



**HAL**  
open science

## Comparative study of production and control processes of parenteral nutritional admixtures in neonatology

Alizée Bosson, Marjorie Durand, Roseline Mazet, Mireille Jouannet-Romaszko, Philip Chennell, Freddy Mounsef, Thierry Quessada, Luc Choisnard, Pierrick Bedouch

### ► To cite this version:

Alizée Bosson, Marjorie Durand, Roseline Mazet, Mireille Jouannet-Romaszko, Philip Chennell, et al.. Comparative study of production and control processes of parenteral nutritional admixtures in neonatology. *Annales Pharmaceutiques Françaises*, 2024, 82 (2), pp.306-317. 10.1016/j.pharma.2023.12.009 . hal-04777023

**HAL Id: hal-04777023**

**<https://hal.science/hal-04777023v1>**

Submitted on 12 Nov 2024

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

**Étude comparative des processus de production et de contrôle analytique des préparations magistrales de mélanges nutritifs parentéraux en néonatalogie.**

**Comparative study of production and control processes of parenteral nutritional admixtures in neonatology.**

**Auteurs** : Alizée Bosson<sup>1</sup>, Marjorie Durand<sup>1</sup>, Roseline Mazet<sup>1</sup>, Mireille Jouannet-Romaszko<sup>2</sup>, Philip Chennell<sup>2</sup>, Freddy Mounsef<sup>3</sup>, Thierry Quessada<sup>4</sup>, Luc Choisnard<sup>5\*</sup>, Pierrick Bedouch<sup>1,6</sup>

**Affiliations** :

<sup>1</sup> Pôle pharmacie, Centre Hospitalier Universitaire Grenoble-Alpes, Grenoble, France

<sup>2</sup> Laboratoire de Contrôle et Développement - Pole Pharmacie - CHU Clermont-Ferrand, Clermont-Ferrand, France

<sup>3</sup> Service Pharmacie - CHU de SAINT ETIENNE – Hôpital Nord, Saint Etienne, France

<sup>4</sup> Service Pharmacie - Hospices Civils de Lyon, Bron, France

<sup>5</sup> Université Grenoble Alpes, CNRS 5063, DPM, Saint Martin d'Hères, France

<sup>6</sup> Université Grenoble Alpes, CNRS, TIMC-IMAG UMR 5525, ThEMAS, Grenoble, France

**Auteur correspondant**

Dr Luc Choisnard

Adresse électronique : Luc.choisnard@univ-grenoble-alpes.fr

Numéro de téléphone : +33 (0)4 76 6353 01

**Contribution des auteurs**

A.Bosson, L.Choisnard, M. Durand, R.Mazet, M. Jouannet-Romaszko, P. Chennell, F. Mounsef et T. Quessada ont contribué à la conception et au design de la recherche.

A.Bosson, L.Choisnard, M. Durand ont contribué à l'interprétation des données.

Tous les auteurs ont révisé le manuscrit.

**Remerciements** :

Soutien du Labex ARCANE et du CBH-EUR-GS (ANR-17-EURE-0003).

**Mots clés** : Nutrition parentérale–Pharmacie à Usage Intérieur–Préparation–Contrôle qualité

## **Résumé**

**Objectifs :** Objectiver l'impact des disparités de processus de production et contrôle analytique sur la qualité des préparations de nutrition parentérale (NP) réalisées en région Auvergne-Rhône-Alpes.

**Méthodes :** Cette étude a été réalisée au sein de quatre Pharmacie à Usage Intérieur (PUI) de la région Auvergne-Rhône-Alpes.

Pour objectiver l'impact des processus de production, chaque PUI a produit dix préparations de NP à partir d'une même prescription. Des contrôles analytiques (dosages du sodium, potassium et calcium) ont été réalisés sur l'ensemble des préparations.

Pour objectiver l'impact des processus de contrôle, un lot de dix préparations a été produit à partir d'une même prescription. Des échantillons ont été adressés aux quatre PUI pour la réalisation de contrôles analytiques (dosages du sodium, potassium et calcium).

**Résultats :** Les mesures de biais relatifs de production montrent qu'il existe une différence significative entre les préparations des quatre centres concernant les teneurs en sodium et potassium. Chaque centre présente au moins un biais de production vis-à-vis d'un des trois électrolytes dosés.

Concernant les contrôles analytiques, il existe une différence significative entre les quatre centres concernant les teneurs en sodium et potassium mesurées. Sauf pour le calcium, tous les centres renvoient des mesures conformes aux spécifications usuelles de +/-10% à la valeur cible.

**Conclusion :** La diversité des pratiques de NP a un réel impact sur la qualité des préparations effectuées. Un travail collaboratif régional est à envisager pour homogénéiser la prise en charge des patients.

**Key words:** Parenteral nutrition–Hospital pharmacy–Compounding–Quality control

## **Abstract**

**Objectives:** To assess the impact of disparities in production and analytical control processes on the quality of parenteral nutrition (PN) preparations produced in the Auvergne-Rhône-Alpes region.

**Methods:** This study was carried out in four hospital pharmacies of the Auvergne-Rhône-Alpes region.

To assess the impact of production processes, each centre produced ten PN preparations from the same prescription. Analytical controls (sodium, potassium and calcium dosage) were carried out on all the preparations.

To assess the impact of the control processes, a batch of ten preparations was produced from the same prescription. Samples were sent to the four hospital pharmacies for analytical control (sodium, potassium and calcium dosage).

**Results:** Measurements of relative production bias show that there is a significant difference between the preparations from the four centres in terms of sodium and potassium content. Each centre had at least one production bias for one of the three electrolytes measured.

Concerning analytical controls, there was a significant difference between the four centres in the sodium and potassium levels measured. With the exception of calcium, all the centres reported measurements within the usual specifications of +/-10% of the target value.

The results obtained have no clinically significant impact.

**Conclusion:** The diversity of NP practices has a real impact on the quality of the preparations made. A regional collaboration should be envisaged to standardise patient care

## **Introduction :**

Les décrets n° 98-899 et n° 98-900 du 9 octobre 1998 définissent les maternités du territoire français selon trois niveaux. Seules les maternités de niveau trois disposent d'une unité de réanimation néonatale au sein desquelles les soins critiques des nouveau-nés grands prématurés sont réalisés (1). Afin de couvrir leur besoin métabolique, les nouveau-nés prématurés doivent recevoir des apports nutritifs optimaux. Lorsque la nutrition entérale leur est impossible ou insuffisante, il est alors nécessaire de recourir à la nutrition parentérale (NP) (2).

Selon les recommandations en vigueur, la prescription de mélanges nutritifs parentéraux (MNP) avec Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) doit être privilégiée au sein des services de néonatalogie de par leur sécurité de fabrication selon un procédé industriel (2,3). Si les MNP avec AMM ne suffisent pas à répondre aux besoins nutritionnels du nouveau-né, il est recommandé de recourir en premier lieu aux préparations de MNP standardisées avant de recourir, en dernière intention, aux préparations de MNP à la carte. Les préparations de MNP standardisées et à la carte sont produites en pharmacie à usage intérieur (PUI) ou en établissements pharmaceutiques (Baxter Façonnage®).

L'enquête de pratiques de nutrition parentérale pédiatrique, réalisée en 2014 par l'Inspection Générale des Affaires Sociales (IGAS), révèle une disparité de pratiques sur le territoire français concernant la production et le contrôle des préparations de MNP (3). Elle témoigne de l'hétérogénéité des locaux et équipements de production utilisés par les différents centres du territoire français et atteste la nécessité de sécuriser le remplissage des préparations par l'utilisation d'automates de production. Elle révèle également l'existence des divergences portant sur les aspects analytiques relatifs aux contrôles qualité réalisés sur les préparations en vue de leur libération. Enfin, cette enquête soulève le manque de sécurisation du circuit de NP par le nombre élevé d'étapes de retranscription des données, et évoque ainsi la nécessité d'informatiser et d'interfacer les systèmes d'informations de l'ensemble du circuit. Afin de mieux encadrer les pratiques de production et de contrôle qualité des MNP, l'IGAS recommande de réviser les Bonnes Pratiques de Préparation (BPP) et la réglementation en vigueur relative aux médicaments injectables. Elle appelle à éviter toute situation monopolistique d'approvisionnement et demande à disposer d'unités de production en capacité de garantir la qualité requise des préparations de MNP sur l'ensemble du territoire. En réponse à l'enquête de l'IGAS, l'instruction n°DGOS/PF2/DGS/PP2/2015/85 du 20 mars 2015 missionne les Agences Régionales de Santé (ARS) de mener un diagnostic de l'activité de NP en pédiatrie et néonatalogie sur leur territoire et contraint les établissements de santé à une meilleure gestion des risques concernant leur activité de NP (5).

La région Auvergne-Rhône-Alpes (AURA) compte six maternités de niveau trois parmi le Centre Hospitalier (CH) de Chambéry et les centres hospitaliers et universitaires (CHU) de Clermont-Ferrand, Grenoble (CHU Grenoble Alpes, CHUGA), Lyon Groupement Hospitalier Est (GHE), Lyon Groupement Hospitalier Nord (GHN) et Saint-Etienne. Chacun de ces centres, à l'exception du CH de Chambéry, possède une unité de production de MNP. A Lyon, l'activité de production est majoritairement réalisée au GHE. Le CH de Chambéry sous-traite d'ailleurs ses demandes de préparations magistrales de MNP pour la pédiatrie au CHU de Lyon GHE.

En 2015, conformément à la demande de la DGOS, l'ARS AURA réalise le diagnostic de territoire de NP. Ce diagnostic permet d'établir des recommandations régionales visant à sécuriser l'approvisionnement en MNP des maternités de niveau trois, à cesser toute activité de production en unité de soin, à évaluer régulièrement les pratiques professionnelles de

prescription, de production et d'administration et à favoriser autant que possible le recours aux MNP avec AMM (6).

Une précédente étude établit l'état des lieux des pratiques de production et contrôle des MNP au sein de la région AURA parmi les PUI de Clermont-Ferrand, Grenoble, Lyon GHE et Saint-Etienne (7). Cet état des lieux atteste des divergences de pratiques de NP sur la région. Tout d'abord, les types de préparations de MNP proposés par chaque centre diffèrent. Tous produisent des préparations de MNP à la carte mais seul le centre de Clermont-Ferrand réalise des préparations de MNP standardisées. D'autre part, le centre de Clermont-Ferrand réalise uniquement des préparations de MNP binaires (sans lipides) et propose alors au besoin des préparations hospitalières de seringues de lipides. Les trois autres centres réalisent quant à eux des préparations de MNP binaires et ternaires (avec lipides). Parmi ces quatre centres, il existe également une hétérogénéité des équipements et matières premières utilisés pour la préparation des MNP et de nombreuses disparités concernant les spécifications et modalités de contrôle qualité réalisés.

Le but de cette étude est d'évaluer l'impact des diversités de processus de production, d'une part, et de contrôles analytiques, d'autre part, afin de veiller à une prise charge homogène des patients sur la région AURA et faciliter la collaboration inter-établissements. Il s'agit d'une étude préliminaire portant sur l'analyse comparative des pratiques habituelles des différents centres. Une étude interlaboratoire exclusivement axée sur une comparaison de qualification et validation de méthodes doit faire l'objet d'un travail ultérieur.

### **Matériels et méthode :**

Cette étude multicentrique a été réalisée au sein des PUI des CHU de Clermont-Ferrand, Grenoble, Lyon GHE et Saint-Etienne.

Dans une première partie, l'investigation a porté sur la comparaison des procédés de production de MNP des quatre centres et, dans une seconde partie, sur la comparaison des procédés de contrôle analytique des produits finis de MNP.

### **Partie 1 : Étude comparative des processus de production**

Dans l'objectif de comparer les pratiques de production des différents centres, une prescription-type magistrale de MNP binaire destinée à un nouveau-né de 1,6 kg a été adressée à l'ensemble des centres de l'étude (Tableau 1). Chaque centre a retranscrit cette prescription dans son propre logiciel de formulation et a produit la préparation prescrite à dix reprises indépendantes selon ses pratiques habituelles. Les équipements, les procédés de production et les spécifications de travail des quatre centres ont été reportés dans le Tableau 2. Les quantités théoriques de chaque constituant utilisé pour la production de la MNP prescrite dépendent de la nature des matières premières approvisionnées par le centre. La nature et la quantité des matières premières utilisées par chacun des quatre centres ont été spécifiées dans le Tableau 3. Les écarts entre la composition de la prescription et les valeurs théoriques de production ciblées par les différents centres lors de la formulation (Tableau 3) ont été exprimées par le biais relatif de ciblage (Equation 1).

$$\text{Biais relatif de ciblage (\%)} = \frac{(\text{valeur cible du centre} - \text{valeur cible de prescription})}{\text{valeur cible de prescription}} \times 100$$

Équation 1 : Calcul du biais relatif de ciblage de production du centre à la valeur de prescription (%). Cet indicateur évalue la part d'écart liée spécifiquement à la matière première et au logiciel de formulation utilisé.

Un contrôle gravimétrique des préparations per-process a été réalisé par chaque centre afin d'assurer la conformité des préparations avec une tolérance pondérale maximale de +/-3% (m/m) à la valeur théorique ciblée par la prescription (8). L'ensemble des préparations effectuées par chaque centre a été acheminé vers le centre de Grenoble par le biais d'un transport réfrigéré (température comprise entre 2° et 8°C).

Les contrôles analytiques des dix préparations produites par chaque centre ont été effectués par le centre de Grenoble selon ses pratiques habituelles (Tableau 2). Pour cela, chacune des préparations a été prélevée d'un échantillon de 5mL après 3 minutes d'homogénéisation. Les contrôles analytiques ont été effectués en aveugle par une seule et même personne dans un délai de 72h maximum après production des préparations (chaque échantillon a été conservé à une température comprise entre 2° et 8°C le temps de l'étude). Les analyses réalisées ont porté sur la quantification du sodium, du potassium et du calcium. Les méthodes de quantification de ces différents électrolytes ont été validées selon le référentiel ICHQ2 (R1). L'ensemble des méthodes analytiques utilisées présente un biais analytique non significatif (p-valeur <5%) ainsi qu'un coefficient de variation de fidélité intermédiaire et de répétabilité inférieur à 2%. Les écarts entre les valeurs théoriques de production ciblées par les différents centres et les valeurs réellement mesurées lors du contrôle analytique de leurs dix préparations de MNP ont été exprimés par le biais relatif de production (Equation 2).

$$\text{Biais relatif de production (\%)} = \frac{(\text{valeur mesurée} - \text{valeur cible du centre})}{\text{valeur cible du centre}} \times 100$$

Équation 2 : Calcul du biais relatif à la valeur cible de production du centre (%).

Cet indicateur évalue la part d'écart liée spécifiquement à l'outil de production hors matière première et logiciel de formulation.

## Partie 2 : Étude comparative des processus de contrôles analytiques

Le centre de Grenoble a produit un lot de dix préparations indépendantes de MNP réalisée selon la prescription modèle (Tableau 1). Un contrôle analytique a été réalisé par ce centre pour vérifier l'absence de différences significatives entre les dix préparations sur les critères suivants : poids, teneur en sodium, en potassium, en calcium et mesure de l'osmolalité (p-valeur > 5%).

Afin de comparer les pratiques en matière de contrôles analytiques des différents centres, chacune des dix préparations a été échantillonnée en quatre sous échantillons de 5 mL et adressée à chaque centre pour analyse. Pour ce faire, chaque préparation a été échantillonnée après 3 minutes d'homogénéisation et les échantillons ont été acheminés par un transport réfrigéré (température comprise entre 2° et 8°C) vers l'ensemble des centres de l'étude.

Les contrôles analytiques suivants ont été réalisés par chaque centre : quantification du sodium, du potassium et du calcium. Ces contrôles devaient être réalisés jusqu'à 72h maximum après production des préparations (chaque échantillon a été conservé à une température comprise entre 2° et 8°C le temps de l'étude).

Les contrôles analytiques ont été réalisés selon les pratiques habituelles de chaque centre (Tableau 2).

Dans la Figure 3, pour un analyte donné, les contrôles analytiques renvoient une préparation de MNP conforme aux spécifications si l'intervalle de confiance autour de la mesure est localisé à l'intérieur de l'intervalle de spécification de cette préparation (+/-10% de la valeur cible de production du centre de Grenoble). Tout intervalle de confiance chevauchant une des deux limites de spécification ou localisé hors des limites de spécification est considéré comme non conforme. Par ailleurs, la mesure sera considérée comme étant conforme à la cible si l'intervalle de confiance inclut cette valeur cible de production.

#### Traitement statistique des données issues des parties 1 et 2

L'ensemble des analyses statistiques a été réalisé par le logiciel Minitab v19<sup>®</sup> au seuil de signification  $\alpha=5\%$ .

L'analyse comparative des pratiques de production et de contrôles analytiques des quatre centres a été réalisée par ANOVA à un facteur (facteur : centre de production) à partir des mesures de biais relatifs de production (partie 1) et des données brutes des contrôles analytiques renvoyées par les quatre centres (partie 2). Les conditions d'application des procédures ANOVA, dont l'homoscédasticité des données et des résidus, ont été vérifiées (données non reportées ici). Dans le cas où le test ANOVA permettait de rejeter l'hypothèse d'égalité des centres, un test Post-Hoc de comparaison par paire de Tukey a été réalisé dans l'objectif d'identifier quels centres étaient significativement différents des autres.

Dans le cas de l'analyse comparative des pratiques de contrôles analytiques (partie 2), les valeurs obtenues par les quatre centres ont également permis, pour chaque critère mesuré (quantification du sodium, du potassium et du calcium), de déterminer des intervalles de confiance à 95% autour des moyennes mesurées. Ces intervalles de confiance ont été comparés aux valeurs cibles de production du centre de Grenoble. L'écart maximum toléré de +/-10% à la valeur cible de production du centre de Grenoble a été choisi comme critère de comparaison, il constitue la valeur la plus exigeante au regard des écarts maximums tolérés usuels des quatre centres (Tableau 2).

#### **Résultats :**

##### **Partie 1 : Étude comparative des processus de production**

L'étude met en évidence les écarts existants entre les pratiques de production utilisées en routine par les quatre centres pour l'obtention d'une même prescription de MNP.

A partir de la prescription reçue (Tableau 1), chaque centre a formulé la préparation demandée à partir de ses matières premières habituelles (Tableau 3). Les écarts entre la composition de la prescription et les valeurs théoriques de production ciblées par chacun des quatre centres sont exprimés dans le Tableau 4 par les biais relatifs de ciblage.

Le Tableau 5 reporte les moyennes et écarts-types des biais relatifs de production exprimant l'écart entre les valeurs théoriques de production ciblées par les différents centres et les valeurs réellement mesurées lors du contrôle analytique de leur dix préparations de MNP (quantifications du sodium, potassium et calcium).

Les mesures de biais relatifs de production montrent qu'il existe une différence significative entre les quatre centres concernant les teneurs en sodium (p-valeur < 0.0009) et en potassium (p-valeur = 0.021). Par contre, aucune différence statistiquement significative n'a été relevée vis-à-vis de la teneur en calcium (p-valeur = 0.183).

Pour la quantification du sodium, le test *Post-hoc* de comparaison par paire de Tukey montre que les préparations du centre de Saint-Etienne diffèrent significativement de celles des

autres centres (Figure 1a). En comparaison des autres centres de l'étude, le centre de Saint-Etienne semble présenter un biais de production positif vis-à-vis de la teneur en sodium (Tableau 5, Figure 2).

Concernant le dosage du potassium, l'analyse montre que les centres de Saint-Étienne et Clermont-Ferrand diffèrent l'un de l'autre (Figure 1b). En rapport des autres centres de l'étude, le centre de Clermont-Ferrand semble présenter un biais négatif de production concernant la teneur en potassium (Tableau 5, Figure 2).

Enfin, l'ensemble des centres semblent présenter un biais positif de production vis-à-vis de la teneur en calcium (Tableau 5, Figure 2).

Les écarts relatifs aux concentrations de consignes (Tableau 1) jugés statistiquement significatifs ( $p$ -valeur  $< 5\%$ ) n'apparaissent pas comme ayant une incidence significative sur le plan clinique (9,10).

## **Partie 2 : Étude comparative des processus de contrôles analytiques**

Cette seconde partie d'étude a pour but d'objectiver les différences de contrôles analytiques effectués par les quatre centres sur un même lot de préparations analogues réalisé par le centre de Grenoble.

Comme l'illustrent les Figure 3a et Figure 3b, les mesures des teneurs en sodium et potassium des préparations de MNP sont conformes aux spécifications. À l'exception du centre de Clermont-Ferrand, les valeurs de quantification du sodium et du potassium sont significativement différentes des valeurs cibles de production respectives de 26.06 mmol/L et 17.51 mmol/L. La quantification du calcium réalisée par le centre de Grenoble est en dehors de l'intervalle des spécifications (Figure 3c). Tous les centres semblent présenter un manque d'exactitude concernant cet analyte avec des valeurs obtenues différentes de la valeur cible de production de 10.01 mmol/L (Figure 3c).

Les amplitudes des intervalles de confiance, calculés à partir des quantifications d'électrolytes réalisés par les quatre centres, paraissent plus importantes pour celui de Clermont-Ferrand (Figure 3a, Figure 3b, Figure 3c). Cela indique que la précision des mesures de teneurs en électrolytes semble affectée pour ce centre en rapport des trois autres centres de l'étude.

La comparaison des mesures réalisée par les centres a été effectuée par procédure ANOVA. Vis-à-vis des teneurs en sodium et en potassium, il existe une différence statistiquement significative entre les données renvoyées par les quatre centres ( $p$ -valeur  $< 0.001$ ). Concernant la quantification du sodium, le test Post-hoc de comparaison par paire de Tukey indique que les centres de Saint-Étienne et Lyon GHE ne diffèrent pas entre eux et qu'il en est de même entre les centres de Grenoble et Clermont-Ferrand (Figure 4a). Pour le dosage du potassium, ce test indique que seuls les centres de Clermont-Ferrand et Saint-Étienne ne diffèrent pas entre eux (Figure 4b). En présence d'hétéroscédasticité des données obtenues par les différents centres, l'ANOVA n'a pu être réalisée pour la quantification du calcium (aucune valeur aberrante ou atypique n'a par ailleurs été détectée).

Les écarts relatifs aux concentrations de consignes (Tableau 1) jugés statistiquement significatifs ( $p$ -valeur  $< 5\%$ ) n'apparaissent pas comme ayant une incidence significative sur le plan clinique (9,10).

## **Discussion :**

Afin de s'assurer de la prise en charge homogène des patients sur le territoire et envisager une collaboration entre établissements, il est nécessaire de caractériser l'impact des

diversités de pratiques de production et de contrôles analytiques sur la qualité des préparations de MNP. Actuellement aucun travail de ce type n'a été effectué au sein des différents centres de la région AURA.

Le processus de production des MNP dépend de plusieurs étapes dont, notamment, la prescription et la formulation de la préparation de MNP souhaitée. La formulation est une étape qui consiste à mettre au point à partir de la prescription « une formule appropriée apportant l'assurance que le patient recevra la préparation pharmaceutique adéquate » (4). Afin d'éviter les erreurs de retranscription, l'intitulé, l'ordre et les unités des composants doivent être similaires entre les logiciels de prescription et de formulation. De surcroît, pour favoriser la transmission d'une prescription d'un établissement à un autre, les logiciels de prescription et de formulation doivent être similaires entre les centres collaborateurs, ce qui n'est actuellement pas établi au sein de la région AURA. Par ailleurs, les quatre centres ne possèdent pas non plus les mêmes spécialités de matières premières. Les spécialités d'acides aminés et d'électrolytes (sodium, potassium, calcium, magnésium et phosphore) présentent notamment des différences de concentration à l'origine des variations de volume d'ingrédient observées entre les formulations de chaque centre (Tableau 3). Pour minimiser l'impact de ces variations de volumes de matières premières sur le volume total de la préparation, il est ajouté un volume d'eau PPI en « Quantité Suffisante Pour » (QSP). D'autre part, certaines spécialités de matières premières comprennent des composants secondaires à leur composant principal. Les spécialités Phocytan<sup>®</sup> et Cernevit<sup>®</sup> contiennent des quantités non négligeables de sodium allant de 4,8mg/mL pour le Cernevit<sup>®</sup> à 15,17mg/mL pour le Phocytan 0,33mmol/mL<sup>®</sup> et 30,6mg/mL pour le Phocytan 0,66 mmol/mL<sup>®</sup>(11–13). Ces quantités doivent nécessairement être prises en compte lors de la formulation. Malgré l'hétérogénéité des supports de prescription et de formulation et les disparités de matières premières décrites entre les centres, les valeurs cibles de production de chacun des quatre centres restent peu écartées de la composition définie par la prescription (Tableau 4).

La première partie de cette étude montre que les processus de production de certains centres conduisent à un biais significatif entre la composition des préparations de MNP réalisées et la cible de production souhaitée (Tableau 5).

Trois centres possèdent des automates de remplissage pour produire les MNP, le quatrième centre effectue ses préparations par méthode manuelle dans l'attente d'acquiescer sous peu un automate. Certains travaux démontrent que les procédés de production automatisés présentent une meilleure précision que les procédés de production manuels lorsqu'il s'agit de composants de faible volume (14). Les électrolytes représentent les plus petits volumes en matières premières à ajouter à la composition de la prescription envoyée aux quatre centres de l'étude. Les résultats montrent que les centres détenteurs d'automate de remplissage semblent effectivement présenter une meilleure précision pour les concentrations en électrolytes, et ce, notamment pour le sodium (Tableau 5, Figure 2). En effet, les préparations de MNP du centre de Saint Etienne présente des biais relatifs de production plus importants que les autres centres de la région concernant la teneur en sodium (Tableau 5, Figure 2). Ces résultats sont en accord avec la cible de production formulée par ce centre qui était déjà supérieur à la quantité de sodium définie par la prescription (Tableau 4).

Dans une seconde partie, cette étude s'est intéressée à comparer les processus de contrôles analytiques des différents centres de la région concernant notamment la quantification des teneurs en sodium, potassium et calcium des préparations de MNP. Ces quantifications font partie intégrante des contrôles qualité réalisés sur les préparations de MNP terminées dont la conformité des résultats déterminera la libération des préparations en service de soins (4). La réalisation du contrôle gravimétrique ne permet pas à elle seule d'identifier l'ensemble des erreurs pouvant intervenir lors du processus de production, certains écarts de dosage pouvant notamment se compenser (15). Ainsi, il est nécessaire d'intégrer d'autres analyses au contrôle qualité telles que la quantification des électrolytes ou encore la mesure de l'osmolalité.

Les quatre centres de l'étude renvoient des résultats différents concernant la quantification du sodium et du potassium (Figure 3a, Figure 3b). Les résultats démontrent également un défaut d'exactitude de tous les centres concernant la quantification du calcium et de trois centres concernant la quantification du sodium et du potassium (Figure 3a, Figure 3b, Figure 3c). Ce défaut d'exactitude a d'ailleurs déjà été constaté dans la partie production pour le centre de Grenoble avec une surestimation des valeurs mesurées (Tableau 5).

Pour quantifier les électrolytes, les équipements utilisés et le traitement pré-analytique des échantillons de préparations à analyser diffèrent entre les centres. Le traitement pré-analytique consiste en la réalisation d'une dilution dont le facteur varie de  $1/10^{\text{ème}}$  à  $1/500^{\text{ème}}$  selon le centre concerné. Toutefois, au sein de chaque centre, les équipements utilisés et le traitement pré-analytique des échantillons sont identiques pour l'ensemble des électrolytes à doser.

L'analyse des procédures de validation de méthodes des équipements de production de chaque centre n'a pas fait l'objet de ce travail. L'étude des écarts observés entre les différents centres n'a donc pas été réalisée sur la base des paramètres de justesse et de fidélité des équipements de production utilisés.

Si les résultats de cette étude indiquent que la diversité des pratiques de production et de contrôles analytiques des quatre centres semble impacter la qualité des préparations de MNP, le retentissement clinique de ces disparités doit pour autant être nuancé.

Concernant le processus de production, l'ensemble des préparations de MNP effectuées par chaque centre présentent des teneurs en électrolytes intégrant les spécifications de  $\pm 10\%$  à la valeur cible de production. Concernant le processus de contrôles analytiques, les teneurs en sodium et potassium renvoyées par chaque centre se situent également à l'intérieur des spécifications de  $\pm 10\%$  à la valeur cible de production. En revanche pour le dosage du calcium un des quatre centres obtient des valeurs en dehors des spécifications.

Le seuil des spécifications définissant la conformité des préparations de MNP est fixé usuellement à  $\pm 10\%$  de la valeur théorique de production ciblée conformément aux recommandations de l'United States Pharmacopeia (USP) et Pharmacopoea Helvetica (PhHelv) (16). Une réflexion quant au choix des valeurs attribuées à ces seuils justifierait l'objet d'une étude supplémentaire à réaliser.

Les disparités de pratiques de production et de contrôles analytiques des MNP impactent donc modérément la prise en charge des patients. La mise en place d'une collaboration entre les quatre principaux centres producteurs de MNP de la région AURA semble donc envisageable.

Les équipements de production et de contrôles analytiques doivent être qualifiés avant leur utilisation et de manière périodique (4). En France, l'absence de lignes directives concrètes

concernant la qualification des équipements de production favorise les divergences de pratiques entre les centres (17). En revanche, concernant les équipements de contrôles analytiques plusieurs référentiels coexistent tels que, par exemple, le référentiel de l'International Council for Harmonisation (ICH) ou encore le référentiel de la Société Française des Sciences et Techniques Pharmaceutiques (SFSTP) (18–21). Cette qualification des équipements de production et de contrôles analytiques des MNP est donc propre à chaque établissement. Son potentiel impact sur les résultats obtenus par cette étude n'a pas été étudié : une étude complémentaire d'harmonisation des pratiques doit être envisagée.

Parmi l'ensemble des paramètres de contrôles analytiques étudiés au sein de ce travail, l'osmolalité n'a pas été analysée du fait de la présence de biais importants entre les centres dont les résultats feront l'objet d'une prochaine étude.

## **Conclusion**

Cette étude caractérise l'incidence de la diversité des processus de production et de contrôle analytique sur la qualité des préparations de MNP à la carte réalisées au sein de la région AURA en néonatalogie. Les résultats permettent d'envisager un travail collaboratif des différents centres hospitaliers producteurs de NP afin d'assurer l'homogénéité de prise en charge des patients sur la région.

Au-delà de cet état des lieux, il convient alors d'identifier les causes originelles des différences observées entre les centres. Cette démarche passera nécessairement par une étude des procédures de validation des méthodes analytiques et équipements de production pouvant en partie expliquer les observations mises en lumière par ce travail. La réalisation périodique d'études comparatives interlaboratoires (statistique de Mendel), selon un consensus fixé entre les différents centres, semble à terme nécessaire pour assurer de manière pérenne la qualité de prise en charge des patients.

D'autres éléments non abordés dans ce travail devront toutefois être étudiés à la mise en œuvre effective de cette collaboration, notamment en cas de situation dégradée. Il s'agit des ressources humaines et techniques permettant à chaque centre d'être en mesure d'assurer une activité supplémentaire à son activité habituelle. La mise en place d'une communication sécurisée des prescriptions inter établissement devra également être considérée. D'autre part, lors de situation dégradée, les unités de production de NP ont aussi la possibilité de sous-traiter leur production à un façonnier dont l'inclusion au sein d'une telle étude est souhaitable pour garantir l'uniformité de prise en charge des patients.

Une réflexion est également à entreprendre quant à la réalisation d'études similaires au sein des autres régions du territoire français, notamment concernant le dosage du sodium et du potassium qui représentent les électrolytes majoritairement dosés par l'ensemble des centres producteurs du territoire.

## **Remerciements :**

Les auteurs souhaitent remercier les personnes suivantes pour leur précieuse contribution à la réalisation de cette étude :

Chennell P., Clermont-Ferrand ; Jouannet M., Clermont-Ferrand ; Mounsef F., Saint-Etienne ; Quessada T., Lyon, Jandot E., Lyon.

## **Bibliographie**

1. Décret n°98-899 du 9 octobre 1998 modifiant le titre Ier du livre VII du code de la santé publique et relatif aux établissements de santé publics et privés pratiquant l'obstétrique, la néonatalogie ou la réanimation néonatale [Internet]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/loda/id/JORFTEXT000000207560/>
2. Haute Autorité de Santé. Nutrition parentérale en néonatalogie - Recommandation de bonne pratique [Internet]. 2018. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_2859140/fr/nutrition-parenterale-en-neonatalogie-recommandation-de-bonne-pratique](https://www.has-sante.fr/jcms/c_2859140/fr/nutrition-parenterale-en-neonatalogie-recommandation-de-bonne-pratique)
3. Inspection Générale des Affaires Sociales. Evaluation des pratiques en matière de nutrition parentérale pédiatrique [Internet]. 2015. Disponible sur: <https://www.igas.gouv.fr/spip.php?article460>
4. Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé. Bonnes Pratiques de Préparation [Internet]. 2023. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/uploads/2023/08/02/20230802-bonnes-pratiques-de-preparation-08-2023.pdf>
5. Instruction N° DGOS/PF2/DGS/PP2/2015/85 du 20 mars 2015 relative à la gestion des risques liée à l'activité de nutrition parentérale en réanimation néonatale, en néonatalogie et en pédiatrie par la mise en place de bonnes pratiques organisationnelles.
6. Agence régionale de santé Auvergne-Rhône-Alpes. Etat des lieux des pratiques en nutrition parentérale pédiatrique en région Auvergne-Rhône-Alpes Année 2015. 2016.
7. Bosson A, Durand M, Mazet R, Desruet MD, Bedouch P. Etat des lieux des pratiques de nutrition parentérale dans quatre pharmacies à usage intérieur de centre hospitalier et universitaire de la région Auvergne-Rhône-Alpes. Ann Pharm Fr. A paraître en 2021;
8. Barbosa R, Nogueira S, Soares T, Fraga S, Silva A, Carinha P. 3PC-041 Automation of parenteral nutrition compounding: results of gravimetric quality control before and after its implementation. In 2019. p. A55.2-A55.
9. Jochum F, Moltu SJ, Senterre T, Nomayo A, Goulet O, Iacobelli S, et al. ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN guidelines on pediatric parenteral nutrition: Fluid and electrolytes. Clin Nutr Edinb Scotl. déc 2018;37(6 Pt B):2344- 53.
10. Mihatsch W, Fewtrell M, Goulet O, Molgaard C, Picaud JC, Senterre T, et al. ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN guidelines on pediatric parenteral nutrition: Calcium, phosphorus and magnesium. Clin Nutr Edinb Scotl. déc 2018;37(6 Pt B):2360- 5.
11. Ministère des solidarités et de la santé. Base de données publique des médicaments. Résumé des caractéristiques du produit - CERNEVIT, poudre pour solution injectable ou pour perfusion. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=61001031&typedoc=R>
12. Ministère des solidarités et de la santé. Base de données publique des médicaments. Résumé des caractéristiques du produit - PHOCYTAN 0,33 mmol/ml, solution à diluer pour perfusion. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=61756101&typedoc=R>

13. Ministère des solidarités et de la santé. Base de données publique des médicaments. Résumé des caractéristiques du produit - PHOCYTAN 0,66 mmol/ml, solution à diluer pour perfusion. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=60617020&typedoc=R>
14. Zegbeh H, Pirot F, Quessada T, Durand T, Vételé F, Rose A, et al. Exactitude, précision et rapidité de fabrication des poches de mélanges nutritifs parentéraux : comparaison de techniques automatisée et manuelle. *Ann Pharm Fr.* 1 janv 2011;69(1):38- 44.
15. American Society of Health-System Pharmacists. ASHP pharmacists advancing healthcare. Safe Use of Automated Compounding Devices for the Preparation of Parenteral Nutrition Admixtures. Disponible sur: <https://www.ashp.org/-/media/assets/policy-guidelines/docs/guidelines/safe-use-automated-compounding-devices-preparation-parenteral-nutrition-admixtures.ashx>
16. Sommer I, Bouchoud L, Berger-Gryllaki M, Bonnabry P, Sadeghipour F. Quality and safety of parenteral nutrition for newborn and preterm infants as an on-ward preparation. *Eur J Hosp Pharm Sci Pract.* sept 2020;27(5):292- 6.
17. Savelli M. Proposition de lignes directrices pour la gestion des automates de production en nutrition parentérale. Université d'Aix-Marseille; 2018.
18. Tietje C, Brouder A, éditeurs. International Conference On Harmonisation Of Technical Requirements For Registration Of Pharmaceuticals For Human Use. In: *Handbook of Transnational Economic Governance Regimes* [Internet]. Brill | Nijhoff; 2010 [cité 2 août 2021]. p. 1041- 53. Disponible sur: [https://brill.com/view/book/edcoll/9789004181564/Bej.9789004163300.i-1081\\_085.xml](https://brill.com/view/book/edcoll/9789004181564/Bej.9789004163300.i-1081_085.xml)
19. Hubert P, Nguyen-Huu JJ, Boulanger B, Chapuzet E, Chiap P, Cohen N, et al. Harmonization of strategies for the validation of quantitative analytical procedures. A SFSTP proposal--Part I. *J Pharm Biomed Anal.* 15 nov 2004;36(3):579- 86.
20. Hubert P, Nguyen-Huu JJ, Boulanger B, Chapuzet E, Chiap P, Cohen N, et al. Harmonization of strategies for the validation of quantitative analytical procedures. A SFSTP proposal--part II. *J Pharm Biomed Anal.* 21 sept 2007;45(1):70- 81.
21. Hubert P, Nguyen-Huu JJ, Boulanger B, Chapuzet E, Cohen N, Compagnon PA, et al. Harmonization of strategies for the validation of quantitative analytical procedures. A SFSTP proposal--part III. *J Pharm Biomed Anal.* 21 sept 2007;45(1):82- 96.

Tableau 1 : Prescription de MNP binaire communiquée aux quatre centres de production  
 Table 1: Prescription of binary parenteral nutrition admixture communicated to the four production centres

Composition	Quantité	Quantité par Kg de masse pondérale du patient
Glucose	22,00 g	13,93 g/kg
Acides aminés	4,500 g	2,810 g/kg
Azote	0,6750 g	0,4220 g/kg
Sodium	5,380 mmol	3,360 mmol/kg
Potassium	3,500 mmol	2,190 mmol/kg
Calcium	2,000 mmol (80,00 mg)	1,250 mmol/kg
Phosphore	1,600 mmol (50,00 mg)	1,000 mmol/kg
Magnésium	0,2500 mmol	0,1600 mmol/kg
Vitamines	1,600 mL	1,000 mL/kg
Oligo-éléments	1,600 mL	1,000 mL/kg
Total des apports hydriques (eau PPI* en QSP**)	200,0 mL	125,0 mL/kg

\*PPI : Pour Préparation Injectable

\*\*QSP : Quantité Suffisante Pour

Tableau 2 : Équipements de production et de contrôle analytique des préparations magistrales de MNP

Table 2: Compounding and analytical control equipments of individualized parenteral nutrition admixtures

	Production		Contrôle analytique	
	Équipement	Procédé de préparation	Electrolytes (sodium, potassium, calcium)	
			Équipement	Ecart maximum toléré
Clermont-Ferrand	Baxa EM 2400™ <i>Baxter</i>	Automatisé par transfert aseptique en système clos	Electrophorèse capillaire WYN-CE/ER815 <i>Wynsep</i>	+/- 15%
Grenoble	Medimix 4120 R™ <i>Impromediform</i>	Automatisé par transfert aseptique en système clos	Spectromètre d'émission atomique à plasma micro-onde MPAES 4200 (G8410a) <i>Agilent</i>	+/-10%
Lyon GHE	Baxa EM 2400™ <i>Baxter</i>	Automatisé par transfert aseptique en système clos	Spectrophotomètre d'absorption atomique 240 FSAA <i>Agilent</i>	+/-10%
Saint-Etienne	Absence d'automate	Manuel par transfert aseptique en système clos	Électrophorèse capillaire 7100 CE <i>Agilent</i>	Sodium : +/- 20% Potassium : +/- 15% Calcium : +/- 10%

Tableau 3 : Spécialités et quantités de matières premières utilisées par chaque centre  
 Table 3: Pharmaceutical specialities and quantity of raw materials used by each centre

Clermont-Ferrand		Grenoble		Lyon GHE		Saint-Etienne	
Matière première	Quantité	Matière première	Quantité	Matière première	Quantité	Matière première	Quantité
Glucose 50% <b>500 g/L</b> <i>MacoPharma</i>	22,50 g (45,00 mL)	Glucose 50% <b>500 g/L</b> <i>Bbraun</i>	22,00 g (44,00 mL)	Glucose 50% <b>500 g/L</b> <i>Bbraun</i>	22,29 g (44,68 mL)	Glucose 50% <b>500 g/L</b> <i>Bbraun</i>	22,00 g (44,00 mL)
Vaminolact® <b>65,3 g/L</b> (9,3 g/L) <i>Fresenius Kabi</i>	4,510 g dont 0,6400 g (69,00 mL)	Primen® 10% <b>100 g/L</b> (15 g/L) <i>Baxter</i>	4,500 g dont 0.6700 g (45,00 mL)	Primen® 10% <b>100 g/L</b> (15 g/L) <i>Baxter</i>	4,500 g dont 0,6700 g (44,96 mL)	Primen® 10% <b>100 g/L</b> (15 g/L) <i>Baxter</i>	4,590 g dont 0,6800 g (45,00 mL)
NaCl 7,5% <b>1282,5 mmol/L</b> <i>AP-HP</i>	2,180 mmol (1,700 mL)	NaCl 20% <b>3420 mmol/L</b> <i>AP-HP</i>	1,710 mmol (0,5000 mL)	NaCl 20% <b>3420 mmol/L</b> <i>AP-HP</i>	1,780 mmol (0,5200 mL)	NaCl 20% <b>3420 mmol/L</b> <i>Bbraun</i>	2,050 mmol (0,6000 mL)
KCl 7,46 % <b>1000 mmol/L</b> <i>AP-HP</i>	3,500 mmol (3,500 mL)	KCl 7,46% <b>1000 mmol/L</b> <i>AP-HP</i>	3,500 mmol (3,500 mL)	KCl 10% <b>1340,48 mmol/L</b> <i>AP-HP</i>	3,500 mmol (2,610 mL)	KCl 10% <b>1340 mmol/L</b> <i>Bbraun</i>	3,480 mmol (2,600 mL)
Gluconate de calcium 10% <b>227,2 mmol/L</b> <i>Aguettant</i>	2,044 mmol (9,000 mL)	Gluconate de calcium 10% <b>227,2 mmol/L</b> <i>Aguettant</i>	2,000 mmol (8,800 mL)	Gluconate de calcium 10% <b>222mmol/L</b> <i>AP-HP</i>	2,018 mmol (9,090 mL)	Gluconate de calcium 10% <b>227,2 mmol/L</b> <i>Aguettant</i>	2,044 mmol (9,000 mL)
Phocytan®**** <b>333 mmol/L</b> <i>Aguettant</i>	1,600 mmol (4,800 mL)	Phocytan®**** <b>666 mmol/L</b> <i>Aguettant</i>	1,600 mmol (2,400 mL)	Phocytan®**** <b>333 mmol/L</b> <i>Aguettant</i>	1,630 mmol (4,900 mL)	Phocytan®**** <b>333 mmol/L</b> <i>Aguettant</i>	1,630 mmmol (4,900 mL)
Sulfate de magnésium 10% <b>410 mmol/L</b> <i>AP-HP</i>	0,2900 mmol (0,7000 mL)	Magnésium pidolate 0,8% <b>337 mmol/L</b> <i>Cooper</i>	0.2350 mmol (0,7000 mL)	Sulfate de magnésium 10% <b>410 mmol/L</b> <i>AP-HP</i>	0, 2500 mmol (0,6200 mL)	Sulfate de magnésium 15% <b>608 mmol/L</b> <i>Lavoisier</i>	0,2400 mmol (0,4000 mL)
Soluvit®** <i>Fresenius Kabi</i>	1,600 mL	Cernevit®* <i>Baxter</i>	1,600 mL	Cernevit®* <i>Baxter</i>	1,600 mL	Cernevit®* <i>Baxter</i>	1,600 mL
OE Aguettant® <i>Aguettant</i>	1,600 mL	Junimin® <i>Aguettant</i>	1,600 mL	Junimin® <i>Aguettant</i>	1,600 mL	Junimin® <i>Aguettant</i>	1,600 mL
Eau PPI <i>MacoPharma</i>	63,10 mL	Eau PPI <i>Lavoisier</i>	91,80 mL	Eau PPI <i>Lavoisier</i>	89,52 mL	Eau PPI <i>Lavoisier</i>	90,00 mL
<b>Volume total</b>	200,0 mL	<b>Volume total</b>	199.9 mL	<b>Volume total</b>	200.1 mL	<b>Volume total</b>	199.7 mL

\* Cernevit® contient les vitamines A, B1, B2, B5, B6, B8, B9, B12, C, D3, E, PP (hydrosolubles et liposolubles) ainsi que 0.2080 mmol de Na<sup>+</sup> en apport masqué

\*\* Soluvit® contient les vitamines B1, B2, B5, B6, B8, B9, B12, C, PP (hydrosolubles) ainsi que 0.065 mmol de Na<sup>+</sup> en apport masqué

\*\*\* Phocytan 333mmol/L contient 0.6600 mmol de Na<sup>+</sup> en apport masqué

\*\*\*\* Phocytan 666mmol/L contient 1.320 mmol de Na<sup>+</sup> en apport masqué

Tableau 4 : Biais relatif de ciblage (Équation 1) concernant les quantités de matière première utilisées par chaque centre au regard de la prescription (%). En relation avec l'échelle de gris des cellules du tableau, plus l'intensité de gris est élevée plus la valeur du biais est importante.

Table 4: Relative targeting bias (Equation 1) regarding the quantities of raw material used by each centre in relation to the prescription (%). According to the grey scale of the table cells, the higher the grey intensity, the greater the value of the bias.

<b>Apports</b>	<b>Clermont-Ferrand</b>	<b>Grenoble</b>	<b>Lyon GHE</b>	<b>Saint-Etienne</b>
Glucose	2,27	0,00	1,55	0,00
Acides aminés	0,13	0,00	-0,09	0,00
Azote	-4,93	0,00	-0,09	0,00
Sodium	1,30	-3,14	-0,62	4,4
Potassium	0,00	0,00	-0,42	-0,46
Calcium	2,24	0,04	0,89	2,24
Phosphore	-0,10	-0,10	1,98	1,98
Magnésium	14,80	-5,64	1,68	-2,72
Vitamines	0,00*	0,00	0,00	0,00
Oligo-éléments	0,00	0,00	0,00	0,00
Apport hydrique	-0,85	-0,30	-0,22	-0,45

\*utilisation de Soluvit<sup>®</sup> contenant uniquement des vitamines B1, B2, B5, B6, B8, B9, B12, C, PP hydrosolubles

Tableau 5: Moyennes (%) et écart-type (%) des biais relatifs de production (Équation 2) de chaque centre concernant la quantification du sodium, du potassium et du calcium (n=10)  
 Table 5: Means (%) and standard deviation (%) of relative production bias (Equation 2) of each centre for the quantification of sodium, potassium and calcium (n=10)

	<b>Clermont-Ferrand</b>	<b>Grenoble</b>	<b>Lyon GHE</b>	<b>Saint-Étienne</b>
Sodium	<b>-0,98</b> ( $\pm$ 3,82)	<b>0,25</b> ( $\pm$ 4,46)	<b>-0,57</b> ( $\pm$ 3,99)	<b>8,80</b> ( $\pm$ 5,38)
Potassium	<b>-2,10</b> ( $\pm$ 2,16)	<b>-0,91</b> ( $\pm$ 4,56)	<b>-1,34</b> ( $\pm$ 3,13)	<b>3,18</b> ( $\pm$ 5,04)
Calcium	<b>4,62</b> ( $\pm$ 3,55)	<b>2,72</b> ( $\pm$ 3,35)	<b>3,47</b> ( $\pm$ 2,94)	<b>6,14</b> ( $\pm$ 4,43)