-Prepared Sterile Products Am J Health-Syst Pharm. 2000; 57:1150-69

CAZIN J.L., *Alors hotte ou isolateur ?* Journal de Pharmacie Clinique, vol 20, n°2, juin 2001

CHENEVIER P. *Mise en place du contrôle de l'osmolarité sur les mélanges pour nutrition parentérale* Pharmacie hospitalière française n°119 1997

- COMBES A.,** *Guide pour la filtration stérilisante. Rapport d'une commission SFSTP STP PHARMA PRATIQUES 8 (1) 5-1 1998*
- CORRIOL O.** *Suivi des zones à atmosphère contrôlée. Le contrôle de stérilité : application aux mélanges pour nutrition parentérale Monographie de nutrition artificielle de la SFNEP 2000*
- FAWAZ F.,** *FABRICATION ASEPTIQUE Août 2001*
- HAZANE C.,** *« Mélanges nutritifs, quels contrôles ? » UFCH Avril 2001*
- HEHN M.,** *« de la guirlande de flacons au « tout en un » » Le MONITEUR HOSPITALIER N°95 Avril 1997*
- JACCARD S.** *Nutrition parentérale généralités Dossier du CNHIM 1999, XX, 2*
- MAURAIN C.** *Les bonnes pratiques dans le domaine de la pharmacie Droit pharmaceutique Edition Litec 2001*
- MILLE F.,** *Validation pharmaceutique des prescriptions de nutrition parentérale SFNEP mai 2000*
- Safe Practices for Parenteral Nutrition Formulations National Advisory Group on Standards and Practice Guidelines for Parenteral Nutrition :** recommandations en matières de NP données par l'APSEN (American Society of Parenteral and Enteral Nutrition) Journal of Parenteral and Enteral Nutrition (JPEN) Vol 22, N°2 : 49-66
- HARTEMANN P.** *Les contrôles microbiologiques de l'environnement hospitalier Revue française des laboratoires mars 1997 n°291*
- ZAWADKI E.** *Préparation et contrôle des poches de nutrition parentérale pour la réanimation néonatale Pharmacie hospitalière française n°130 1999*

Mémoires

- DROULERS S.,** *Bonnes pratiques et ISO 9000, mémoire Phisp, Rennes ENSP, 1997*
- MARCHETTI B.,** *La fabrication des poches pour nutrition parentérale dans un établissement de santé, mémoire Phisp, Rennes ENSP, 1998*

Parution au bulletin officiel

- **Les Bonnes Pratiques de Pharmacie Hospitalière,** bulletin officiel n°2001/2 bis Ministère de l'emploi et de la solidarité .Arrêté du 22 juin 2001,
- **Les Bonnes Pratiques de Fabrication** bulletin officiel n° 98/5 bis incluant l'arrêté du 18 décembre 1997 concernant la fabrication des médicaments stériles.

- **Les Bonnes Pratiques de Préparation Officinale** bulletin officiel n°88/7 bis, Ministère des affaires sociales et de l'emploi, Ministère chargé de la santé et de la famille, Direction de la pharmacie et du médicament, 1988.
- **Pratiques de bonne dispensation des médicaments** en milieu hospitalier, bulletin officiel N° 86/11 bis, Ministère des affaires sociales et de la solidarité nationale.

Lois

- Loi n° 78-17 du 14 janvier 1978 dite « informatique et libertés »
- Loi n° 92-1279 du 8 décembre 1992 relative à la pharmacie et au médicament.
- Loi du 1^{er} juillet 1998 relative au renforcement de la veille sanitaire et du contrôle sanitaire des produits destinés à l'homme.
- Loi 2000-321 du 12 avril 2000 relative aux droits des citoyens dans leurs relations avec les administrations.

Décrets

- Décret 93-345 du 15 mars 1993 relatif aux actes professionnels et à l'exercice de la profession d'infirmier. NOR : SANP9300793D
- Décret n° 93-221 du 16 février 1993 relatif aux règles professionnelles des infirmiers et des infirmières.
- Décret n° 2000-1316 du 26 décembre 2000 relatif aux pharmacies à usage intérieur et modifiant le code de la santé publique.
- Décret n° 2001-532 du 20 juin 2001 Décret 2001-532 du 20 Juin 2001 relatif au régime des décisions implicites prises par les autorités administratives relevant du ministère de l'emploi et de la solidarité et portant application des articles 21 et 22 de la loi n° 2000-321 du 12 avril 2000 relative aux droits des citoyens dans leurs relations avec les administrations.

Circulaires

- Circulaire DHOS/E1 n° 265 du 12 juin 2001 relative aux modalités de mise en œuvre des dispositions réglementaires applicables aux pharmacies à usage intérieur.
- Circulaire n°666 du 30 janvier 1986 relative à la mise en application des pratiques de bonnes dispensations des médicaments en milieu hospitalier, Ministère des affaires sociales et de la solidarité nationale, BO n°86/11 bis.
- Circulaire du 18 décembre 1984 relative à la thérapeutique de la nutrition parentérale à domicile.
- Circulaire CANAM n°96/98 du 13 juin 1996 relative à la nutrition parentérale à domicile.

- Circulaire n°2 DGS/DH du 14 janvier 1994 relative à la validation des programmes informatiques permettant la fabrication des préparations magistrales hospitalières.

Normes ISO

- **NF EN ISO 1464- 4 en 2000**

Indice de classement : X 44-100

Technologie des salles propres

Conception, construction et fonctionnement des salles propres et des dispositifs à air propre.

- **NF EN ISO 14644-1 Juillet 1999**

Indice de classement : X 44-101

Salles propres et environnements maîtrisés apparentés

Partie 1 : Classification de la propreté de l'air.

- **NF EN ISO 14644-2 Novembre 2000**

Indice de classement : X 44-102

Salles propres et environnements maîtrisés apparentés

Partie 2 : Spécifications pour les essais et la surveillance en vue de démontrer le maintien de la conformité avec l'ISO 14644-1.

Normes EN

- **Norme EN 1886**

Performances mécaniques d'une centrale de traitement d'air ainsi que les méthodes de mesure.

- **Norme En 779** Filtre de ventilation.
- **Norme EN 1822** Filtre THE (Très Haute Efficacité).

Personnes ressources

Dominique LAGARDE	P.G. DHOS	Tel : 01 40 56 42 01
Pierrette MELE	P.G. PHIR DRASS PACA	Tel : 04 91 29 99 10
Régis CROZE	Ph.I.C. PHIR DRASS POITOU- CHARENTES	Tel : 05 49 42 30 39
Michel PORTENART	Ph.I.C. PHIR DRASS AQUITAINE	Tel : 05 57 01 95 93
Stéphane DROULERS	Ph.I.C. DRASS PAYS DE LA LOIRE	Tel : 02 40 12 80 65
Jean-Yves GAUTHIER	P.G. DRASS BRETAGNE	Tel : 02 99 35 29 91
Marie-Pierre SANCHEZ-LARGEAIS	Ph.I.S. DRASS AQUITAINE	Tel : 05 57 01 96 32
Alexandre COLS	Ph.I.S. DRASS AQUITAINE	Tel : 05 57 01 96 30
Odile CORIOL	PH Pharmacie Hôpital Necker	Tel : 01 44 49 51 92

Sites Internet

www.legifrance.gouv.fr

www.espen.org/sfnep Société Francophone de Nutrition Entérale et Parentérale

www.a3p.asso.fr

www.aspec.asso.fr Association pour la prévention et l'étude de la contamination

www.adiph.org

www.sfstp.org Société Française des Sciences et Techniques Pharmaceutiques

Congrès Société Francophone de Nutrition Entérale et Parentérale novembre 2001

LISTE DES ANNEXES

Annexe I :	<i>Les filtres HEPA</i>	<i>Page 45</i>
Annexe II :	<i>NORMES ISO pour les ZAC</i>	<i>Page 46</i>
Annexe III :	<i>Caractéristiques particulières des Zones à Atmosphère Contrôlée</i>	<i>Page 47</i>
Annexe IV :	<i>Contamination microbiologique en ZAC</i>	<i>Page 49</i>
Annexe V :	<i>Validation des postes de travail</i>	<i>Page 50</i>
Annexe VI :	<i>Les transferts</i>	<i>Page 51</i>
Annexe VII :	<i>Articulation du cadre normatif des PUI avec les pouvoirs de l'AFSSAPS et du Ministère chargé de la santé</i>	<i>Page 53</i>
Annexe VIII :	<i>Projet de guide d'inspection « préparations hospitalières » généralités</i>	<i>Page 55</i>
Annexe IX :	<i>Projet de guide d'inspection « préparations hospitalières » préparations stériles</i>	<i>Page 60</i>
Annexe X :	<i>Ordonnance des pratiques de bonne dispensation des médicaments en milieu hospitalier</i>	<i>Page 68</i>
Annexe XI :	<i>Besoins nutritionnels standards</i>	<i>Page 69</i>
Annexe XII :	<i>Les vêtements requis pour chaque classe</i>	<i>Page 70</i>
Annexe XIII :	<i>Validation d'un procédé de répartition aseptique</i>	<i>Page 71</i>
Annexe XIV :	<i>L'essai de stérilité</i>	<i>Page 72</i>

Annexe I : Les filtres HEPA

On doit parler de chaîne de filtration de l'air. La norme EN 779 définit les « filtres de ventilation » et la norme EN 1822 les filtres THE (Très Haute Efficacité) qui comprennent les filtres HEPA (High Efficiency Particulate Air).

Les filtres HEPA sont à base de fibres de verre et présentés sous forme de plaques pliées en accordéon pour augmenter leur surface filtrante. Ces filtres captent des particules de taille submicronique et sont peu affectés par l'humidité.

La classification des filtres HEPA est faite selon leur efficacité de rétention des particules submicroniques et varie de 95 à 99,999%. Ils doivent être équipés de dispositifs qui renseignent sur leur degré de colmatage. Pour éviter leur colmatage rapide et augmenter leur efficacité, ils sont précédés de préfiltres.

- **Norme EN 779**

Filtre de ventilation.

- **Norme EN 1822**

Filtre THE (Très Haute Efficacité).

Annexe II : NORMES ISO pour les ZAC

- **NF EN ISO 1464- 4 en 2000**

Indice de classement : X 44-100

Technologie des salles propres

Conception, construction et fonctionnement des salles propres et des dispositifs à air propre.

- **NF EN ISO 14644-1 Juillet 1999**

Indice de classement : X 44-101

Salles propres et environnements maîtrisés apparentés

Partie 1 : Classification de la propreté de l'air.

Cette norme présente le système de classification des salles propres par la propreté de l'air. Elle comporte neuf classes ISO qui repose sur une équivalence des valeurs mesurées à la ou les tailles choisies avec la concentration de particules à 0,1 µm (et non 0,5 µm comme dans les normes habituellement utilisées en France) par mètre cube.

$$C_n = 10^N \times (0,1/D)^{2,08}$$

C_n est la **concentration maximale admissible** (nombre de particules par m³ d'air) de particules en suspension dont le diamètre est égal ou supérieur à D.

N est le **numéro de la classe ISO** (1 à 9). Il peut être utilisé des classes intermédiaires en utilisant des incréments supérieurs ou égaux à 0,1.

D est la **taille considérée des particules** en µm.

0,1 est une **constante** exprimée en µm.

Correspondences Classes 100 (Federal Standard 209 E)/classes ISO

Federal Standard 209 E	...	1	10	↗	100	®	1000	10000	100000	...
ISO	...	3	4	↗	5	®	6	7	8	...
BPF					A et B			C	D	

- **NF EN ISO 14644-2 Novembre 2000** Indice de classement : X 44-102

Salles propres et environnements maîtrisés apparentés

Partie 2 : Spécifications pour les essais et la surveillance en vue de démontrer le maintien de la conformité avec l'ISO 14644-1. Cette norme établit les essais à effectuer, et leur fréquence minimale, en vue de surveiller et de prouver la conformité à la classe de réception, en cours d'exploitation et après travaux.

- **Norme EN 1886 :**

Elle détermine les performances mécaniques d'une centrale de traitement d'air ainsi que les méthodes de mesure.

Annexe III : caractéristiques particulières des Zones à Atmosphère Contrôlée

On distingue selon les BPF LD1 **quatre classes de zones d'atmosphère contrôlée** :

Classe A : les points où sont réalisés les opérations à haut risque, tel que le point de remplissage, les ampoules et flacons ouverts ou les points de raccordements aseptiques. Les systèmes de flux d'air laminaire doivent délivrer de l'air circulant à une vitesse homogène de **0,45 m/s plus ou moins 20%** (valeur guide) au niveau du poste de travail.

Classe B : dans le cas d'opérations de préparation et de remplissage aseptiques, environnement immédiat d'une zone de travail de classe A.

Classes C et D : Zones à atmosphère contrôlée destinées aux étapes moins critiques de la fabrication des médicaments stériles.

Les ZAC sont classées selon les qualités requises pour leur environnement. Chaque opération de fabrication requiert un niveau approprié de propreté de l'environnement « en activité » de façon à réduire le risque de contamination **particulaire ou microbienne** des produits ou des substances manipulés. Afin de satisfaire aux conditions requises « en activité », ces zones doivent être conçues de manière à atteindre des niveaux définis de propreté de l'air au « repos ».

On entend par **au « repos »** la situation où l'installation avec le matériel de production en place est achevée et opérationnelle, sans que les opérateurs soient à leur poste. On procède à un bref temps d'épuration de l'ordre de 15 à 20 minutes.

On entend par **en « activité »** la situation où les installations fonctionnent selon le mode opératoire défini et en présence du nombre prévu de personnes, dans l'environnement immédiat du produit.

Annexe III : caractéristiques particulières des Zones à Atmosphère Contrôlée

	AU REPOS		EN ACTIVITE	
Classe	Nombre maximal autorisé de particules par m3, de taille égale ou supérieure à			
	0,5 µm	5 µm	0,5 µm	5 µm
A	3 500	0	3 500	0
B	3 500	0	350 000	2 000
C	350 000	2 000	3 500 000	20 000
D	3 500 000	20 000	non défini	non défini

(a) Pour atteindre les classes B, C et D, le **nombre de renouvellements d'air** doit être proportionnel à la taille de la pièce ainsi qu'aux équipements et effectifs présents dans le local. Le système d'aération doit être muni de filtres appropriés, tels que les filtres HEPA pour les classes A, B et C.

(b) Les indications données concernant le nombre maximum de particules "au repos" correspondent approximativement au US Federal Standard 209 E et aux classifications de l'ISO comme suit : les classes A et B correspondent à la classe 100, M 3.5, ISO 5; la classe C, à la classe 10 000, M 5.5, ISO 7 et la classe D, à la classe 100 000, M 6.5, ISO 8.

CLASSE	OPERATIONS SUR DES PRODUITS STERILISES DANS LEUR RECIPIENT FINAL
A	Remplissage de produits, si l'opération présente des risques inhabituels.
C	- Préparation de solutions, si l'opération présente des risques inhabituels. - Remplissage de produits.
D	Préparation de solutions et d'accessoires aux fins de remplissage.

CLASSE	OPERATIONS SUR DES PREPARATIONS ASEPTIQUES
A	Préparation et remplissage aseptiques.
C	Préparation de solutions destinées à être filtrées.
D	Manipulation d'accessoires après nettoyage.

Annexe IV : contamination microbiologique en ZAC

Limites recommandées de contamination microbiologique « en activité »				
Classe	Echantillon d'air ufc/m ²	Boîtes de Pétri (diam : 90 mm) ufc/4 heures	Géloses de contact (diam : 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	-

Annexe V : validation des postes de travail

Etanchéité (isolateur), Efficacité des filtres, Taux de renouvellement de l'air, Laminarité des flux (hotte), Comptage particulaire, Contrôle microbiologiques : de surface géloses Count Tact[®] et de l'air

Pour l'isolateur, cette validation doit tenir compte de tous les facteurs critiques que comporte cette technologie, et notamment la qualité de l'air à l'intérieur et à l'extérieur (local) de l'isolateur, la *stérilisation du système*, le procédé de transfert et l'intégrité de l'isolateur.

- Qualification du stérilisateur d'enceinte pour un isolateur (température, volume d'agent stérilisant, pression),
- Validation bactériologique (destruction de 1.10^6 spores de *Bacillus stearothermophilus*).⁴⁵

La validation doit être réalisée au repos (équipement en place sans le personnel), puis en fonctionnement (qualification opérationnelle).

Une surveillance en routine pour les isolateurs doit être effectuée et comprendre des essais de fuite sur l'isolateur et sur les gants de manipulation.

Les test d'étanchéité effectués en isotechnie sont mis en œuvre à chaque maintenance ou en cas de suspicion de fuite. Il permet d'apprécier la continuité de la barrière physique. Deux tests sont proposés :

- **Test à l'ammoniaque** : le volume de l'isolateur est saturé par des vapeurs d'ammoniaque, puis il est passé à l'extérieur de l'enveloppe un tampon révélateur qui permet de repérer les trous éventuels par virage au bleu du révélateur.
- **Test au Fréon** : une fois que le Fréon est libéré à l'intérieur de l'isolateur, il suffit de détecter les éventuelles fuites avec une sonde.

Contrôle de l'efficacité des filtres HEPA

Leur intégrité doit être contrôlée, en tant que barrière, et vérifier qu'ils ne génèrent pas de particules. Deux méthodes sont disponibles pour vérifier l'étanchéité des filtres :

Test au Dioctylphthalate (DOP) : il s'effectue grâce à un générateur d'aérosol de particules de dioctylphthalate et à un photomètre électrique.

Contrôle de la classe d'empoussièrement : à l'aide d'un compteur de particules.

⁴⁵ Pharmacopée Européenne 5.1.2.

Annexe VI : Les transferts

Le transfert sous pression d'azote

Les systèmes :

- Tubulures, filtration et régulation de débit d'azote.

Avantages :

- Rapidité de transfert ;
- Inertage des mélanges évitant l'oxydation ;
- Coût du matériel.

Inconvénients :

- Manque de précision ;
- Coût du consommable ;
- Saturation d'azote libérée ensuite lors de la perfusion.

Le transfert en dépression

Les systèmes :

- Cloche à vide avec tubulure de transfert.

Avantages :

- Rapidité du transfert ;
- Coût du matériel.

Inconvénients :

- Précision faible ;
- Coût du consommable ;
- Introduction de l'atmosphère de la zone protégée

Annexe VI : Les transferts

Les automates de préparation

Les appareils sur le marché :

Baxter : Automix[®], Micromix[®] ;

Braun : Caretronic[®] ;

Baxa : MM 12/23[®] ;

Sifra : Siframix M 31/32[®].

Avantages :

- Précision ;
- Traçabilité ;
- Conformité aux BPF.

Inconvénients :

- Fausse sécurité ;
- Coût du matériel ;
- Coût du consommable ;
- Marchés captifs.

Annexe VII : Articulation du cadre normatif des PUI avec les pouvoirs de l'AFSSAPS et du Ministère chargé de la santé⁴⁶

Activités	Afssaps Direction Générale Inspection	Ministère chargé de la santé/Préfet/services déconcentrés
Déclaration		
Préparations hospitalières (L. 5121-1 2°)	Pouvoir de police sanitaire sur les préparations hospitalières (L.5312-1). Copie de l'autorisation préfectorale d'ouverture de la PUI si préparations hospitalières (R.5104-22).	Autorisation de la PUI par le préfet pour les activités optionnelles (R.5101-15) Pouvoir de police, suspension autorisation ouverture PUI (Préfet).
Conditions de déclaration		Arrêté du ministre chargé de la santé
Fonctionnement		
Préparations hospitalières Bonnes pratiques (L. 5121-1 et L. 5121-5)		Arrêté du ministre chargé de la santé
Etablissements de santé fabriquant industriellement des médicaments au 31 novembre 1991 (L. 5124-9)	Afssaps	
Sous traitance de certaines opérations de contrôle (R. 5104-16) Si fait partie d'un laboratoire pharmaceutique	Afssaps	Préfet /Inspection services déconcentrés

⁴⁶ DESMARES Catherine P.G. Stage statutaire ENSP 2001

Annexe VII : Articulation du cadre normatif des PUI avec les pouvoirs de l'AFSSAPS et du Ministère chargé de la santé⁴⁷

Activités	Afssaps Direction Générale Inspection	Ministère chargé de la santé/Préfet/services déconcentrés
Pour certaines préparations hospitalières, une pharmacie à usage intérieur d'un établissement de santé <u>peut en confier la réalisation</u> à un établissement pharmaceutique de cet établissement de santé (R. 5104-16)	Autorisation établissement pharmaceutique (L. 5124-3 et L5124-9)	
Possibilité de <u>s'approvisionner</u> en préparations hospitalières auprès d'une pharmacie à usage intérieur ou d'un établissement pharmaceutique d'un autre établissement de santé (R. 5104-16)	Proposition	Arrêté du ministre chargé de la santé Autorisation du Préfet après avis du Drass (L. 5126-2)

⁴⁷ DESMARES Catherine P.G. Stage statutaire ENSP 2001

ANNEXE VIII : PROJET DE GUIDE D'INSPECTION
AUTORISATION DES ACTIVITES FACULTATIVES DES PUI
"PREPARATIONS HOSPITALIERES"

*Réalisé avec Alexandre Cols Pharmacien Inspecteur de Santé Publique lors de mon
stage à l'IRP d'Aquitaine*

GENERALITES

ASPECTS LEGISLATIFS ET REGLEMENTAIRES

- **Définition : Les préparations hospitalières : art L 5121, 2°**
 - *Médicament ;*
 - *préparé selon les indications de la pharmacopée ;*
 - *en conformité avec les bonnes pratiques (L 5121-5) ;*
 - *en raison de l'absence de spécialité pharmaceutique ;*
 - *sont dispensées sur prescription médicale à un ou plusieurs patients ;*
 - **déclaration** auprès de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé.
- **L'analyse de faisabilité** est préalable à toute réalisation de préparation.
- **Référentiel :**
 - **BPPH** arrêté du 22 juin 2001 ;
 - **Pharmacopée européenne ;**
 - **Pour les préparations hospitalières** en l'absence de ligne directrice particulière : BPF.
- **Sous traitance :**
 - **De la fabrication :** le dernier alinéa du L 5126-2 dispose que « le ministre chargé de la santé peut autoriser par arrêté pris sur proposition de l'AFSSAPS la PUI d'un établissement de santé à délivrer des préparations hospitalières à une **autre PUI...** »
 - **Des contrôles :** à un laboratoire sous-traitant ; contrat, audit.

ETUDE DU DOSSIER DE DEMANDE D'AUTORISATION

- **Liste des préparations hospitalières**
- Personnel de la PUI (Effectif, qualification)
- Plan des locaux détaillé et coté
- Descriptif du matériel

Le Phisp peut demander le cas échéant des informations complémentaires nécessaires à l'instruction du dossier.

EN SALLE

GESTION DE LA QUALITE (§ 1 BPPH)

- **Politique qualité et organisation** : RAQ, vérification du système qualité par le pharmacien au moins annuelle, accréditation ?
- **Documentation** :
 - **Procédure de maîtrise des documents** : création et modification, gestion et diffusion, archivage.
 - **Les documents qualité** : Manuel qualité, procédures, instruction – mode opératoire, documents d'enregistrement .
- **Maîtrise des non-conformités** : Procédures, actions correctives.
- **Auto-évaluation** périodique et enregistré. **Audit interne** programmé, personne compétente, rapport écrit et suivi des actions correctives.

PERSONNEL

- Organigramme, fiche de fonction (§ 2.3 BPPH), qualification du personnel, responsabilité et délégation (§ 2.2 BPPH). (*libération produit fini possible pour un pharmacien ou un interne ayant reçu délégation*).
- Formation initiale et formation continue :
 - AQ (§ 1.7 BPPH), respect des procédures ;
 - Technique (§ 2.6 BPPH).
- Procédures d'habillage, hygiène et protection du personnel.

INSPECTION

LOCAUX : GENERALITES

- **Adaptés aux préparations réalisées**, y compris stériles (§ 3.1 BPPH). *Pour les préparations stériles se reporter au chapitre « préparation hospitalière stérile » du présent guide.*
- Au minimum **pièce fermée** à usage de préparatoire. (§ 3.3.2.1 BPPH).
- Nettoyage facile. (§ 3.3.2.1 BPPH) :
 - Surface : sols et murs (imperméables, lisses et sans fissures), plafonds (étanche et lisses) ;
 - Equipé sans recoins ni orifices.

LOCAUX : AGENCEMENT DES ZONES DE PREPARATION

- Disposées selon (§ 3.3.2.1 BPPH) :
 - **l'ordre logique** des opérations, surface suffisante, absence de contaminations croisées.
 - le niveau de propreté requis.
- Zone ou local de **stockage des matières premières** :
 - respectant la réglementation des substances vénéneuses (Liste I, liste II, stupéfiants) ;
 - stockés conformément au règlement de sécurité contre l'incendie pour les produits inflammables et/ou volatiles (§ 3.3.3.2.1 a 5)
 - sous basse température si nécessaire (t° contrôlée : alarme, enregistrement).
- Zone ou local de **fabrication**, et si préparations particulières, adaptées (ex stérile :ZAC, sas...). *Pour les préparations stériles se reporter au chapitre « préparation hospitalière stérile » du présent guide.*
- Zone ou local de **conditionnement** :
 - Dédiée au conditionnement unitaire et au surconditionnement des spécialités pharmaceutiques ;
 - Spécifique pour les préparations hospitalières.
- Zone ou local de **stockage des préparations** :
 - respectant la réglementation des substances vénéneuses (Liste I, liste II, stupéfiants) ;
 - sous basse température si nécessaire (t° contrôlée : alarme, enregistrement).
- Zone ou local de **quarantaine** pour :
 - Matières premières en attente de contrôle ;
 - Articles de conditionnement en attente de contrôle ;
 - Préparations en attente de contrôle.

- Zone ou local **échantillothèque** pour matières premières et préparations hospitalières. (§ 3.3.3.2.1).
- Zone ou local de **nettoyage** à proximité immédiate du laboratoire.
- Zone de rangement matériel propre et sec.
- Local réservé au **contrôles** (§ 3.3.4) :
 - Les zones de contrôle microbiologique sont séparées des autres ;
 - Différents activités clairement délimitées et séparées ;
 - Zone de stockage pour les échantillons et les dossiers.

ANNEXE IX : PROJET DE GUIDE D'INSPECTION
AUTORISATION DES ACTIVITES FACULTATIVES DES PUI
"PREPARATIONS HOSPITALIERES" PREPARATIONS STERILES

Réalisé avec Alexandre Cols Pharmacien Inspecteur de Santé Publique lors de mon stage à l'IRP d'Aquitaine

PREPARATIONS STERILES : GENERALITES

- Méthodes de préparation utilisées (Pharmacopée 5.1.1) :
 - Stérilisation terminale ;
 - Filtration stérilisante (0,22 µm) ;
 - Répartition aseptique.

PERSONNEL

- **Formation** spécifique.
- Gestion du nombre et de l'activité dans les ZAC, mouvements mesurés.
- **Hygiène et habillement adapté :**
 - Montres bracelets, bijoux et maquillages interdits.
 - Habillement Cf Annexe, procédure d'entrée en ZAC.
 - Conditions de santé : signalement des affections ou maladies infectieuses.

LOCAUX ET EQUIPEMENTS

- Dédié aux préparations stériles
 - Absence de contamination croisée
 - **Niveau de propreté approprié et conception adaptée :**
 - Alimentation en **air filtré**, schéma aéraulique sans risque de contamination, plan des installations, pression + par rapport aux zones voisines de classe inférieure, indicateurs de gradients de pression, relevés réguliers et consignés.
 - Classement selon leur qualités requises pour leur environnement, Cf Annexe.
 - Vestiaire /Sas :
 - **Sas personnel** : Fractionnement physique des différentes phases d'habillage, dernière partie de même classe que la zone desservie (au repos), lave-mains uniquement installé en première partie.
 - Pas de vêtements personnels menant aux zones C et B.
-
- Sas matériel et matières premières.
 - Surfaces lisses, sans recoins ni fissures, imperméables. Canalisations et gaines ne créant pas de surface difficiles à nettoyer. Plafonds étanches.
 - Eviers et évacuations exclus des classes A et B. Système anti-retour pour C et D.

QUALIFICATION ET SURVEILLANCE, ENTRETIEN ET MAINTENANCE

- Qualification des locaux et du matériel (Hotte, isolateur).
- Surveillance de la ZAC et de son installation au repos et en activité :
 - Particulaire.
 - Microbiologique.
 - Pressions : enregistrement ou relevé régulier des ΔP (de 10 à 15 Pa).
 - Pour l'isotechnie :
 - Stérilisation du système.
 - Intégrité de l'isolateur.
- Entretien et Maintenance.

INSPECTION EN AVAL DE LA PRODUCTION

- **Validation pharmaceutique de la prescription.** Traitement des non-conformités de prescription.
- **Fiche de fabrication**
 - **Retranscription de la prescription validée :**
 - Double contrôle : fiche de fabrication conforme à la prescription.
 - Manuscrite
 - Si informatisé : Validation logiciels informatique.
 - **Historique et traçabilité des préparations :**
 - **Nom du patient et service de soin (si préparation magistrale)**
 - **Composition intégrale**
 - Numéros de lots et dates de péremption des matières premières.
 - Visas de la validation de la prescription, de la cueillette matières premières et matériels, de la fabrication, de la libération.
 - Date et heure de la préparation.
 - Numéro d'ordonnancier.
- **étiquetage**
 - **Nom du patient et service de soin (si préparation magistrale)**
 - **Composition intégrale**
 - Date et heure de la préparation.
 - Numéro d'ordonnancier.

- Mode de conservation (température, abri lumière...) et date et heure limite de conservation.
- **Mention stérile**, Pharmacopée A 1720.
- Mentions spécifiques le cas échéant : « à utiliser avec un filtre terminal », « matériau du perfuseur » ou « perfuseur spécifique » conformément à l'AMM...

SPECTION DE LA PRODUCTION

Cueillette personne prép mat 1^{ère} différente personne fabrique

1 Produit préparé et niveau de risque

Prépondérance du risque de contact cytotoxique sur le risque de biocontamination

- Poste de travail P (-) / environnement immédiat.
- Locaux et matériel dédiés (absence de contamination croisée).

Poste de travail : Hotte

- PSM II : Air aspiré en périphérie du plan de travail ; afin de protéger le manipulateur.
- Air laminaire Vertical.

Poste de travail : Isolateur

- PSM III : Rigide en dépression.

Prépondérance du risque de biocontamination sur le risque de contact cytotoxique

- Poste de travail P (+) / environnement immédiat.

Poste de travail : Hotte

- Hotte à flux d'air laminaire en **surpression** : protection du produit prépondérante.
- Air laminaire horizontal ou vertical.

Poste de travail : Isolateur

- Souple ou rigide en **surpression**.

2 Méthodes de préparation

<i>Répartition aseptique</i>
Poste de travail : Hotte
• A dans B
Poste de travail : Isolateur
• A dans D

<i>Filtration stérilisante</i>
• Filtre 0,22 µm • Filtration stérilisante réalisée aussi près que possible du point de remplissage. • Filtrat recueilli dans un récipient stérilisé. • Contrôle de l'intégrité des filtres avant et après usage.
Poste de travail : Hotte et isolateur
• C minimum avant filtration (système fermé). • A dans B si répartition aseptique après filtration (système ouvert).

<i>Stérilisation terminale</i>	
Validation du procédé de stérilisation.	
Poste de travail : Hotte et Isolateur	
<i>CLASSE</i>	<i>OPERATIONS SUR DES PRODUITS STERILISES DANS LEUR RECIPIENT FINAL</i>
A	Remplissage de produits, si l'opération présente des risques inhabituels.
C	- Préparation de solutions, si l'opération présente des risques inhabituels. - Remplissage de produits.
D	Préparation de solutions et d'accessoires aux fins de remplissage.

INSPECTION DES ETAPES SUIVANT LA PRODUCTION
--

Libération du lot – contrôle - quarantaine – traitement non conformité

Stockage

Distribution

Déchets

Annexe X : Ordonnance

48	Informations générales	Informations particulières
	Date Unité fonctionnelle Département	
Le prescripteur	Nom Signature	
Le malade	Nom, Prénom Date de naissance Date d'entrée Numéro d'identification interne si le malade est hospitalisé	Poids, taille, grossesse, allaitement, régime diététique, contraception ainsi que tout renseignement clinique dont le pharmacien peut être amené à s'enquérir. Insuffisances (rénales, hépatiques, respiratoires, cardiaques), ulcère gastroduodénal, hypertension artérielle, glaucome, adénome prostatique, diabète, allergie connue, dysthyroïdie, épilepsie, alcool.
Le médicament	Dénomination Forme galénique Dosage par unité de prise Dose à administrer Voie d'administration	Durée d'administration de chaque dose ; rythme d'administration, durée prévisionnelle du traitement.

⁴⁸ **Pratiques de bonne dispensation des médicaments** en milieu hospitalier, bulletin officiel N° 86/11 bis, Ministère des affaires sociales et de la solidarité nationale.

Annexe XI : Besoins nutritionnels standards

Tableau 1 : Besoins standard chez l'adulte et l'enfant.⁴⁹

	Adulte	Pédiatrie
Calories (Kcal/kg)	20-30	130 (prématurés) 90-120 (<6mois) 80-100 (1 an) 70 (10 ans) 30-60 (12-18 ans)
Glucose (g/kg)	Max : 7 Moy : 4-6	Cf tableau 2
Lipides (g/kg)	Max : 2,5	Max : 3g Moy : 2 à 3 g
Eau (ml/kg)	20-40	110-130 (prématuré) 100 (nourrisson)
Protéine (g /kg)	1-2	2-3 (nourrisson) 1,5-2 (enfant) 0,8-2 (adolescent)
Na (mEq/kg)	1-2	2-4
K (mEq/kg)	1-2	2-4
Ca (mmol/kg)	5	1,5-2 (nouveau né) 0,5-1 (enfant)
Mg (mmol/kg)	5	0,25
Phosphates (mmol/kg)	10-15	0,5-1 (nouveau né) 0,5 (enfant)

La répartition « optimale » des calories non protéiques est la suivante :

- 70 à 85 % pour le glucose
- 15 à 30 % pour les lipides

Tableau 2 : Apports caloriques glucidolipidiques

Adulte 20 à 30 Kcal/kg		Pédiatrie : 100 Kcal/kg
70%-30%	85%-15%	80%-20%
glu : 3,5-5 g/kg	glu : 4-6 g/kg	glu : 20 g/kg
lip : 0,7-1 g/kg	lip : 0,3-0,5 g/kg	lip : 2 g/kg

⁴⁹ Safe Practices for Parenteral Nutrition Formulations National Advisory Group on Standards and Practice Guidelines for Parenteral Nutrition : Journal of Parenteral and Enteral Nutrition (JPEN) Vol 22, N°2

Annexe XII : Les vêtements requis pour chaque classe

Selon les BPF LD1.19 et 20.

Classe D : Les cheveux et, le cas échéant, la barbe doivent être couverts. Un vêtement protecteur normal et des chaussures ou des couvre-chaussures adaptés doivent être portés. Des mesures appropriées doivent être prises en vue d'éviter toute contamination provenant de l'extérieur de la zone d'atmosphère contrôlée.

Classe C : Les cheveux et le cas échéant, la barbe et la moustache doivent être couverts. Le vêtement est constitué d'une veste et d'un pantalon ou d'une combinaison, serré aux poignets et muni d'un col montant, ainsi que de chaussures ou couvre-chaussures adaptés doivent être portés. Le tissu ne doit virtuellement pas *libérer* de fibres ou de particules.

Classe A/B : Une cagoule doit enfermer totalement les cheveux et, le cas échéant, la barbe et la moustache
cette cagoule doit être reprise dans le col de la veste
un masque doit couvrir le visage pour éviter l'émission de gouttelettes. Des gants de caoutchouc ou de plastique, stérilisés et non poudrés, ainsi que des bottes stérilisées ou désinfectées doivent être portés. Le bas du pantalon doit être enserré dans les bottes, de même que les manchettes dans les gants. Ce vêtement protecteur ne doit virtuellement libérer ni fibres ni particules et doit retenir les particules émises par l'opérateur.

Les vêtements personnels ne doivent pas être introduits dans les vestiaires menant aux locaux de classe B et C. Un vêtement protecteur propre et stérile (stérilisé ou désinfecté efficacement) doit être fourni à chaque opérateur en zone de classe A/B, lors de chaque séance de travail, ou au moins une fois par jour si les résultats du contrôle le justifient. Les gants doivent être régulièrement désinfectés pendant les opérations; le masque et les gants doivent être changés au moins à chaque séance de travail.

Ces opérations doivent s'effectuer selon des procédures écrites. Il est souhaitable de disposer d'une installation de nettoyage réservée à ces vêtements. Certains traitements inadaptés peuvent endommager les fibres et accroître le risque de libérer des particules.

Annexe XIII : Validation d'un procédé de répartition aseptique

L'acte de validation d'un procédé de répartition aseptique consiste à démontrer qu'aucun micro-organisme ne peut être introduit accidentellement ou par le procédé de fabrication lui-même.

La validation bactériologique consiste à simuler une fabrication en utilisant, à la place des matières premières habituelles, un milieu de culture capable de mettre en évidence la croissance d'un large spectre de micro-organismes (spécialement tous ceux qui pourraient être contaminants dans l'environnement de la pharmacie).

Le media fill est une technique de validation décrite par l'USP 23^{ème} édition⁵⁰ qui consiste à reproduire le plus exactement possible les conditions et les techniques de la fabrication aseptique habituellement utilisées : toutes les manipulations, les situations les plus à risque doivent faire l'objet de simulation.

En cas de pousse microbienne, une identification des germes doit être mise en place après avoir déterminé l'origine du problème. Une nouvelle validation sera alors effectuée.

⁵⁰ U.S.P. 23 / NF 18 United States Pharmacopeial convention 23rd rev. and National Formulary 18th ed., Rockville, MD, 1995, Sterile drug product for home use p 3535-46

Annexes XIV : L'essai de stérilité

Milieux de culture

Le milieu liquide au thioglycolate

Principalement destiné à la recherche des bactéries anaérobies, mais il permet également la détection des bactéries aérobies.

Le milieu à l'hydrolysate de caséine de soja

Principalement destiné à la recherche des bactéries aérobies, mais il permet également la détermination des levures et des moisissures.

La Pharmacopée précise que « *d'autres milieux peuvent être utilisés, à condition que leur aptitude à assurer la croissance d'un large spectre de micro-organismes ait été démontrée...* »

Qualité requises par les milieux :

- **Stérilité** : les milieux de culture doivent être stériles. La pharmacopée précise que les milieux de culture doivent être mis à incuber pendant 14 jours aux deux températures de réalisation de l'essai. Aucune croissance microbienne ne doit être observée.
- **Le test de croissance** : Ce test permet de s'assurer qu'il existe après ensemencement, un développement microbien dans les milieux de culture sélectionnés.

Choix de la méthode

Deux méthodes sont décrites par la Pharmacopée européenne ; la filtration sur membrane (devant être choisie préférentiellement) et la technique de l'ensemencement direct.

Choix des conditions d'incubation

L'incubation doit être de 14 jours au moins à la température de 32,5 +/- 2,5°C pour les bactéries aérobies et anaérobies et de 22,5 +/- 2,5°C pour les levures et moisissures.

Annexes XIV : L'essai de stérilité

Les Bonnes pratiques de Fabrication⁵¹

« Les échantillons prélevés pour l'essai de stérilité doivent être représentatifs de l'ensemble du lot, mais ils doivent en particulier comporter des échantillons provenant de certaines parties du lot que l'on considère comme davantage " à risques "...

... pour les produits qui ont été remplis de façon aseptique, des échantillons doivent être prélevés parmi les récipients remplis au début et à la fin de l'opération, ainsi qu'après chaque interruption de travail importante... ».

⁵¹ BPF, LD1 point 93

NOTE DE SYNTHESE

La nutrition parentérale consiste à perfuser par **voie veineuse**, une solution ou une émulsion nutritive, pour prévenir ou traiter une dénutrition sévère chaque fois que l'alimentation orale ou entérale est insuffisante ou impossible.

La préparation des mélanges nutritifs dans une pharmacie à usage intérieur fait partie des préoccupations actuelles des Inspections Régionales de la Pharmacie, dans le cadre des autorisations des activités facultatives des pharmacies à usage intérieur lorsqu'il s'agit de préparations hospitalières.

Les différentes préparations existantes en nutrition parentérale aspects législatifs et réglementaires

Ce sont des préparations parentérales **stériles** pour perfusion définies par la pharmacopée, qui doivent notamment satisfaire à l'essai de stérilité (PE § 2.6.1.) et des endotoxines bactériennes (PE § 2.6.8.).

Ces mélanges peuvent être des **solutions binaires** (glucides + acides aminés), ou des **émulsions ternaires** (binaire + lipides), auxquels sont rajoutés des vitamines, des électrolytes, des oligoéléments dans des limites validées.

Ils peuvent être préparés par :

- **L'industrie** : avec une **autorisation de mise sur le marché**. Ils ne permettent pas de s'adapter aux exigences nutritionnelles de certaines pathologies nécessitant une flexibilité d'apport.
- **Les pharmacies à usage intérieur** (PUI) et les établissements pharmaceutiques hospitaliers définis par la loi n° 92 -1279 du 8 décembre 1992.

Nous ne traitons dans ce rapport que **des préparations réalisées dans des PUI**, qui peuvent être :

- **des préparations magistrales** (article L 5121-1, 1° du CSP) préparées **extemporanément** qui répondent le mieux à une demande de flexibilité d'apport quotidienne, mais dont les résultats des contrôles ne sont connus qu'a posteriori,
- **des préparations hospitalières** (article L 5121-1, 2° du CSP) qui peuvent être préparées **en raison de l'absence de spécialité pharmaceutique**, et qui voient donc leur intérêt diminuer face au développement des mélanges industriels.

Le décret n° 2000 -1316 du 26 décembre 2000 relatif aux PUI définit des **activités obligatoires** dont les préparations magistrales, et **des activités facultatives soumises à autorisation** préalable dont les préparations hospitalières.

La sous-traitance de ces préparations ne peut être confiée qu'à une autre PUI ou à un établissement pharmaceutique d'un établissement de santé sous certaines conditions . (Article L 5126-2 et R 5104-16 du CSP). La sous-traitance des contrôles peut être confiée à un laboratoire sous-traitant (Article R 5104-16 du CSP) par un contrat écrit.

Faisabilité et aspects techniques

Ces préparations sont réalisées à partir de spécialités pharmaceutiques. L'analyse de faisabilité est préalable à toute préparation. Elle comprend l'analyse de la quantité de chaque nutriment, le risque de déstabilisation et d'interaction. L'ordre d'introduction des différents constituants du mélange doit être validé, et des essais de stabilité des mélanges doivent permettre de déterminer leur durée de conservation.

La fabrication est réalisée dans des **zones à atmosphère contrôlée** classées selon les qualités requises pour leur environnement en classes A, B, C et D. (BPF LD1).

L'entrée dans ces zones se fait par un sas réservé au personnel et/ou au matériel et aux substances. Le choix des différentes classes dépend du poste de travail choisi (hotte à flux d'air laminaire ou isolateur), et de la technique utilisée.

Deux modalités de préparation sont utilisées :

- la **répartition aseptique** pour les **solutions et les émulsions** ;
- la **filtration stérilisante** pour les **solutions exclusivement**.

Différents types de transfert existent : par gravité, sous pression d'azote, en dépression, par des automates, à la seringue.

Enjeux de l'inspection

Les référentiels opposables à ce jour :

- **La pharmacopée européenne 4^{ème} édition**
- **Les Bonnes Pratiques de Pharmacie Hospitalière (BPPH)**, Arrêté du 22 juin 2001, une ligne directrice sur les préparations stériles est en cours de rédaction.

Les référentiels utilisables en regard du niveau d'exigences de telles préparations

- **Les Bonnes pratiques de Fabrication (BPF)** bulletin officiel n° 98/5 incluant l'arrêté du 18 décembre 1997 concernant la fabrication des médicaments stériles.

L'analyse des risques de telles préparations fait ressortir les points critiques suivants :

Au niveau de l'organisation générale

Un système **d'assurance de la qualité** doit être mis en place et respecté conformément aux BPPH. Les ordonnances font l'objet d'une **validation pharmaceutique** en fonction de critères cliniques et physico-chimiques. La fabrication ne peut démarrer qu'après cette validation, et chaque préparation fait l'objet d'une **fiche de fabrication** qui retrace l'historique de la préparation : numéros de lots et dates de péremption des spécialités utilisées, date et heure de préparation, nom du patient et service de soin, composition intégrale, visas de la validation de la prescription, de la cueillette des matières premières et du matériel, de la fabrication, de la libération. Si un **logiciel informatique** est utilisé, celui ci doit être **validé** conformément à la circulaire n°2 DGS/DH du 14 janvier 1994 qui précise que c'est à l'IRP d'y veiller.

Le caractère stérile de la préparation

La fabrication de mélanges nutritifs stériles ne peut être entreprise que si la pharmacie à usage intérieur possède les moyens appropriés pour la réaliser et la contrôler. Le pharmacien inspecteur doit s'assurer de l'adéquation des locaux, du matériel, des moyens et du personnel aux activités de fabrication de mélanges pour nutrition parentérale.

Vu le niveau d'exigence que requiert de telles préparations les référentiels utilisés sont la pharmacopée européenne et les BPPH et il est logique de tenir le plus grand compte des BPF et plus particulièrement de la LD1

La **répartition aseptique** doit être réalisée soit :

- sous une hotte à **flux d'air laminaire** respectant la **classe A dans un local de classe B**,
- dans un **isolateur en surpression** répondant à la **classe A dans un local de classe D**.

La **filtration stérilisante** : la préparation des solutions destinées à être filtrées doit être réalisée dans un local de **classe C** au moins.

La porosité du filtre doit être inférieure ou égale à **0,22 µm** (PE § 5.1.1.)

Le contrôle de la qualité comprend :

- le suivi des zones à atmosphère contrôlée et des postes de travail avec les contrôles particuliers, le suivi de la biocontamination de l'air et des surfaces ;
- le contrôle des mélanges proprement dits dont l'essai de stérilité réalisé selon la monographie de la pharmacopée avec des milieux de cultures stériles et fertiles et en présence d'un témoin stérile, et la recherche d'endotoxines.

Au vu des éléments recueillis sur place et de l'examen des points critiques, le pharmacien inspecteur de santé publique est amené à rédiger un rapport contradictoire qui servira de base au Directeur Régional des Affaires Sanitaires et Sociales pour l'élaboration de son avis. Les préparations magistrales et les préparations hospitalières se rejoignent ici autour d'exigences communes : stérilité et niveau élevé d'assurance de la qualité.