



Reçu le :
26 juin 2007
Accepté le :
20 mai 2010

Disponible en ligne sur
 ScienceDirect
 www.sciencedirect.com

Préparation centralisée des poches de nutrition parentérale : Intérêt de l'utilisation d'un automate de laboratoire pour le contrôle physicochimique

Parenteral nutrition bags produced in a central unit: Interest in using a laboratory automation system for chemical control

S. Magne*, M.-O. Deneuveille, F. Lemare, M.-L. Brunet, A. Dauphin, L. Harcouët

Service de pharmacie, hôpital Cochin – Saint-Vincent-de-Paul, AP-HP, 27, rue du Faubourg-Saint-Jacques, 75014 Paris, France

Summary

Introduction. A pediatric parenteral nutrition (PN) unit opened recently in Cochin Hospital Pharmacy (Paris, France).

Objectives. The objectives are describing the main quality controls (QC) in this unit and evaluating efficiency of a laboratory automation system (Olympus AU400®) for dosing components in the bags.

Method. To validate the automation system, we tested repeatability and reproductibility using bags with growing concentrations of Na⁺, K⁺, Cl⁻, Ca²⁺, Mg²⁺ and glucose.

Results and discussion. CV% was always less than 3.5% and bias less than 9 % except for lower values of Cl⁻. Moreover, matrix effect is not significant, when results of PN are compared for each parameters to measurements without matrix (only diluted in distilled water).

Conclusion. Laboratory automation system is simple, reliable and adapted to rapid dosage of numerous nutriments in PN bags and the total cost of chemical control amounts 3% of the PN bags cost.

© 2010 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Keywords: Parenteral nutrition, Automat of laboratory, Controls, Centralized preparation

Résumé

Introduction. Une unité centralisée de préparation de mélanges pédiatriques de nutrition parentérale (NP) a été mise en place à la pharmacie du groupe hospitalier Cochin – Saint-Vincent de Paul (Paris).

Objectif. L'objectif de ce travail est de décrire et évaluer les performances d'un automate de laboratoire pour le contrôle physicochimique des préparations de NP binaires (sans lipides) réalisées dans notre unité.

Méthode. La validation des dosages sur l'automate de laboratoire Olympus AU400® a été effectuée sur sept préparations de concentrations croissantes en Na⁺, K⁺, Cl⁻, Ca²⁺, Mg²⁺ et glucose.

Résultats et discussion. Pour chaque paramètre, la reproductibilité et la répétabilité sont : CV % toujours inférieur à 3,5 %, biais inférieur à 9 % sauf pour les valeurs basses de Cl⁻. L'effet matrice n'est pas significatif en comparant les résultats de mesure des sept préparations à chaque élément dosé indépendamment et dilué uniquement dans de l'eau distillée.

Conclusion. Le recours à l'automate de laboratoire est simple, adapté au dosage rapide des principaux constituants des préparations de NP binaires (glucose, électrolytes principaux) ; avec un coût total évalué à 3 % du coût de nos préparations.

© 2010 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Mots clés : Nutrition parentérale, Automate de laboratoire, Contrôles, Préparation centralisée

* Auteur correspondant.
e-mail : sebastien.magne@cch.aphp.fr

La nutrition parentérale (NP) est utilisée dans de nombreuses pathologies telles que les brûlures, la mucoviscidose, les leucémies, le cancer et pathologies digestives. Elle est également largement prescrite chez les prématurés de faible poids de naissance puisque l'immaturation du tube digestif ne permet généralement pas d'alimentation orale exclusive.

Une standardisation des apports nutritionnels en néonatalogie est difficile en raison de la grande variabilité des besoins des prématurés en fonction de leur âge et de leur état physiopathologique. De ce fait, le choix des spécialités de NP proposé par l'industrie pharmaceutique pour la pédiatrie est insuffisant [1]. En France, la préparation des mélanges nutritifs « à la carte » pour les nouveaux-nés était souvent réalisée par les équipes infirmières dans leur service. Mais des accidents survenus après exécution de ces mélanges et l'évolution des normes de qualité imposées aux produits stériles ont incité le législateur à encadrer ces préparations. Ces dernières étant destinées à un patient et déterminées en fonction des besoins de ce même patient sont des préparations magistrales dont l'exécution constitue une mission obligatoire des pharmacies à usage intérieur [2]. Leur réalisation nécessite beaucoup de précautions et de technicité. Un environnement maîtrisé (zone à atmosphère contrôlée) et des contrôles doivent garantir sécurité et stérilité des produits obtenus [3,4]. La centralisation des préparations est rendue nécessaire par des procédés de plus en plus contraignants pour renforcer la qualité et par la nécessité de réaliser des contrôles adaptés. Pour répondre aux besoins de l'hôpital Cochin – Saint-Vincent de Paul (Paris) (18 à 22 000 préparations par an), une structure centralisée de préparation des mélanges nutritifs a été créée dans le service de pharmacie.

Les préparations sont réalisées avec un automate sous isolateur souple (environnement classe A ou norme ISO 5) dans une salle à empoissièrement contrôlé (classe D ou norme ISO 8). L'automate de production (Micro-Macropounder® type MM12, BAXA) fonctionne comme une pompe péristaltique à galets permettant le prélèvement et l'injection d'un volume correspondant à une masse préalablement définie à partir de la densité et de la viscosité de chaque produit. Chaque automate BAXA est conduit par un logiciel de pilotage de la pompe (TPN® BAXA) qui reçoit les prescriptions à partir du logiciel en réseau (Nutrilogic®) qui permet l'exécution de la préparation après validation pharmaceutique.

Un premier contrôle en cours de fabrication est réalisé : contrôle de masse de chaque préparation à l'aide de balances préalablement qualifiées par le fournisseur (Sartorius® modèles CP6950eLE et BL200/pour des pesées : de 5 à 6200 g, précision : 0,1 g). Ce contrôle consiste à mesurer la variation (%) entre la masse finale de la poche et sa masse théorique. La limite de tolérance est fixée à plus ou moins 2 % [5].

Pour le contrôle physicochimique de nos préparations de NP binaires, le choix s'est porté sur l'utilisation d'un automate de

biologie médicale qualifié par le fabricant pour des dosages sériques ou urinaires (Olympus AU400®). Cet automate permet le dosage de six éléments constitutifs de nos préparations avec une cadence de 400 à 800 dosages par heure. L'objectif de ce travail est d'évaluer les performances et la pertinence d'utilisation d'un automate de laboratoire appliqué à notre procédé global de fabrication et de contrôle physicochimique de préparations de parentérales binaires.

Matériels et méthodes

Validation des dosages

Le contrôle physicochimique des préparations est réalisé à l'aide d'un automate de laboratoire Olympus AU400® sur un échantillon de 5 mL prélevé pour chaque préparation en fin de fabrication et après homogénéisation dans l'isolateur. Six éléments sont dosés avec l'AU400® : le sodium (Na⁺), le chlore (Cl⁻) et le potassium (K⁺) par potentiométrie indirecte, ainsi que le calcium (Ca²⁺), le magnésium (Mg²⁺) et le glucose (Glc) par colorimétrie. Le principe de chaque méthode de dosage est rappelé en Annexe 1. Les calibrations et les mesures sont réalisées en mode de dosage urinaire car la composition de nos préparations de NP binaires s'apparente davantage à l'urine (eau, électrolytes, amines [acide aminés] sans lipides) qu'au sérum (présence de lipides, protides et composition plus complexe avec éléments labiles). De plus, les domaines de linéarité validés par Olympus en mode urinaire pour les six éléments dosés (tableau I) correspondent mieux aux domaines de concentrations des préparations. En pratique, les concentrations retrouvées pour la préparation n° 1 correspondent à des concentrations voisines des limites de quantifications de l'AU400® et sont rarement rencontrées en clinique.

Pour la validation des dosages, sept préparations de concentrations croissantes en ces six éléments (composition décrite dans le tableau II) ont été fabriquées pendant six jours de production consécutifs. Ces concentrations ont été déterminées pour couvrir l'étendue des concentrations retrouvées dans nos préparations de NP (tableau I).

Dans un premier temps, le dosage des six éléments a été réalisé sur les sept préparations produites chaque jour avec notre automate BAXA MM12. Ainsi, l'exactitude globale de notre procédé de fabrication (BAXA) et de contrôle (AU400®) est l'expression du biais (%) selon l'équation $([m\text{-valeur cible}] \times 100/\text{valeur cible})$; avec m : moyenne des valeurs mesurées chaque jour sur les préparations réalisées pendant six jours (soit $n = 6$). La reproductibilité a été testée en analysant le coefficient de variation pour chaque paramètre mesuré pendant six jours sur les sept préparations réalisées le premier jour. La répétabilité a été évaluée en calculant le coefficient de variation après dosage six fois de suite le même jour du contenu des sept préparations réalisées le deuxième jour.

Tableau I

Description des domaines de linéarité de l'automate AU400® (en mode de dosage urinaire) et des domaines de concentrations des préparations de nutrition parentérale.

Ranges of linearity with AU400® automation system compared to concentrations used in our parenteral nutrition bags.

	Glucose g/L	Calcium mmol/L	Magnésium mmol/L	Sodium mmol/L	Potassium mmol/L	Chlorure mmol/L
Domaines de linéarité de l'automate AU400® (données Olympus)	0,01–8	0,5–10	0,2–6,53	10–400	2–200	15–400
Domaines de concentrations retrouvées dans les préparations de nutrition parentérale	50–225 ^a	3,75–20 ^b	0,75–7	10–90	6,5–50	15–95

^a l'automate effectue une dilution systématique au 1/30^e de tous les échantillons pour le dosage du glucose.

^b lorsque la concentration cible est supérieure à 10 mmol/L, l'échantillon est systématiquement dilué au 1/3.

Évaluation de l'effet matrice

L'effet matrice a été testé en comparant les résultats de mesure de l'AU400® sur les sept préparations versus chaque élément dosé indépendamment dilué dans de l'eau distillée aux mêmes concentrations que les sept préparations précitées.

L'exploitation des résultats est réalisée par comparaison d'échantillons appariés à l'aide d'un test *t* de Student.

Résultats

Validation des dosages

Les variations d'une même grandeur dans des conditions aussi différentes que possible (analyse de la reproductibilité) et les variations de la mesure d'une même grandeur dans des conditions aussi stables que possible (analyse de la répétabilité) sont décrites pour chaque paramètre dans le [tableau II](#). Le CV % est toujours inférieur à 3,5 % pour les échantillons des préparations n° 2 à 7. Les biais sont élevés pour la préparation n° 1, mais tous inférieurs à 9 % pour les préparations n° 2 à 7 ([tableau II](#)) à l'exception des chlorures à 17,2 mg/L (19 %).

Évaluation de l'effet matrice

Pour chaque paramètre, il n'existe pas de différence statistiquement significative entre les paramètres mesurés dans le mélange de NP et dans l'eau distillée ([tableau III](#)). L'effet matrice peut ainsi être considéré comme négligeable dans les domaines de concentration utilisés.

Discussion

La conception de mélanges de NP est complexe et associée à un haut risque d'erreurs tant au niveau de la prescription que de la préparation [6]. Dans notre unité, la prescription informatisée permet d'éviter les erreurs de recopiage et d'incompatibilité physicochimique entre les différents constituants.

L'automatisation de la préparation diminue les risques d'oubli ou d'erreur de quantité préparée [7]. Elle permet un gain de temps et une réduction du coût des préparations. La formation de précipité phosphocalcique en cours de fabrication est également évitée par la sélection automatique de l'ordre d'ajout des matières premières.

Le contrôle de masse est une étape préalable très utile pour le contrôle des préparations [9–12]. Chaque prescription étant individuelle en composition et en volume, ce contrôle permet de mettre en évidence l'oubli d'un produit. Cependant, il ne permet pas de détecter une inversion de solutions au cours de la préparation dont le risque est élevé [8] et n'est pas suffisamment précis. Le contrôle de masse vient donc en complément d'autres contrôles [9,13]. Une vérification par une tierce personne du montage des solutions de matières premières est réalisée en début de journée et des seringues différenciées sont utilisées pour éviter les inversions. Cependant, le contrôle du contenu des préparations demeure indispensable.

De nombreux auteurs préconisent d'ajouter un dosage de la concentration finale en glucose des solutions par la mesure de son indice de réfraction [14–17]. Mais cette pratique est complexe [12]. Hass et al. [18] proposent un programme de contrôle de la préparation à partir des mesures du pH, de la masse de la préparation [5], de sa concentration en glucose et en potassium sans préciser les méthodes de dosage utilisées. Le dosage des électrolytes est généralement réalisé à l'aide d'un spectromètre de flamme. Un passeur d'échantillons automatique est utile pour un gain de temps et une comparaison systématique de chaque série d'échantillons à une référence. En pratique, seuls deux ou trois éléments (Na⁺, K⁺ et éventuellement Ca²⁺) peuvent être dosés par spectrométrie de flamme. Les effets de matrice sont importants pour les mélanges de NP qui comportent de nombreux électrolytes et de ce fait nécessitent un développement analytique complexe. Par ailleurs, la spectrométrie de flamme, ne pouvant être que partiellement automatisable, requiert de plus des locaux adaptés et sécurisés qui peuvent constituer un obstacle à sa mise en œuvre (ex : nécessité d'extraction des gaz issus de la combustion de l'acétylène).

Tableau II
Analyse de la reproductibilité, de la répétabilité et du biais (exactitude).
Analysis of reproductibility, repetability and bias.

	Valeur cible	Répétabilité		Reproductibilité *		Exactitude (biais)		Biais (%)
		m (S.D.)	cv (%)	m (S.D.)	cv (%)	m (S.D.)	cv (%)	
Échantillon 1								
Glucose (g/L)	10,6	11,07 (0,14)	1,3	10,87 (0,37)	3,4	11,23 (0,41)	3,7	6,0
Ca (mmol/L)	1,1	1,14 (0,02)	1,6	1,10 (0,05)	4,1	1,15 (0,05)	4,3	4,7
Mg (mmol/L)	0,5	0,75 (0,01)	1,8	0,76 (0,01)	1,8	0,71 (0,06)	8,5	42,3
Na (mmol/L)	12,1	13,98 (0,42)	3,0	13,88 (0,66)	4,8	13,98 (0,38)	2,7	15,6
K (mmol/L)	2,5	2,7 (0)	0,0	2,68 (0,04)	1,5	2,76 (0,12)	4,4	10,7
Cl (mmol/L)	15,6	19,21 (0,39)	2,0	19,16 (0,45)	2,3	19,35 (0,36)	1,9	24,0
Échantillon 2								
Glucose (g/L)	20	19,05 (0,62)	3,3	19,07 (0,49)	2,6	19,465 (0,55)	2,8	-2,7
Ca (mmol/L)	5,4	5,42 (0,1)	1,9	5,43 (0,14)	2,5	5,46 (0,1)	1,9	1,2
Mg (mmol/L)	1	1,10 (0,03)	3,1	1,08 (0,03)	2,7	1,05 (0,07)	6,8	5,2
Na (mmol/L)	20,8	21,58 (0,62)	2,9	21,73 (0,55)	2,5	21,78 (0,19)	0,9	4,7
K (mmol/L)	7	7,51 (0,16)	2,1	7,53 (0,14)	1,8	7,51 (0,09)	1,2	7,3
Cl (mmol/L)	17,2	20,61 (0,55)	2,7	20,73 (0,66)	3,2	20,46 (1,31)	6,4	19,0
Échantillon 3								
Glucose (g/L)	50,1	51,74 (0,33)	0,6	51,46 (0,87)	1,7	50,96 (1,3)	2,5	1,7
Ca (mmol/L)	7,1	7,38 (0,07)	0,9	7,24 (0,17)	2,4	7,18 (0,22)	3,1	1,1
Mg (mmol/L)	1,7	1,71 (0,03)	1,6	1,725 (0,03)	1,7	1,65 (0,1)	6,2	-2,7
Na (mmol/L)	30,2	29,9 (0,15)	0,5	29,78 (0,12)	0,4	30,45 (0,82)	2,7	0,8
K (mmol/L)	10,7	11,43 (0,05)	0,5	11,46 (0,08)	0,7	11,36 (0,36)	3,2	6,2
Cl (mmol/L)	40,8	42,28 (0,16)	0,4	42,33 (0,14)	0,3	42,66 (0,87)	2,0	4,6
Échantillon 4								
Glucose (g/L)	100	100,28 (1,25)	1,2	100,57 (1,31)	1,3	101,03 (1,54)	1,5	1,0
Ca (mmol/L)	9,9	9,84 (0,14)	1,4	9,93 (0,07)	0,7	9,88 (0,12)	1,2	-0,1
Mg (mmol/L)	2,5	2,43 (0,02)	1,0	2,43 (0,08)	3,1	2,41 (0,08)	3,5	-3,7
Na (mmol/L)	40,8	41,58 (0,38)	0,9	41,28 (0,55)	1,3	41,13 (0,5)	1,2	0,8
K (mmol/L)	20	20,7 (0,23)	1,1	20,26 (0,6)	3,0	20,36 (0,69)	3,4	1,8
Cl (mmol/L)	53	55,18 (0,37)	0,7	54,66 (0,85)	1,6	54,75 (0,94)	1,7	3,3
Échantillon 5								
Glucose (g/L)	140,2	147,19 (1,2)	0,8	147,09 (1,19)	0,8	145,58 (2,07)	1,4	3,8
Ca (mmol/L)	15,1	15,58 (0,49)	3,2	15,52 (0,26)	1,7	15,49 (0,36)	2,3	2,6
Mg (mmol/L)	4,1	3,87 (0,07)	1,8	3,86 (0,06)	1,5	3,82 (0,08)	2,0	-6,7
Na (mmol/L)	60,2	54,2 (0,27)	0,5	54,11 (0,28)	0,5	57,13 (3,47)	6,1	-5,1
K (mmol/L)	30,1	30,81 (0,04)	0,1	30,91 (0,18)	0,6	30,9 (0,71)	2,3	2,7
Cl (mmol/L)	94,4	89,71 (0,26)	0,3	89,73 (0,43)	0,5	92,7 (3,59)	3,9	-1,8
Échantillon 6								
Glucose (g/L)	180	180,85 (2,08)	1,1	180,88 (3,73)	2,1	181,14 (3,57)	2,0	0,6
Ca (mmol/L)	19,7	19,88 (0,35)	1,7	20,46 (0,41)	2,0	20,44 (0,42)	2,1	3,7
Mg (mmol/L)	5	4,98 (0,07)	1,5	5,01 (0,12)	2,4	4,85 (0,24)	4,8	-2,8
Na (mmol/L)	80,6	81,28 (0,44)	0,5	80,61 (1,53)	1,9	79,9 (1,5)	1,9	-0,9
K (mmol/L)	40	40,71 (0,31)	0,8	40,05 (0,82)	2,1	40,18 (1)	2,5	0,5
Cl (mmol/L)	117,6	119,51 (0,6)	0,5	118,36 (2,07)	1,7	117,83 (1,86)	1,6	0,2
Échantillon 7								
Glucose (g/L)	300,9	317,96 (2,9)	0,9	316,91 (4,37)	1,4	310,61 (7,08)	2,3	3,2
Ca (mmol/L)	25,1	25,35 (0,38)	1,5	25,13 (0,49)	1,9	23,89 (2,43)	10,2	-4,8
Mg (mmol/L)	8	7,51 (0,1)	1,3	7,53 (0,18)	2,4	7,45 (0,14)	1,8	-6,9
Na (mmol/L)	100,6	84,48 (0,35)	0,4	84,71 (0,32)	0,4	91,93 (8,1)	8,8	-8,6
K (mmol/L)	60	60,56 (0,27)	0,4	60,96 (0,43)	0,7	60,11 (1,04)	1,7	0,2
Cl (mmol/L)	170,7	155,38 (0,86)	0,6	156,28 (0,85)	0,5	162,58 (7,5)	4,6	-4,8

m : moyenne (average) ; S.D. : écart-type ; cv : coefficient de variation, n = 6.

Tableau III

Évaluation de l'effet matrice (test *t* de Student bilatéral sur échantillons appariés).
Evaluation of matrix effect with bilateral Student test.

	Test <i>t</i> apparié bilatéral		
	Moyenne des différences ^a	Écart-type	<i>p</i> value
Glucose (11 < C < 300 g/L)	1,14	3,48	0,419
Calcium (1,1 < C < 25 mmol/L)	-0,12	0,411	0,465
Magnésium (0,5 < C < 8 mmol/L)	-0,02	0,326	0,871
Sodium (12 < C < 100,6 mmol/L)	4,91	6,55	0,095
Potassium (2,5 < C < 60 mmol/L)	0,86	1,52	0,186
Chlorure (15,6 < C < 170,7 mmol/L)	5,30	7,64	0,116

^a moyenne des différences entre les mesures réalisées pour chaque élément dans la matrice de nutrition parentérale et dilué dans l'eau à différentes concentrations avec *n* = 7.

La mesure de l'osmolalité, qui est une méthode globale de contrôle [19], n'a pas été jugée utile dans notre unité puisque la majorité des éléments participant à l'osmolarité (électrolytes principaux ainsi que le glucose) de nos préparations est déjà dosée individuellement. Par ailleurs, le calcul de l'osmolarité théorique d'une solution ne fournit qu'une estimation de l'osmolarité réelle. Cela implique que la validation de la mesure d'osmolarité de la préparation doit tenir compte de la somme des biais générés à la fois lors de la fabrication de la préparation, lors de la mesure ainsi que du biais provenant de l'estimation de l'osmolarité (calcul d'osmolarité théorique). Ce n'est pas le cas pour le calcul d'une concentration théorique, qui n'a pas de caractère estimatif et permet donc de nous affranchir d'un biais supplémentaire pour le contrôle des préparations.

Le choix d'un automate de laboratoire pour le contrôle physicochimique des préparations de NP est original. Il fournit un contrôle plus étendu de chaque préparation fabriquée puisque six paramètres sont dosés simultanément. Le dosage de ces paramètres, en complément du contrôle de masse de chaque préparation, permet de détecter une erreur sur les volumes injectés, ainsi qu'une inversion de flacons au niveau de l'automate de production. De plus, il constitue un contrôle rapide (400 à 800 dosages par heure), adapté en routine à des volumes de production importants.

Les principaux critères de choix d'un automate de laboratoire sont donc l'aptitude à mesurer simultanément les différents éléments dans des mélanges de NP, la simplicité de mise en œuvre en routine, la cadence (rendu des résultats simultané), le coût (acquisition de l'automate, consommables), les prestations de maintenance et les perspectives de développement d'autres dosages par l'automate. À ce titre, une étude de coûts a été réalisée au sein de notre unité de nutrition [20], qui a permis de montrer que le coût attribuable au contrôle physicochimique des préparations équivalait à 3 % du coût total des préparations soit 1,18 euros par préparation (en tenant compte des divers consommables et d'un amortissement

linéaire sur dix ans de notre automate AU400[®], frais de maintenance compris).

Malgré des performances légèrement inférieures en termes de biais pour le Cl⁻ à faibles concentrations proches de la limite de détection, nos résultats montrent que l'automate de laboratoire AU400[®] est adapté au contrôle physicochimique des préparations de NP. Les répétabilité et reproductibilités sont excellentes ; les performances en termes d'exactitude sont un peu inférieures. Cela est vraisemblablement lié au mode de fabrication des poches car l'exactitude est dans notre étude l'expression globale du biais attribuable à notre procédé de fabrication (automate BAXA) et de contrôle (AU400[®]). Ainsi, les critères d'acceptation lors de la validation physicochimique des préparations ont été déterminés à partir des résultats de dosages de 900 préparations réalisées sur une durée de trois mois et couvrant l'ensemble des zones de concentrations prescrites. Pour chacun des six éléments dosés, l'écart en pourcentage de la concentration mesurée par l'automate par rapport à la valeur cible a été calculé puis reporté sur un graphique donnant cet écart en fonction de la concentration cible. Les critères d'acceptation par zone de concentration cible ont été déterminés par analyse visuelle de cette représentation graphique puis validés sur des critères cliniques par les prescripteurs (Annexe 2). Ils intègrent la combinaison des biais inhérents aux mesures réalisées par l'automate de laboratoire AU400[®] ainsi que ceux inhérents à la fabrication par l'automate BAXA MM12+. Ces derniers semblent sensibles et contribuent probablement pour une large part aux écarts entre les concentrations cibles et les concentrations mesurées et à leur asymétrie. Les biais combinés sont plus importants pour de faibles concentrations et ont amené à élargir les critères d'acceptation. Pour le Mg²⁺ par exemple, l'écart souvent élevé entre la concentration mesurée et la valeur cible est probablement dû aux performances moindres de l'automate de production en raison des très faibles volumes de matière première utilisés. Ainsi, pour les faibles concentrations, l'écart des doses réellement reçues par le patient demeure faible et sans incidence clinique. Dans la

pratique, toute préparation dépassant un de ces critères d'acceptation est placée en quarantaine avant destruction. Un recul de quatre années permet de confirmer la fiabilité de l'automate de laboratoire lorsque les maintenances recommandées par le fabricant sont respectées ; tout en bénéficiant d'un service de dépannage en ligne rapide et efficace (à ce jour, aucune panne majeure à signaler avec ce matériel sur toute la période d'utilisation).

Des contrôles de qualité internes, correspondant aux préparations n° 2, 4 et 6, ont été mis en place pour encadrer les valeurs des concentrations usuelles des constituants des mélanges de NP. Ces contrôles sont complémentaires aux contrôles externes proposés par le fournisseur qui sont adaptés à des matrices urinaires et ont une amplitude de concentrations beaucoup plus faible.

Il a été envisagé de réaliser le dosage des phosphates apportés par le Phocytan® utilisé comme matière première pour nos préparations. Mais ce dosage ne peut être réalisé en routine car les phosphates qui sont apportés par le glucose-1-phosphate ne sont pas détectables par l'automate. L'utilisation d'une spécialité apportant un phosphate ionisé dans les préparations autoriserait ce dosage mais diminuerait la stabilité du mélange nutritif en termes de précipité phosphocalcique [21,22].

En pratique, la réalisation en parallèle des qualifications initiales de l'automate BAXA de production et de l'Olympus AU400® a parfois été difficile car l'origine des non-conformités rencontrées peut être mal identifiée. Une valeur non conforme d'un dosage par exemple peut provenir d'une erreur de dosage mais également d'un défaut de l'automate de production ou d'une mauvaise homogénéité du mélange.

En conclusion, les contrôles réalisés sur les préparations de NP sont d'une grande importance. Ils doivent être systématiques, c'est pourquoi le recours à l'automatisation est à privilégier. Pour le cas de notre unité de NP, le recours à un automate de laboratoire est un choix judicieux de par sa fiabilité et sa simplicité de mise en œuvre après validation. Le coût d'acquisition et de fonctionnement est élevé, mais il permet d'améliorer la sécurité des préparations et donc celle des patients, tout en offrant un gain de temps appréciable par rapport aux autres méthodes utilisées.

Conflit d'intérêt

Aucun.

Annexe 1. Principes des méthodes de dosage (données Olympus AU400®) *Principles methods assay with Olympus AU400®*

Principe du dosage du magnésium

Le réactif magnésium Olympus utilise une méthode directe dans laquelle les ions magnésium forment un complexe coloré avec du bleu de xylydyle dans une solution fortement basique. La couleur produite est mesurée bichromatiquement à 520/800 nm ; elle est proportionnelle à la concentration en magnésium de l'échantillon. L'interférence du calcium est éliminée par la glycolétherdiamine-N,N,N',N'-acétetraacétique (GEDTA).

Principe du dosage du calcium

Ce dosage est basé sur la réaction des ions calcium (Ca^{2+}) avec l'Arsenazo III (acide 2,2'-[1,8-dihydroxy-3,6-disulphonaphthylène-2,7-bisazo]-bisbenzène arsonique) qui forme un complexe de couleur violette intense. Cette méthode mesure l'absorbance du complexe Ca-Arsenazo III par la méthode bichromatique à 660/700 nm. L'augmentation de l'absorbance du mélange réactionnel obtenue est directement proportionnelle à la concentration en calcium de l'échantillon. Le magnésium ne perturbe pas de manière significative la détermination du calcium avec Arsenazo III.

Principe du dosage du glucose

Le glucose est phosphorylé par l'action de l'hexokinase (HK) en présence d'adénosine triphosphate (ATP) et d'ions de magnésium pour produire du glucose 6-phosphate et de l'adénosine diphosphate (ADP). La glucose 6-phosphate déshydrogénase (G6P-DH) oxyde le glucose 6-phosphate de façon spécifique pour produire du gluconate 6-phosphate ; NAD^+ est simultanément réduit en NADH. L'augmentation de l'absorbance à 340 nm est proportionnelle à la concentration en glucose de l'échantillon.

Principe du dosage du sodium, potassium et chlorures

Le module ISE Olympus pour les Na^+ , K^+ et Cl^- utilise des électrodes à membrane éther-couronne pour le sodium et le potassium et une membrane en PVC aux molécules orientées pour le chlorure, spécifiques à chaque ion testé dans l'échantillon. Un potentiel électrique est alors développé selon l'équation de Nernst pour un ion donné. Ce potentiel électrique comparé à une référence interne est traduit en une valeur de tension et fournit la concentration de l'ion donné dans l'échantillon.

Annexe 2. Critères de validation des contrôles physicochimiques sur l'automate Olympus AU400®

Validation criteria for chemical controls with Olympus AU400®

Glucose

Concentration cible	Critères d'acceptation
$C < 20 \text{ g/L}$	$< 23 \text{ g/L}$
$20 \text{ g/L} \leq C \leq 100 \text{ g/L}$	$-6 \% < \text{et} < +6 \%$
$C \geq 100 \text{ g/L}$	$-6 \% < \text{et} < +6 \%$

Calcium

Concentration cible	Critères d'acceptation
$C < 2 \text{ mmol/L}$	$< 2,3 \text{ mmol/L}$
$2 \leq C < 10 \text{ mmol/L}$	$-5 \% < \text{et} < +8 \%$
$C \geq 10 \text{ mmol/L}$	$-5 \% < \text{et} < +8 \%$

Magnésium

Concentration cible	Critères d'acceptation
$C < 0,5 \text{ mmol/L}$	$< \text{LD}$
$C < 2 \text{ mmol/L}$	$-30 \% < \text{et} < +30 \%$
$C \geq 2 \text{ mmol/L}$	$-30 \% < \text{et} < +30 \%$

Sodium

Concentration cible	Critères d'acceptation
$0 \leq C \leq 5 \text{ mmol/L}$	$< 10 \text{ mmol/L}$
$5 < C < 10 \text{ mmol/L}$	$< 13 \text{ mmol/L}$
$10 \leq C \leq 20 \text{ mmol/L}$	$0 \% < \text{et} < +30 \%$
$20 < C \leq 30 \text{ mmol/L}$	$-5 \% < \text{et} < +12,5 \%$
$C > 30 \text{ mmol/L}$	$-5 \% < \text{et} < +5 \%$

Potassium

Concentration cible	Critères d'acceptation
$0 < C \leq 1 \text{ mmol/L}$	$< 2 \text{ mmol/L}$
$1 < C \leq 2 \text{ mmol/L}$	$< 2,3 \text{ mmol/L}$
$2 < C \leq 25 \text{ mmol/L}$	$-5 \% < \text{et} < +10 \%$
$C > 25 \text{ mmol/L}$	$-5 \% < \text{et} < +7,5 \%$

Chlorures

Concentration cible	Critères d'acceptation
$C < 15 \text{ mmol/L}$	$< 20 \text{ mmol/L}$
$15 \leq C < 25 \text{ mmol/L}$	$-2,5 \% < \text{et} < +25 \%$
$25 \leq C < 50 \text{ mmol/L}$	$-2,5 \% < \text{et} < +14 \%$
$C > 50 \text{ mmol/L}$	$-5 \% < \text{et} < +7,5 \%$

Références

- [1] Lapillonne A, Fellous L, Kermorvan-Duchemin E. Use of standardized parenteral solutions in French neonatal departments: results of a national survey. *Arch Pediatr* 2009;16(10):1329–36. Epub 2009 Sep 5.
- [2] Ministère de l'Emploi et de la Solidarité, décret n° 2000-1316 du 26 décembre 2000 relatif aux pharmacies à usage intérieur et modifiant le Code de la santé publique.
- [3] Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé, Bonnes pratiques de préparations hospitalières, 2007.
- [4] Pharmacopée européenne, 6^e édition.
- [5] Lestreit JM, Lebreton-Doussaud V, May I. Programme d'assurance qualité en nutrition parentérale pédiatrique. *J Pharm Clin* 1997;16(3):193–8.
- [6] Mitchell KA, Jones EA, Meguid MM, Curtas S. Standardized TPN order form reduces staff time and potential for error. *Nutrition* 1990;6:457–60.
- [7] Combeau D, Brion F. Automates et fabrication de poches de nutrition parentérale pédiatrique : analyse des systèmes actuels. *J Pharm Clin* 1999;18(2):171–8.
- [8] Bonnabry P, Cingria L, Sadeghipour F, Ing H, Fonzo-Christe C, Pfister RE. Use of a systematic risk analysis method to improve safety in the production of paediatric parenteral nutrition solutions. *Qual Saf Health Care* 2005;14:93–8.
- [9] Fishwick JJ, Murphy CC, Riensenberg MC, Malone RJ. Weight-based accuracy of parenteral nutrient solutions prepared with an automated compounding. *Am J Health Syst Pharm* 1997;54:678–9.
- [10] Maroun C, Moura R. Observed precipitate between insulin and cimetidine in the compounding of parenteral nutrition solutions using the micro-comp admixture system. 48th ASHP Annual Meeting. San Diego, California, June 1991.
- [11] Murphy C. Ensuring accuracy in the use of automatic compounders. *Am J Hosp Pharm* 1993;50:60.
- [12] Silverberg JM, Webb B, Pawlak R. Specific gravity-based determination of dextrose content of total parenteral nutrient solutions for neonates. *Am J Hosp Pharm* 1993;50:2090–1.
- [13] Bennett AM. Comprehensive evaluation of the BAXA Micro-Macro TPN compounding and the Clintec Automix and Micromix compounders (Résumé). 30th ASHP mid-year Clinical Meeting. Las Vegas, Nevada, December 1995.
- [14] Bianchi C, Mowry S, Churchill W, Lapidis-Brown B, Fanikos J. Refractive index (RI) as a quality assurance tool (Résumé). 29th ASHP Midyear Clinical Meeting. Miami beach, Florida, December 1994.
- [15] Condella F, Baptista RJ, Griffin RE. More efficient system for preparing total parenteral nutrient solutions. *Am J Hosp Pharm* 1983;40:2146–9.
- [16] Schmidt GL. Automated compounding errors necessitate strict quality assurance measures. *Hosp Pharm* 1997;32:458–63.
- [17] Stafford SE, Thomson CL, Schmidt GL, Magge MJ. Proactive approach to assure accurate neonatal parenteral nutrition solutions using refractive index measurements (Résumé). 50th ASHP Annual Meeting. Denver, Colorado, June 1993.
- [18] Haas DP, Fresco LA, Mirtallo JM. Development of a quality control program for compounding-prepared parenteral nutrition solutions (Résumé). 28th ASHP Midyear Clinical Meeting. Atlanta, Georgie, December 1993.
- [19] Rey JB, Combeau D, Fontan JE, Arnaud P, Brion F. Relationship between the dextrose concentration and the osmolality of parenteral nutrition solutions. *J Pediatr Pharm Practice* 1998;3:336–40.
- [20] Montlibert A, Magne S, Lemare F, Brunet ML, Dauphin A. Préparation de poche de nutrition parentérale pédiatrique à l'hôpital : étude de coût. Communication affichée – SNPHPU – 3^e Rencontres convergences santé hôpital – septembre 2008 – Toulouse.
- [21] Korb V, Berger S, Spiesser L, Hugot PH, Djoussa-Kambou S, Corriol O. Optimisation des apports phosphocalciques dans les solutions de nutrition parentérale pédiatrique. *Nutr Clin Metab* 2006;20(1):5–9.
- [22] Pereira-da-Silva L, Nurmamodo A, Videira Amaral JM, Rosa ML, Almeida MC, Ribeiro ML. Compatibility of calcium and phosphate in four parenteral nutrition solutions for preterm neonates. *Am J Health Syst Pharm* 2003;60:1041–4.