



Méthodes de contrôle en production de mélanges de nutrition parentérale: actualité et perspectives

Dr. Sandrine Fleury-Souverain

Pharmacie des Hôpitaux Universitaires de Genève, Genève, Suisse

8èmes Journées Francophones de Nutrition

Jeudi 9 décembre 2010

Lille, France

NP: Formulations à haut risque

Mélanges complexes stériles

50 constituants différents
+ 10 solutions différentes de départ

Patients à haut risque

Prématurés (< 1kg)
Co-médication

Préparations individualisées

Iatrogenic Acute Hypermagnesemia After Total Parenteral Nutrition Infusion Mimicking Septic Shock Syndrome: Two Case Reports

Avcoob Ali, MD; Corinne Walentik, MD; Gregory J. Mantych, MD; H. Farouk Sadiq, MD; Akhuhiko Noguchi, MD

CASE REPORTS

Case 1

This 1605-g male was born at 29 weeks gestation to a 17-year-old gravida 1, para 0 mother. Pregnancy was complicated by preterm labor, tobacco use, and marijuana abuse. Two doses of betamethasone were administered before delivery. The infant was delivered by spontaneous vaginal delivery with Apgar scores of 9 at 1 and 5 minutes. Resuscitation consisted of bulb suction and bag mask ventilation. The infant required 5 cm of nasal continuous positive airway pressure and was weaned to room air within 24 hours. Intravenous fluids were started at birth. On the second day of life, nasogastric feeding with breast milk was initiated, and intravenous fluids were changed to total parenteral nutrition (TPN). On the 10th day of life, while on nasogastric feedings of 120 mL/kg/day and TPN of 40 mL/kg/day, the

The screenshot shows a news article from euronews. The main headline is "Allemagne : décès d'un troisième bébé dans une clinique" (Germany: death of a third baby in a clinic), dated 24/08/10 14:38 CET. The article text states: "Un autre nourrisson est mort en Allemagne à Mayence, après avoir reçu une perfusion contaminée par des bactéries intestinales. Il est mort cette nuit. C'est le troisième décès depuis samedi. La clinique universitaire de la ville a précisé que le bébé était un 'très petit prématuré', né pendant la 24e semaine de grossesse. Les deux autres qui ont péri étaient âgés de deux et huit mois. Le directeur de la clinique a souligné ce mardi que la cause de ces 3 décès était encore inconnue. La veille, le procureur en chef indiquait que l'enquête portait sur un homicide involontaire. L'état de santé de quatre bébés, qui étaient dans un état critique, s'est améliorée d'après la clinique. Au total, la préparation alimentaire contaminée a été administrée à onze enfants vendredi." Below the article is a copyright notice: "Copyright © 2010 euronews". To the right of the article is a link to "Home > Press Releases > 2003 Press Releases" and a section titled "JHM Reports Untimely Death of Child Cancer Patient" dated December 19, 2003. This section includes a "STATEMENT FROM JOHNS HOPKINS MEDICINE REGARDING THE DEATH OF BRIANNA COHEN" and a detailed report: "With permission from the family given December 17, Johns Hopkins can now, and with deep regret, sadness and apology, publicly report and take responsibility for the untimely death December 4, 2003 of Brianna Cohen, 2, the child of Mark and Mindell Cohen of Owings Mills, Maryland. Brianna was, at the time of death a child with cancer followed by the staff at the Johns Hopkins Childrens Center. She was being treated at home with Total Parenteral Nutrition (TPN) through intravenous infusion services provided by Pediatrics at Home, a subsidiary of The Johns Hopkins Home Care Group, when her parents found her unresponsive and took her immediately to the nearest community hospital, where she was pronounced dead. The TPN infusion bag was prepared by the infusion pharmacy of Johns Hopkins Home Care, which is jointly owned by The Johns Hopkins Health System and Johns Hopkins University. Tests conducted immediately thereafter showed that the TPN solution bag in use at the time of death contained excessively high levels of potassium. Although our analysis is incomplete, and we are as yet unable to recreate the precise series of events that occurred, Hopkins fully accepts that the most likely explanation for this tragic event is that human error in the manual formulation of the solutions at the Home Care pharmacy led to excess levels of potassium in the TPN bag. At the family's request no autopsy was performed."

Flux et risque



Unité de soins

Prescription

Systèmes informatiques
(alertes) IT
Formation



Administration

Scanning au lit du patient
Protocoles
Formation



RISQUE

Poche
standardisée

RISQUE

Robotisation
automatisation
Contrôles
Formation



Production

RISQUE



Analyses

Analyse du contenu
des poches

Pharmacie

Pharmacie et qualité!

HORS PRODUCTION



Contrôle des locaux

Paramètres à surveiller:

-physiques: air, température
pression des salles
renouvellement de l'air
écoulement de l'air des flux

-microbiologiques: air
surfaces

Opérateurs

Savoir-faire: formation initiale et continue

Validation régulière

Matières premières / dispositifs

Si production hors pharmacie

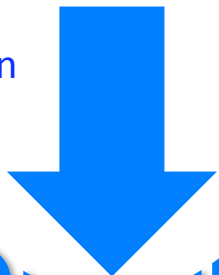
contrôle papier: p.a., dosage, lot, péremption
contrôle visuel

Si production par pharmacie

analyses physico-chimiques
analyses microbiologiques

Validation du système

Maintenance/Entretien périodique



RISQUE

Pharmacie et qualité!

HORS PRODUCTION



EN PRODUCTION



Contrôle des locaux

Paramètres à surveiller:

-physiques: air, température
pression des salles
renouvellement de l'air
écoulement de l'air des flux

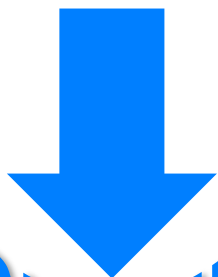
-microbiologiques: air
surfaces

Opérateurs

Empreinte gants
Double contrôles

Procédures

Procédures standardisée
Check liste



RISQUE

Pharmacie et qualité!

HORS PRODUCTION



EN PRODUCTION



PRODUIT FINI



Premiers contrôles

Contrôle de la masse
Examen visuel

Analyse physico-chimique

Dosage de composants
Mesure du pH
Mesure de l'osmolarité
Détermination des particules non visibles

Analyse microbiologique

Test de stérilité
Détermination des endotoxines

RISQUE

Mise en application



HORS PRODUCTION



EN PRODUCTION

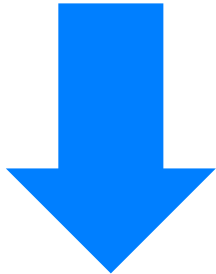


PRODUIT FINI



THÉORIE




RISQUE

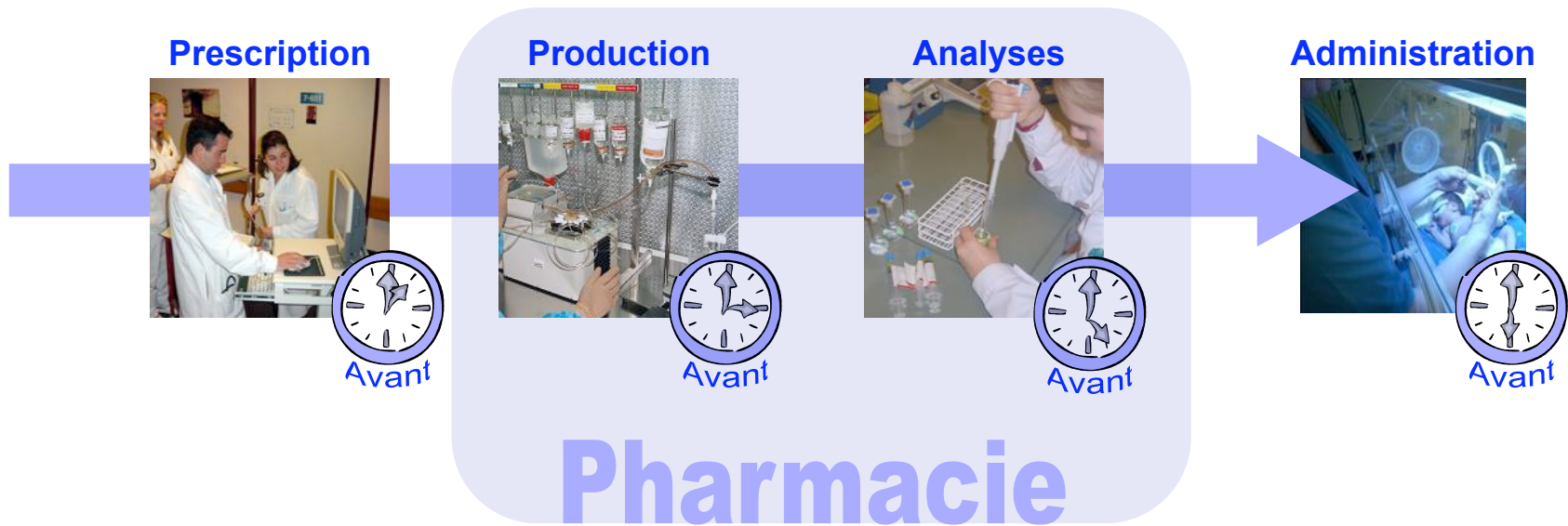
PRATIQUE

- > Temps
- > Moyens financiers
- > Ressources humaines

Aux Hôpitaux Universitaires de Genève



- 5-10 nutritons parentérales produites quotidiennement
- MM12 MicroMacro® compounder (Baxa, Angleterre)



Côté production

Plaque de sédimentation



Empreinte des gants

Contrôle de l'installation



Masse des poches produites

Examen visuel des poches



Critères des contrôles:

- ✓ **Fiables** ✓
- ✓ **Simple** ✓
- ✓ **Rapides** ✓
- ✓ **Peu couteux** ✓

Contrôle de la salle B: air, surfaces et constantes physiques (T°C, P, ventilation)



Contrôle FL: surfaces/vent.

Formation des opérateurs

Validation des opérateurs
1x/an

Révision dispositif 1x/an

EN PRODUCTION



HORS PRODUCTION



Pharmacie



Côté laboratoire

1

De combien de temps dispose le laboratoire?

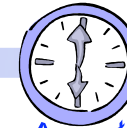
2 h



Analyses rapides (simples)

Prescription

Analyses



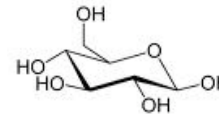
Production

Patient

2

Quels paramètres devraient être contrôlés?

Éléments à risque: **principaux électrolytes, glucose**, stérilité: assurance qualité



3

Quelles techniques utilisées?

Ions: absorption atomique, électrophorèse capillaire...

Glucose: réfractométrie, réaction enzymatique...



Pharmacie

Dosage des ions

3a

Quelles techniques peuvent être utilisées pour doser les électrolytes contenus dans les NP?

Absorption atomique / Emission de flamme +/- Chromatographie ionique



Potentiométrie (automates chimie clinique)



Electrophorèse capillaire...

3b

Quelles techniques sont à disposition?

Developpement/Validation

Investissement personnel

Pharmacie

ou

Organisation

Disponibilité/Confiance

Extérieur

Dosage des ions à la pharmacie des HUG

Absorption atomique

Dosage des éléments à l'état de vapeur atomique en suivant la relation de Lambert-Beer.

Etapes de l'analyse/élément/échantillon:

1. Dilution de l'échantillon
2. Mesure de l'échantillon
3. TTT des résultats



Simple



Rapide



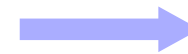
Peu couteux



Fiables



Effets de matrice/obstruction du système injection



Méthode séparative

Electrophorèse capillaire - conductimétrie

Mécanisme de séparation est basé sur les différences de vitesse des composés soumis à un champ électrique. Les vitesses des composés dépendent des rapports charge/taille des analytes.

Etapes de l'analyse/échantillon:

1. Dilution de l'échantillon.
2. Mesure de l'échantillon
3. TTT des résultats



Simple



Rapide



Peu couteux



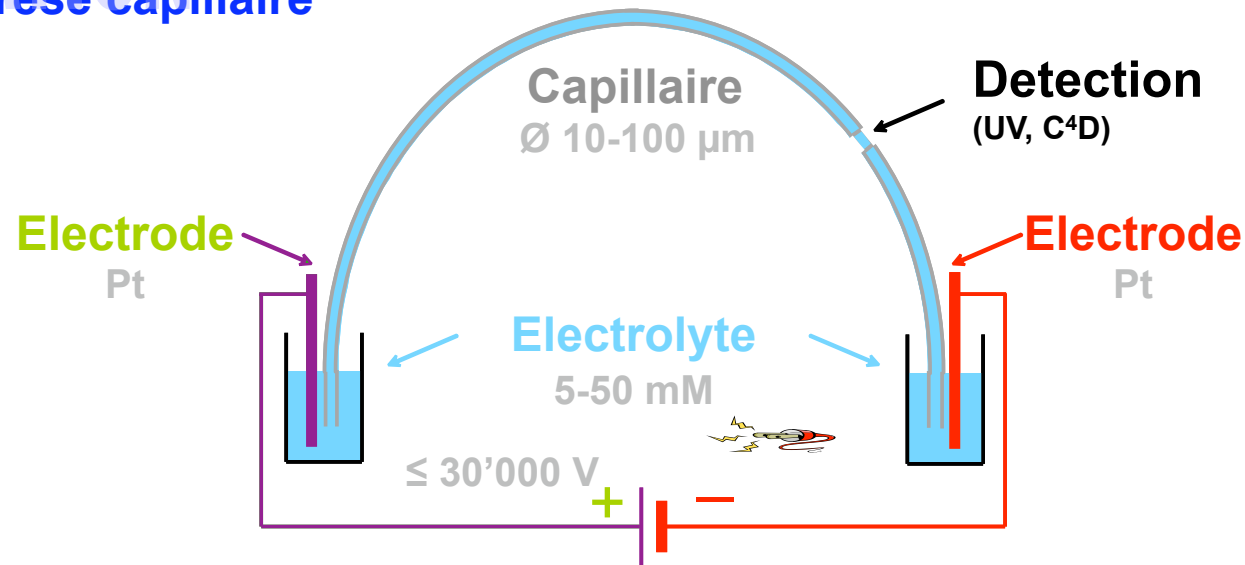
Fiables



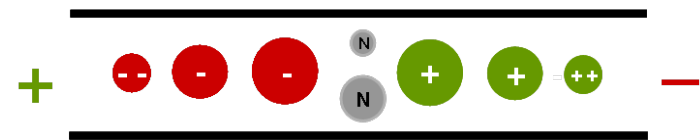
Dosage des ions par CE-C⁴D (1)

SEPARATION

Electrophorèse capillaire



Flux électroosmotique
Profile plat = haute efficacité



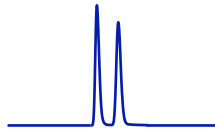
Mobilité électrophorétique

$$\mu_{el.} = \frac{q}{6 \pi \eta r}$$

Dosage des ions par CE-C⁴D (2)

Electrophorèse capillaire

Haute efficacité



Développement de méthode rapide



Faibles coûts des capillaires



Faible (pas) consommation de solvants



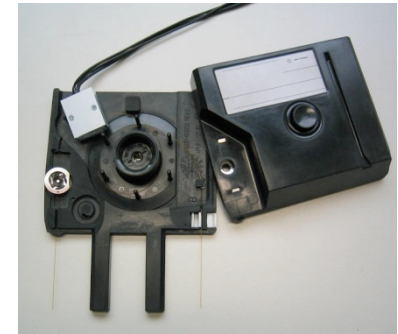
Versatilité



Conductimétrie

Capacitively coupled contactless conductivity detection = C⁴D

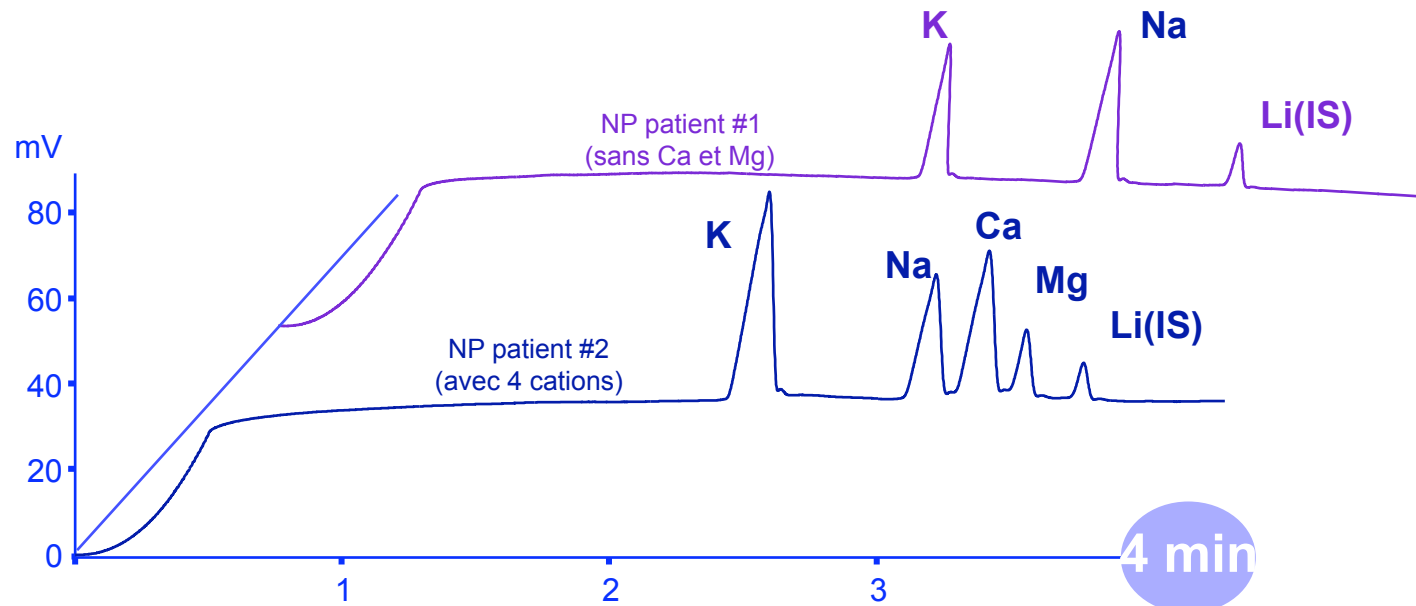
Utilisation simple



Peu coûteux

Pas de maintenance

Dosage des ions par CE-C⁴D (3)



SEPARATION

CE HP3DCE
(Agilent Tech., Allemagne)

Cap: Capillaire SF, long. 64.5 cm, d.i. 50µm
 BGE: Tampon TRIS-phosphate 100mM pH 4.5
 et acétonitrile (80:20, v/v)
 Tension: 30 kV
 Inject.: 40 mbar pendant 10 s

DETECTION

C⁴D TraceDec
(IST, Autriche)

Output freq.: 150 kHz
 Output volt.: 40Vpp
 Gain: 50%

Dosage des ions par CE-C⁴D (4)

ICH recommandations sur 3 séries comprenant:

- 2 standards de calibration à 4 mM pour K, Na et 2 mM pour Ca, Mg (dans l'eau)
- 4 standards de validation à 1, 2 et 4 mM pour K, Na et 0.5, 1 et 2 mM pour Ca, Mg (dans un mélange de glucose, acides aminés, héparine et oligoéléments)

	Conc. (mM)	Justesse	Répét. (CV)	Préc. interm. (CV)
K	1	100.6%	1.0%	1.3%
	2	101.8%	1.2%	1.4%
	4	101.6%	1.1%	1.1%
Na	1	100.9%	1.2%	1.5%
	2	101.9%	1.1%	1.5%
	4	99.7%	0.9%	1.2%
Ca	0.5	100.5%	1.1%	1.1%
	1	100.4%	1.3%	1.8%
	2	99.0%	0.4%	1.1%
Mg	0.5	99.1%	1.0%	1.2%
	1	99.2%	0.8%	1.1%
	2	98.6%	0.8%	0.8%



Absence d'interférences
liées à la présence des acides aminés, vitamines ou autres composés présents habituellement dans les NP.

Dosage du glucose

3a

Quelles techniques peuvent être utilisées pour doser le glucose contenu dans les NP?

Polarimétrie

Réactions biologiques

Réfractométrie

3b

Quelles techniques sont à disposition?

Developpement/Validation

Investissement personnel

Pharmacie

ou

Organisation

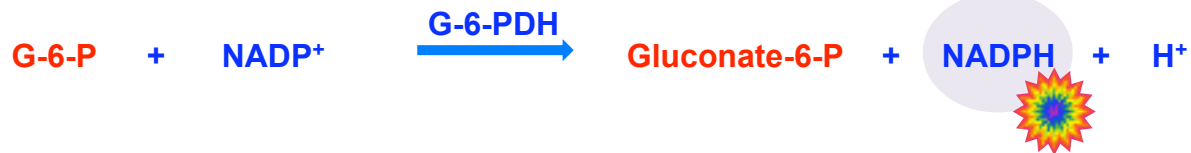
Disponibilité/Confiance

Extérieur

Dosage du glucose dans les NP

Test enzymatique: méthode à l'héxokinase

- Détermination quantitative du glucose dans le sérum, le plasma, l'urine et le LCR*.
- Réactions:



Formation de NADPH est proportionnelle à la concentration de glucose présent dans l'échantillon et peut être mesuré à 340 nm par spectrophotométrie UV.

- Etapes de l'analyse/échantillon:

1. Dilution de l'échantillon.
2. Ajout du réactif et attendre 5 min
3. Mesure de l'échantillon et TTT des résultats

✓ Simple

✓ Rapide

✓ Peu coûteux

✓ Fiables

* Gluco-quant Glucose/HK de Roche®



Dosage du glucose par la méthode à l'héxokinase

Validation de la méthode

ICH recommandations sur 3 séries comprenant:

- 3 standards de calibration à 0.4, 0.5 et 0.6 mg.mL⁻¹ de glucose (dans l'eau)
- 4 standards de validation à 0.4, 0.5 et 0.6 mg.mL⁻¹ de glucose (dans un mélange d'électrolytes, acides aminés, héparine et oligoéléments)

Conc. (mg.mL ⁻¹)	Justesse	Répét. (CV)	Préc. interm. (CV)
0.4	102.1%	1.3%	1.6%
0.5	101.3%	1.4%	1.3%
0.6	99.4%	1.4%	1.5%

Applications: quelques chiffres

2

Ans d'expérience d'analyse des NP à la pharmacie des HUG

800

NP analysées par le laboratoire de la Pharmacie des HUG

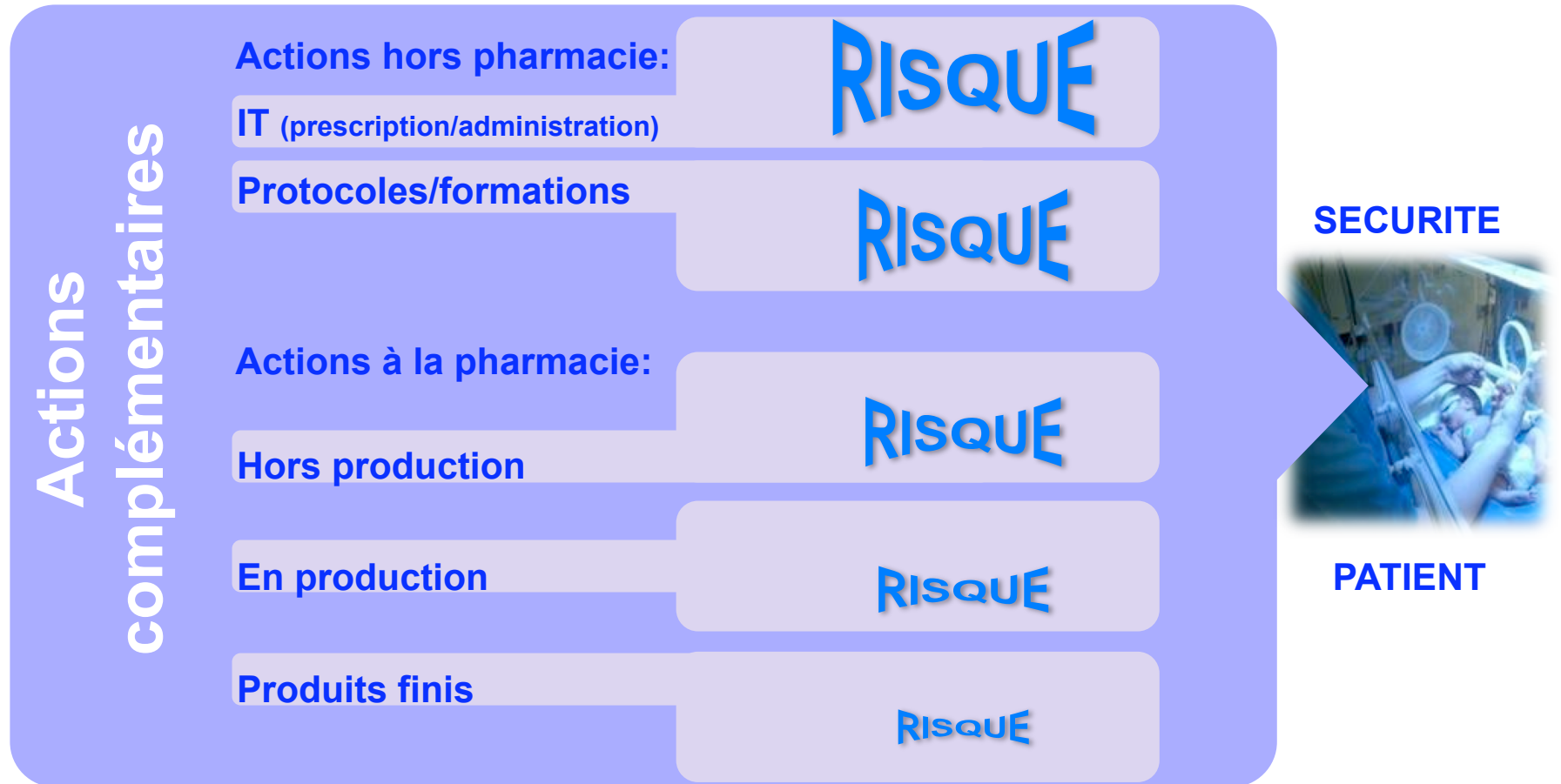
3

NP déclarées non-conformes:

- a** Teneur en **glucose** inférieure à 50% de la valeur cible:
substitution de la bt vide de glucose par une bt (d'apparence similaire) d'aa
- b** Teneur en **calcium** inférieure à 50% de la valeur cible:
Démontage du système et re-fabrication = poche re-produite conforme
- c** Teneur en **potassium** à 70% de la valeur cible:
Démontage du système et re-fabrication = poche re-produite conforme

Conclusion

NP = formulation à haut risque





Merci pour votre attention