

Université de Genève
Ecole de pharmacie Genève-Lausanne

Département Direction Logistique des Soins
Service de pharmacie, Hôpitaux Universitaires de Genève

Standardisation et stabilité des nutriments parentéraux pour la néonatalogie

Diplôme d'Etudes Supérieures Spécialisées (DESS) en Pharmacie Hospitalière

Lucie Bouchoud Bertholet
Genève, janvier 2008

Supervision :

Dr Caroline Fonzo-Christe, Dr Farshid Sadeghipour et Prof. Pascal Bonnabry,
Service de Pharmacie, Hôpitaux Universitaires de Genève

Remerciements

Ce travail a été la source de nombreuses collaborations et je désire remercier toutes les personnes qui, de près ou de loin, ont permis la réalisation de ce travail.

Merci à mes superviseurs directs, les Dr Caroline Fonzo-Christe et Farshid Sadeghipour ainsi que le Professeur Pascal Bonnabry pour le temps qu'ils m'ont accordé, les idées qu'ils m'ont apporté et pour toute ma formation durant ces trois dernières années.

Merci à B/Braun qui a soutenu financièrement ce projet et sans qui une grande partie des analyses de stabilité n'aurait pas été possible.

Merci au Dr Ricardo Pfister pour sa contribution importante à l'élaboration des formules standards.

Merci à toute l'équipe du laboratoire de contrôle qualité de la pharmacie des HUG. En particulier, Merci à la Drsse Sandrine Souverain-Fleury pour tous ses conseils et ses réflexions analytiques et Merci à M. Jean-Frédérique Saadi pour le soutien pratique et technique.

Merci au Dr Marc Fathi, ainsi qu'à toute son équipe, de m'avoir accueillie dans leur laboratoire et mis à disposition aussi bien leur temps que leurs connaissances. Un merci particulier à Mmes Fabienne et Agnès Morch pour avoir arrangé leur travail afin de me permettre de faire mes analyses à jour fixe.

Merci au Dr Serge Rudaz pour sa patience et ses conseils statistiques.

Merci à M. Fulvio Zani de Gerber Instruments pour sa gentillesse, sa disponibilité et pour le prêt de l'oxymètre durant plusieurs mois.

Merci au Dr Guido Reber d'avoir accepté de faire les analyses d'héparine dans des échantillons sans lien avec sa pratique...

Merci à tous mes collègues de la pharmacie des HUG pour l'ambiance agréable de travail. Et bien sûr Merci à tous les DESS, ex-DESS et futurs MAS pour tous les moments détentes (ou plus sérieux) partagés ensemble durant ces trois ans.

Enfin, Merci à ma famille et tout spécialement à toi Christian, qui m'a soutenue tout au long de ces trois années. Merci pour ta patience, ton intérêt pour mon travail, ta compréhension pour mes doutes et ton amour au quotidien.

Résumé

La nutrition parentérale (NP) est utilisée depuis plus de 40 ans chez les bébés et les enfants ne pouvant pas être nourris par voie entérale. Les prématurés sont le groupe de patient profitant le plus de cette technologie, leur immaturité gastro-intestinale rendant difficile, voire impossible, toute autre forme d'alimentation.

L'objectif principal de ce travail a été d'introduire des NP standards aux HUG pour la pédiatrie et/ou la néonatalogie ainsi que d'optimiser les stabilités des NP individualisées actuellement fabriquées quotidiennement.

Ce travail se compose de quatre parties. Les trois premières concernent principalement la standardisation des NP et la dernière se concentre sur l'optimisation de leur stabilité physico-chimique.

La première partie a été consacrée à une enquête dans différents pays européens qui avait pour objectif de connaître les pratiques actuelles d'utilisation des NP en pédiatrie et néonatalogie ainsi que de collecter différentes formules de NP standards utilisées dans les hôpitaux. Les résultats indiquaient que la néonatalogie était le plus grand utilisateur de NP. Les formules standards étaient logiquement majoritairement développées pour ce groupe de patient, et une formule dédiée au premier jour de vie était présente dans plus de la moitié des hôpitaux utilisant des NP standards. Les formules standards étaient très hétérogènes en termes de formulation et l'ajout d'électrolytes, vitamines et oligo-éléments dans les unités des soins était une pratique courante.

L'élaboration de formules standards destinées aux HUG a constitué la seconde partie de ce travail. Une revue rétrospective des prescriptions établies ces quatre dernières années au sein de notre hôpital a été entreprise de manière globale, puis en se focalisant sur la population pour laquelle les NP standards ont été élaborées afin de déterminer le recouvrement entre les formules prévues et les prescriptions établies. Deux formules standards de type binaire pour la néonatalogie ont été élaborées. Une première destinée au premier jour de vie des prématurés qui est une formule simple (acides aminés, glucose et héparine) et une seconde qui contient en plus des électrolytes (Ca, PO₄, Na et K). Il est prévu que les lipides soient administrés en Y et présentés dans des seringues prêtes à l'emploi avec ou sans vitamines.

La troisième partie de ce travail a été consacrée à l'établissement de la stabilité des NP standards sur 12 semaines. Un dosage des acides aminés, du glucose, des électrolytes et de l'activité de l'héparine a été entrepris sur les formules binaires. Une analyse de la distribution granulométrique ainsi que de la peroxydation des lipides a été menée sur les seringues de lipides. La stabilité de certaines vitamines dans les lipides a également été évaluée. Les formules standards ont présenté une bonne stabilité durant les 12 semaines au frigo et pendant 2 semaines à températures ambiante. Les émulsions lipidiques en seringues avec et sans vitamines étaient stables durant 2 semaines au frigo.

La dernière partie s'est concentrée sur les problèmes de stabilité physique des NP. La perméation de l'oxygène à travers différents contenants a d'abord été évaluée, puis la précipitation du phosphate de calcium avec différents sels a été étudiée. Les poches multicouches « Nutripoche » de Stedim ont présenté une barrière complète à l'air, les seringues BD en polypropylène ont montré une imperméabilité intermédiaire alors que les poches en Ethylène Vinyle Acétate (EVA) étaient totalement perméable à l'oxygène. Les poches multicouches ont été choisies comme nouveau contenant des NP aux HUG. L'utilisation combinées d'un sel de calcium et de phosphates organiques a permis de s'affranchir de tout problème de précipitation quel que soit les concentrations de chacun des éléments de la NP. Des nouveaux seuils de prescription du calcium et phosphates seront intégrés au programme de prescription, ce qui devrait permettre aux prescripteurs d'atteindre plus fréquemment les recommandations internationales en la matière.

En conclusion, ce travail montre la grande diversité des pratiques dans la NP des enfants (emploi de standard ou non, formulations hétérogènes). Deux formules standards ont pu être élaborées pour les HUG et les données de stabilité obtenues permettent d'assurer la qualité de ces NP durant leur durée de conservation. La stabilité des NP individualisées a également été optimisée en permettant des apports élevés en calcium et phosphates en toute sécurité. Finalement, les différents aspects abordés dans cette étude contribuent à améliorer la qualité et la sécurité de la NP au sein de notre hôpital.

Liste des abréviations les plus fréquentes

AA	Acides aminés
ASPEN	American Society of Parenteral and Enteral Nutrition
BPF	Bonne Pratique de Fabrication
ESPEN	European Society of Parenteral and Enteral Nutrition
EVA	Ethylène Vinyle Alcool
F	Frigo
FDA	Food and Drug Administration
GSASA	Société Suisse des Pharmaciens de l'Administration et des hôpitaux
MC	Multicouches
NEC	Entérocolite Nécrisante
NP	Nutrition Parentérale
NP I	Nutrition Parentérale Individualisée
NP STD	Nutrition Parentérale Standard
SFNEP	Société Francophone de Nutrition Entérale et Parentérale
Ta	Température ambiante
USP	United States Pharmacopeia
UV	Ultra-violets
VVC	Voie Veineuse Centrale
VVP	Voie Veineuse Périphérique

Table des matières

1	Introduction Générale : développement de la Nutrition Parentérale	1
2	Nutrition Parentérale Pédiatrique, aspects cliniques	5
2.1	Néonatalogie et prématurité	5
2.1.1	Alimentation des prématurés	7
2.2	Indication à la NP en pédiatrie	9
2.3	Composants des NP pour la néonatalogie et la pédiatrie	10
2.3.1	Energie	11
2.3.2	Acides aminés	12
2.3.3	Lipides	14
2.3.4	Hydrates de carbones	16
2.3.5	Bilan hydrique et électrolytes	16
2.3.6	Acétate	17
2.3.7	Oligo-éléments	17
2.3.8	Vitamines	18
2.3.9	Résumé des posologies des composants des NP pédiatriques	19
2.4	Administration des NP	20
2.4.1	Cathéter et héparine	21
2.5	Complications de la NP	21
2.5.1	Complications mécaniques	21
2.5.2	Complications infectieuses	22
2.5.3	Complications métaboliques	22
2.5.4	Valeurs de laboratoire	23
3	Nutrition Parentérale Pédiatrique, aspects pratiques	25
3.1	Prescription des Nutritions Parentérales	25
3.2	Standardisation des Nutritions Parentérales	25
4	Nutrition Parentérale, aspects pharmaceutiques	29
4.1	Glucose	29
4.2	Acides aminés	30
4.3	Emulsions lipidiques	30
4.4	Electrolytes	33
4.5	Vitamines	34
4.6	Oligo-éléments	34

4.7	Stabilité des Nutritions Parentérales _____	35
4.8	Précautions lors de l'administration des NP _____	36
4.9	Exigences légales _____	36
4.10	Contenants des Nutritions Parentérales _____	37
5	Nutrition Parentérale Pédiatrique aux HUG -----	39
5.1	Développement de la fabrication des NP pédiatriques aux HUG _____	39
5.2	Pratiques actuelles de fabrication des NP pédiatriques aux HUG _____	40
6	Objectifs généraux du travail -----	43
7	Pratiques actuelles de nutrition parentérale en néonatalogie et pédiatrie : enquête en Europe ----	45
7.1	Introduction _____	45
7.2	Avantages et inconvénients des NP STD _____	46
7.3	Objectif de l'étude _____	47
7.4	Méthode _____	47
7.5	Résultats _____	48
7.5.1	Données générales -----	48
7.5.2	Données sur les NP STD -----	51
7.5.3	Procédé de fabrication sans oxygène -----	54
7.5.4	Opinion personnelle sur les NP STD et remarques -----	54
7.6	Discussion _____	55
7.6.1	Données générales -----	55
7.6.2	Données sur les NP : aspects généraux -----	55
7.6.3	Données sur les NP : aspects pharmaceutiques -----	56
7.6.4	Données sur les NP STD : aspects généraux et cliniques -----	56
7.6.5	Données sur les NP STD : aspects pharmaceutiques -----	58
7.7	Conclusion _____	59
8	Elaboration de formules standards et analyse rétrospective des prescriptions des nutritions parentérales pédiatriques aux HUG. -----	61
8.1	Nutrition Parentérale Standard _____	61
8.2	Présentation du programme Nutrilogic _____	61
8.2.1	Historique -----	61
8.2.2	Principes généraux du programme Nutrilogic -----	62
8.2.3	Fabrication des NP I -----	63
8.2.4	Poches standards -----	64
8.2.5	Données disponibles dans Nutrilogic -----	65
8.3	Objectifs _____	65
8.4	Méthode _____	66

8.4.1	Elaboration des formules standards-----	66
8.4.2	Analyse des prescriptions de 2003 à 2006 et recouvrement des NP I et NP STD -----	67
8.5	Résultats_____	68
8.5.1	Elaboration des NP STD -----	68
8.5.2	Comparaison des formules de NP STD avec d'autres formules-----	68
8.5.3	Recouvrement des NP I par les NP STD -----	70
8.6	Discussion _____	78
8.7	Conclusion _____	79
8.8	Perspectives _____	80
9	Détermination de la stabilité des NP STD -----	81
9.1	Introduction_____	81
9.2	Stabilité à long terme des NP binaires _____	81
9.3	Stabilité à long terme des émulsions lipidiques _____	82
9.4	Stabilité des NP STD _____	83
9.5	Objectif _____	84
9.6	Matériel _____	84
9.7	Méthodes _____	85
9.7.1	Stabilité des NP STD binaires -----	85
9.7.2	Stabilité des seringues de lipides -----	91
9.7.3	Dosage des vitamines dans l'émulsion-----	93
9.8	Résultats_____	94
9.8.1	Dosage des acides aminés-----	95
9.8.2	Dosage du glucose -----	96
9.8.3	Dosage des électrolytes -----	96
9.8.4	Comptage particulaire-----	98
9.8.5	Mesure de l'activité de l'héparine -----	100
9.8.6	Mesure du pH et de l'osmolarité-----	100
9.8.7	Stabilité physique de l'émulsion lipidique -----	101
9.8.8	Stabilité chimique de l'émulsion lipidique -----	101
9.8.9	Dosage des vitamines-----	102
9.9	Discussion _____	104
9.9.1	Stabilité des NP STD -----	104
9.10	Stabilité des seringues de lipides _____	105
9.10.1	Stabilité de l'émulsion -----	105
9.11	Conclusion _____	107

9.12	Perspectives	107
9.13	Remerciements	107
10	Optimisation de la stabilité des NP I	109
10.1	Imperméabilité à l'air de divers contenants de NP	109
10.1.1	Matériaux pour les poches de NP	109
10.1.2	Solubilité de l'oxygène	109
10.1.3	Objectif	110
10.1.4	Matériel	110
10.1.5	Méthode	110
10.1.6	Résultats	111
10.1.7	Discussion	112
10.1.8	Conclusion	113
10.2	Précipitation du phosphate de calcium	114
10.2.1	Objectif	118
10.2.2	Méthode	118
10.2.3	Résultats	121
10.2.4	Discussion	125
10.2.5	Conclusion	127
10.2.6	Perspectives	127
11	Conclusion générale	129
12	Perspectives générales	131
12.1	Perspectives pour les NP STD	131
12.2	Perspectives cliniques	131
12.3	Perspectives pharmaceutiques	131
13	Bibliographie	133
14	Annexes	141

1 Introduction Générale : développement de la Nutrition Parentérale

[Kinney 2001 [1] ; Vinnars 2003 [2]]

L'introduction de la nutrition parentérale (NP) dans la prise en charge médicale au cours des années 1960, a permis de sauver de nombreuses vies. Les enfants, principalement les prématurés, sont le groupe de patients ayant le plus profité de cette avancée. Toutefois, plusieurs siècles ont été nécessaires au développement de cette technologie qui demande aussi bien des connaissances médicales et nutritionnelles, des dispositifs médicaux adaptés et un savoir faire pharmaceutique.

L'histoire de la nutrition parentérale commence avec la découverte de la circulation sanguine par *Harvey* en 1628 puis, quelques décennies plus tard, par l'étude de *Christopher Wren* sur l'administration intraveineuse (IV) de vin, de bière et d'opiacés chez le chien. Il note que des effets similaires à l'administration per os sont obtenus par l'administration IV de ces produits. Ainsi, en 1712, *W. Courten* essaye d'administrer de l'huile d'olive à un chien comme support énergétique. Pourtant, ce dernier meurt en présentant des symptômes de détresse respiratoire, certainement attribuables à une embolie pulmonaire graisseuse.

Dès le début du 19^{ème} siècle, les trois composants majeurs de l'alimentation à savoir protéines, lipides et hydrates de carbone, sont connus et quelques décennies plus tard, le métabolisme du glucose est élucidé. Il est désormais établi que le glucose peut être converti en graisse dans l'organisme et ceci dans tous les tissus. C'est le début de l'établissement des valeurs caloriques des aliments.

Durant l'épidémie de choléra de 1831-1832, *Latta* apporte une importante contribution au développement de la perfusion intraveineuse en administrant pour la première fois à des patients un mélange d'eau et de sels. Les patients recouvrent la santé rapidement et survivent à ce nouveau traitement. C'est l'une des premières preuves qu'il est possible de compenser l'eau et les sels perdus par la diarrhée par une administration intraveineuse. Quelques décennies plus tard, *Edward Hodder* essaie quant à lui d'administrer à trois patients atteints du choléra du lait en IV. Deux patients survivent « par miracle » et le troisième meurt. Aussi bien l'étude de *Courten* avec le chien que celle d'*Hodder* montrent que les graisses ne peuvent pas être administrées facilement en IV. Il faudra attendre presque un siècle de voir apparaître sur le marché les premières émulsions lipidiques injectables.

En 1896, *A. Beidl* et *R. Kraust*, administrent pour la première fois du glucose 10% chez l'homme. Environ 200 à 300 ml de solution sont perfusés sans observer de glucosurie. Malheureusement, ces expériences, tout comme l'administration d'autres produits en IV, sont très souvent accompagnées d'effets indésirables tels que frissons et fièvre. L'hypothèse avancée à cette époque est que la voie d'administration IV ne respecte pas les voies physiologiques et qu'il en découle forcément un effet indésirable. Personne ne connaît encore l'existence des pyrogènes. Il faut attendre 1933 et les publications de *Walter* sur une procédure de stérilisation des solutions IV pour obtenir des perfusions stériles sans pyrogènes.

L'administration d'eau, de sels et de sucre est connue depuis le début du 20^{ème} siècle. Par contre, il faut attendre les années 1930 pour que se déploie l'administration de protéines par voie parentérale chez l'animal. *Whipple* et d'autres prouvent qu'il est possible de fournir suffisamment de protéines à un chien par perfusion alors qu'il reçoit une diète per os sans protéine. Des études similaires sont conduites sur des chiots, et preuve est faite qu'il est possible d'avoir une croissance parfaitement normale en ne recevant des protéines que par voie IV.

Les protéines absorbées par voie orale sont hydrolysées dans l'intestin avant d'être absorbées. Cette notion étant déjà connue au début du 20^{ème} siècle, l'administration IV d'hydrolysats de protéines (comme la caséine) paraît donc tout à fait logique. Les recherches menées aux Etats-Unis par l'équipe du professeur *Rose* dans les années 1930 sur le métabolisme des acides aminés, permettent de déterminer les acides aminés essentiels ainsi que d'établir une formule idéale en acides aminés pour administration chez l'homme. Un de ses élèves, *Robert Elman*, publie en 1937 les premières études concluantes sur l'administration d'acides aminés et de glucose chez l'homme. On peut considérer que cela constitue le début de la nutrition parentérale comme on l'entend aujourd'hui.

En Europe, il faut attendre 1944 pour voir apparaître le premier hydrolysats de protéine nommé *Aminosol*[®] sur le marché. L'obtention d'acides aminés par hydrolyse de protéines offre l'avantage que tous les acides aminés nécessaires à la fabrication de protéines sont présents, mais la concentration de chaque acide aminé ne peut être modifiée. La formulation de solutions d'acides aminés cristallins, comme nous les connaissons aujourd'hui, mettra plusieurs années avant de présenter la même activité biologique et c'est seulement en 1964, en Allemagne, que sera produite la première solution de L-acides aminés cristallins. En 1970, les hydrolysats de protéines disparaissent totalement du marché.

Entre 1920 et 1960 commence le développement des premières émulsions lipidiques aux Etats-Unis et au Japon. La première émulsion lipidique sous le nom de *Lipomul*[®] est commercialisée aux Etats-Unis. Malheureusement, de nombreux effets indésirables (fièvre, nausées, vomissement, dyspnée, hypoxie et

hypotension) sont associés à son utilisation et elle est retirée du marché quelques années après son arrivée. Suite à cette expérience négative, les recherches sur les émulsions lipidiques sont abandonnées aux Etats-Unis. En Europe, par contre, *Wretling* introduit la première émulsion lipidique non toxique à base d'huile de soja et de phospholipides d'œufs nommées Intralipid® en 1961. Cette date marque le début de la nutrition parentérale totale (avec acides aminés, glucose et lipides). Puis, en 1968, *Dudrick* marque l'histoire de la nutrition parentérale en démontrant qu'un cathéter placé dans la veine cave supérieure peut être utilisé sur une longue période pour administrer une nutrition parentérale de haute osmolarité (à cette période, les émulsions lipidiques ne sont pas encore disponibles aux Etats-Unis et le glucose est la seule source de calories non protéique). Ce système permet pour la première fois de nourrir des enfants exclusivement en NP et d'obtenir une croissance et un gain de poids normal.

Tableau 1 : faits marquants de l'histoire du développement de la nutrition parentérale

1628	Découverte de la circulation sanguine par <i>Harvey</i>
1656	Administration de vin, de bière et d'opiacés en IV chez le chien
1712	Premiers essais non concluant d'administration d'huile d'olive à un chien
1831-32	Administration en IV avec succès d'eau et de sels pour guérir du choléra
1896	Première administration IV de glucose 10% chez l'homme, El marqués : fièvres et frissons
1923-33	Découverte des pyrogènes et de la stérilisation
1930	Découverte du métabolisme des acides aminés
1937	Première administration de solution d'hydrolysat de protéines et de glucose chez l'homme
1944	Première solution d'hydrolysat de caséine présente sur le marché européen
1961	Première émulsion lipidique non toxique : Intralipid® sur le marché européen par le suédois <i>Wretling</i>
1964	Première solution d'acides aminés cristallins sur le marché
1968	Administration de solutions hyperosmolaires de glucose et acides aminés à long terme par la veine cave. Premiers succès chez les enfants et nouveau-nés décrits par <i>Dudrick</i>
1972	Premières utilisation des poches uniques de nutrition parentérale
1978 -79	Fondation de l'ASPEN (American Society of Parenteral and Enteral Nutrition) et de l'ESPEN (European Society of Parenteral and Enteral Nutrition)

Depuis les années 1960, l'évolution des nutriments parentéraux ne s'est plus arrêtée. Toute une gamme de solutions d'acides aminés, d'émulsions lipidiques sont désormais disponibles sur le marché. De plus, des nutriments standardisés en poche unique sont disponibles principalement pour les adultes. Depuis peu, quelques firmes proposent dans certains pays des nutriments parentéraux standards également pour les enfants. Les moyens techniques, tels que pompes et cathéters, ont également évolués améliorant la sécurité d'utilisation des nutriments parentéraux et facilitant leur accès, même pour des patients à domicile.

Le développement de vitamines de synthèse dans la première moitié du 20^{ème} siècle a permis de produire des formules vitaminées pour la nutrition parentérale. Actuellement, vitamines et oligo-éléments font intégralement partie d'une nutrition parentérale, principalement lorsque ce mode d'administration doit être utilisé sur le long terme.

Les évolutions de ces dernières années concernent surtout l'adaptation spécifique des apports en fonction des pathologies. Ainsi, des solutions enrichies en glutamine sont disponibles pour des suites de chirurgie et des solutions d'acides aminés riches en acides aminés branchés (leucine, isoleucine et valine) sont proposées pour des personnes ayant des atteintes hépatiques. De même, la dernière génération d'émulsion lipidique (SMOFlipid®) intégrant toutes les sortes de lipides (LCT, MCT, huile d'olive, huile de poisson) permettrait d'apporter les acides gras essentiels, d'améliorer la clairance des lipides, de limiter leur peroxydation et présenterait une activité anti-inflammatoire [3].

Un immense travail est également fourni afin de déterminer les apports idéaux des différents nutriments en fonction de diverses pathologies. La pédiatrie et la néonatalogie ne font pas exception et bénéficient de nouveaux apports scientifiques dans le domaine de la NP.

2 Nutrition Parentérale Pédiatrique, aspects cliniques

[Koletzko 2005 [4]]

Depuis près de quarante ans, la nutrition parentérale est utilisée pour les enfants ne pouvant pas être nourris totalement par voie orale ou entérale en raison d'un tractus gastro-intestinal non fonctionnel. Par non fonctionnel, on entend le fait que le tractus gastro-intestinal est incapable d'ingérer, de digérer ou d'absorber suffisamment de nutriments et/ou d'eau et d'électrolytes pour maintenir la santé et la croissance de l'enfant. Le support nutritionnel chez un enfant ne peut être basé sur les mêmes préceptes que ceux appliqués à de l'adulte. En effet, chez l'enfant, non seulement les fonctions métaboliques de bases doivent être maintenues, mais les apports nutritionnels doivent également couvrir les besoins anaboliques de la croissance. De plus, a contrario des adultes, les réserves endogènes du jeune enfant sont limitées et peuvent être rapidement épuisées lors de stress métaboliques (chirurgie, maladie). Une inadéquation des apports caloriques et des substrats durant les périodes de développement cérébral chez l'enfant peut être associée à des lésions neurologiques irréversibles. De façon plus générale, un apport insuffisant en calories et en nutriments peut influencer les défenses immunitaires, le bon fonctionnement des organes et des muscles et ainsi nuire à la croissance de l'enfant. La nutrition parentérale est une des plus grandes avancées en médecine pédiatrique de ces quarante dernières années, principalement en médecine néonatale.

2.1 Néonatalogie et prématurité

[Koletzko 2005[4] ; Koo 2001 [5] ; Anderson 200 [6] ; Katrine 2000 [7]]

La néonatalogie s'intéresse à la médecine du nouveau-né, né à terme ou prématurément, jusqu'à l'âge de 1 mois. La plus large population prise en charge par une unité de néonatalogie est représentée par les enfants prématurés.

La prématurité comprend plusieurs degrés : un enfant né avant la 37^{ème} semaine de gestation est considéré comme prématuré. Un grand prématuré est défini comme un enfant né avant la 32^{ème} semaine gestationnelle alors que l'extrême prématurité est définie comme toute naissance avant la 28^{ème} semaine de gestation. Le poids du nouveau-né revêt également une grande importance. Ainsi un « petit poids de naissance » (LBW) est défini comme un poids inférieur à 2.5 kg, les « très petits poids » (VLBW) sont inférieurs à 1.5 kg et les « extrême petits poids » (ELBW) sont inférieurs à 1 kg [8].

L'incidence des naissances prématurées est d'environ 5 à 11% dans les pays industrialisés [9]. D'une manière générale, l'incidence des naissances prématurées augmente, consécutivement à

l'augmentation de naissances multiples, essentiellement dues au recours aux techniques de reproduction assistée. Cependant, cette augmentation est également imputable au recensement de plus de nouveau-nés, qui sans les progrès de la médecine néonatale dont font parties les NP, seraient morts et donc non comptabilisés.

La grande fragilité des prématurés est liée à l'immaturation des différents organes. Bien que les systèmes respiratoires et cardio-vasculaires déterminent largement l'évolution de l'enfant, l'immaturation du tractus gastro-intestinal et la composition corporelle des prématurés fragilisent encore un peu plus ces bébés. Le graphique ci-dessous montre le changement de composition corporelle en fonction de l'âge.

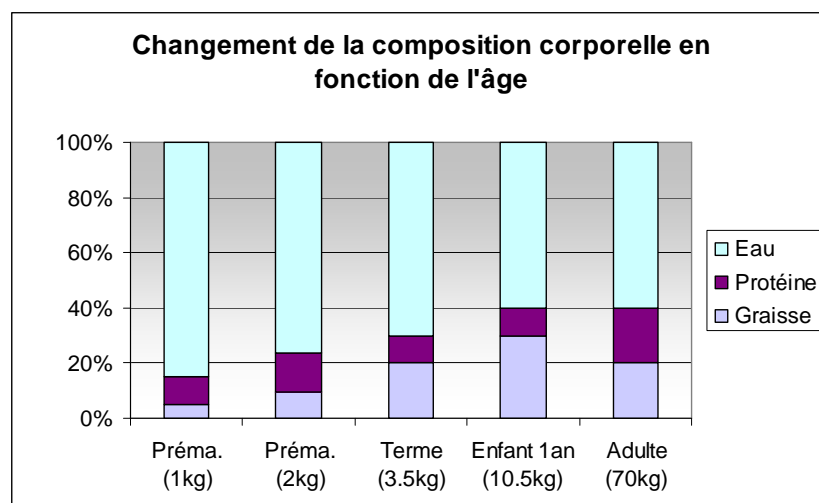


Figure 1: changement de la composition corporelle en fonction de l'âge (inspiré de [7])

Les prématurés possèdent peu de masse grasse et de masse maigre. Des apports nutritionnels insuffisants chez un prématuré peuvent péjorer rapidement son statut, étant donné qu'il n'a pas les réserves énergétiques suffisantes pour y faire face. Dans les premiers jours de vie des nouveau-nés, une perte de poids est observée (environ 10 à 15% du poids de naissance). Elle est à mettre en relation avec la perte d'eau extracellulaire nécessaire à l'équilibre entre les différents compartiments. Ce phénomène est encore plus accentué chez les prématurés où la fonction de barrière cutanée n'est pas encore remplie et où la quantité d'eau corporelle est plus élevée. Certaines couveuses permettent de garder un taux d'humidité favorable pour les prématurés et limitent ainsi les pertes hydriques des enfants. La perte de poids précoce doit être limitée à une perte d'eau et non à une utilisation du peu de réserves énergétiques (principalement les protéines) présentes. Ainsi une prise en charge nutritionnelle adéquate repose sur une alimentation précoce et adaptée aux besoins du nouveau-né.

2.1.1 Alimentation des prématurés

Apporter une alimentation appropriée à la croissance et au développement est la pierre angulaire des soins aux prématurés. La majorité des bébés nés après 34 semaines de gestation sont capables de coordonner la succion, la déglutition et la respiration, rendant ainsi la nutrition orale possible. Pour les enfants moins matures, la nutrition entérale par sonde est une alternative envisageable, toutefois limitée par le risque d'intolérance et d'entérococolite nécrosante (NEC). L'immaturation du tractus gastro-intestinal est la cause principale de ces problèmes. La pathogénèse de la NEC est plus complexe et comprend, en plus de l'immaturation motrice et physique du tractus gastro-intestinal, l'immaturation du système digestif, immunitaire et circulatoire [10, 11].

Un des facteurs de risque de développer une NEC, en plus de la prématurité, est l'introduction précoce et une augmentation trop rapide de la nutrition entérale. Ces arguments militent en défaveur de l'introduction d'une nutrition entérale totale dans les premiers jours de vie et prônent l'utilisation d'une NP totale pour les prématurés les plus à risque.

La NEC est une des maladies les plus redoutées dans les services de néonatalogie et de soins intensifs pédiatriques. Elle peut rapidement évoluer de la simple distension abdominale et intolérance alimentaire à un choc septique avec nécrose de l'intestin suivie de la mort du nourrisson. La NEC est une maladie rencontrée presque exclusivement chez les prématurés (environ 90% des cas de NEC), entre 2 et 5% des prématurés de très petits poids présentant une NEC. Presque un tiers des cas nécessitent une intervention chirurgicale et plus de 20% ont une évolution fatale [12] [10].

2.1.1.1 Nutrition orale et entérale chez les prématurés

Les pratiques actuelles de la prise en charge nutritionnelle d'un prématuré sont d'introduire lentement et progressivement sur plusieurs jours une nutrition entérale (NE), lorsque le développement gastro-intestinal et moteur est suffisant. Il est largement admis que le lait maternel représente la meilleure nutrition orale ou entérale des nouveau-nés y compris des prématurés. La composition unique de ce lait est reconnue comme le « gold standard » sur lequel la composition des formules pour enfants est modélisée et comparée. La composition du lait maternel varie avec la grossesse, l'allaitement, les périodes de la journée ainsi qu'avec la diète de la mère. La composition moyenne en principaux nutriments est présentée dans le tableau ci-dessous.

Tableau 2 : composition moyenne en principaux nutriments du lait maternel (inspiré de [13])

	Pour 100 ml de lait maternel
Energie (kcal)	70
Protéine (g)	1.1
Hydrate de carbone (lactose) (g)	8
Lipides (triglycérides) (g)	4
Calcium (mmol)	0.7
Phosphate (mmol)	0.45

Les avantages du lait maternel sur les formules développées par l'industrie ont été documentés dans plusieurs études, parmi lesquels un meilleur développement neuronal, une meilleure tolérance digestive (protection possible contre NEC) et la présence d'agent anti-infectieux [14] [15] [16] [17].

2.1.1.2 Nutrition parentérale chez les prématurés

Pour les prématurés ne pouvant pas assimiler une nutrition entérale, la NP totale reste indispensable. L'introduction d'une NP dès le premier jour de vie des prématurés est actuellement reconnue comme bénéfique. Chez les grands prématurés, un seul jour de jeûne peut avoir des effets délétères pour l'enfant. Le principal facteur limitant de la NP chez les nouveau-nés est le volume hydrique maximal qu'un prématuré peut recevoir. Un apport hydrique total de 140 à 160 ml/kg/j après quelques jours de vie est généralement conseillé, mais seuls 60 à 80 ml/kg/j sont nécessaires les premiers jours. Une partie de cet apport se fait par les médicaments que reçoivent fréquemment les prématurés, par la nutrition entérale si elle existe et enfin par la NP. Les besoins liquidiens par IV des nouveau-nés augmentent sur quelques jours puis diminuent en fonction des apports per os. Toute la difficulté de la NP est d'apporter suffisamment de nutriments dans un volume souvent restreint.

Tableau 3 : apports liquidiens nécessaires durant la première semaine de vie (ml/kg/j)

Jours de vie	1 ^{er} jour	2 ^{ème} jour	3 ^{ème} jour	4 ^{ème} jour	5 ^{ème} jour	6 ^{ème} jour
Nouveau-né à terme	60-120	80-120	100-130	120-150	140-160	140-180
Prématuré < 1.5 kg	60-80	80-100	100-120	120-150	140-160	140-160
Prématuré > 1.5 kg	80-90	100-110	120-130	130-150	140-160	160-180

L'arrêt de la NP ne doit se faire que lorsque l'apport entéral couvre au minimum 75% des besoins énergétique [18]. En général cette cible est atteinte en quelques jours, mais un certain nombre de prématurés reste dépendant de la NP plusieurs semaines voire plusieurs mois.

L'indication à la NP en néonatalogie est principalement la prématurité et ses conséquences. Toutefois, d'autres causes peuvent être à l'origine de la mise en place d'une NP comme des affections congénitales ou des inflammations du tube gastro-intestinal.

2.2 Indication à la NP en pédiatrie

[Falcon 2001[19]

Mis à part le groupe des prématurés, les indications à la NP chez l'enfant sont similaires à celles de l'adulte. L'introduction d'une NP doit faire l'objet d'une évaluation clinique complète. La voie entérale doit être utilisée tant que possible mais si l'absorption des nutriments par cette voie n'est pas optimale, une NP peut être introduite pour compléter les apports. Il arrive également qu'il soit totalement impossible d'utiliser la voie entérale comme par exemple lors du syndrome de l'intestin court ou de maladie de Crohn sévère, l'utilisation d'une NP totale est alors parfaitement indiquée. Les indications à la NP ne s'arrêtent pas à celles citées précédemment. Elles peuvent être nombreuses, les principales sont reprises dans le tableau suivant.

Tableau 4 : indications à la NP en pédiatrie [19]

Affections congénitales
Atrésie du tube gastro-intestinal
Maladies métaboliques
Conditions chirurgicales
Syndrome de l'intestin court
Iléus postopératoire
Fistule cutanée
Greffes
Inflammations
Maladie de Crohn
Colite ulcéreuse
Pancréatite
Etat hypercatabolique
Brûlés graves
Trauma majeurs
Sepsis
Oncologie

Le syndrome de l'intestin court, une des indications les plus répandues de l'utilisation de la NP en pédiatrie, se caractérise par une malabsorption des nutriments. Dans les cas graves, la survie du patient peut être compromise. Dans la grande majorité des cas, l'intestin court provient d'un acte chirurgical où une partie de l'intestin plus ou moins longue a dû être enlevée pour différentes raisons comme les suites d'une NEC. La quantité et la qualité de l'intestin restant va définir la gravité du syndrome de l'intestin court et indiquer la nécessité ou non ainsi que la durée de la NP.

Une autre catégorie d'enfant pouvant bénéficier de NP sont les patients oncologiques. En effet, ces derniers sont souvent en état de catabolisme, souffrent d'anorexie et peuvent avoir de grandes pertes de nutriments suite aux vomissements, aux diarrhées, à la malabsorption ou aux pertes de sang. La nutrition entérale peut se révéler difficile pour les mêmes raisons invoquées précédemment ainsi que par la présence de muqueuse. La NP permet de garder un état nutritionnel satisfaisant et apporte un réel bénéfice dans le traitement de ces patients bien que certains risques comme l'augmentation du risque d'infection ou de troubles métaboliques sont parfois avancés.

Tableau 5 : résumé des utilisations de la NE et de la NP en pédiatrie

	Indications	Précautions
Nutrition entérale	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Possible même chez les prématurés ➤ Respect de la voie physiologique ➤ Préférer le lait maternel aux formules industrielles 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Peut être responsable de NEC chez le prématuré ➤ Introduire lentement et progressivement chez les prématurés
Nutrition parentérale	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Introduction précoce souhaitée si NE ne couvre pas minimum 75% des besoins ➤ Bien tolérée même chez les prématurés 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Risques infectieux et mécanique liés à la voie d'administration ➤ Troubles métaboliques possibles

2.3 Composants des NP pour la néonatalogie et la pédiatrie

[Koletzko 2005 [4] ; Anderson 2000 [20] ; Spasford 2000 [21] ; Krugs 2000 [22] ; Koo 2001 [5]; Flacon 2001 [19]

Les besoins nutritionnels des enfants évoluent en fonction de leur âge, de leur statut métabolique et des pathologies.

2.3.1 Energie

L'apport énergétique doit permettre de couvrir toutes les dépenses d'énergie (métabolisme de base, activité physique et croissance) du patient. Autant un apport insuffisant d'énergie conduit à un état de malnutrition et peut porter atteinte aux fonctions immunitaires ainsi qu'à la croissance, autant une suralimentation conduit à une hyperglycémie, augmente la déposition de graisse et les risques de complications hépatiques. De façon générale, les enfants nourris par une alimentation parentérale ont des besoins énergétiques inférieurs à ceux nourris par une alimentation entérale (10% à 20%), car il n'y a pas de dépense d'énergie pour la digestion ni de perte dans les selles [5].

L'apport calorique peut être calculé en énergie protéique et non protéique. Les besoins énergétiques doivent théoriquement être couverts par un apport non protéique, les acides aminés devant uniquement servir au maintien et à la formation de nouveaux tissus.

La méthode la plus fiable pour mesurer la dépense énergétique est la calorimétrie indirecte (mesure de la chaleur libérée par le processus métabolique de façon indirecte à partir des échanges gazeux : consommation O_2 et rejet CO_2) et son utilisation tend à se répandre dans les établissements de soins ; cependant, elle n'en demeure pas moins un outil relativement coûteux financièrement qui demande du temps et du personnel formé. La mesure s'effectue au repos en plaçant les enfants sous des cloches de plastique transparentes où les échanges gazeux sont mesurés.



Figure 2 : calorimétrie indirecte en pédiatrie

Actuellement, dans la pratique clinique, des équations de prédiction de la dépense énergétique sont les plus communément utilisées pour déterminer ces besoins [23]. Il s'agit de formules permettant d'estimer la dépense énergétique d'un patient donné en incluant une ou plusieurs données anthropométriques (poids, taille, âge, etc.). Pour les enfants de moins de 10 ans, la formule de Schofield est généralement recommandée, alors que pour les enfants plus âgés, la formule d'Harris Benedict peut être utilisée [4].

D'autres paramètres tels que l'activité physique, la maladie, la fièvre sont encore pris en compte et modulent le résultat obtenu.

Tableau 6 : équations de prédiction des dépenses énergétiques (MB ou ER) chez les enfants [4]

Formule de Schofield pour les enfants de 0 à 3 ans	Garçon	$MB = 0.167 * P + 1517.4 * T - 617.6$
	Fille	$MB = 16.25 * P + 1023.2 * T - 413.5$
Formule de Schofield pour les enfants de 3 à 10 ans	Garçon	$MB = 19.6 * P + 130.3 * T + 414.9$
	Fille	$MB = 16.97 * P + 161.8 * T + 371.2$
Formule de Schofield pour les enfants de 10 à 18 ans	Garçon	$MB = 16.25 * P + 137.2 * T + 515.5$
	Fille	$MB = 8.365 * P + 465 * T + 200$
Formule d'Harris- Benedict	Garçon	$ER = 66.47 + 13.75 * P + 5 * T - 6.76 * \text{âge}$
	Fille	$ER = 655.1 + 9.56 * P + 1.85 * T - 4.68 * \text{âge}$

MB : Métabolisme Basal, ER : Energie au Repos, P = Poids (kg), T = Taille (m)

Chez les prématurés, principalement les bébés de très petit poids et extrême petit poids, l'introduction précoce (lors du premier jour de vie) d'un support nutritionnel est recommandé. La quantité d'énergie apportée joue un rôle important sur la balance azotée ; un apport minimal de 50 à 60 kcal/kg/j est impératif, mais un apport de 100 à 120 kcal/kg/j garanti une balance azoté positive [24]. A titre comparatif, un adulte a des besoins énergétiques aux environs de 30 à 35 kcal/kg/j. Si l'apport en énergie est trop faible, les protéines ne pourront pas être utilisées à la construction de nouveaux tissus, mais seront oxydées comme substrat énergétique.

2.3.2 Acides aminés

Les protéines sont les composants structuraux et fonctionnels majeurs de nos cellules. Elles se composent d'une suite plus ou moins longue d'acides aminés. Toutes nos protéines sont synthétisées à partir de 20 acides aminés différents. Il existe un cycle constant entre la dégradation de nos protéines et la reconstruction de nouvelles. D'un point de vue nutritionnel, un aspect important des protéines est la composition en acides aminés. Ainsi certains acides aminés sont dits « essentiels » car notre corps ne peut les synthétiser ou non essentiels lorsque nous pouvons les synthétiser. Certains acides aminés sont dits « semi-essentiels » car ils peuvent être synthétisés à partir d'autres acides aminés mais dans certaines limites. Chez les nouveau-nés, où le développement enzymatique n'est pas encore complet, plusieurs acides aminés non essentiels peuvent le devenir car la transformation et la dégradation de certains acides aminés sont limitées. Les principaux concernés sont les acides aminés aromatiques (phénylalanine et tyrosine) et les acides aminés contenant du soufre (méthionine, cystéine et taurine).

Les besoins en acides aminés essentiels sont donc plus élevés que chez l'adulte. Le tableau ci-dessous présente les catégories d'acides aminés.

Tableau 7 : classement des acides aminés ([4])

Essentiels	Semis-essentiels	Non essentiels
Histidine	Arginine	Alanine
Isoleucine	Cystéine*	Aspartate
Leucine	Glycine	Asparagine
Lysine	Proline	Glutamate
Méthionine	Tyrosine*	Sérine
Phénylalanine	Glutamine	Tryptophane
Thréonine	Taurine	
Valine		

*Essentiels chez le nouveau-né prématuré

La cystéine est considérée comme un acide aminé semi-essentiel principalement chez le prématuré car elle n'est pas synthétisée en quantité suffisante depuis la méthionine. Son rôle métabolique est extrêmement important puisqu'elle est nécessaire entre autre à la formation de glutathion, antioxydant majeur du corps. La taurine (qui n'est pas un acide aminé au sens strict car elle n'a pas de groupe carboxyle) est un dérivé de la cystéine. Elle est directement impliquée dans la métabolisation des lipides et dans le développement neuronal de l'enfant. Un apport exogène est nécessaire principalement chez le nouveau-né prématuré où les réserves sont faibles et la synthèse depuis la cystéine presque inexistante. La glutamine, qui joue un rôle important dans la nutrition de l'adulte en postopératoire ou en sepsis, ne semble pas apporter d'avantage particulier chez les prématurés et seul un apport minimal est nécessaire [4].

Un apport approprié en quantité et en qualité d'acides aminés est indispensable pour assurer le maintien des organes et la croissance de l'enfant. Un déficit en un acide aminé essentiel limite la quantité de protéines pouvant être synthétisées. La composition des solutions d'acides aminés disponibles sur le marché tiennent compte de ces problématiques et sont donc généralement plus enrichies en acides aminés essentiels et semi-essentiels que les solutions pour adultes.

La bonne utilisation des acides aminés dans l'organisme dépend de l'apport énergétique associé. Si ce dernier est insuffisant pour couvrir les besoins anaboliques, les acides aminés seront oxydés en excès risquant de conduire à des hyperammoniémies et des acidoses métaboliques. Ces effets indésirables

sont souvent associés à tort à une intolérance protéique alors qu'ils sont dus pour la plupart à un mauvais rapport acides aminés/énergie [25].

La méthode la plus communément utilisée pour déterminer les besoins en acides aminés est la quantité nécessaire pour obtenir une balance azotée positive. Chez les prématurés ne recevant pas de supplément en acides aminés, la quantité de protéines excrétée par jour est de 0.6 à 1.1 g de protéines/kg. Un apport de 1 à 1.5 kcal/kg/j permet d'obtenir une balance azotée neutre et un apport au delà de ces limites permet d'atteindre une balance azotée positive. Il est actuellement admis que les prématurés tirent un bénéfice pour leur croissance à recevoir dès les premiers jours un apport en acides aminés de 2.5 à 3.5 g/kg/j (maximum 4 g/kg/j) pour autant que l'apport énergétique soit suffisant [26] [27].

Les besoins en acides aminés diminuent avec l'âge, un enfant entre 2 mois et 3 ans n'ayant besoin que de 1 à 2.5 g/kg/j d'acides aminés et un enfant de 3 à 18 ans de 1 à 2 g/kg/j.

2.3.3 Lipides

Les émulsions lipidiques sont utilisées pour apporter de l'énergie non protéique et des acides gras essentiels. L'apport énergétique important (1g = 9 kcal) pour un volume restreint et la faible osmolarité de ces solutions sont particulièrement intéressants. Généralement, les émulsions lipidiques à 20% sont préférées à celles à 10% car elles permettent de réduire la quantité de phospholipides et le volume administré. L'oxydation des graisses dépend de l'apport énergétique total et de la dépense. Un apport calorique d'environ 40% en lipides permet une oxydation maximale des graisses. Lorsque l'apport glucidique est élevé, les lipides vont préférentiellement être stockés et le glucose utilisé comme source d'énergie. En nutrition parentérale, les lipides devraient apporter entre 25 et 40% de l'énergie non protéique.

Il existe actuellement différents types d'émulsions lipidiques, les plus anciennes étant les émulsions à base d'huile de soja constituées majoritairement de triglycérides à chaîne longue (LCT) dont le principal est l'acide linoléique, essentiel pour le corps humain. Une deuxième génération d'émulsions lipidiques sortie dans les années 1980 est constituée de mélanges de LCT et MCT (triglycérides à chaîne moyenne) et d'émulsions à base d'huile d'olive. Les avantages théoriques des MCT sur les LCT seuls sont nombreux. Les MCT sont oxydés très rapidement avec une meilleure affinité pour la lipoprotéine lipase que les LCT. La carnitine n'est pas nécessaire pour l'oxydation des MCT, ils pénètrent dans la mitochondrie plus facilement. Les MCT ne sont pas impliqués dans la synthèse des eicosanoïdes (prostaglandines et autres dérivés impliqués dans l'inflammation) et sont donc neutres sur l'inflammation et l'immunité. Toutefois, ces avantages théoriques ne sont pas aussi évidents en clinique.

[3]. Les avantages des émulsions à base d'huile d'olive sont similaires à celles des mélanges MCT/LCT. Elles contiennent un faible taux d'acides gras polyinsaturés, protégeant les lipides de la peroxydation et améliorant la conversion de l'acide linoléique en dérivés supérieurs. Ces dernières années, une troisième génération d'émulsions lipidiques à base d'huile de poisson fait son apparition. Ces huiles apporteraient une activité anti-inflammatoire qui pourrait être intéressante dans des contextes cliniques particuliers comme les soins intensifs. Ces émulsions doivent être utilisées en combinaison avec d'autres émulsions lipidiques et de fait un mélange huile de soja, LCT/MCT, huile de poisson et huile d'olive, est arrivé en dernier sur le marché sous le nom de SMOFlipid®.

Tableau 8 : développement des émulsions lipidiques

	Arrivée sur le marché	Composants
1 ^{ère} génération d'émulsion lipidique	1962	LCT Huile de Soja
2 ^{ème} génération d'émulsion lipidique	Années 1980	Mélange MCT/LCT Huile de soja, huile de coco ou huile de palme
		Acide oléique Huile de Soja 20%, huile d'Olive 80%
3 ^{ème} génération d'émulsion lipidique	Années 2000	Acides gras n-3 à longue chaîne Huile de poisson
	2005	LCT/MCT, acide oléique, acides gras n-3 à longue chaîne Huile Soja, MCT, huile olive, huile de poisson

La peroxydation des lipides est responsable de phénomènes de stress oxydatif pouvant être impliqués dans la survenue de détresse respiratoire, de rétinopathie et autres affections classiques de la prématurité [28] [29]. Les bénéfices apportés par les émulsions de deuxième et troisième génération restent théoriques. Plusieurs études comparant les émulsions de première et deuxième génération n'ont pas mis en avant de bénéfice clinique [30, 31]. Le seul gain potentiel serait une meilleure stabilité de l'émulsion. De même pour les émulsions à base d'huile de poisson, trop peu d'études sont publiées pour pouvoir établir des recommandations [3].

La métabolisation des lipides varie en fonction de l'âge gestationnel, de l'âge postnatal ainsi que d'autres facteurs. Une administration continue et un contrôle régulier de la triglycéridémie permet d'améliorer la tolérance en adaptant la posologie. Il est important que la vitesse de perfusion des lipides ne dépasse pas celle de leur clairance. Une augmentation par palier de 0.5 à 1 g/kg/j de lipides permet de contrôler et éviter les hypertriglycéridémies.

L'utilisation d'émulsions lipidiques chez les prématurés n'est plus remise en cause, toutefois un débat existe toujours pour savoir si elle doit être démarrée dès le premier jour de vie ou quelques jours plus tard. De façon générale, si un apport entéral n'est pas suffisant pour couvrir les besoins énergétiques, les lipides devraient être introduits au plus tard le troisième jour de vie. Un apport de 3 g/kg/j est bien toléré chez ces enfants pour autant que l'introduction se fasse par palier de 0.5 à 1 g/kg/j en débutant à 0.5 ou 1g/kg/j.

2.3.4 Hydrates de carbones

Les hydrates de carbone, sous forme de glucose, sont la principale source d'énergie pour le corps. Ils représentent environ 60% des apports énergétiques quotidiens. En NP, le glucose contribue majoritairement à l'osmolarité élevée de ces solutions et doit apporter 60 à 75% des besoins énergétiques non protéiques.

Lorsque le glucose est apporté en quantité trop importante par rapport à celle qui peut être oxydée pour produire de l'énergie, l'excès est utilisé pour la lipogénèse et augmente la déposition des graisses. Bien qu'une restauration des réserves lipidiques puisse être un but en soi, une trop grande déposition peut être délétère. Un surplus de glucose est également à l'origine de production en excès de CO₂ pouvant péjorer une ventilation déjà précaire chez certains patients comme les prématurés. De plus, des taux sanguins élevés de glucose sont associés à un risque infectieux supérieur. Pour toutes ces raisons, un apport adapté en glucose est important. On calcule généralement l'apport nécessaire en mg/kg/min. Ainsi chez les prématurés, un apport entre 6 et 8 (maximum) mg/kg/min semble adapté alors qu'un enfant à terme peut recevoir jusqu'à 13 mg/kg/min.

2.3.5 Bilan hydrique et électrolytes

L'eau et les électrolytes doivent être fournis afin de compenser les pertes qui ont lieu via les urines, la peau et les selles. Le but de l'hydratation est de maintenir un volume et une tonicité des fluides corporels ainsi que de prévenir une déshydratation. Comme déjà mentionné précédemment, la quantité d'eau corporelle est plus grande chez les nouveau-nés que chez les enfants plus âgés et leurs besoins hydriques supérieurs. Un apport de 140 à 160 ml/kg/j est recommandé pour un nouveau-né (augmentation par palier cf. tableau 3) alors qu'un apport d'environ 60 à 80 ml est suffisant pour les enfants âgés de 4-5 ans.

2.3.5.1 Sodium et potassium

Le sodium et le potassium sont étroitement liés au bilan hydrique. Le potassium est l'électrolyte le plus abondant dans le compartiment intracellulaire alors que le sodium est l'électrolyte principal du

compartiment extracellulaire. Un bon équilibre entre les deux ions est important afin de garantir une bonne répartition des volumes intra et extracellulaire.

Chez les nouveau-nés, les électrolytes ne sont généralement pas administrés le premier jour de vie, mais seulement après que la diurèse soit installée, soit environ 24h après la naissance. Les besoins se situent entre 1 et 3 mmol/kg/j de sodium et potassium, les posologies les plus basses étant préférées durant la première semaine de vie. Des facteurs tels que la fièvre, la présence de diarrhées ou de vomissements, l'humidité relative et diverses pathologies doivent être pris en compte pour calculer les apports nécessaires.

2.3.5.2 Magnésium, calcium et phosphore

Le magnésium est l'électrolyte intracellulaire le plus abondant après le potassium. Il agit comme stabilisateur des membranes cellulaires et des organites intracellulaires. Il influe sur l'irritabilité neuromusculaire et sur le système cardio-vasculaire. Plus de 60% du magnésium est stocké dans le squelette. Il intervient également dans la régulation de l'homéostasie du calcium. Les apports recommandés de magnésium sont de 0.2 mmol/kg/j pour les premiers mois de vie, puis diminuent à 0.1 mmol/kg/j après la première année.

Un apport adapté en calcium et phosphore est capital pour contribuer à la croissance des enfants. Bien que des quantités précises n'aient pu être déterminées, un apport de 1 à 4 mmol/kg/j en calcium et 0.75 à 3 mmol/kg/j en phosphore sont recommandés chez les prématurés. Des besoins inférieurs (1.3 à 3 mmol/kg/j en Ca et 1 à 2.3 mmol/kg/j en P) sont recommandés chez les nouveau-nés à terme. Les besoins diminuent progressivement avec l'âge. Le rapport entre les deux minéraux est également important et devrait se situer entre 1.3 et 1.7 (Ca :P) pour les prématurés et autour de 1 pour les enfants plus âgés afin de garantir une minéralisation osseuse optimale.

2.3.6 Acétate

Il n'est pas nécessaire d'utiliser de l'acétate dans les NP. In vivo l'acétate est rapidement métabolisé en bicarbonate, ainsi de l'acétate de potassium ou de sodium peut être utilisé dans le traitement ou la prévention des acidoses hyperchlorémiques métaboliques. Les sels d'acétates sont compatibles avec les autres composants des NP a contrario des bicarbonates qui forment un précipité insoluble avec le calcium (carbonate de calcium).

2.3.7 Oligo-éléments

Les oligo-éléments sont des micronutriments essentiels impliqués dans de nombreux processus métaboliques. Les carences en oligo-éléments sont rares mais peuvent apparaître, principalement chez

les enfants nourris au long court en NP. Entre tous, le zinc et le fer sont les micronutriments les plus importants à supplémenter. Toutefois, dans la grande majorité des cas, la supplémentation se fait à partir de spécialités contenant tout une gamme de micronutriments. La posologie précise en oligo-éléments n'est toujours pas clairement déterminée.

2.3.8 Vitamines

Les apports parentéraux de vitamines se font habituellement sous forme d'un mélange. Il existe quelques préparations spécifiques à la pédiatrie avec des dosages plus faibles en vitamines. Pour les plus petits enfants qui ont des besoins élevés en vitamines, les préparations adultes permettent de mieux couvrir ces besoins. Toutefois, les préparations pour adultes contenant du propylenglycol ou des polysorbates sont à éviter en pédiatrie à cause de risque potentiel de toxicité.

Un apport suffisant de vitamines est nécessaire pour assurer une croissance optimale, mais les besoins idéaux chez les enfants ne sont pas clairement établis. Les recommandations actuelles sont les mêmes que celles éditées il y a une vingtaine d'années qui n'ont pas montré d'effets indésirables. Le tableau ci-dessous présente les recommandations théoriques en vitamines pour les enfants.

**Tableau 9 : apports en vitamines recommandés
chez l'enfant [4]**

	dose/kg/j (1-24 mois)	dose/j (2-12 ans)
Vit A	150-300 µg	150 µg
Vit D	32 UI	400 UI
Vit E	2..8-3.5 µg	7 µg
Vit K	10 µg	200 µg
Vit B1	0.35-0.5 mg	1.2 mg
Vit B2	0.15-0.2 mg	1.4 mg
Vit B3	4-6.8 mg	17 mg
Vit B5	1-2 mg	5 mg
Vit B6	0.15-0.2 mg	1 mg
Vit B8	5-8 µg	20 µg
Vit B9	56 µg	140 µg
Vit B12	0.3 µg	1 µg
Vit C	15-25 mg	80 mg

2.3.9 Résumé des posologies des composants des NP pédiatriques

Le tableau suivant résume les différentes posologies de chaque composant des NP pédiatrique.

Tableau 10 : résumé des posologies des divers composants des NP pédiatriques [4, 32, 33]

	Valeurs pour les prématurés	Valeurs pour les enfants de 0 à 12 ans
Volume ml/kg/24h	120-150 (augmentation par paliers la 1 ^{ère} semaine)	0 à 1 an : 120-150 1 à 2 ans : 80-120 3 à 5 ans : 80-100 6 à 12 ans : 60-80
Energie kcal/kg/24h	110-120	0 à 1 an : 90-100 1 à 7 ans 75-90 7 à 12 ans 60-75
Protéines g/kg/24h	1.5-4	0 à 1 mois : 1.5-3 2 mois à 3 ans : 1-2.5 3 à 12 ans : 1-2
Glucose mg/kg/min	4-8	Jusqu'à 3 kg : 13 De 3 à 10 kg : 11-13 De 10 à 15 kg : 8 à 10 De 15 à 20 : 7-8 Au dessus de 20 kg < 8
Lipides g/kg/24h	0.5-4 (introduire par paliers de 0.5)	0.5-3
Sodium mmol/kg/24h	2-5	2-3
Potassium mmol/kg/24h	2-5	1-4
Calcium mmol/kg/24h	1.3-3	0.2-0.8
Phosphates mmol/kg/24h	1-2.3	0.2-0.5
Rapport Ca : P (mmol)	1.3-1.7	1
Magnésium mmol/kg/24h	0.1-0.2	0.1-0.2
Acétates mmol/kg/24h	1-4	1-4

Les recommandations donnent une fourchette de valeurs qui ne devraient pas être dépassées pour chaque nutriment en fonction des âges. La posologie définitive pour chaque patient est établie par le prescripteur en fonction des pathologies du patient, des valeurs de laboratoires (principalement pour les électrolytes) et des complications possibles.

2.4 Administration des NP

[Koletzko 2005 [4] ; Falcon 2001[19] ; [34]]

Les NP peuvent être administrées par voie veineuse périphérique (VVP) ou centrale (VVC). En générale, la VVP est utilisée uniquement pour une utilisation à court terme et pour des produits de faible osmolarité à cause des risques de phlébites et de thromboses. Les voies centrales sont donc privilégiées pour la NP bien que leur insertion soit associée à quelques complications techniques ou infectieuses et qu'un acte médical soit nécessaire. Les VVC peuvent être de différents types. Chez les nouveau-nés, la voie ombilicale est parfois utilisée lors des premiers jours de vie. Toutefois, les complications thrombotiques étant fréquentes, cette voie n'est souvent utilisée que dans l'attente de la pose d'une autre VVC. Deux méthodes sont utilisées couramment pour administrer les NP par voie centrale : les cathéters placés en percutanés (temporaire) ou tunnelliés (permanent). Les cathéters percutanés s'insèrent directement dans la veine centrale alors que les cathéters tunnelliés sont insérés dans une veine périphérique et remontent jusque dans une veine centrale. Un tunnel sous-cutané est créé afin de générer une distance entre le point d'entrée et la circulation sanguine. Une des techniques les plus communes est l'emploi d'un cathéter Broviac® qui est inséré dans une veine relativement large et remonte jusque dans la veine cave supérieure. Les cathéters percutanés permettent un accès direct à une veine centrale mais sont associés à des risques élevés d'infection.

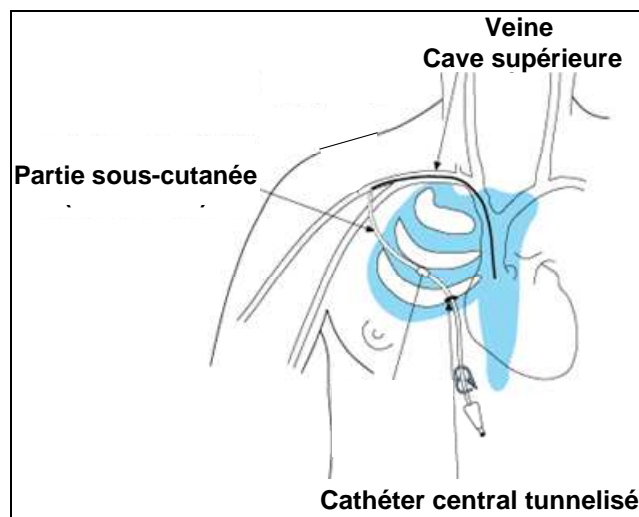


Figure 3 : VVC tunnelliée

Les cathéters tunnelliés sont les dispositifs de premiers choix pour les traitements à long terme.

Le débit d'administration des NP est contrôlé par une pompe. Une NP est d'autant mieux tolérée que l'administration se fait à débit constant sur 24h.

2.4.1 Cathéter et héparine

L'utilisation de cathéters (VVP ou VVC) pour la NP est associée à des complications de type mécanique et infectieux. Les problèmes mécaniques incluent entre autre les occlusions et les thromboses qui peuvent conduire à un changement de cathéter, avec tous les risques relatifs. Les facteurs de risques associés aux occlusions et thromboses comprennent le dommage causé à l'endothélium durant la pose du cathéter, le matériau du cathéter, la composition de la perfusion, ainsi que le faible débit de la perfusion souvent rencontré en néonatalogie. Afin de prévenir le problème des occlusions et des thromboses, une prophylaxie pharmacologique incluant de faible dose d'héparine dans les NP est souvent proposée. Il ressort de différentes études que le nombre de thrombose n'est pas diminué par la présence d'héparine [35, 36], par contre cette dernière permet de prolonger la durée de vie des cathéters. Une étude récente montre qu'une dose de 0.5 UI/kg/h prolonge significativement la durée de vie des cathéters centraux tunnellisés chez les nouveau-nés sans augmentation des effets indésirables associés [37].

2.5 Complications de la NP

[Falcon[19]] ; [34]

La majorité des complications liées aux NP rencontrées en pédiatrie sont similaires à celles rencontrées chez l'adulte. Généralement, elles se répartissent en trois catégories : les complications mécaniques, infectieuses et métaboliques.

2.5.1 Complications mécaniques

Les complications mécaniques sont associées aussi bien avec l'acte de pose du cathéter qu'avec le cathéter lui-même. Les complications mécaniques sont rencontrées dans 25% à 30% des cathéters [38, 39]. Des hématomes et des pneumothorax (principalement chez les jeunes enfants) sont le plus souvent associés aux cathéters percutanés. Des thromboses, une mauvaise position du cathéter ainsi qu'une occlusion de ce dernier sont également des complications rencontrées. Les nouveaux matériaux comme le polyuréthane ont permis d'améliorer la tolérance des cathéters et de diminuer les risques de thrombose. Une mauvaise position du cathéter peut conduire à une extravasation, ce phénomène peut toutefois être évité en contrôlant par radiographie la position des cathéters.

Les phlébites sont des complications courantes des cathéters sur VVP. L'administration continue de solutions hyperosmolaires augmente le risque. C'est pourquoi on limite généralement la concentration de glucose à perfuser par VVP à 12.5%, c'est-à-dire environ 750-800 mosm/L.

Les problèmes mécaniques peuvent être en partie prévenus grâce à l'utilisation de cathéter dans des matériaux appropriés, par la pose de ceux-ci par du personnel qualifié et en contrôlant l'osmolarité des perfusions. De plus, comme mentionné plus haut, la présence d'héparine à faible concentration peut prolonger la durée de vie des cathéters. Les émulsions lipidiques étant iso-osmotiques au plasma, elles permettent d'abaisser l'osmolarité des solutés de NP, ce qui améliore la tolérance par l'endothélium veineux [40]. De plus elles formeraient une couche sur la veine qui participerait à la protection de celle-ci.

2.5.2 Complications infectieuses

Les infections restent la complication la plus fréquente de la nutrition parentérale à long ou court terme. L'incidence varie de 6 à 20% [19]. Non seulement le système d'administration des NP est une porte d'entrée pour les infections, mais les patients nécessitant cette thérapie sont souvent déjà fragilisés. Comme chez les adultes, *Staphylococcus aureus* et *Staphylococcus epidermidis* sont les germes les plus souvent isolés.

La prévention des infections passe principalement par la qualité des soins apportés aux cathéters. De façon générale, il est recommandé de limiter au maximum les manipulations des cathéters et de faire le changement de perfusion de la manière la plus aseptique possible en suivant un protocole défini.

2.5.3 Complications métaboliques

Les complications métaboliques chez l'enfant sous NP sont nombreuses et peuvent être liées à tous les composants des NP. Les troubles hépatiques, principalement la cholestase, sont les effets indésirables métaboliques les plus fréquents lors de NP au long cours et surviennent chez près de 40% à 60% des enfants sous NP [41]. L'origine de ces effets indésirables n'est pas clairement établie, toutefois l'administration de NP, un état septique ainsi qu'un apport énergétique supérieur aux besoins sont des facteurs de risques de troubles hépatiques [42]. A l'arrêt de la nutrition, la cholestase disparaît habituellement après environ deux semaines. Bien que la NP seule n'explique pas l'apparition d'une cholestase et que l'état clinique du patient intervient également, les micronutriments comme le manganèse ou les lipides sembleraient impliqués dans ce phénomène [43] [44]. Il est donc conseillé de diminuer les oligo-éléments et les apports lipidiques de la NP lors de cholestase.

Des apports inappropriés en calcium et phosphates peuvent être à l'origine d'une hypophosphatémie ou d'une hypocalcémie, liée dans les cas les plus graves à des ostéomalacies ou des fractures [45].

Un apport trop important de protéines peut engendrer une hyperammoniémie et azotémie alors que la peroxydation des lipides conduit à la formation de radicaux libres qui peuvent être toxiques. Les prématurés ayant un statut antioxydant affaibli seraient plus sensibles à la peroxydation des lipides, d'autant plus que la peroxydation des lipides est augmentée suite à l'exposition à la lumière ou aux UV présents dans certaines couveuses [46]. La peroxydation des lipides induit la formation de radicaux libres qui sont impliqués dans la pathogénèse des pneumopathies chroniques, de la rétinopathie du prématuré et dans une diminution des défenses immunitaires [33].

La contamination en aluminium de certaines solutions utilisées pour la fabrication des NP (principalement les oligo-éléments, les sels de calcium et de phosphates), est également une source de toxicité. Les prématurés sont la population la plus à risque car leur fonction rénale est immature et les NP pour cette population sont très concentrées. Des cas d'ostéomalacie, de rachitisme ou de retard mental chez des enfants ont été décrits [47, 48]. La FDA a émis des règles claires quant à la contamination en Al des solutions utilisées pour les nutritons parentérales : les grands volumes, tels que les acides aminés, les solutions de glucose et l'eau, ne doivent pas contenir plus de 25 µg/L d'aluminium. Pour tous les produits de petits volumes, tels que les électrolytes et les vitamines, la teneur maximale en aluminium à la date d'expiration doit figurer sur le contenant. De plus, la FDA a émis une limite supérieure de 4 à 5 µg/kg/j en aluminium qui ne devrait pas être dépassée afin de limiter la toxicité [49]. L'aluminium contaminant les solutions provient en grande partie du verre dans lequel sont conservées ces solutions. L'autoclavage ainsi que la durée de stockage sont des facteurs importants influençant le taux de contamination [50].

2.5.4 Valeurs de laboratoire

Les données de laboratoire sont une aide précieuse pour la gestion de la NP chez les patients. Elles permettent de détecter des déficiences nutritionnelles ou des toxicités avant que les symptômes cliniques n'apparaissent. Plusieurs facteurs, dont la pathologie du patient, peuvent interférer avec les valeurs de laboratoire qui doivent donc être interprétées avec précaution. Une évaluation régulière des tests de laboratoire est nécessaire pour les enfants traités par nutrition parentérale. La détection précoce de troubles métaboliques est facilitée par des résultats de laboratoire tels que les taux de sodium, potassium, calcium, magnésium, phosphore, urée, azote, glucose et triglycérides. La glycémie est suivie régulièrement et corrigée au besoin. Le statut protéique est souvent déterminé par le dosage des protéines de transport comme l'albumine, la préalbumine ou la transferrine. La fonction hépatique est également surveillée par des tests de laboratoire. Le taux de bilirubine conjuguée est un bon indicateur d'une cholestase sous NP. Enfin toute une batterie de tests peut être utilisée pour suivre le développement d'anémie, de carence en vitamines, etc.

3 Nutrition Parentérale Pédiatrique, aspects pratiques

3.1 Prescription des Nutritions Parentérales

En Europe, la prescription des NP est effectuée dans la grande majorité des cas par les médecins [51]. La prescription de NP individualisée est un processus complexe qui nécessite la connaissance de l'état clinique du patient, ainsi que des divers nutriments et additifs nécessaires à l'élaboration d'une NP totale. La prescription peut se faire manuellement avec ou sans protocole standard ou par informatique avec ou sans aide à la prescription. Il va de soi que la prescription manuscrite est un processus plus à risque que celle par ordinateur, que se soit au niveau du risque d'erreur de prescription ou d'erreur de calcul [52]. Beaucoup d'outils d'aide à la prescription se sont développés ces dernières années dans les hôpitaux pour faciliter et sécuriser la prescription de NP [53]. Il est désormais possible d'introduire des limites pour chaque nutriment en corrélation avec les guidelines établis ainsi que de faire apparaître des alertes pour des problèmes de compatibilités des nutriments (par exemple entre le calcium et le phosphates). Certains programmes proposent directement la composition de la NP en fonction de données cliniques préalablement rentrées dans le programme [54].

Ces systèmes informatiques peuvent parfois être directement liés avec un automate utilisé pour la fabrication des nutritions parentérales. Ainsi les étapes de retranscription sont éliminées ce qui permet de diminuer encore le risque d'erreur ainsi que le temps de fabrication [52].

3.2 Standardisation des Nutritions Parentérales

La standardisation peut être obtenue par différents moyens. Certains utilisent des protocoles standards de prescription mais les NP sont produites de façon nominative, d'autres utilisent des NP standards (NP STD) préparées par lot à l'hôpital et d'autres encore utilisent des NP commercialisées.

Il n'existe actuellement aucune NP prête à l'emploi sur le marché Suisse destinée spécifiquement à la pédiatrie ou à la néonatalogie, contrairement à la situation chez l'adulte. La grande hétérogénéité des besoins nutritionnels chez les enfants et les prématurés ainsi que le faible collectif de la population pédiatrique nécessitant une NP sont les principales raisons de cette absence. Toutefois, en France, une gamme de NP destinée à cette population a été mise sur le marché dernièrement sous le nom de Pediaven®. L'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) n'est pas encore établie, cependant les hôpitaux français peuvent déjà bénéficier de ces NP car la gamme est sous statut d'Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU).

Une étude prospective menée en Suisse en 2001 sur les pratiques en matière de nutrition parentérale montre que la plupart des pharmacies d'hôpitaux fabriquent leurs NP à la demande pour la pédiatrie et

la néonatalogie. Seuls deux hôpitaux proposaient des formules standards. Dans tous les cas, les NP étaient des nutriments binaires (acides aminés, glucose et électrolytes) et les lipides étaient administrés séparément ou en Y [55].

Une étude du même type à plus large échelle (Suisse, France et Belgique) indique que la grande majorité (plus de 80%) des NP standards sont destinées aux adultes [56].

La littérature est relativement succincte en matière d'expérience de standardisation des NP pour la pédiatrie et la néonatalogie. Toutefois, une étude européenne s'intéressant aux aspects de prescription, de fabrication et d'administration indique que 43% des hôpitaux interrogés utilisent des NP STD dont 24% pour la néonatalogie et 21% pour la pédiatrie [51]. Une étude américaine montre que la mise en place de NP STD pour les unités de soins intensifs de néonatalogie a permis de diminuer le temps de préparation (de la prescription à la livraison) de 12 poches de 5.7 à 1.4 heures. De plus la diminution des coûts annuels est estimée de l'ordre de 6060 \$ [57]. Enfin quelques études ont essayé d'estimer le pourcentage de prescription en néonatalogie pouvant être couvertes par des formules standards. On estime qu'entre un tiers et deux tiers des besoins pourraient être couverts par des NP STD [58] [59].

L'ASPEN (American Society for Parenteral and Enteral Nutrition) a édité dernièrement des recommandations sur l'emploi des NP STD dans le domaine hospitalier [60]. Selon ces dernières, la standardisation des NP inclut les aspects de prescription, étiquetage, formulation et administration. Ces recommandations promeuvent la standardisation des NP au sens large afin d'uniformiser les pratiques au sein d'un hôpital et de diminuer les coûts de cette thérapie. Les auteurs relèvent qu'il y a encore des manques de preuves quant au gain de sécurité pour le patient et ne préconisent donc pas l'emploi exclusif de NP STD. En conclusion, les NP STD sont à privilégier pour un certain nombre de patient, mais un hôpital devrait toujours pouvoir offrir la possibilité de fournir des NP individualisées.

La standardisation des NP pour la néonatalogie et la pédiatrie, bien que peu pratiquée, apporte plusieurs avantages. La standardisation de la prescription permet de diminuer nettement les erreurs qui y sont liées comme des problèmes de dosage ou de calcul [53]. De plus, la fabrication de NP STD se fait généralement par lot avec un système de contrôle de la qualité adéquat qui garantit la conformité de la préparation (contrôle de la stérilité, de la composition et des concentrations). La présence d'automates dans beaucoup de pharmacies d'hôpitaux ou d'industries responsables de la fabrication des NP STD apporte encore un gage de sécurité en diminuant les erreurs de fabrication [61]. De façon générale, l'utilisation de NP STD simplifie le processus de préparation des NP, apporte un gain de sécurité et offre un avantage économique. Une fabrication de NP à la carte reste encore nécessaire pour bon nombre d'enfants dont l'état est peu stable. Il est très difficile de répondre aux besoins des

plus petits comme les prématurés à ceux des plus grands enfants uniquement par des NP STD. Une approche de type NP STD semble plus indiquée pour la néonatalogie qui est la population la plus consommatrice de NP. De plus, la variabilité chez les plus grands enfants en terme de besoins quotidiens et le nombre restreint d'enfant ayant besoin d'une NP, rend plus difficile la standardisation [62]. Il est ainsi d'usage courant de combiner la présence de NP STD et de NP individualisée au sein d'un même hôpital.

4 Nutrition Parentérale, aspects pharmaceutiques

La complexité des mélanges pour NP, comprenant parfois jusqu'à plus de 40 composants, explique le risque accru d'incompatibilités et la difficulté d'obtenir un mélange stable à long terme. La contamination microbiologique des NP doit également être maîtrisée afin d'éviter de graves complications chez le patient.

Il est de la responsabilité du pharmacien de garantir que la nutrition a été préparée, étiquetée, contrôlée, stockée et dispensée de manière adéquate. La stabilité du mélange ainsi que sa stérilité doivent être garanties jusqu'à la date de péremption de la NP. Les difficultés en terme de stabilité des NP proviennent du fait que chaque constituant peut se dégrader ou interagir avec un autre.

4.1 Glucose

Le glucose présent en grande quantité dans les NP est le principal responsable de la haute osmolarité de ces solutions. Sa concentration va majoritairement déterminer sur quel type de voie la NP pourra être administrée. Le pH des solutions de glucose est acide et se situe entre 3.5 et 6.

Le risque d'instabilité lié au glucose est essentiellement la réaction de Maillard. Cette réaction est rencontrée lorsque glucose et acides aminés sont associés. Elle se déroule en trois étapes. Premièrement, il y a réaction entre le sucre réducteur et le groupe amine de l'acide aminé pour former des composés de type aldosylamine. En milieu acide, ces composés vont subir un réarrangement d'Amadori pour former des cétoseamines qui vont ensuite réagir de différentes manières (scission, déshydratation...) pour former toutes sortes de produits de la réaction de Maillard dont la mélanoïdine [63].

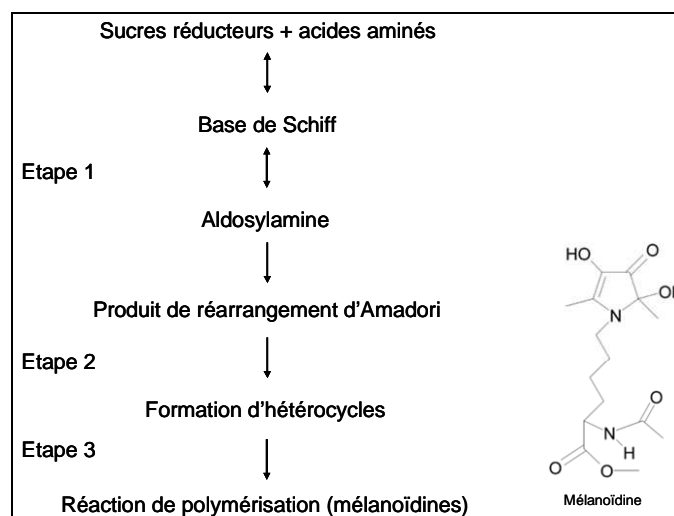


Figure 4 : principales étapes de la réaction de Maillard

La réaction de Maillard est dépendante de la température et intervient principalement à des températures de 100°C et plus. Cependant, le temps joue également un rôle important et des produits de la réaction de Maillard peuvent apparaître après plusieurs semaines au frigo [63]. Ces produits de réaction sont connus dans l'alimentation usuelle pour apporter couleurs et arômes aux aliments, mais leurs effets dans la nutrition parentérale ne sont pas encore établis.

4.2 Acides aminés

Certaines solutions d'acides aminés actuellement disponibles sur le marché sont spécifiquement élaborées pour la pédiatrie du point de vue de leur composition. Le pH de ces solutions varie entre 5 et 6. Etant donné que ces solutions ont un effet tampon, le pH de la NP au final sera proche de celui de la solution d'acides aminés utilisée.

En plus de participer à la réaction de Maillard comme mentionné ci-dessus, certains acides aminés sont sensibles à l'oxydation comme la cystéine (formation de cystine insoluble). L'absence d'oxygène est donc un facteur important pour assurer la stabilité des acides aminés. Les solutions commerciales sont ainsi remplies sous azote.

4.3 Emulsions lipidiques

Les émulsions lipidiques utilisées dans les NP sont de type huile dans eau et le diamètre des gouttelettes se situe en dessous du micromètre [64]. Ces émulsions n'ayant pas d'effet osmotique, du glycérol est couramment ajouté afin de les rendre isotoniques. Le pH évolue au cours de la conservation pour passer de 9 au début à 6 à la fin de la validité. Ce phénomène est dû à la dégradation hydrolytique des acides gras libres [65]. Les émulsions lipidiques sont administrées soit mélangées aux acides aminés et glucose (système ternaire) soit séparément.

Il existe différents type d'émulsions lipidiques classées en fonction du type d'acides gras présents. Les huiles utilisées pour ces émulsions sont toutes purifiées et majoritairement d'origine végétale. La composition de ces huiles est complexe mais elles sont essentiellement composées de triglycérides divers. Les émulsions lipidiques de première génération issues du soja sont constituées majoritairement de LCT. La deuxième génération d'émulsion développée dans le but de diminuer les effets indésirables liés à la charge en acides gras polyinsaturés est représentée par les mélanges LCT/MCT et les émulsions à base d'huile d'olive. Dans la pratique les huiles de première et deuxième génération sont les plus couramment utilisées car les mieux documentées a contrario des émulsions contenant des

huiles de poisson encore nouvelles. Le tableau ci-dessous reprend les principales caractéristiques des émulsions les plus utilisées.

Tableau 11 : caractéristiques des émulsions lipidiques pour la NP [66] [3] et Compendium Suisse de Médicament

	LCT	LCT/MCT	Huile Olive
Huile utilisée	Huile de soja	Huile de soja 50% MCT 50%	Huile d'olive (80%) et huile de soja (20%)
Composition lipidique	LCT, majoritairement acide linoléique	50 % LCT et 50%	LCT, majoritairement acide oléique
Lipides saturés	Environ 60% acides gras polyinsaturés	Environ 30% d'acide gras polyinsaturés	Environ 20% d'acides gras polyinsaturés
Alphatocophérol (Vitamine E)	Vitamine E naturellement contenue dans l'huile de soja	Ajout de vitamine E pour un effet antioxydant	Vitamine E naturellement contenue dans l'huile olive (plus que dans soja)
Apport en acides gras essentiels	Suffisant voire en trop grande quantité. (inhibition de la synthèse des dérivés supérieurs)	Suffisant	Suffisant
Hydrolyse des lipides	Lente	Rapide	Rapide
Tolérance	Cliniquement identique pour les trois types d'émulsion		

LCT = Triglycérides à chaîne longue ; MCT = Triglycérides à chaîne moyenne

Comme tous les produits composés de graisse, les émulsions lipidiques subissent des phénomènes de peroxydation plus ou moins importants selon leur composition en acide gras polyinsaturés et leur teneur en alpha-tocophérol (vitamine E). L'oxygène, la lumière du jour ainsi que la température sont trois facteurs influençant la peroxydation des lipides [67]. Plus la quantité d'acide gras polyinsaturés sera élevée plus le risque de peroxydation est grand. L'alpha-tocophérol ayant un grand pouvoir antioxydant, sa présence permet de diminuer le risque de peroxydation. Ainsi, les émulsions lipidiques à base d'un mélange de LCT/MCT ainsi que les émulsions à base d'huile d'olive sont les émulsions les moins sensibles à la peroxydation.

Dans les mélanges ternaires, les émulsions lipidiques représentent le facteur déterminant de la stabilité de la NP. En plus de la peroxydation, une dégradation physique qui se caractérise par un crémage ou une rupture de l'émulsion peut survenir. En effet, les émulsions lipidiques sont thermodynamiquement instables. Les gouttelettes ont tendance à vouloir fusionner afin de diminuer l'énergie de surface. Le maintien de l'émulsion est possible grâce à divers adjuvants comme des émulseurs et des stabilisants. Dans les émulsions lipidiques pour la nutrition parentérale, la lécithine de jaune d'œuf est

l'émulgateur habituellement utilisé. La lécithine est un mélange de lipides neutres et polaires majoritairement représentés par des phospholipides. Ces derniers confèrent à la surface des gouttelettes une charge globale négative qui permet une répulsion électrostatique par une action mutuelle entre les gouttelettes voisines et apporte la stabilité physique de l'émulsion. Toutefois, à long terme, des phénomènes de déstabilisation sont inévitables. Différents facteurs comme la présence d'électrolytes (principalement de ions di-trivalents) ou le pH influencent également la stabilité physique des émulsions. En effet, les charges positives des électrolytes vont neutraliser les charges négatives présentes à la surface des globules lipidiques et favoriser la fusion des gouttelettes. De même, le pH influence directement le degré d'ionisation de la solution et donc les charges présentes.

La charge effective d'une gouttelette suspendue dans l'eau peut différer de sa charge réelle du fait des ions en solution de signe opposé qui adhèrent plus ou moins fermement à la particule. Les ions les plus proches de la particule y sont fortement retenus par attraction électrostatique. Ils constituent la couche fixe (couche de Stern) qui se déplace avec la particule, abaisse sa charge réelle, et forme autour d'elle une sorte d'écran protecteur. La concentration de ces ions diminue rapidement quand on s'éloigne de la particule. Il existe donc une deuxième couche diffuse (couche de Gouy), qui n'adhère pas à la particule, mais qui forme un nuage autour d'elle, s'estompe et devient nulle à une certaine distance de la particule. Cette couche freine le mouvement électrophorétique (migration des gouttelettes à l'intérieur de la solution). La charge effective d'une gouttelette tient compte d'une part de la couche fixe et d'autre part, de la couche diffuse et est responsable du potentiel zêta. Ce dernier peut être mesuré et son ampleur est une indication de la force répulsive présente. Il peut servir à prédire la stabilité à long terme du produit. Si toutes les particules dans la suspension ont un grand potentiel zêta négatif ou positif alors elles auront tendance à se repousser les unes les autres et il n'y aura pas de tendance à ce que les particules se réunissent. Par contre, si les particules ont des valeurs faibles de potentiel zêta, alors il n'y a pas de force pour prévenir un regroupement de particules.

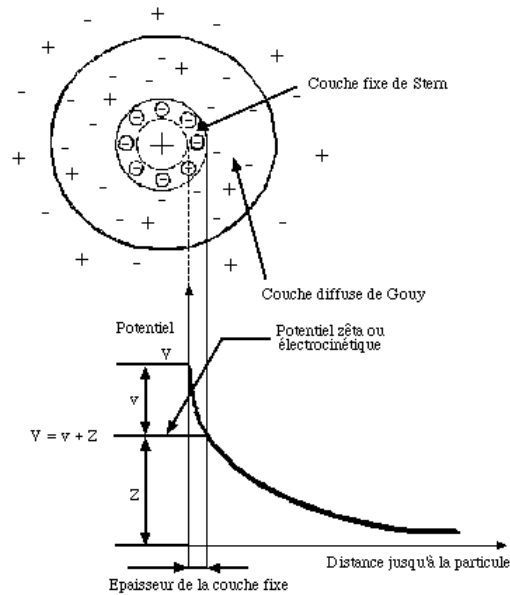


Figure 5 : double couche et potentiel zéta

Bien que, comme déjà mentionné, les émulsions à base de MCT/LCT et huile d'olive n'ont pas démontré de bénéfices cliniques évidents, elles apportent un avantage en terme de stabilité des NP ternaires [68] [69]. Une peroxydation plus faible ainsi qu'un maintien de la répartition particulaire des gouttelettes avec les émulsions de deuxième génération est relevé dans ces études. Les recommandations encouragent à administrer vitamines et lipides ensemble, car les vitamines diminuent la peroxydation des lipides et ces derniers protègent les vitamines de la dégradation [70] [4].

4.4 Electrolytes

Les ions monovalents posent peu de problèmes de stabilité et des concentrations élevées peuvent être tolérées sans l'apparition d'incompatibilité. Au contraire les ions di-trivalents peuvent créer des incompatibilités avec les émulsions lipidiques. Toutefois, la précipitation du phosphate de calcium est l'incompatibilité physique la plus couramment citée dans la formulation de nutrition parentérale. Des cas de complications sévères liés à ce phénomène sont décrits dans la littérature [71], ce qui a amené la FDA à publier une alerte [72] émettant des recommandations pour éviter la précipitation de phosphate de calcium. Ce phénomène est d'autant plus important dans la formulation de NP pour la pédiatrie où la concentration de ces minéraux est bien plus élevée que celle rencontrée dans les formules pour adultes. La précipitation du phosphate de calcium est un phénomène complexe qui dépend de différents paramètres. Les sels organiques de phosphates et de calcium, un pH acide, une concentration élevée en acides aminés et de glucose sont autant de paramètres permettant de diminuer le risque de précipitation de phosphate de calcium [73] [74] [75] [76].

4.5 Vitamines

Les vitamines sont les éléments les plus instables chimiquement. Elles se dégradent rapidement durant le stockage et l'administration [73, 77]. L'oxygène et la lumière du jour (UV) sont les principaux facteurs responsables de la dégradation des vitamines. La lumière influence principalement la stabilité des vitamines A, E, K, B2 et B6 [78] alors que l'oxygène est le principal responsable de la dégradation de la vitamine C [79]. Cette réaction d'oxydation est influencée par beaucoup de facteurs comme la quantité d'oxygène dissout dans la solution, la perméabilité à l'oxygène du contenant, le pH de la solution finale, les ions présents, la température et la lumière. Il a été clairement démontré que la présence de cuivre et dans une moindre mesure de fer, zinc et manganèse catalysent cette réaction [80] [73]. La demi-vie de la vitamine C une fois mélangée à une solution de nutrition parentérale varie de 12 à 72 heures en fonction du type de poche utilisé [81]. Il s'agit de la vitamine la plus fragile souvent utilisée comme marqueur de stabilité pour toutes les vitamines. La réaction d'oxydation de la vitamine C (acide ascorbique) se déroule en plusieurs phases et le premier produit de dégradation est l'acide dehydroascorbique (DHAA) qui est biologiquement aussi actif que la molécule mère, mais rapidement transformé en dérivé non actif.

A noter encore que le métabisulfite de sodium contenu comme tampon dans certaines solutions d'acides aminés possède un fort pouvoir réducteur sur la vitamine B1 et la dégradation de cette dernière est rapide en présence de ce composant.

Etant donné que les vitamines sont des éléments sensibles, leur adjonction aux NP se fait habituellement juste avant administration afin de limiter leur dégradation.

4.6 Oligo-éléments

Les oligo-éléments en tant que tels ne peuvent pas se dégrader, cependant, ils participent comme catalyseurs dans diverses réactions comme la dégradation de la vitamine C. De plus, les charges portées par ces éléments, augmentent le risque de déstabilisation de l'émulsion. Ainsi, comme pour les vitamines ces éléments sont couramment introduits dans les NP juste avant l'administration afin de limiter les risques d'incompatibilités.

4.7 Stabilité des Nutritions Parentérales

Les différents constituants des NP ont chacun une stabilité définie et peuvent présenter des incompatibilités entre eux apparaissant à plus ou moins long terme. Le délai d'apparition des incompatibilités physiques est généralement plus court que celui des incompatibilités chimiques.

Il est possible, dans une certaine mesure, de s'affranchir des paramètres extérieurs comme la lumière, la température et l'oxygène. Les NP devraient être conservées à l'abri de la lumière même durant leur administration. Des tubulures opaques devraient être utilisées, afin de limiter la peroxydation des lipides engendrée par les UV. Les NP devraient être conservées au frigo afin de ralentir tout processus de dégradation. La présence de l'oxygène peut être limitée en utilisant des poches dites multicouches qui comparativement aux poches faites en simple couche d'EVA (Ethynyl Vinyle Acétate) sont plus imperméables à l'oxygène. De plus, lors de la fabrication, l'utilisation d'automate permet de travailler en système fermé et donc de limiter l'introduction d'oxygène dans les NP. Il est également possible de produire les NP sous azote, toutefois ce procédé est plus complexe et est majoritairement utilisé par les industries plutôt que dans le domaine hospitalier.

Afin de garantir la stabilité des NP prêtes à l'emploi, les industriels proposent actuellement des NP sous forme de poches compartimentées où acides aminés, glucose et lipides sont séparés. Les électrolytes sont souvent contenus dans le compartiment glucose ou acides aminés. Le mélange des trois constituants se fait juste avant administration tout comme l'adjonction des vitamines et oligo-éléments. Ce système permet de garder sur plusieurs mois ces NP à température ambiante pour autant qu'elles soient protégées de la lumière. Une fois mélangées, ces NP ternaires ont généralement une stabilité de 4 jours au frigo et 48 heures à température ambiante. Cependant, une fois les adjonctions effectuées, la conservation de la poche ne devrait pas dépasser 24h pour des raisons microbiologiques sauf si les manipulations ont été effectuées en conditions aseptiques.

Le problème de la stabilité se pose lors de la fabrication des NP en hôpital. Les systèmes binaires (glucose et acides aminés mélangés) avec administration de lipides en Y sont généralement préférés. On s'affranchit ainsi de toute la problématique de la stabilité de l'émulsion lipidique dans les systèmes ternaires. Toutefois, les diverses réactions de Maillard, d'oxydation et de précipitation restent possibles. Lors de fabrications « à la carte », les NP aussitôt fabriquées sont administrées. La stabilité chimique n'est donc pas un réel problème, seul les incompatibilités physiques tel que la précipitation du phosphate de calcium sont à surveiller. Par contre, si des NP standards sont préparées par lot, une stabilité sur plusieurs semaines voire plusieurs mois est souvent possible car contrôlée. Pour délimiter

cette période de stabilité, il est important de vérifier la stabilité des différents composants ainsi que de valider la stérilité des produits finis.

4.8 Précautions lors de l'administration des NP

Avant l'administration d'une NP, une dernière vérification de son aspect doit être réalisée afin de détecter tout signe d'instabilité (précipitation, couleur inhabituelle, etc.). Les NP ne doivent normalement jamais être administrées sur la même voie en même temps que d'autres médicaments, toutefois lorsque cette démarche est obligatoire (pas d'autres voies disponibles et arrêt de la NP impossible) et que le principe actif n'est pas connu pour être incompatible, l'administration en Y des deux produits peut être envisagée. Par précaution, un filtre en ligne peut être posé pour retenir toute particule indésirable qui pourrait se former au contact des deux produits. Les filtres 0.22 µm ne doivent évidemment pas être utilisés ici puisque les émulsions ne peuvent passer ces filtres sans le risque d'être rompues.

4.9 Exigences légales

La fabrication des NP doit répondre aussi bien aux exigences de la Pharmacopée Européenne qu'aux Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF).

Comme pour tous les médicaments injectables, les NP doivent être stériles et exemptes de pyrogènes, le risque de prolifération étant d'autant plus élevé dans un milieu nutritif comme celui-ci. Pour ce faire, la production aseptique des NP doit prendre place soit dans une salle à atmosphère contrôlée de classe B sous un flux laminaire de classe A soit dans un isolateur de classe A avec stérilisation initiale dans un environnement classé D. La production doit se faire par du personnel qualifié selon un procédé validé.

Les NP fabriquées doivent satisfaire à l'essai de stérilité ainsi qu'à l'essai de contamination particulaire. Les solutions de contenance inférieure à 100 ml satisfont à l'essai si le nombre moyen de particules détectées par un compteur particulaire à obstruction de la lumière n'est pas supérieur à 6000 par récipient pour les particules supérieures ou égales à 10 µm et à 600 par récipient pour les particules supérieures ou égales à 25 µm. Pour les solutions de contenance supérieure à 100 ml, le nombre moyen de particules ne doit pas être supérieur à 25 par millilitre pour les particules supérieures ou égales à 10 µm et à 3 par millilitre pour les particules supérieures ou égales à 25 µm [82].

4.10 Contenants des Nutritions Parentérales

Les contenants doivent protéger au maximum les NP de la lumière et de l'oxygène afin de garantir la meilleure stabilité possible. Les contenants de référence des mélanges de NP sont les poches en copolymères d'éthylène et d'acétate de vinyle (EVA). Les poches en polychlorure de vinyle (PVC) sont à proscrire, notamment pour les mélanges ternaires, en raison du risque d'incompatibilité avec les lipides conduisant au relargage de plastifiants (phtalates) dans le mélange. Les contenants en verre, bien qu'ils offrent une barrière efficace à l'oxygène, sont évités le plus possible dans les milieux hospitaliers à cause des risques de casse. Les nouvelles poches multicouches peuvent améliorer la stabilité des mélanges de NP. Ces poches sont généralement composées d'une couche externe résistante à la chaleur (par exemple en polyester) et d'une couche interne imperméable aux fluides et biocompatible (par exemple en EVA, en polypropylène,...). L'élasticité de ces poches est généralement inférieure à celles en EVA et dépend principalement des différents pourcentages d'éthylène ou d'élastomère utilisés par les fabricants [79]. Les nouvelles poches multicouches, développée avec par exemple de l'EVA-ethylvinyl-alcool-polyvinylidine, offrent une excellente imperméabilité à l'oxygène permettant de limiter fortement l'oxydation des constituants de la NP comme la vitamine C [81] [83] [84].

5 Nutrition Parentérale Pédiatrique aux HUG

5.1 Développement de la fabrication des NP pédiatriques aux HUG

Depuis le milieu des années 1970, la pharmacie des HUG produit des NP individuelles (NP I) pour les unités de pédiatrie et la néonatalogie. Le nombre de préparation a augmenté de 300 à près de 2000 NP par années en 2006. Les premières années, toutes les étapes, de la prescription à la production, étaient manuelles. La fabrication des NP se faisait initialement sous flux laminaire avec une filtration stérilisante finale mais dans un environnement non contrôlé et les NP étaient délivrées dans des bouteilles en verre. Les premiers contrôles de la qualité sont instaurés vers 1985 où sodium, potassium et glucose sont dosés et la stérilité vérifiée. Entre les années 1985 à 2000, la prescription devient électronique bien qu'une retranscription au sein de la pharmacie soit encore nécessaire, et un programme informatique est utilisé pour aider au contrôle des ordonnances [85]. Dès 1997, la fabrication des NP se fait en environnement contrôlé (classe B) et les bouteilles de verre sont remplacées par des poches en EVA. Dès 2000, un automate Baxa MM12 est validé [86] pour la production des NP et un programme intégral nommé Nutrilogic permettant de gérer les prescriptions des NP, l'impression des étiquettes et les fiches de fabrication ainsi que de piloter l'automate de production est développé [87]. Le programme, développé sur Access®, est installé sur le serveur de la pharmacie et accessible depuis les ordinateurs des unités de soins via le réseau intranet de l'hôpital.



Figure 6 : automate Baxa MM12 prêt pour une fabrication

Le développement du programme Nutrilogic a permis d'augmenter la sécurité à différents niveaux. Premièrement, l'élaboration de la prescription est faite dans un ordre logique permettant de tenir compte de certains paramètres cliniques du patient (âge, poids, apports liquidiens déjà présents). Des valeurs limites, en fonction du poids du patient, sont insérées dans le programme pour chaque composant, permettant ainsi de diminuer les erreurs de dosage. Des alertes apparaissent à l'écran lorsque la préparation n'est pas réalisable d'un point de vue pratique (ex. volume insuffisant), ou qu'il y a un risque d'incompatibilité (courbe de précipitation du phosphate de calcium intégrée). Une NP commercialisée (pour les adultes) est automatiquement proposée pour tous les enfants de 35 kg et plus. Au niveau de la pharmacie, les données de la prescription sont directement récupérées sur le serveur éliminant les erreurs de lecture et de retranscription et sont directement utilisées pour la fabrication des NP avec l'automate. De plus, le programme permet l'impression automatique des étiquettes et assure la traçabilité des fabrications (n°lots,...).

La fabrication des NP avec un automate permet non seulement un gain de temps mais également de sécurité. Les risques d'oubli d'un produit, erreur de dosage ou de contamination croisée sont nettement diminués avec ce système.

Aussi bien le développement de Nutrilogic que l'introduction d'un automate de production ont permis d'améliorer grandement la sécurité de tout le processus de fabrication des NP I, ce qui a été objectivé dans une analyse rétrospective des risques de type AMDEC [88].

5.2 Pratiques actuelles de fabrication des NP pédiatriques aux HUG

Les données du programme Nutrilogic ont été récemment intégrées dans le programme de prescription de la pédiatrie PrescoPed®. La prescription des NP peut se faire avec le même programme que pour les médicaments. Ainsi toutes les données concernant la nutrition parentérale sont intégrées au dossier patient, ce qui n'était pas le cas avec Nutrilogic.

La fabrication des NP se fait en salle blanche (classe B), sous une hotte à flux laminaire d'air horizontal (classe A) à l'aide de l'automate Baxa MM12. Les NP préparées sont des solutions binaires dans des poches EVA. Les lipides sont préparés à part de façon individuelle en seringues. Une tubulure opaque préremplie d'émulsion lipidique est fixée sur la seringue afin de limiter les manipulations dans les étages. Les poches et seringues sont emballées nominativement dans un sac protecteur de la lumière avant d'être envoyées dans les services.



Figure 7 : NP et seringue de lipides prêtes à être envoyées au service

Pour les enfants les plus stables, les NP du week-end sont préparées le vendredi et stockées au frigo dans les services jusqu'à administration. Pour les autres cas, la préparation des NP est assurée quotidiennement. Aucun ajout n'est fait dans les unités, les poches sont administrées telles que préparées par la pharmacie. Elles contiennent toutes de l'héparine, des oligo-éléments et des vitamines.

Des contrôles de la qualité sont effectués sur des poches de contrôles produites avant, au milieu et à la fin de la production afin de détecter des erreurs de montage des flacons sur la pompe Baxa. Le sodium, le potassium et le glucose sont dosés. La présence de calcium est vérifiée. De plus, des échantillons de chaque poche préparée sont gardés pour un éventuel contrôle en cas de résultat non conforme des poches de contrôle. La stérilité est suivie par un test de stérilité effectué sur des poches de contrôle une fois par semaine en plus du contrôle hebdomadaire effectué dans les lieux de productions.

6 Objectifs généraux du travail

Actuellement aux HUG, les nutritons parentérales pédiatriques sont fabriquées chaque jour de l'année à une heure fixe selon une prescription individuelle. Bien que ce procédé offre une grande flexibilité de prescription, il arrive parfois qu'un délai de plus de 24h soit nécessaire entre le moment où l'enfant nécessite une NP et le moment où il la reçoit. L'utilisation de NP STD permettrait de pallier à ce délai d'attente et offrirait la possibilité de commencer une nutrition parentérale à n'importe quel moment de la journée ou de la nuit. Les poches standards permettraient également de rationaliser la production de NP à la pharmacie.

Le but final de cette étude est de mettre à disposition des soignants un nombre restreint de NP STD, stockées directement dans les unités de soins afin d'éliminer toute attente entre la prescription et l'administration. Pour obtenir un gain en praticité pour les soignants, sans perdre de qualité ni sur les services offerts par la pharmacie ni sur la sécurité des produits, la prescription de NP I restera toujours possible et les NP STD devront être administrées telles que délivrées par la pharmacie sans aucune adjonction.

Ce travail se déroule en plusieurs phases. Dans l'optique d'implanter une pratique déjà en place dans d'autres hôpitaux, une première partie s'intéresse à la collecte d'information sur l'utilisation des NP STD en néonatalogie et pédiatrie dans différents pays européens. Elle permet également de collecter des renseignements sur des points très pratiques et pharmaceutiques comme la formulation des NP STD déjà développées dans d'autres hôpitaux ainsi que la stabilité obtenue sur ces mélanges.

Une deuxième partie est consacrée à l'élaboration de formules standards en collaboration avec le médecin responsable de la néonatalogie sur la base de la littérature. Une analyse rétrospective des prescriptions des NP des quatre dernières années est réalisée afin d'évaluer le recouvrement entre les prescriptions faites durant cette période et les formules élaborées.

L'évaluation de la stabilité physico-chimique des NP STD compose la troisième partie de ce travail.

La dernière partie est consacrée à des aspects de stabilité qui concernent la production de NP en général. Une étude de la perméation de l'oxygène au travers de différents contenant, ainsi qu'une étude des risques de précipitations du phosphate de calcium avec différents sels sont entreprises.

7 Pratiques actuelles de nutrition parentérale en néonatalogie et pédiatrie : enquête en Europe

7.1 Introduction

La nutrition parentérale joue un rôle important dans l'alimentation des enfants hospitalisés. La prescription, la fabrication, et l'administration des NP est une procédure complexe qui fait intervenir différents professionnels de la santé. La prescription des NP est habituellement de la responsabilité des médecins [23], alors que la préparation de NP pour la pédiatrie et la néonatalogie est un domaine dans lequel le pharmacien hospitalier est souvent impliqué [55] [56]. En effet, il existe peu de NP commercialisées spécialement conçues pour la pédiatrie et encore moins pour la néonatalogie. Ainsi pour ces patients, les hôpitaux doivent fabriquer ou faire fabriquer des produits correspondant à leurs besoins. Deux approches sont possibles: soit la préparation de NP individuelles (NP I) pour chaque enfant, soit l'utilisation de NP standards (NP STD) pouvant répondre aux besoins de plusieurs enfants. En France, une gamme de NP pédiatrique est commercialisée sous le nom de Pediaven®. Elle présente trois préparations destinées aux bébés et trois aux enfants plus grands.

La standardisation des NP peut être comprise de différentes manières : utilisation de protocole standard de prescription, utilisation de produits fabriqués par lots en interne à l'hôpital ou utilisation de produits commercialisés. Sur la base de ces différentes définitions, Klueggens et al. indiquaient, dans une étude menée dans 5 pays européens, que 43% des hôpitaux utilisaient des NP STD pour la néonatalogie et la pédiatrie [89]. Leur étude se basait principalement sur la prescription des NP, qui se faisait dans 80% des cas par les médecins, sur la fabrication qui était répartie entre pharmacie et unités de soins de façon disparate selon les pays et sur l'administration des NP (protection contre la lumière ou non, administration en Y des lipides). Cette étude ne donnait pas d'aperçu des compositions des NP STD ni du contrôle de la qualité qui leur sont appliqués.

La standardisation des NP en pédiatrie est souvent limitée par la diversité des patients et des pathologies rencontrées dans ce milieu. Toutefois, certaines études se sont intéressées à la possibilité de remplacer les NP I par des NP STD. Une première étude s'intéresse au cas particulier des soins intensifs, et montre que la standardisation des NP dans ce type de service est possible pour un tiers des prescriptions, jusqu'à deux tiers avec quelques ajouts d'électrolytes [59]. De même, une autre étude prospective s'intéressant à la possibilité de standardiser des NP prescrites dans une unité de néonatalogie, indique qu'un peu plus de la moitié des NP peuvent être standardisées [58]. En effet,

seuls 44 % des enfants présentent des anomalies biochimiques nécessitant une adaptation particulière de la NP par rapport aux NP STD proposées. Enfin, une dernière étude compare les différences cliniques et biochimiques chez 58 nouveau-nés de moins de 33 semaines de gestation dont la moitié reçoit des NP STD et l'autre des NP I durant leur première semaine de vie. Aucune différence statistiquement significative n'est mise en avant que ce soit sur les résultats biochimiques ou des aspects plus cliniques sur cette période de vie [90].

L'implémentation de NP STD, comme une solution aux concentrations fixes en nutriments, dans différents service de pédiatrie est parfaitement réalisable. Il ne semble pas y avoir de contre indication clinique majeure à leur utilisation pour toute une catégorie de patient.

7.2 Avantages et inconvénients des NP STD

Les avantages des NP STD sont multiples. Du point de vue de la sécurité, une prescription standard diminue les risques d'erreurs [53]. Ceci principalement pour des hôpitaux qui ne possèdent pas d'aide à la prescription de type programme informatique avec des limites validées. Un gain de praticité (NP déjà prêtes à l'emploi) et un gain économique, avec une production par lot de NP STD avec une diminution des préparations individualisées, sont également des arguments en faveur des NP STD [91]. La production de NP individualisées (NP I) nécessite l'emploi de personnel pour réceptionner les ordonnances, les valider, produire et contrôler les NP quotidiennement. La production par lot élimine les deux premières étapes et rationalise la production ainsi que les contrôles.

Cependant, au vu de l'hétérogénéité de la population pédiatrique, aussi bien au niveau morphologique que des pathologies, une offre de NP basée uniquement sur des NP STD paraît ambitieuse. Ceci est d'autant plus vrai pour des hôpitaux universitaires ayant à traiter les cas les plus particuliers. Les données de la littérature présentées précédemment confirment ces dires. Aucune étude n'a mis en avant la possibilité de ne travailler qu'avec des NP STD et l'ASPEN encourage les hôpitaux à garder une offre de NP I. La présence de ces dernières dans les hôpitaux pédiatriques reste un atout, puisqu'elle permet une adaptation spécifique de chaque nutriment aux besoins du patient. Cependant, la préparation quotidienne de NP I requiert une infrastructure et un personnel adaptés que tout hôpital ne peut s'offrir.

7.3 Objectif de l'étude

Les buts de cette étude sont d'apporter un aperçu de l'utilisation et de la fabrication des NP pour la néonatalogie et la pédiatrie dans plusieurs pays européens ainsi que de récolter des formules standards utilisées dans ces hôpitaux. Quelques points particuliers comme les contrôles de la qualité appliqués à la production des NP ainsi que la stabilité des NP STD sont abordés.

7.4 Méthode

Un questionnaire standardisé (annexe 1) en français et en anglais a été envoyé à des pharmaciens hospitaliers de contact dans six pays européens (Allemagne, Angleterre, Belgique, Espagne, France et Suisse) pour une diffusion nationale. Au niveau francophone, le questionnaire a également été envoyé à tous les pharmaciens membres de la Société Francophone de Nutrition Entérale et Parentérale (SFNEP) et à tous les pharmaciens membres de la Société Suisse des Pharmaciens de l'Administration et des Hôpitaux (GSASA). La récolte des réponses s'est faite sur 2 mois avec un courriel de rappel durant cette période.

Le questionnaire comportait quatre parties :

1. Données générales sur l'hôpital : nombre de lits, catégorie d'hôpital (universitaire ou non).
2. Données générales sur les NP : nombre de préparations standards, individuelles, catégorie de patients (néonatalogie, pédiatrie), lieu de production (unité de soin, pharmacie, etc.)
3. Données sur les formules standards : nombre de formules, élaboration des formules, composition des NP STD, fabrication, contrôles de la qualité, stabilité.

Les résultats de cette partie ne concernaient que les hôpitaux qui utilisaient des NP STD. Si deux formules étaient identiques à l'exception des vitamines et oligo-éléments qui n'étaient contenus que dans une des formules, une seule formule à disposition a été comptabilisée. Par contre, si deux formules étaient identiques sauf la présence ou l'absence de certains électrolytes, deux formules proposées ont été comptabilisées.

4. Opinion personnelle sur les NP STD et remarques générales : est-ce que la présence de NP STD pour la néonatalogie et la pédiatrie peut apporter un bénéfice pour la gestion des NP dans un hôpital ? Les hôpitaux n'ayant pas de NP STD seraient-ils intéressés à en avoir ?

Les données ont été analysées à l'aide du logiciel Excel 2003 de manière globale pour tous les hôpitaux de tous les pays confondus, donnant une idée générale des pratiques dans ces six pays européens. Les résultats sont exprimés sous forme de moyenne \pm l'écart type.

Les HUG, ne produisant pas encore de NP STD, n'ont pas été inclus dans l'enquête.

7.5 Résultats

Soixante-neuf hôpitaux des six pays européens ont répondu. Cinquante et un utilisant des NP pour la néonatalogie et la pédiatrie et ont pu remplir le questionnaire. Les autres réponses concernaient des hôpitaux n'ayant ni service de pédiatrie, ni service de néonatalogie ou ne délivrant pas de NP pour ces patients. La répartition des réponses en fonction des pays est représentée dans le graphique ci-dessous.

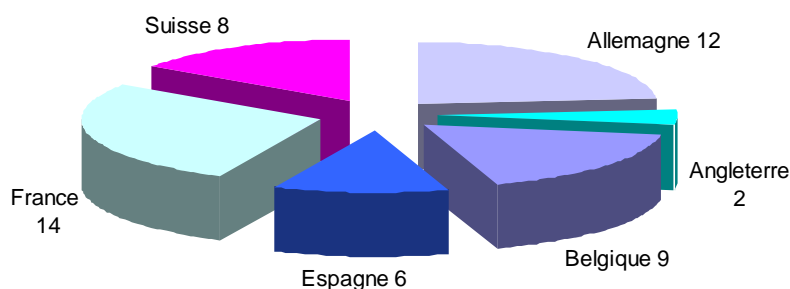


Figure 8 : répartition des questionnaires retournés par pays (N=51)

7.5.1 Données générales

Les hôpitaux universitaires et non universitaires ont répondu de manière homogène.

Tableau 12 : nombre de lits moyen de pédiatrie, néonatalogie et soins intensifs de pédiatrie des hôpitaux utilisant des NP

	Hôpitaux Universitaires (U)	Hôpitaux Non Universitaire (NU)	TOTAL
Nombre d'hôpitaux	N = 28	N = 23	N = 51
Nombre de lits pédiatriques : moyenne ± Déviation Standard (DS)	165 ± 121	71 ± 38	121 ± 104

Tableau 13 : nombre de lits moyen de pédiatrie, néonatalogie et soins intensifs de pédiatrie des hôpitaux utilisant des NP STD

	Hôpitaux Universitaires (U)	Hôpitaux Non Universitaire (NU)	TOTAL
Nombre d'hôpitaux	N = 14	N = 8	N = 22
Nombre de lits pédiatriques : moyenne ± Déviation Standard (DS)	186 ± 86	76 ± 42	99 ± 67

43% (N=22) des hôpitaux utilisaient des NP STD.

Tableau 14 : hôpitaux utilisant des NP STD

	Allemagne	Angleterre	Belgique	Espagne	France	Suisse	TOTAL
Nb d'hôpitaux utilisant des NP STD	6	0	6	2	5	3	22
% de répondant	11.8%	0%	11.8%	3.9%	9.8%	5.9%	43%

Trois hôpitaux avaient une utilisation de NP dépassant les 10 000 NP par année.

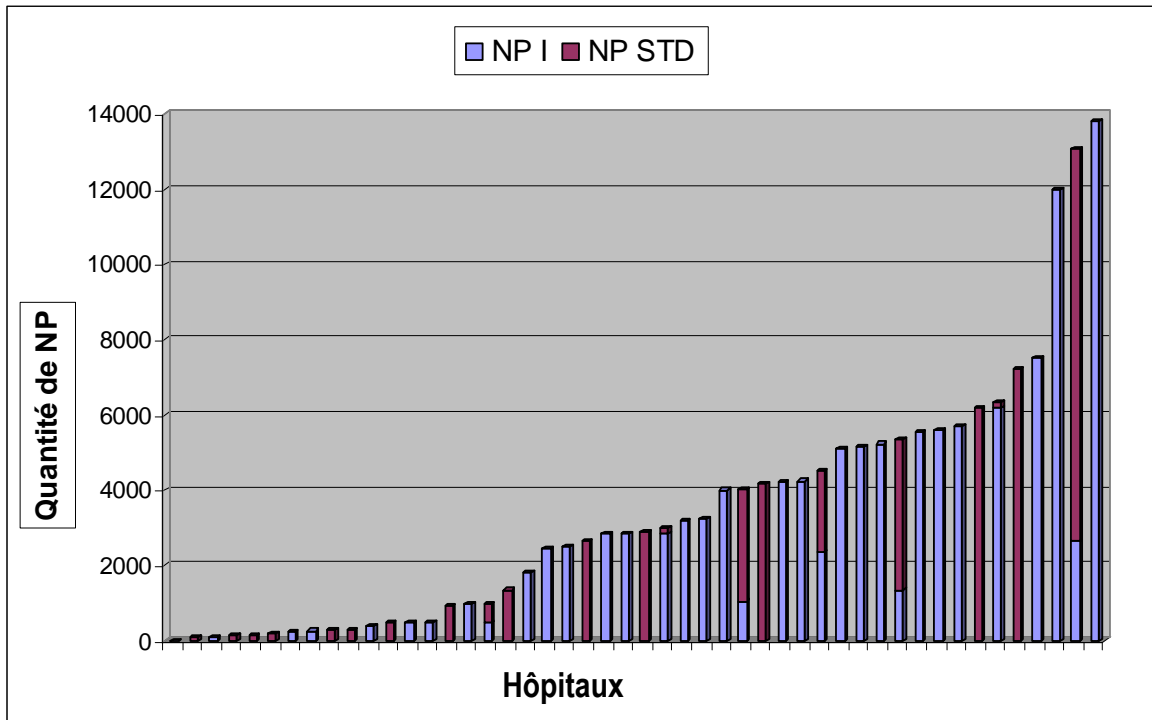


Figure 9 : utilisation des NP pour chaque hôpital (N=49)

L'utilisation annuelle moyenne de NP par lit au sein des hôpitaux universitaires était de 39 NP (médiane 29, min 4, max 207) et celle des hôpitaux non universitaires de 17 (médiane 13, min 0.2, max 57).

L'utilisation des NP était très variable d'un hôpital à l'autre. Les trois hôpitaux dépassant les 10'000 NP par an étaient tous des hôpitaux universitaires français mais aucun n'était spécialisé pour la pédiatrie. Par ailleurs, un seul de ces hôpitaux utilisait des NP STD.

Un tiers des 51 hôpitaux proposaient des NP STD pour la néonatalogie et 19% pour la pédiatrie. Parmi les 22 hôpitaux utilisant des NP STD, 12 n'utilisaient que ce système alors que 10 combinaient NP STD et NP I.

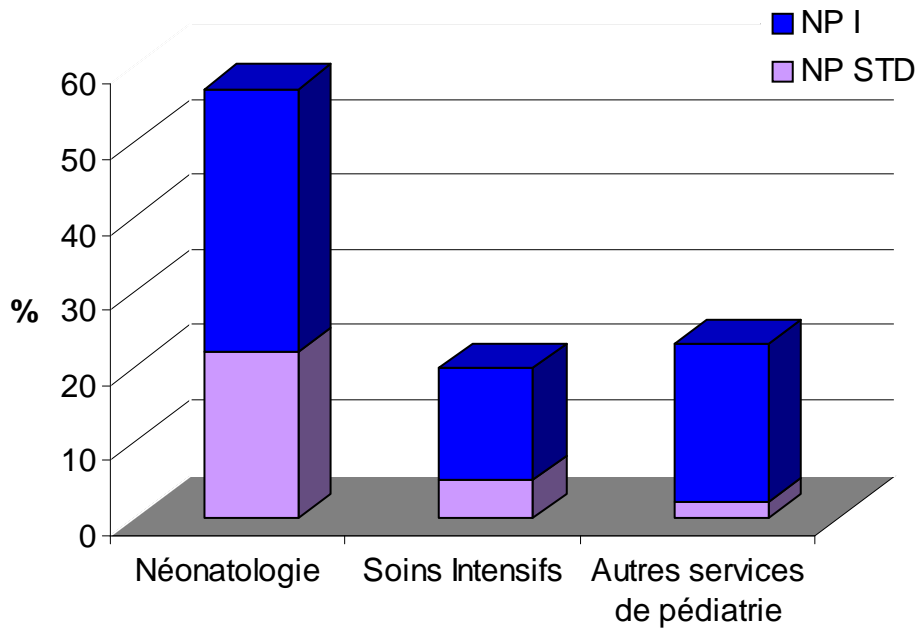


Figure 10 : répartition des NP parmi l'ensemble des répondants (N>160 000)

La néonatalogie était le plus grand utilisateur de NP. Une partie des patients des soins intensifs étaient également des prématurés, augmentant théoriquement le collectif de la néonatalogie.

La grande majorité des NP étaient des NP I. Les NP STD représentaient près d'un tiers du collectif dont les trois-quarts étaient utilisés par la néonatalogie.

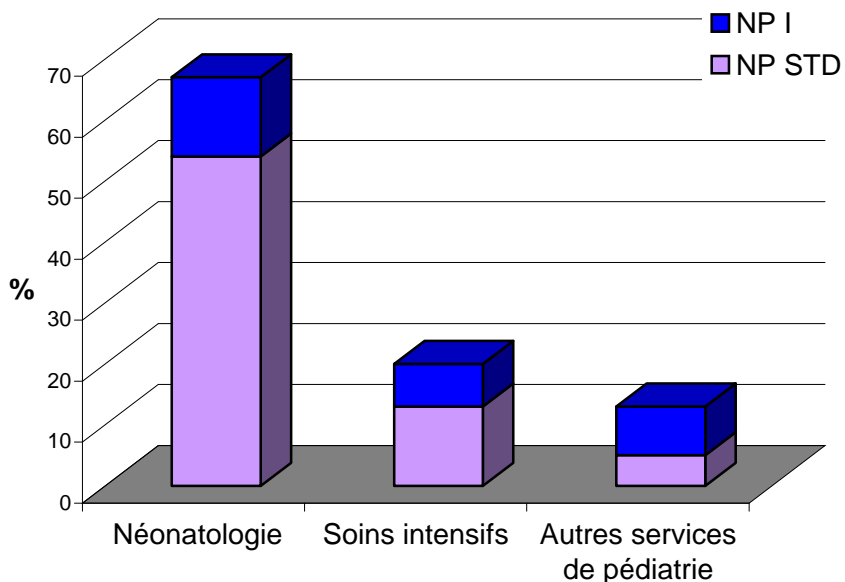


Figure 11 : répartition des NP parmi les hôpitaux utilisant des NP STD (N>55 000)

Dans les hôpitaux utilisant des NP STD, les NP I étaient utilisées en minorité (28%).

Quel que soit le type de NP, leur production était principalement réalisée par la pharmacie de l'hôpital et dans une faible proportion dans des unités de soins ou par une industrie (ou sous-traitant). Le graphique ci-dessous, présente cette répartition pour tous les hôpitaux confondus.

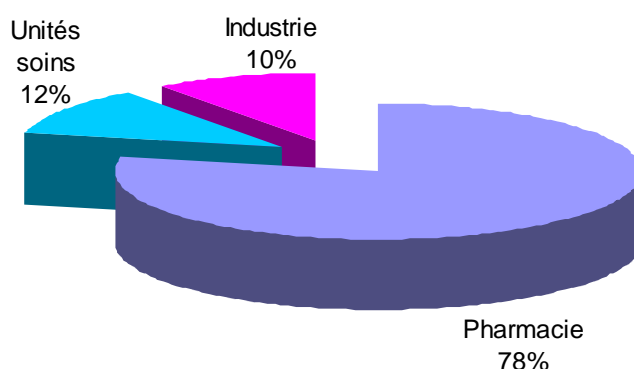


Figure 12 : lieux de production des NP (NP=51)

Huit pharmacies d'hôpitaux ne fabriquaient pas de NP. Pour 5 d'entre eux, la fabrication était faite dans les unités de soins alors que pour les 3 autres cette tâche était déléguée à l'industrie. Pour les trois-quarts des hôpitaux, la fabrication des NP incombait à la pharmacie.

7.5.2 Données sur les NP STD

7.5.2.1 Elaboration des formules standards

Les formules standards ont été élaborées de différentes manières. 80% des hôpitaux se sont basés sur les connaissances et habitudes de l'institution (consensus pluridisciplinaire). La moitié des hôpitaux ont également consulté la littérature. Deux hôpitaux se sont basés en partie sur une revue rétrospective des prescriptions en plus des habitudes et connaissances acquises dans leur institution.

7.5.2.2 Données sur les NP STD

Une moyenne de 3.2 + 2.5 (min 1, max 12) formules standards était proposée par hôpital. Près des deux tiers des formules standards étaient destinées à la néonatalogie et 20% seulement à la pédiatrie. Les formules standards étaient parfois prévues pour une utilisation particulière, par exemple 12 hôpitaux proposaient une formule standard pour le premier jour de vie. Six proposaient des formules standards pour les jours suivants (J 2, J 2 à 3,...). Trois hôpitaux proposaient des formules standards pour la voie périphérique et un proposait une formule standard pour les fins de nutrition (dernier jour de NP). Il existait également tout un panel de formules avec des teneurs en glucose différentes, avec ou sans électrolytes, etc. Enfin, un seul hôpital utilisait une NP commercialisée pour la pédiatrie.

Toutes les formules (N=78) des solutions standards récoltées sont détaillées en annexe 2.

Douze hôpitaux n'utilisaient que des formules standards. La grande majorité de ceux-ci étaient des hôpitaux non universitaires. Les deux hôpitaux universitaires ne produisant pas de NP I étaient ceux offrant le plus grand nombre de formules standards.

Certains hôpitaux préparaient plusieurs litres d'une formule standard puis remplissaient des poches de volumes différents en fonction des besoins des patients. D'autres avaient des formules standards qui étaient prescrites par le médecin, mais la préparation était faite de façon individuelle. Enfin, quel que soit le mode de préparation, il était courant que des adjonctions de vitamines, d'oligo-éléments ou quelques fois d'électrolytes se fassent de manière individuelle sur les poches standards.

7.5.2.3 Formules des NP STD

Les formules standards de tous les hôpitaux étaient de type binaire (acides aminés, glucose, électrolytes et micronutriments sans lipides) sauf pour un hôpital qui utilisait des NP de type ternaire. Les lipides étaient généralement administrés en Y et trois hôpitaux ont précisé ajouter les vitamines dans l'émulsion lipidique plutôt que dans la poche.

Toutes les formules standards destinées au premier jour de vie des prématurés contenaient du glucose et du calcium. La majorité comprenait également des acides aminés.

La composition de chaque formule se trouve dans l'annexe 2 avec toutes les autres formules standards.

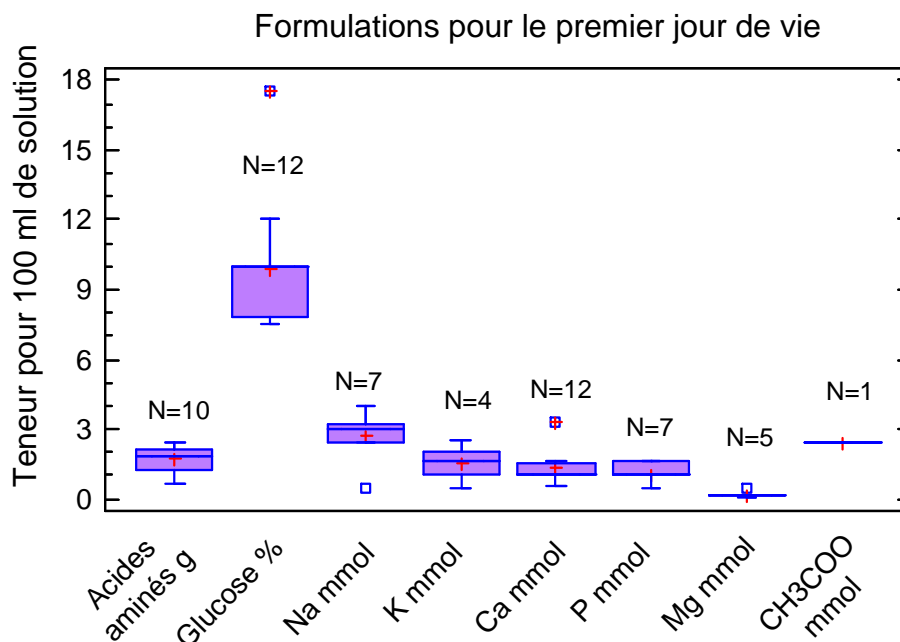


Figure 13 : compilation des formulations de NP STD pour le premier jour de vie (N=12)

Le nombre moyen de nutriments dans ces solutions du premier jour de vie était de 4.8 ± 1.9 nutriments (min 3 (N=5), max 8 (N=1)). La concentration en glucose se situait entre 8% et 12%, sauf pour une

formulation où la concentration se situait aux alentours de 18%. La teneur en acides aminés changeait considérablement d'une formule à l'autre (min 0.85%, max 2.4%), deux n'en contenant pas du tout. La présence ainsi que la concentration des électrolytes variaient également et une seule formule contenait de l'acétate. Le rapport Ca : P pour les 7 préparations contenant ces deux produits allait de 1 à 2.4. Seules deux formules contenaient un rapport compris entre 1.3 et 1.7, comme recommandé par l'ESPEN pour les nouveau-nés [4].

7.5.2.4 Standardisation des électrolytes, vitamines et oligo-éléments

Les électrolytes sont des éléments parfois difficiles à standardiser car les besoins peuvent être très différents d'un patient à l'autre. Cependant tous les hôpitaux avaient des formules standards contenant des électrolytes. Un ajout était possible en fonction des besoins du patient. Pour des raisons de stabilité, les vitamines et oligo-éléments étaient généralement rajoutés juste avant l'administration de la NP. La quantité à administrer était souvent standardisée en fonction du poids ou de l'âge du patient. Ces ajouts se faisaient parfois à la pharmacie, mais généralement dans les unités de soins (par exemple pendant le week-end lorsque la pharmacie est fermée).

Tableau 15 : standardisation des électrolytes, vitamines et oligo-éléments dans les NP STD pour chaque hôpital

	Déjà présents dans les NP	Ajouts à la pharmacie	Ajouts dans les unités de soin	Pas de réponse
Electrolytes	22	6 (si besoin)	2 (si besoin)	
Vitamines	2	5*	13	2
Oligo-éléments	6	4	11	1

* Dans trois hôpitaux, les vitamines étaient ajoutées dans les lipides

7.5.2.5 Détermination de la stabilité des NP STD

La détermination de la stabilité des NP STD a été réalisée par des laboratoires indépendants pour 6 hôpitaux, par d'autres laboratoires de l'hôpital pour 3, par l'industrie pour 5 et par la pharmacie elle-même pour 2. Pour les autres hôpitaux, aucune donnée n'a été communiquée. Dans dix questionnaires les analyses étaient détaillées. Les éléments analysés pour déterminer la stabilité étaient les suivants : les acides aminés (N=7), le glucose (N=8), la stérilité (N=8), le pH (N=5) et l'osmolarité (N=5).

Tableau 16 : éléments analysés pour la détermination de la stabilité des NP STD (N=10)

	Acides aminés	Glucose	pH	osmolarité	Stérilité
Éléments analysés	7	8	5	5	8

La stabilité des NP STD varie de quelques jours à température ambiante à 6 mois au congélateur. Les NP STD contenant les vitamines n'ont des stabilités que de quelques jours au frigo. Les stabilités de toutes les formules standards figurent avec la composition des NP STD en annexe 2.

7.5.2.6 Contrôles de la qualité effectués après production sur les NP STD

Le nombre ainsi que la qualité des paramètres contrôlés variait d'un hôpital à l'autre.

Tableau 17 : contrôles de la qualité effectués sur les NP STD par les hôpitaux (N=22)

	Aspect Visuel	Poids NP	Stérilité	Endotoxine	pH	osmolarité	Dosage Na	Dosage K	Dosage Mg	Dosage P	Dosage Glucose	Aucun contrôle	Pas spécifié
Echantillonnage	5		10	2	5	4	7	7	1	1	5	2	2
Toutes les NP	7	4	2			1	2	2			2		
Total	12	4	12	2	5	5	9	9	1	1	7	2	2

Un hôpital ne faisait pas de test de stérilité régulièrement, mais un test au point de bulle pour tous les filtres utilisés pendant la fabrication des NP. Huit hôpitaux ne faisaient aucun dosage, mais utilisaient uniquement des techniques générales : pesage des NP après la production, aspect visuel des NP et/ou vérification de la stérilité. Globalement, la contamination microbiologique ainsi que l'aspect visuel des NP étaient les paramètres contrôlés par tous les hôpitaux. Le sodium, le potassium et le glucose étaient les nutriments le plus souvent dosés (N=9).

7.5.3 Procédé de fabrication sans oxygène

Les problèmes de stabilité des NP viennent en partie de la présence d'oxygène qui conduit à des réactions d'oxydation. Différentes techniques existent pour diminuer la quantité d'oxygène dans les NP. Sur les 51 hôpitaux, 5 mentionnaient utiliser un système clos (prélèvement et le transfert des matières premières vers le conditionnement final sans aucun contact avec l'environnement extérieur) lors de la production des NP, ce qui limite l'introduction d'air dans la solution, puis expulsaient de chaque poche l'air qui s'était inévitablement introduit. Un seul hôpital utilisait une aspiration sous vide, ce qui limitait grandement l'entrée d'air.

7.5.4 Opinion personnelle sur les NP STD et remarques

La grande majorité des pharmaciens interrogés (80%) pensaient que la présence de NP STD dans l'institution peut apporter un bénéfice dans leur gestion au niveau de la pharmacie. Huit (dont un faisant

des NP STD) ne pensaient pas tirer un bénéfice d'un tel système et 2 étaient sans avis. Sur les 29 hôpitaux n'utilisant pas de NP STD, 25 seraient intéressés par ce système.

Quelques personnes s'accordaient à dire que la présence de NP STD simplifierait la prescription et permettrait de diminuer le risque d'erreurs. Un pharmacien pensait que la préparation de NP I pour la néonatalogie augmente le risque de contamination. Enfin, quelques uns soulignaient le fait que l'on peut tirer un avantage à avoir des NP STD pour autant que leur nombre soit limité et qu'il n'y ait pas besoin de faire des ajouts dans les unités de soin. De plus, une personne soulignait l'attachement qu'ont les médecins pour les prescriptions individualisées.

7.6 Discussion

7.6.1 Données générales

Les résultats de cette étude reprennent les réponses renvoyées volontairement par différents pharmaciens. Le nombre de réponse est limité mais suffisant pour satisfaire nos objectifs, principalement de récolter des formules de NP STD.

Les six pays européens auxquels nous avons envoyé des questionnaires étaient relativement bien représentés, sauf l'Angleterre où seuls deux questionnaires ont été retournés. Ces résultats donnent une idée générale des pratiques dans ces pays concernant les nutriments parentéraux pour la néonatalogie et la pédiatrie.

Les catégories d'hôpitaux (universitaire et non universitaire) étaient représentées de façon équitable. Néanmoins, le nombre de lits en pédiatrie, néonatalogie et SI de pédiatrie variait considérablement d'un hôpital à l'autre. Quatre des hôpitaux universitaires étaient des hôpitaux uniquement pédiatriques et leur nombre de lits est plus élevé que la moyenne.

7.6.2 Données sur les NP : aspects généraux

Cette étude indique que 43% des hôpitaux ayant répondu utilisaient des NP STD, 33% ont des NP STD pour la néonatalogie et 19% pour la pédiatrie. Ces chiffres correspondent aux résultats de l'étude de Klüttgens et al. [51] sur les pratiques courantes concernant la nutrition parentérale en pédiatrie réalisées en 2003 dans cinq pays européens. Dans leur étude, également 43 % des hôpitaux préparaient des NP STD, 25% utilisaient ce système pour la néonatalogie et 18% pour la pédiatrie.

Les résultats présentés ici indiquent également que, bien que près de la moitié des hôpitaux proposaient des NP STD, seules 29% de toutes les NP consommées étaient issues de formules standards. La prescription individualisée reste donc l'approche la plus répandue dans la nutrition

parentérale pour la pédiatrie et la néonatalogie. En effet, la grande hétérogénéité de cette population et le faible nombre de spécialités commercialisées adaptées rendent nécessaire la fabrication « maison » de NP. Pour certains hôpitaux, la faible consommation de NP pour ce groupe de patient rend plus économique l'approche individualisée que standardisée. De plus, la prescription individualisée est très appréciée des médecins, car très modulable et permet de garder des compétences dans le domaine. Enfin, certains patients ont des besoins particuliers nécessitant une production individualisée.

Les quelques études présentées en introduction démontrent que les NP STD ne peuvent pas répondre à tous les besoins et que les NP I restent indispensables. Pourtant, dans notre enquête, plus de la moitié des hôpitaux utilisant des NP STD ne fonctionnent qu'avec ce système. De nombreux ajouts de micronutriments avant administration restent nécessaires pour s'adapter aux besoins de l'enfant. On retrouve dans un certain sens un mode d'individualisation des NP.

7.6.3 Données sur les NP : aspects pharmaceutiques

La production des NP est une tâche qui incombe dans près de 80% des cas à la pharmacie de l'hôpital. La production de NP est un procédé complexe à haut risque d'erreur et de contamination. Les pharmacies d'hôpitaux, tout comme les industries, doivent répondre à un certain nombre d'exigences pour la production de médicaments injectables. Le club des pharmaciens de la Société Francophone de Nutrition Entérale et Parentérale a édité des recommandations sur la préparation des mélanges pour nutrition parentérale [92]. Ces recommandations ont été élaborées dans le cadre du projet de texte des Bonnes Pratiques de Préparation à l'Hôpital actuellement publié sous le titre de Bonnes Pratiques de Préparation [93]. Elles indiquent entre autre les procédés rigoureux par lesquels la fabrication de NP doit passer pour garantir une stérilité finale du produit. La fabrication doit prendre place dans un environnement contrôlé et suivre un protocole. Le personnel doit être formé et validé. La production dans les unités de soins ne peut pas répondre à toutes ces exigences. Le risque de contamination est donc plus élevé au sein des unités de soin qu'à la pharmacie. La prise en charge de la production des NP par la pharmacie ou l'industrie est donc généralement préférée.

7.6.4 Données sur les NP STD : aspects généraux et cliniques

La standardisation des NP pour la néonatalogie et la pédiatrie ne se développe pas (encore) partout. La néonatalogie paraît plus propice à la standardisation des NP que la pédiatrie. En effet, trois-quarts des NP STD étaient destinées à la néonatalogie. Ceci vient entre autre du fait que les prématurés sont les plus grands consommateurs de NP et la plupart d'entre eux suivent une évolution similaire favorisant l'emploi de NP STD. Dans notre enquête 19 hôpitaux sur 22 utilisaient des formules STD élaborées

particulièrement pour la néonatalogie et plusieurs de ces formules étaient destinées spécifiquement aux premiers jours de vie, alors que seuls 7 hôpitaux avaient des formules particulières pour la pédiatrie.

La standardisation des NP pour la pédiatrie est peu développée. Comme déjà mentionné, le faible collectif de patient rencontré dans cette population n'est pas favorable à la standardisation. De plus, à contrario de la néonatalogie où un grand nombre des NP sont destinées à des patients de même catégorie (besoins à la naissance identiques) les patients de pédiatrie présentent une large gamme d'âge (de 1 mois à 18 ans) et de pathologies. Une production de NP STD peut donc être économiquement moins avantageuse que la préparation individualisée de NP pour cette population.

La sortie sur le marché français de formules standards adaptées à la pédiatrie devrait augmenter la consommation de NP STD par les hôpitaux. En effet, un produit commercialisé diminue considérablement la charge de travail de la pharmacie et apporte toutes les garanties de sécurité nécessaire à un produit injectable.

Certaines formules standards sont adaptées à un groupe de patient bien défini. Dans notre enquête, la plus représentative était la formule pour le premier jour de vie présente dans plus de la moitié des hôpitaux. Il est intéressant de noter que ces formules étaient hétérogènes bien qu'elles se destinaient toutes au même type de patient. L'apport en acides aminés était non seulement très différent d'une formule à l'autre (de 0.85% à 2.4% et 2 n'en contenaient pas du tout) mais il était en plus relativement faible par rapport aux dernières recommandations éditées par l'ESPEN [4].

L'administration de dosages élevés d'acides aminés dans les premiers jours de vie n'est pas encore admise par tous. Un apport de 1 à 1.5 g/kg/j en acides aminés permet d'avoir une balance azotée neutre chez le nouveau-né prématuré mais un apport entre 2.5 et 3.5 g/kg/j est actuellement reconnu comme optimal pour la croissance de ces enfants [4] [27].

La présence de NP STD contenant une concentration importante en acides aminés contribue à apporter un taux élevé de protéines aux prématurés comme le montre une étude comparant les apports nutritionnels entre un groupe de prématurés ayant reçu des NP STD (avec pour le premier jour 1.1 g d'acides aminés pour 100 ml, puis 1.6 g pour les jours suivants) versus un autre groupe ayant reçu des NP I. Les enfants sous NP STD recevaient plus d'acides aminés que ceux sous NP I (1.5 g \pm 0.2 g vs 0.9 g \pm 0.5g, $p < 0.001$) [94]. Les NP STD peuvent donc améliorer les apports nutritionnels nécessaires à la croissance des prématurés.

Dans les formules standards élaborées dans les différents hôpitaux, les électrolytes sont les paramètres montrant le plus de diversité. Alors que certaines formules n'apportaient qu'un seul électrolyte (le

calcium), d'autres en combinaient jusqu'à six. De même, les concentrations de chacun d'entre eux étaient très variables d'une formule à l'autre et le rapport calcium / phosphate respectait rarement les rapports entre 1.3 et 1.7 recommandé par l'ESPEN qui favorise une minéralisation osseuse optimale chez les prématurés [4].

Les formules standards s'adressant au même type de patients variaient fortement dans leur composition d'une institution à l'autre, ce qui montre que l'élaboration de formules standards n'est pas une tâche aisée. Les guidelines, édités par des experts en nutrition reconnus mondialement, restent très souples et proposent des marges relativement importantes pour tous les nutriments qui doivent être adaptés selon les données cliniques des patients. Dès lors, il va de soi que l'expérience ainsi que les habitudes individuelles au sein de chaque hôpital jouent un rôle important dans l'élaboration des formules standards et que les ajustements fins dans les prescriptions individualisées ne sont pas toujours pertinentes. Néanmoins, il paraît ambitieux de répondre à tous les besoins uniquement avec des NP STD. Certains hôpitaux ont fait ce pari, mais ceci les oblige souvent à posséder une gamme étendue de formules standards (jusqu'à 12) et à individualiser certains nutriments par des ajouts avant administration. Enfin, d'autres hôpitaux combinent l'utilisation de NP STD et de NP I pour les cas plus particuliers.

7.6.5 Données sur les NP STD : aspects pharmaceutiques

Les formules standards contiennent rarement vitamines et oligo-éléments. Ces micronutriments, comme les électrolytes, sont généralement ajoutés dans la poche avant administration. Ce geste est souvent fait dans les unités de soin ce qui pose le risque de contamination et d'erreur de dosage. L'idéal serait bien entendu que ces éléments soient déjà présents dans les NP STD. Cependant, pour des raisons de stabilité, la majorité des hôpitaux ne choisissent pas cette option. Seuls deux hôpitaux proposaient des NP contenant déjà les vitamines, mais leur stabilité n'était que de 6 jours au frigo au maximum alors que d'autres formules sans vitamines avaient des stabilités de 3 mois au frigo, voire 6 mois au congélateur.

Le gain de sécurité apporté par les NP STD disparaît lorsque des électrolytes, des vitamines et des oligo-éléments doivent être rajoutés, sauf peut-être pour les hôpitaux où la pharmacie ne peut garantir un service tous les jours et où l'ajout de quelques éléments à une poche déjà prête reste un atout.

La détermination de la stabilité des NP STD n'était que rarement réalisée par la pharmacie elle-même. Pour cause, le dosage des acides aminés, électrolytes et autres micronutriments demande un appareillage particulier que ne possèdent pas toutes les pharmacies. Pour les contrôles de la qualité, la stérilité était contrôlée dans tous les hôpitaux. Le sodium et le potassium étaient les électrolytes les plus

souvent mesurés. En effet, une erreur de dosage dans ces micronutriments et principalement un apport massif, peut causer des complications rapides et irrémédiables pour l'enfant. La littérature mentionne également des cas de surdosages avec d'autres électrolytes comme le magnésium [95], pourtant ce dernier n'est contrôlé que dans un hôpital. La concentration en glucose était vérifiée dans environ la moitié des hôpitaux, alors qu'il s'agit d'un composé critique des nutriments parentéraux.

Il n'est pas toujours évident de déterminer quelles analyses sont nécessaires. La stérilité du produit, ainsi que la contamination particulaire sont des exigences de la Pharmacopée Européenne. La stérilité est toujours vérifiée, cependant personne ne mentionne effectuer un contrôle particulaire, même lors de la détermination de la stabilité des NP.

Les recommandations professionnelles sur la préparation des mélanges pour nutrition parentérale restent assez vagues quant aux contrôles à effectuer [92]: « les contrôles garantissent que les analyses nécessaires et appropriées ont été réellement effectuées et que tous les produits ne sont pas libérés avant que leur qualité n'ait été jugée satisfaisante ... Les préparations font l'objet d'un contrôle physicochimique adapté, notamment contrôle de la masse et, chaque fois que possible, contrôle de teneur de certains composants représentatifs». Ainsi, à chacun, selon son procédé de fabrication et les moyens à disposition, de définir les analyses qu'il estime nécessaire pour garantir la sécurité. Le poids des poches devrait toujours être vérifié ce qui n'était pas le cas partout.

Bien que l'oxygène soit un des facteurs principaux d'instabilité des NP, aucun des hôpitaux sondés n'utilisait de système éliminant l'introduction d'oxygène. Certains limitaient l'introduction d'air en utilisant des systèmes clos, puis chassaient l'air introduit. Aucun autre système, comme le remplissage sous azote, n'était utilisé. Un tel procédé, plus coûteux, pourrait avoir un intérêt par exemple pour des NP contenant les vitamines afin de prolonger leur date d'expiration et de diminuer leur fréquence de production. Pour les NP sans vitamines, les durées de stabilité des poches étaient de 3 mois au frigo jusqu'à 6 mois congelées, ce qui est une période suffisante pour que la production de NP STD soit rentable.

7.7 Conclusion

L'utilisation de NP STD est connue pour être économiquement avantageuse et rationaliser le travail de la pharmacie. Les besoins de tous les enfants peuvent difficilement être couverts uniquement par des NP STD et la possibilité de fabriquer des NP I reste donc un atout pour les hôpitaux.

Les résultats de cette étude confirment ceux obtenus précédemment, à savoir une standardisation des NP présente dans 43% des hôpitaux ayant répondu, principalement pour la néonatalogie qui est le plus

grand consommateur de NP. La standardisation des NP est généralement incomplète en terme de formulation pour des questions de stabilité. De plus, des adaptations aux besoins des enfants par adjonctions d'électrolytes sont courantes. Ainsi, des ajouts de micronutriments se font fréquemment dans les unités de soins ce qui pose le problème du risque aseptique et la question de la définition de la standardisation des NP. La composition des formules standards pour une même indication (premier jour de vie) varie considérablement d'un hôpital à l'autre, montrant toute la difficulté à élaborer une formule unique devant répondre aux besoins de différents enfants.

Les contrôles de la qualité appliqués aux NP STD varient selon les hôpitaux. Il n'existe pas de règle à suivre, les contrôles à réaliser sont à définir en fonction des composants des NP et des infrastructures disponibles. Il paraît toutefois important de contrôler les éléments critiques des NP, comme le glucose, et les éléments à marge thérapeutique étroite, comme le sodium et le potassium.

8 Elaboration de formules standards et analyse rétrospective des prescriptions des nutritons parentérales pédiatriques aux HUG.

8.1 Nutrition Parentérale Standard

L'instauration de NP STD aux HUG a pour premier but de diminuer le délai d'attente entre la prescription des NP et leur administration qui peut parfois dépasser 24h. La pratique actuelle mise en place aux HUG, ne permet pas souvent de couvrir les besoins des prématurés lors de leur premier jour de vie. A la naissance, les prématurés nécessitant une NP, sont mis sous perfusion de glucose 10% en attendant la prescription le lendemain d'une NP adaptée. Pour palier à ce délai d'attente, une NP STD dédiée au premier jour de vie serait utile.

Un second but de l'instauration de NP STD dans les unités de soins est de rationaliser le travail de la pharmacie. En effet, la production en série de plusieurs poches identiques dont la stabilité est de plusieurs semaines, est économiquement plus avantageuse que la production quotidienne de NP I. La présence de NP STD pourrait également diminuer le travail du week-end en utilisant ces formules ces jours là pour tout enfant démarrant cette thérapie.

En France, une gamme de NP STD est sortie au courant du premier semestre 2007. Elle regroupe trois préparations pour les nouveau-nés prématurés. Une première formule nommée Pediaven® NN1 qui devrait couvrir les besoins des 24 à 48 premières heures de vie ainsi qu'une seconde formule, Pediaven® NN2, qui prend le relais sur les jours suivants. Enfin, une dernière formule, Pediaven® NN3, qui n'est pas destinée à être administrée telle quelle, mais qui peut être utilisée en complément des 2 premières formules (administration en Y ou ajout dans une autre poche). Il s'agit d'une formule riche en acides aminés.

8.2 Présentation du programme Nutrilogic

8.2.1 Historique

Dans le cadre d'une optimisation de la fabrication des NP et suite à l'acquisition de la pompe Baxa MM12 permettant la fabrication des NP en une seule étape aseptique, le processus de la prescription à la fabrication des NP pédiatriques a été revu dans son ensemble en 2001 par la pharmacie en collaboration avec le médecin responsable de l'unité de néonatalogie.

8.2.2 Principes généraux du programme Nutrilogic

La prescription dans le programme se fait dans un ordre logique permettant de tenir compte de paramètres cliniques du patient comme l'âge, le poids et les apports liquidiens hors NP (médicament injectable, alimentation orale et entérale). Des valeurs limites établies selon la littérature [32, 33, 96], en fonction du poids du patient sont insérées dans le programme pour chaque composant de la NP.

La prescription en dehors des valeurs limites introduites peut être forcée toutefois, les valeurs usuelles apparaissent en couleur à côté de la prescription afin de rendre attentif le médecin prescripteur à toute erreur de manipulation.

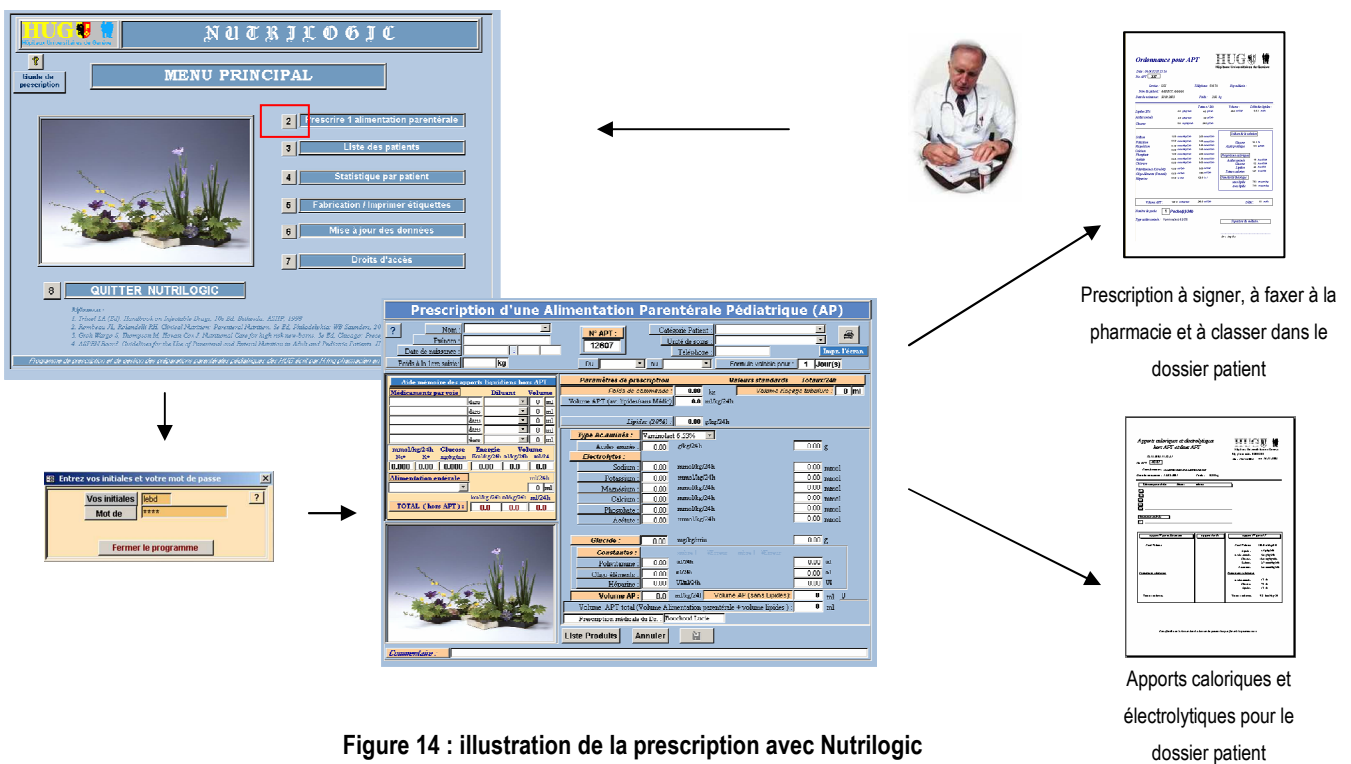


Figure 14 : illustration de la prescription avec Nutrilogic

La précipitation du phosphate de calcium étant très redoutée dans la formulation des NP, des valeurs limites pour les quantités de calcium et phosphates ont été introduites dans le programme sur la base d'une courbe de précipitation obtenue avec un sel de calcium organique et un sel de phosphates inorganique [76]. Lors d'un dépassement des ces limites, un message d'alerte apparaît à l'écran obligeant à réviser la prescription. En 2005, suite à l'introduction d'un sel de phosphate organique, les limites de prescriptions ont été relevées arbitrairement de 10%.

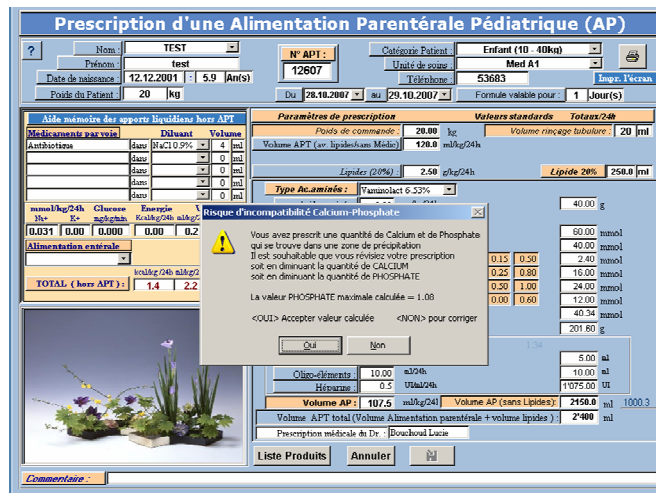


Figure 15 : message d'alerte lors de risque de précipitation du phosphate de calcium

8.2.3 Fabrication des NP I

Pour la fabrication des NP, on utilise des solutions avec des éléments de base à une concentration donnée (cf tableau ci-dessous). La prescription d'une quantité de nutriments implique donc une quantité de volume fixe dans la NP. Lorsque la production d'une poche est techniquement impossible (par exemple, volume trop faible) une alerte apparaît à l'écran et le médecin doit réviser sa prescription. Pour fonctionner la pompe BAXA MM12 nécessite un minimum de 25 ml d'eau ou d'acides aminés pour exécuter le rinçage final. Si ces conditions ne sont pas remplies par la prescription, le médecin est averti par une autre alerte. Il peut alors soit modifier sa prescription, soit justifier de la nécessité d'une prescription manuelle.

Tableau 18 : produits utilisés pour la fabrication des NP

Nutriments	Produits utilisés	Composition	Concentration
Glucose	Glucose 70% (Fresenius)	Glucose	Glucose déshydraté 700g/l
Acides aminés	Vaminolact® (Fresenius)	Acides aminés	L-alanine 6,3 g, L-arginine 4,1 g, acide L-aspartique 4,1 g, L-cystéine/cystine 1,0 g, acide L-glutamique 7,1 g, glycine (acide aminoacét.) 2,1 g, L-histidine 2,1 g, L-isoleucine 3,1 g, L-leucine 7,0 g, L-lysine 5,6 g, L-méthionine 1,3 g, L-phénylalanine 2,7 g, L-proline 5,6 g, L-sérine 3,8 g, taurine 0,3 g, L-thrénine 3,6 g, L-tryptophane 1,4 g, L-tyrosine 0,5 g, L-valine 3,6 g. par litre
Acides aminés	Aminosteril Hepa® (Fresenius)	Acides aminés Hépto-protecteur	L-isoleucine 10.4 g, L-leucine 13.09 g, monoacétate de L-lysine 6.88 g, L-méthionine 1.1 g, acétylcystéine 0.7 g, L-phénylalanine 0.88g, L-thrénine 4.4 g, L-tryptophane 0.7 g, L-valine 10.08 g, arginine 10.72 g, L-histidine 2.8 g, glycine 5.82 g, L-alanine 4.6 g, L-proline 5.73 g, L-sérine 2.24g par litre

Tableau 18 suite : produits utilisés pour la fabrication des NP

Nutriments	Produits utilisés	Composition	Concentration
Sodium	Chlorure de sodium (Bichsel)	NaCl 11.7%	2 mmol/ml de Na ⁺
Calcium	Calcium (Bichsel)	Glubionate de calcium	Calcium 0.16 mmol/ml Lactobionate 0.16 mmol/ml Glucobionate 0.16 mmol/ml
Phosphate	Phocytan® (Aguettant)	glucose-1-phosphate disodique tétrahydrate	Phosphate 0.33 mmol/ml Glucose 0.33 mmol/ml Sodium 0.66 mmol/ml
Potassium	Chlorure de potassium (Sintetica-Bioren)	KCl 7.5%	1 mmol/ml de K ⁺
Magnésium	Sulfate de Magnésium (Pharmacie HUG)	MgSO ₄ 5%	0.2 mmol/ml de Mg ⁺⁺
Acétate	Acétate de sodium (Pharmacie HUG)	CH ₃ COONa 16.4%	2 mmol/ml CH ₃ COO ⁻ 2 mmol/ml de Na ⁺
Vitamines	Cernevit® (Baxter)	Vitamines A, D3, E, C, B1, B2, B6, B12, B9, B5, B8 et PP.	Vit. A 0.4 mg/ml ; D3 1.1 µg/ml ; E 2.04 mg/ml ; C 25 mg/ml B1 0.7 mg/ml ; B2 0.83 mg/ml ; B6 0.91 mg/ml ; B12 1.2 µg/ml ; B9 82.5 µg/ml ; B5 3.45 mg/ml ; B8 13.8 µg/ml ; PP 9.2 mg/ml ;
Oligo-éléments	Tracutil® dilué 1 :2 (BBraun ; Pharmacie HUG)	Fe, Zn, Mn, Cu, Cr, Mo, Se, F, I et eau	Fe 2+ 0.1 mg/ml ; Zn 2+ 0.16 mg/ml ; Mn 2+ 27.2 µg/ml ; Cu 2+ 38 µg/ml ; Cr 3+ 0.5 µg/ml ; Mo(VI) 0.5 µg/ml ; Se(IV) 1 µg/ml ; F- 28.5 µg/ml ; I- 6.5 µg/ml ; Na+ 1.9 µmol/ml ; K+ 0.05 µmol/ml ; Cl- 17 µmol/ml
Héparine	Héparine (Pharmacie HUG)	Héparine	50 UI/ml
Eau ppi	Eau (Bichsel)	Eau ppi	
Lipides	Lipofundin®	MCT/LCT (soja)	200 g/l

8.2.4 Poches standards

Depuis le milieu de l'année 2004, le programme Nutrilogic propose pour les enfants et adolescents de plus de 35 kg, une NP standard 3 en 1 commercialisée pour les adultes. Le médecin peut refuser l'emploi de cette poche et prescrire une NP I si besoin. Lorsque le médecin choisit de prescrire une NP STD, cette dernière n'est pas enregistrée dans Nutrilogic. La consommation par unité de soin depuis 2005 peut être obtenue par le programme de gestion des commandes.

Avertissement

Attention, ce patient a un poids supérieur à 35 kg. La Pharmacie tient en stock 2 formules de Nutriflex Lipid Spécial (Nutrition parentérale prête à l'emploi) pouvant être utilisées pour ce type de patient.

Formules à disposition à la Pharmacie des HUG

Code article HUG	Nutriflex® Lipid Spécial 1875		Nutriflex® Lipid Spécial 2500	
	129425		129426	
	1875		2500	
Volume [ml]	par poche de 1875 ml	par 1000 ml	par poche de 2500 ml	par 1000 ml
Acides aminés [g]	108	58 (= 5.8%)	144	58 (= 5.8%)
Glucose [g/poche]	270	144 (= 14.4%)	360	144 (= 14.4%)
Lipides [g]	75	40 (= 4%)	100	40 (= 4%)
Na ⁺ [mmol]	100	54	134	54
K ⁺ [mmol]	70.5	38	94	38
Mg ²⁺ [mmol]	8	4.3	10.6	4.2
Ca ²⁺ [mmol]	8	4.3	10.6	4.2
Phosphate [mmol]	30	16	40	16
Acétates [mmol]	90	48	120	48
Zinc [mmol]	0.06	0.032	0.08	0.032
KCal non protéiques	1795	957	2390	956
KCal totales	2215	1181	2950	1180
Osmolarité [mosmol/L]		1545		1545

• Le Nutriflex Lipid spécial ne contient pas de vitamines ni d'oligo-éléments. Ceux-ci doivent être rajoutés dans le service avant l'administration (Soluvit N, Vitakipid N Adult, Addams!).

• En raison de l'osmolarité de la préparation, le Nutriflex Lipid Spécial doit être perfusé par voie centrale.

Vous pouvez choisir une des options ci-dessous en fonction de l'état de votre patient

Prescription facilitée par formule standard
 Prescription à la carte

Nutriflex lipid Spécial 1875
 Nutriflex lipid Spécial 2500
 Formule à la carte

Figure 16 : promotion de l'utilisation d'une NP STD pour les enfants de 35 kg

8.2.5 Données disponibles dans Nutrilogic

Toute prescription introduite dans Nutrilogic est enregistrée. Les informations collectées depuis 2003 dans le programme reflètent les habitudes de prescription des médecins de pédiatrie aux HUG.

8.3 Objectifs

1. Elaborer des formules standard de NP en collaboration avec le médecin responsable de l'unité de néonatalogie sur la base des recommandations de l'ESPEN [4] et des résultats de l'enquête.
2. Comparer les formules élaborées avec celles des autres hôpitaux présentées dans le chapitre précédent ainsi qu'avec les formules Pediaven®.
3. Etudier les prescriptions des NP I entre 2003 et 2006 ainsi que le recouvrement entre les NP I prescrites durant cette période et les NP STD élaborées.

8.4 Méthode

8.4.1 Elaboration des formules standards

Les formules standards doivent répondre aux besoins des premiers jours des prématurés.

Pour simplifier la standardisation, il est décidé de ne pas intégrer les lipides dans les NP STD et de garder leur administration en Y en délivrant des seringues prêtes à l'emploi.

Les concentrations des nutriments dans les formules standards ont été élaborées en se basant sur les besoins moyens des prématurés selon les recommandations de l'ESPEN [4]. On estime que durant les premiers jours de vie ils ont besoin d'environ 100 ml/kg/j de NP. La concentration en acides aminés doit être assez élevée pour correspondre aux recommandations et pour permettre aux enfants qui devront recevoir moins de 100 ml/kg/j de bénéficier tout de même d'un apport protéique suffisant, et à ceux qui devront en recevoir plus de rester dans les limites recommandées. La teneur en glucose a été établie pour que, avec une posologie de 100 ml/kg/j, l'enfant reçoive 7.5 mg/kg/min. Cette posologie permet également de rester dans les limites des recommandations même si un enfant reçoit un volume plus faible ou plus élevé. La même réflexion a été apportée pour les électrolytes qui rentrent dans la composition des poches (Na, K, Ca, P). La concentration en héparine des NP STD est la concentration usuelle de toutes les NP I, à savoir 0.5 UI/ml.

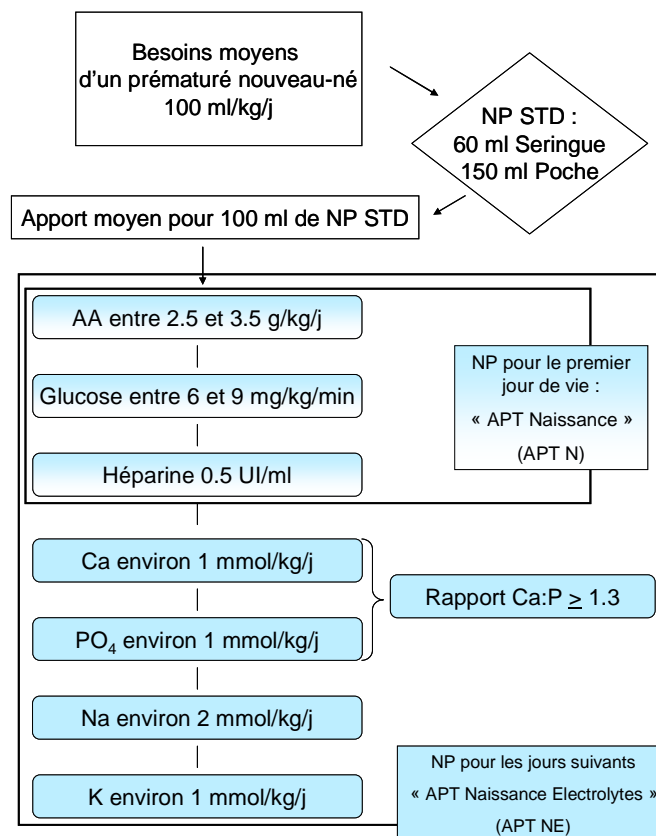


Figure 17 : logique de développement des NP STD

Le magnésium et l'acétate ne rentrent pas dans la composition des NP STD de même que les oligo-éléments et les vitamines qui ne sont pas indispensables à court terme. Toutefois, les vitamines seront peut-être administrées avec les lipides si la stabilité le permet.

8.4.2 Analyse des prescriptions de 2003 à 2006 et recouvrement des NP I et NP STD

Les prescriptions des années 2003 à 2006 ont été étudiées. Les données générales (nombre de prescriptions, poids et âges de patients, services consommateurs, etc.) sont d'abord présentées puis les résultats des prescriptions pour la population globale sont brièvement exposés. Une analyse plus étendue a été ensuite faite sur les prescriptions des NP I durant les premiers jours de vie correspondant aux NP que les NP STD devraient remplacer. Enfin, le recouvrement des NP I par les NP STD a été étudié. Pour qu'une correspondance positive soit trouvée, les apports de la NP I doivent se trouver dans une marge de $\pm 30\%$ des NP STD pour les acides aminés et le glucose et dans une marge $\pm 20\%$ pour les électrolytes pour un volume égal à celui prescrit. Le magnésium et l'acétate ne font pas partie de l'analyse car ils ne sont pas intégrés à la NP STD.

Les données ont été analysées à l'aide du logiciel Microsoft Office Excel 2003 et de Statgraphics centurion XV, version 10. Les résultats ont été exprimés sous forme de moyenne \pm l'écart type. Les graphiques « box and whiskers plots » présentent la médiane et les interquartiles (percentiles 25 et 75) par des traits pleins bleus et la moyenne par une croix rouge. Les données extrêmes sont présentées sous forme de carrés bleus.

Les données sont parfois exprimées par catégorie d'âge (5 catégories). La première catégorie regroupe les prématurés.

Tableau 19 : catégories d'âge

Catégories d'âge	0.01	1	7	12	18
Ages	≤ 1 mois	≤ 1 an	≤ 7 ans	≤ 12 ans	≤ 18 ans

8.5 Résultats

8.5.1 Elaboration des NP STD

La méthode appliquée pour déterminer les compositions des NP STD a permis l'élaboration de deux NP STD. Une première composée uniquement d'acides aminés, de glucose et d'héparine indiquée pour le premier jour de vie des prématuré (APT Naissance (APT N)) et une seconde, avec en plus des électrolytes, qui devrait couvrir les quatre jours suivants (APT Naissance Electrolytes (APT NE)) la naissance. Les acides aminés hépatoprotecteurs étant rarement utilisés, les NP STD seront produites uniquement avec du Vaminolact®, spécialité d'acides aminés répondant aux besoins des prématurés avec des teneurs élevées en acides aminés essentiels et semi-essentiels.

Tableau 20 : composition des NP STD pour la néonatalogie

	Formule : APT Naissance		Formule : APT Naissance Electrolytes	
	Pour 100 ml	Concentrations	Pour 100 ml	Concentrations
Acides aminés (Vaminolact®)	3 g	30 g/L	3 g	3 g/L
Glucose (G 70%)	10.8 g	10.8%	10.8 g	10.8%
Sodium (NaCl)	--	--	2 mmol	20 mmol/L
Potassium (KCl)	--	--	1 mmol	10 mmol/L
Calcium (glubionate de Ca)	--	--	1.1 mmol	11 mmol/L
Phosphates (glucose-1-phosphate)	--	--	0.86 mmol	8.6 mmol/L
Héparine (Héparine sodique)	50 UI	0.5 UI/ml	50 UI	0.5 UI/ml
Energie non protéique	43 Kcal		43 Kcal	
Energie total	55 Kcal		55 Kcal	

Des seringues de lipides prêtes à l'emploi de 10 ml et 20 ml avec ou sans vitamines seront également mises à disposition pour compléter les NP STD.

8.5.2 Comparaison des formules de NP STD avec d'autres formules

La formule « APT Naissance » est comparée aux formules pour le premier jour de vie élaborées dans d'autres hôpitaux (chapitre 7) ainsi qu'à la formule Pediaven® NN1. Les quantités de chaque élément pour la formule Pediaven® NN1 sont inscrites sur le graphique.

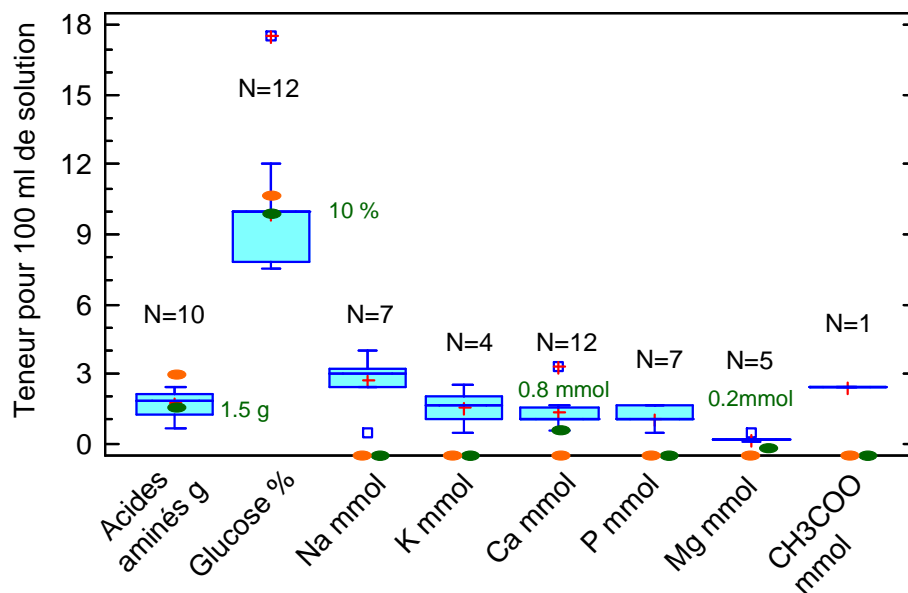


Figure 18 : comparaison de la formule pour le premier jour de vie APT N (●) à celles d'autres hôpitaux (N=12) et au Pediaven® NN1 (●)

La NP STD PT N des HUG est plus concentrée en acides aminés que celles des autres hôpitaux et que Pediaven® NN1. Elle ne contient par contre aucun électrolyte comme le calcium présent partout ailleurs. Les concentrations de glucose sont similaires dans toutes les formules.

Tableau 21 : composition des formule HUG pour les jours J1-4 et Pediaven® NN2 et NN3

Pour 100 ml	Energie non protéique (Kcal)	Acides Aminés g	Glucose g	Na mmol	K mmol	Ca mmol	P mmol	Mg mmol
APT NE	43	3	10.8	2	1	1.1	0.86	
Pediaven® NN2	40	1.7	10	2	1.7	0.8	0.9	0.2
Pediaven® NN3		7.2			7.2		1	0.7

La concentration en acides aminés de la formule Pediaven® NN2 est légèrement supérieure à la concentration de Pediaven® NN1 mais reste toujours inférieure à celle de la formule des HUG si aucune adjonction avec la formule Pediaven® NN3 n'est faite. Les concentrations de sodium et phosphates sont identiques dans les deux formules. La concentration de potassium est plus élevée de 70 % dans la formule Pediaven® NN 2 alors que la concentration de phosphates est inférieure de près d'un tiers à celle de la formule HUG.

8.5.3 Recouvrement des NP I par les NP STD

8.5.3.1 Données générales de toutes les prescriptions

La période 2003 à 2006, regroupait 6579 prescriptions, correspondant à 7212 poches de NP fabriquées et 643 enfants sous traitement de nutrition parentérale. En moyenne, 5 préparations nominales par jour ont été réalisées par la pharmacie. Dans près de 94% des cas, les prescriptions étaient faites pour un seul jour de NP, dans 3.7% des cas pour 3 jours et dans 2.4% pour 2 jours. Quelques cas anecdotiques ont été recensés avec une fabrication jusqu'à 8 jours par prescription parfois demandée lors de transfert d'enfants dans d'autres hôpitaux ou à domicile afin d'assurer le suivi du traitement.

Le nombre de prescriptions est beaucoup plus élevé pour la catégorie d'âge 0.01 que pour les autres.

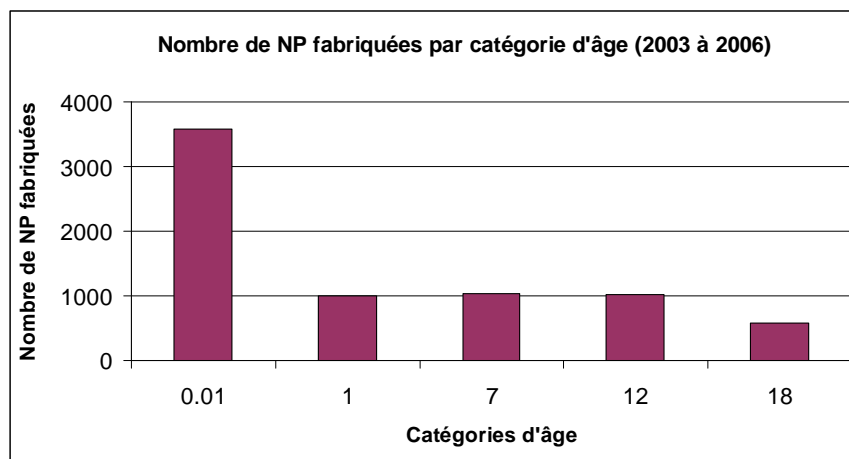


Figure 19 : nombre de NP fabriquées par catégorie d'âge (N=7212)

8.5.3.1.1 Consommations par services

Les principaux demandeurs à la Pharmacie des HUG en matière de préparation de NP I étaient les soins intensifs de pédiatrie et la néonatalogie. La médecine, représentée principalement par l'onco-hématologie pédiatrique, était le troisième service consommateur de NP I.

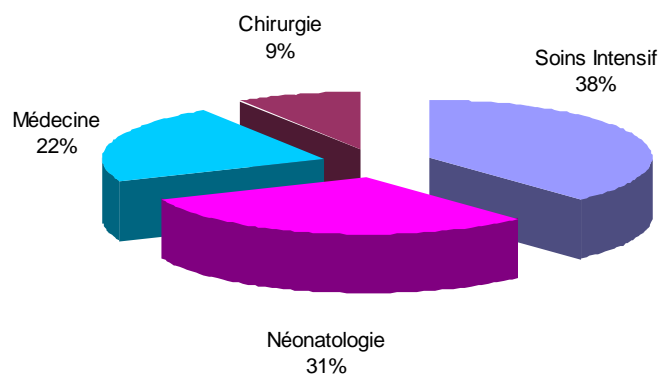


Figure 20 : consommation moyenne pour les 4 années de NP I par service (N=7212)

54% des patients nécessitant des NP I aux soins intensifs sont des bébés de moins de 1 mois, augmentant ainsi théoriquement le collectif de la néonatalogie.

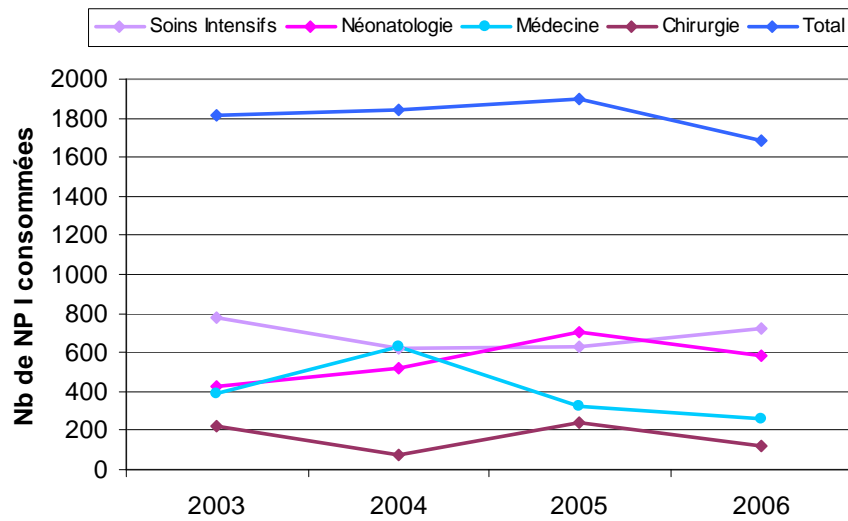


Figure 21 : consommation des NP I par année et par service de pédiatrie

Les données disponibles depuis 2005 dans le programme de gestion des commandes, indiquaient une consommation de NP STD de 142 unités en 2005 et de 166 unités pour 2006. Le principal utilisateur de NP STD était l'Onco-hématologie pédiatrique avec un peu plus de 80% de la consommation en 2006.

8.5.3.1.2 Patients

L'étendue des âges des patients recevant des NP I allait du jour de naissance (J0) à près de 18 ans. La moitié de la population nécessitant une NP est âgée de moins de 1 mois avec un pic à J3.

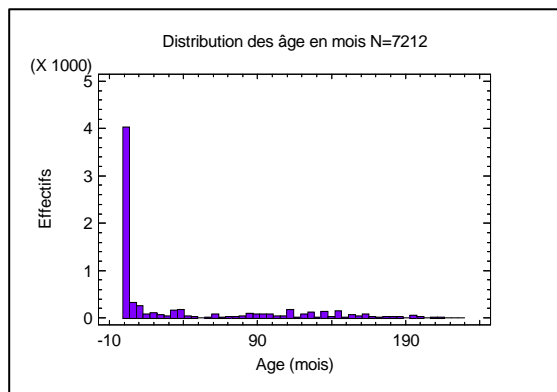


Figure 22 : distribution des âges en mois

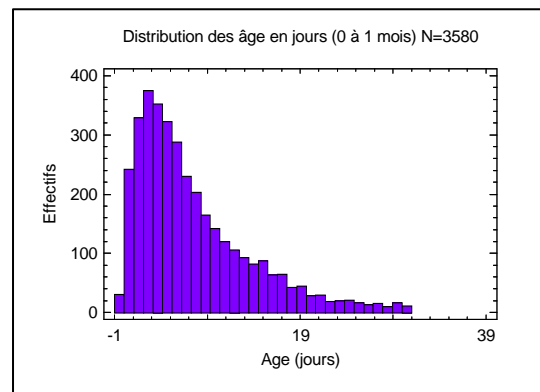


Figure 23 : distribution des âges en jours

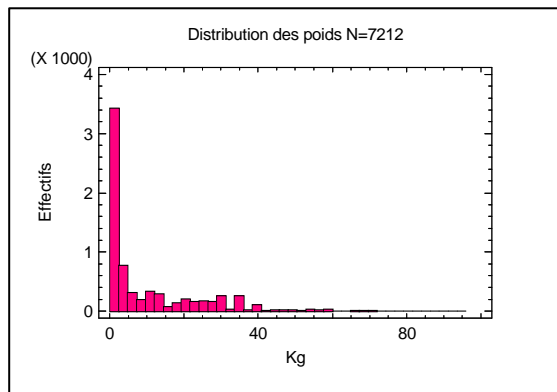


Figure 24 : distribution des poids

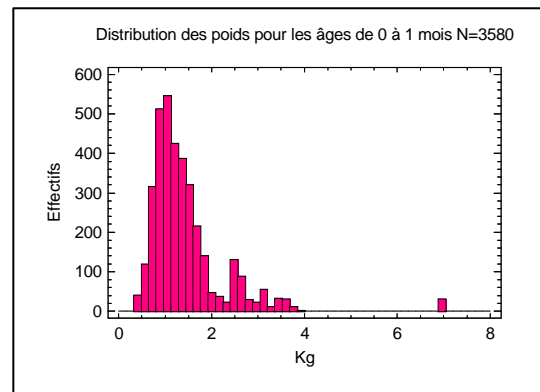


Figure 25 : distribution des poids pour les âges de 0 à 1 mois

Les courbes de poids montrent clairement que la grande majorité des NP étaient destinées à des enfants de moins de 2.5 kg, les prématurés. Les demandes de NP I pour des enfants de plus de 35 kg étaient rares.

La durée du traitement sous NP était en moyenne de 7.1 ± 4.8 jours et s'étendait de 1 jour à 301 jours dans le cas le plus extrême. Plus de 90% de la population a reçu un traitement de 20 jours ou moins.

En s'intéressant au cas particulier des nouveau-nés débutant une NP dans les 5 premiers jours de vie (N=412, 65.6% de la population totale), la durée moyenne de traitement sous NP était de 9.7 ± 13 jours (min 1 jour, max 167 jours).

8.5.3.2 Analyses globales de toutes les NP I

Un aperçu général des prescriptions de 2003 à 2006 pour tous les patients répertoriés par catégorie d'âge est exposé ici.

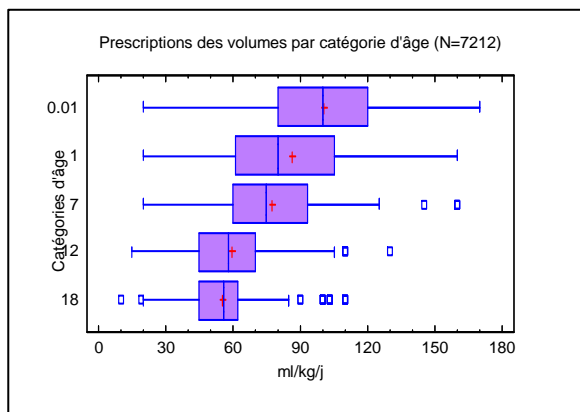


Figure 26 : prescription des volumes par catégorie d'âge

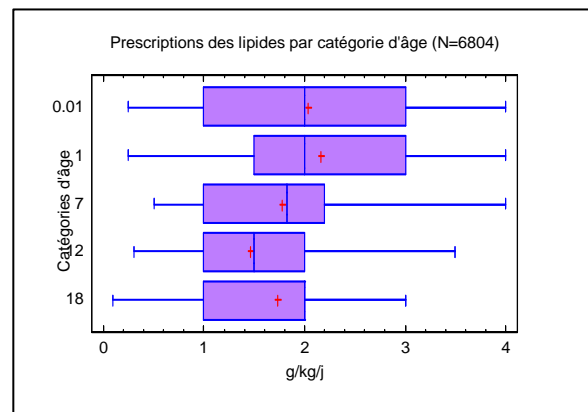


Figure 27 : prescription des lipides par catégorie d'âge

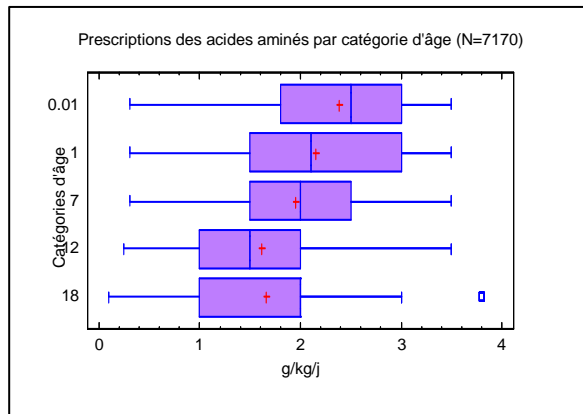


Figure 28 : prescription des acides aminés par catégorie d'âge

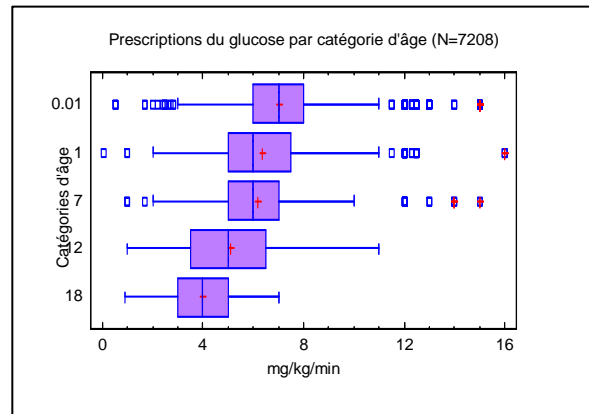


Figure 29 : prescriptions du glucose par catégorie d'âge

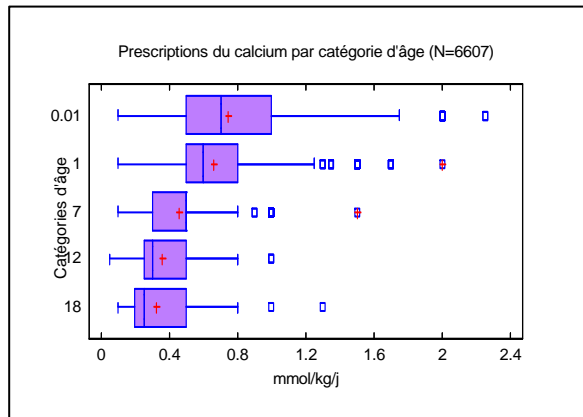


Figure 30 : prescription du sodium par catégorie d'âge

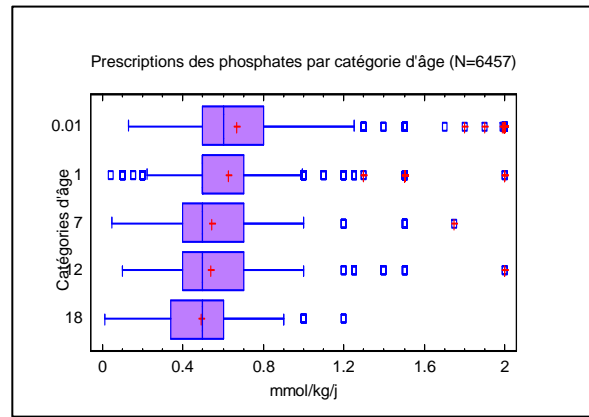


Figure 31 : prescription du potassium par catégorie

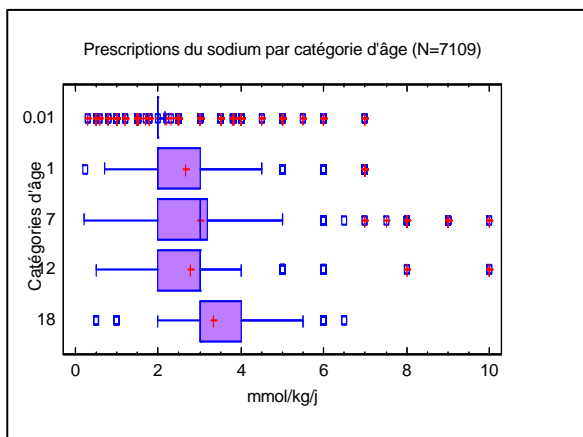


Figure 32 : prescription du calcium par catégorie d'âge

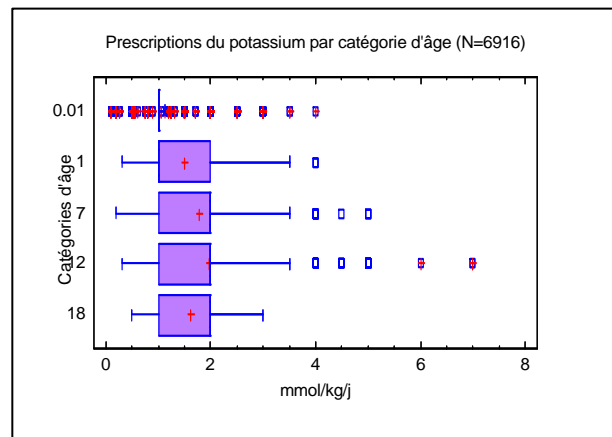


Figure 33 : prescription des phosphates par catégories

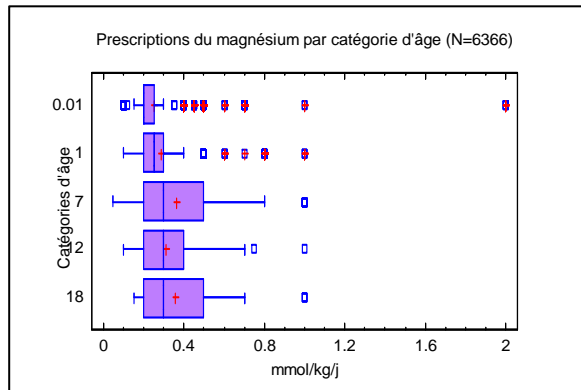


Figure 34 : prescription du magnésium par catégorie d'âge

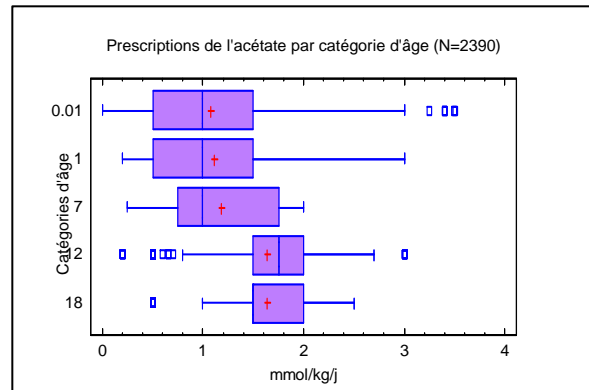


Figure 35 : prescription de l'acétate par catégorie d'âge

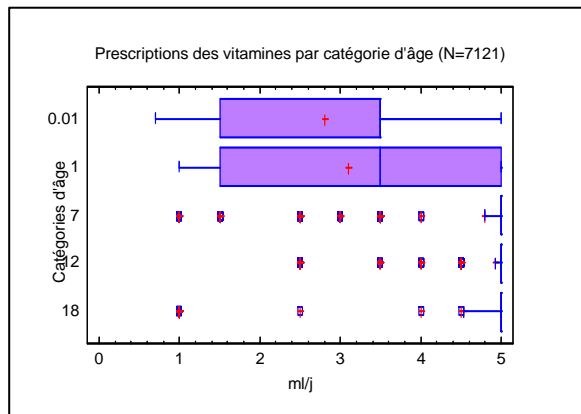


Figure 36 : prescription des vitamines par catégorie d'âge

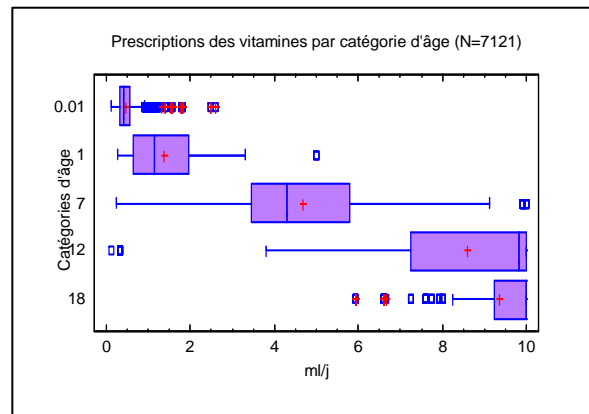


Figure 37 : prescription des oligo-éléments par catégorie d'âge

Les posologies de chaque élément variaient plus ou moins en fonction des catégories d'âges selon le type de nutriment. L'étendue des prescriptions étaient très larges pour chaque catégorie et se recoupaient entre elles pour chaque élément. La même analyse a été faite avec des catégories restreintes de poids et les résultats obtenus étaient similaires. Aucune tendance de prescription ne se dégage de ces observations quelque soit le groupe d'âge ou de poids observés.

8.5.3.3 Analyses des NP prescrites durant les 5 premiers jours de vie

Les formules standards établies s'adressent en premier aux prématurés, l'analyse a donc été faite sur les prescriptions effectuées entre le jour de naissance (J0) et le quatrième jour de vie (J4) pour des enfants dont le poids est inférieur ou égal à 2.5 kg. Le nombre de prescription rentrant dans cette catégorie était de 1329 (18.4% de toutes les prescriptions de 2003 à 2006).

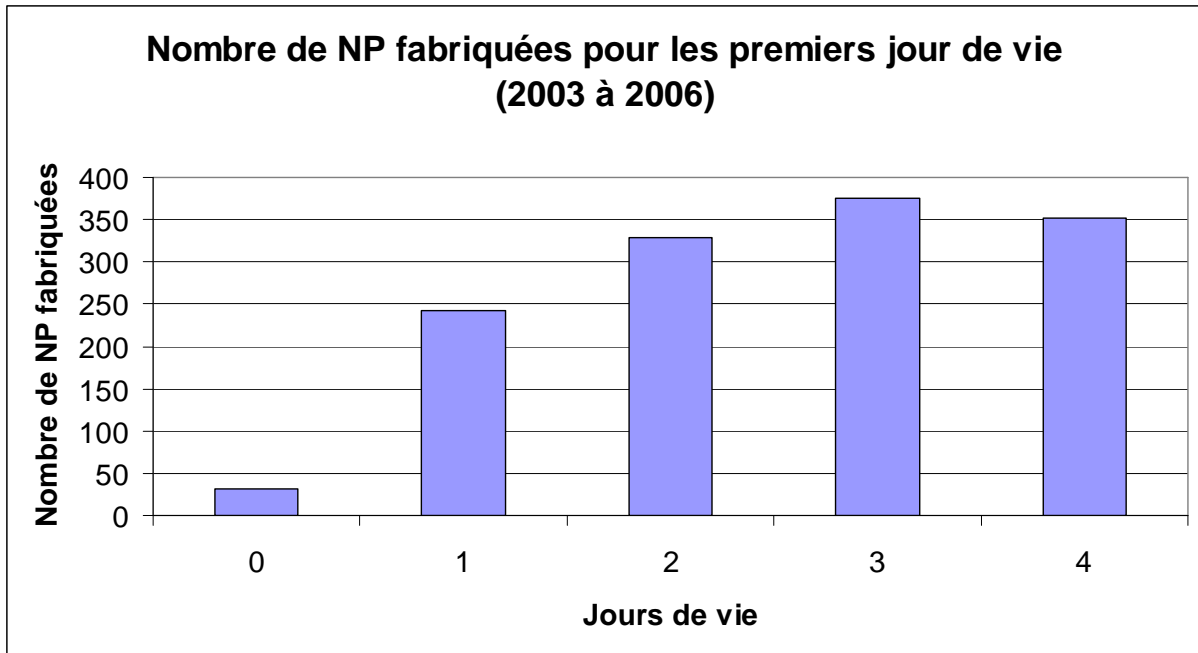


Figure 38 : nombre de NP fabriquées par jour de vie (N=1329)

Le poids moyen de cette population était de 1.3 ± 0.4 kg (minimum 0.4 kg, maximum 2.5 kg). Les prescriptions de chaque élément sont présentées selon les jours de vie.

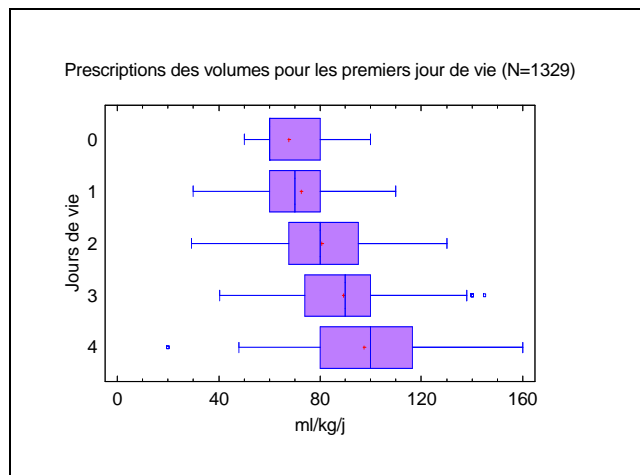


Figure 39 : prescriptions des volumes pour les premiers jours de vie

Le volume final moyen des NP I produites était de 123 ± 67 ml/j.

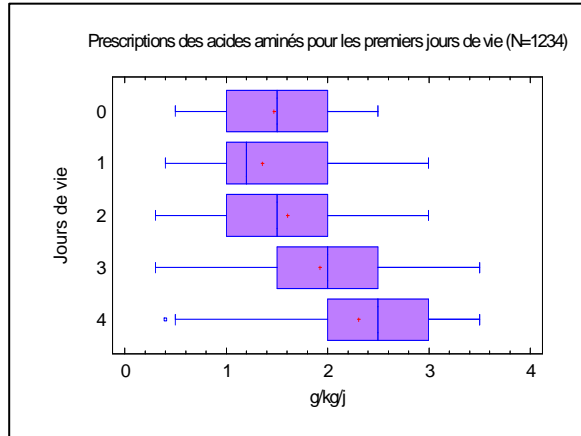


Figure 40 : prescriptions des acides aminés pour les premiers jours de vie

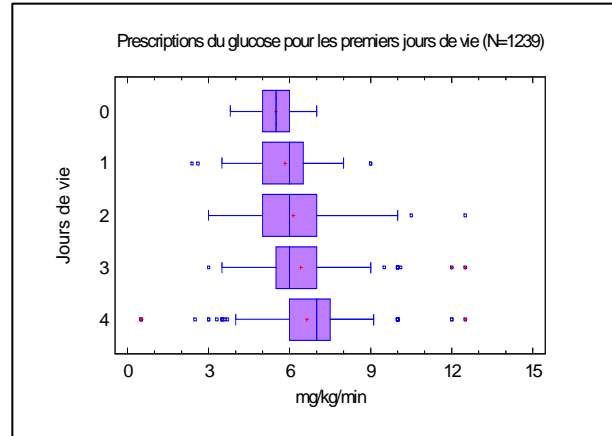


Figure 41 : prescriptions du glucose pour les premiers jours de vie

La posologie des acides aminés augmentait avec les jours de vie. Elle était en moyenne de 1.47 ± 0.57 g/kg/j pour le J0 et de 2.3 ± 0.75 g/kg/j pour le J4. A l'instar, la posologie du glucose augmentait avec les jours de vie pour passer de 5.48 ± 0.74 mg/kg/24h le J0 à 6.27 ± 1.47 mg/gk/j.

Les posologies moyennes étaient de 1.96 ± 0.53 mmol/kg/j pour le sodium et de 0.99 ± 0.32 mmol/kg/j pour le potassium.

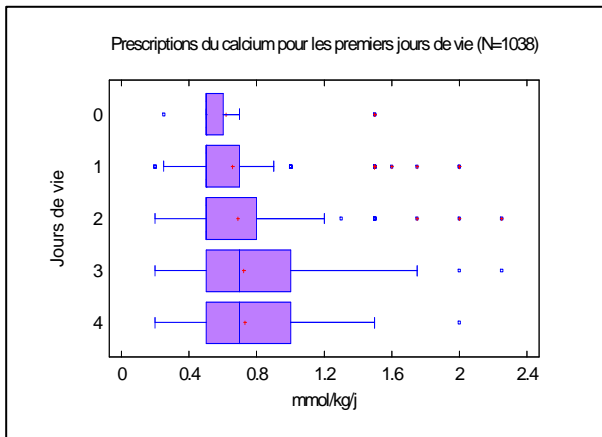


Figure 42 : prescriptions du calcium pour les premiers jours de vie

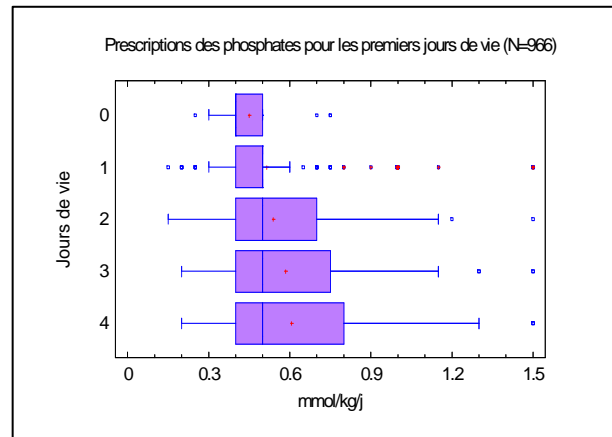


Figure 43 : prescriptions du phosphate pour les premiers jours de vie

Plus d'un tiers des nouveau-nés ne recevait ni calcium ni phosphate durant les 5 premiers jours de vie. Les posologies de ces électrolytes étaient plus restreintes durant les 2 premiers jours de vie que les suivants. Les rapports de Ca : P sont présentés dans le graphique suivant.

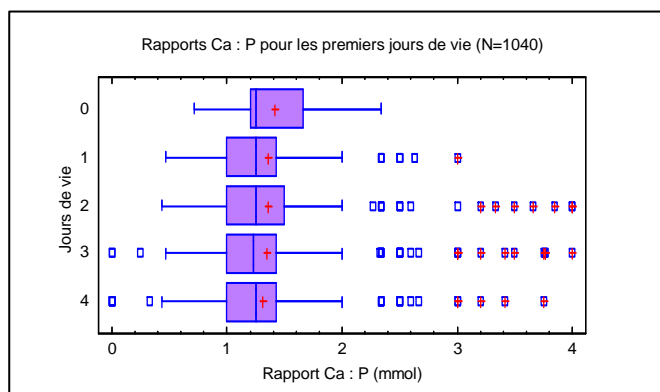


Figure 44 : rapports Ca : P pour les premiers jours de vie

Le rapport moyen de Ca :P était de 1.37 ± 0.79 pour tous les jours de vie confondus.

8.5.3.4 Recouvrement des NP I par les NP STD

Une analyse a été effectuée pour voir combien de prescriptions de NP I pourraient être couvertes par les NP STD en fonction des nutriments présents. Le volume administré étant considéré comme inchangé.

Le tableau suivant présente le recouvrement entre NP STD et NP I pour chaque composant pris séparément. Les concentrations en acides aminés et glucose étant identiques dans les deux formules standards aucune distinction n'est faite entre les deux formules.

Tableau 22 : % de recouvrement des NP I par les NP STD

Nutriments	% de correspondance ente NP I et NP STD
Acides aminés	45%
Glucose	90%
Sodium	46%
Potassium	42%
Phosphates	38%
Calcium	36%

Dans 82% des cas, la quantité d'acides aminés administrée aurait été supérieure si une NP STD avait été utilisée à la place des NP I. De même, les apports en calcium auraient pu être augmentés dans 56% des cas. Si on considère une correspondance des acides aminés et du glucose dans une même prescription, 41 % des NP I auraient pu être couvertes par une NP STD.

Environ 22% des NP I ne contenaient pas de phosphates, 16.8% de calcium, 9.6% de potassium et 3.8% de sodium. Les posologies des phosphates et du calcium étaient relativement faibles par rapport aux recommandations et largement étendues pour chaque jours de vie. La correspondance entre NP I

et NP STD au niveau des électrolytes est donc plus faible que pour les macronutriments. Dans près de 30% des cas, les prescriptions des électrolytes auraient pu être couvertes pour 3 à 4 d'entre eux par la NP STD. Cependant si on cherche une correspondance entre les 6 nutriments, seuls 3% des NP I auraient pu être couvertes par des NP STD.

8.6 Discussion

Les NP STD élaborées sont de type binaire, les lipides étant administrés en Y. Les systèmes binaires présentent un avantage du point de vue de la stabilité à long terme d'une NP par rapport à des systèmes ternaires. Les compositions des NP STD des HUG permettraient de répondre aux besoins élevés en acides aminés présentés par les prématurés nouveau-nés dès le premier jour de vie. La bonne métabolisation des acides aminés dépend, non seulement de leur approvisionnement en nombre suffisant, mais également de l'énergie non protéique associée. L'apport des lipides en Y permet d'adapter la quantité d'énergie non protéique apportée à l'enfant en plus du glucose présent dans la poche. La concentration en calcium de la formule APT NE est un peu trop basse par rapport aux recommandations. Cette concentration correspond à la quantité maximale de calcium pouvant actuellement être prescrite dans le programme Nutrilogic en association avec des phosphates pour obtenir un rapport minimum de 1,3 (Ca : P) avant d'être limité par la courbe de précipitation.

La composition de la formule du Pediaven® NN1 apporte peu d'acides aminés aux prématurés. Un enfant devant recevoir 60 ml/kg/j, ne recevra que 0.9 g/kg/j d'acides aminés. Cette posologie est insuffisante pour obtenir une balance azotée neutre. Toutefois, le développement de cette formule présente l'avantage de pouvoir être administrée par voie périphérique puisque son osmolarité n'est que de 750 mosm/L, alors que la formule APT N présente une osmolarité supérieure à 900 mosm/L et nécessite donc la mise en place d'une voie centrale. La formule Pediaven® NN2, qui doit être administrée par voie centrale (osmolarité > 830 mosm/L), n'apporte pas beaucoup plus d'acides aminés. L'adjonction d'une NP complémentaire enrichie en acides aminés (Pediaven® NN3) peut être envisagée pour améliorer l'apport protéique. Pour ce faire, un mélange des deux solutions est nécessaire altérant le bénéfice d'une poche standard.

La consommation des NP I entre 2003 et 2006 varie quelque peu d'une année à l'autre. Une diminution du nombre total de NP est visible pour l'année 2006 avec une diminution d'environ 200 NP, sans que le nombre de naissance ou la présence de NP STD pour les enfants de plus de 35 kg puissent expliquer cette baisse. Le principal consommateur des NP I reste la néonatalogie. Les posologies prescrites pour chaque élément présentent de grandes variations au sein de chaque catégorie d'âge. Il est impossible

de voir des tendances de prescription se dégager de cette analyse, même lorsque les posologies sont comparées par des catégories de poids restreintes.

L'analyse des prescriptions des cinq premiers jours de vie montre que l'administration d'acides aminés à des posologies élevées dès la naissance n'est pas encore rentrée dans les habitudes de prescription. Les posologies des acides aminés augmentent progressivement avec les jours de vie pour passer en moyenne de 1.5 g/kg/j à 2.3 g/kg/j. Ces posologies sont suffisantes pour couvrir les besoins protéiques et atteindre une balance azotée positive. Toutefois, comme déjà mentionné, une croissance optimale est obtenue avec des posologies allant de 2.5 à 3.5 g/kg/j. Ainsi, l'administration des NP STD devrait permettre d'augmenter la quantité de protéines apportées aux prématurés durant les premiers jours de vie.

Le glucose est un des éléments les plus faciles à standardiser presque la totalité des NP I auraient pu être remplacées par une NP STD tout en gardant un apport de glucose dans les marges déterminées.

Dans la majorité des cas, la composition des NP STD en macronutriments devrait correspondre aux besoins des enfants si on admet augmenter les apports protéiques comme recommandé.

Pour les électrolytes, la standardisation est plus difficile. Les recouvrements trouvés entre NP STD et NP I au niveau des électrolytes est, entre autre, dépendante du nombre de micronutriments présents. L'absence d'électrolyte ainsi que l'étendue des posologies de certains d'entre eux sont défavorables au recouvrement des NP I par des NP STD pour les électrolytes. De même que pour les acides aminés, les apports en calcium et phosphates auraient été plus élevés avec la NP STD APT NE, dans plus de la moitié des cas et le rapport idéal Ca :P 1.3 idéal respecté. L'utilisation de cette NP STD devrait permettre d'améliorer les apports protéiques et phosphocalciques des prématurés.

8.7 Conclusion

Les prescriptions des NP I aux HUG sont destinées dans la moitié des cas à des prématurés. Toutefois, des patients âgés de près de 18 ans ont également bénéficié de NP I. L'élaboration de NP STD s'est consacrée à la population la plus consommatrice de NP I, les prématurés. Deux formules standards adaptées aux besoins des premiers jours de vie des prématurés ont été élaborées. La première formule, composée d'acides aminés, glucose et héparine, est destinées aux premières 24h de vie alors que la formule APT NE est destinée aux quatre jours suivants. La fabrication de NP I pour les premiers jours de vie devrait diminuer mais la fabrication de NP devrait globalement augmenter puisqu'actuellement pratiquement aucune NP n'est réalisée pour le jour de naissance. Ces NP STD devraient également permettre d'atteindre des posologies optimales pour chaque nutriment,

principalement en améliorant les apports protéiques et le rapport phosphocalcique actuellement majoritairement trop faible par rapport aux recommandations.

Les lipides sont toujours administrés en Y des NP STD, ceci afin de laisser une marge de manœuvre dans l'apport énergétique. Cette pratique est également un atout pour la stabilité des NP STD.

8.8 Perspectives

A posteriori, une analyse similaire à celle faite pour les cinq premiers jours de vie devrait être reconduite afin de déterminer si les NP STD ont permis d'améliorer les apports phosphocalciques, protéiques et ont diminué les demandes de NP I pour cette population.

L'établissement de nouvelles formules standards pourrait également être envisagé, comme une formule adaptée pour les derniers jours de NP.

9 Détermination de la stabilité des NP STD

9.1 Introduction

Les différents constituants des NP présentent chacun une stabilité définie et peuvent entre eux présenter des incompatibilités à plus ou moins long terme. Le délai d'apparition des incompatibilités physiques est généralement plus court que celui des incompatibilités chimiques. Le tableau ci-dessous résume les aspects importants de la stabilité de chacun des constituants présentés en détail dans l'introduction générale (chapitre 4).

Tableau 23 : stabilité et incompatibilité des composants des NP

Glucose	Acides Aminés (AA)	Electrolytes, oligo-éléments	Vitamines (vit)	Emulsion lipidique
Réaction Maillard avec les AA	Oxydation (ex. précipitation de la cystéine)	Précipitation du phosphate de calcium	Oxydation (principalement vit. C)	Rupture (présence de ions surtout divalent, pH acide)
Contribue au pH acide de la solution	Réaction de Maillard avec le G	Perturbateur de la stabilité des émulsions	Dégradation à la lumière (UV) (principalement vit. A)	Peroxydation (UV, catalyse par certains ions)
	Contribue au pH acide de la solution (+ effet tampon)	Catalyseurs des réactions d'oxydation	Réactions catalysées par certains ions (oligo-éléments)	Hydrolyse des triglycérides (diminution pH de l'émulsion)

9.2 Stabilité à long terme des NP binaires

La dégradation des acides aminés dans les NP est principalement due à des réactions d'oxydation. Les plus sensibles à ce phénomène sont l'alanine, la proline et la thréonine puis la méthionine, la glycine et l'arginine [97]. L'oxydation de la cystéine conduit à la formation de cystine qui est métaboliquement active mais peu soluble en milieu aqueux. La réaction de Maillard entre acides aminés et glucose est une réaction principalement dépendante de la température. Elle intervient donc majoritairement lors de stérilisation à la chaleur de solution combinant acides aminés et glucose. Cependant, le temps de contact joue également un rôle et la réaction peut se produire même lors de conservation de ces solutions au frigo [63]. Parmi les électrolytes, la précipitation de phosphate de calcium est l'incompatibilité la plus redoutée. Les vitamines sont les éléments les plus sensibles à la dégradation, principalement la vitamine C qui se dégrade très rapidement en présence d'oxygène et les vitamines A et E très sensibles à la lumière en présence d'oxygène [78] [73].

L'évaluation de la stabilité des NP au long court doit prendre en compte ces différents paramètres et les suivre sur toute la durée de stabilité.

9.3 Stabilité à long terme des émulsions lipidiques

Les émulsions lipidiques sont les éléments les plus critiques des NP. Comme présenté dans l'introduction, ce sont des systèmes dispersés fragiles où le crémage (phénomène réversible) puis la coalescence (phénomène irréversible) sont inévitables à long terme. L'administration d'une émulsion instable peut être à risque de toxicité comme démontré dans des études animales [98]. En clinique, il est plus difficile de faire le lien entre les globules de grandes tailles et leur effet néfaste. L'USP est la seule pharmacopée à contenir des limites de taille des globules pour les émulsions lipidiques. Elle précise que le diamètre moyen des globules (MDS) devrait être inférieur à 0.5 μm et que les globules de diamètre de plus de 5 μm (PFAT₅) ne devraient pas dépasser les 0.05 % (volume-poids) des lipides [99]. Une étude s'est consacrée à l'évaluation de ces paramètres dans des émulsions lipidiques commercialisées. Les émulsions choisies respectaient toutes les normes pour le diamètre moyen mais certaines d'entre elles présentaient un PFAT₅ plus élevé que 0.05 % (jusqu'à 0.226%) [100]. Toutefois, l'instabilité de l'émulsion n'est mise en évidence qu'à partir d'un PFAT₅ de 0.4% et plus [101]. Lors de la détermination de la stabilité des émulsions, il est important de suivre l'évolution du MDS et des PFAT₅. En effet, une augmentation d'un des paramètres est souvent le signe du début d'une rupture de l'émulsion.

La dégradation chimique des émulsions par peroxydation des lipides est un phénomène complexe qui est influencé par de nombreux facteurs : des facteurs intrinsèques tels que la composition en acides gras (nombre et position des insaturations), la présence de pro-oxydants (ions métalliques) ou d'antioxydants (vitamine E) et des facteurs externes tels que la température, la lumière (UV) et la pression partielle en oxygène. L'oxydation des lipides peut résulter de plusieurs voies réactionnelles, en fonction du milieu et des agents initiateurs. L'auto-oxydation catalysée par la température, les ions métalliques et les radicaux libres et la photo-oxydation initiée par les UV sont les deux mécanismes par lesquels les émulsions lipidiques peuvent s'oxyder durant leur conservation. L'oxydation des lipides est une réaction auto-catalytique qui se déroule en trois étapes en boucle comme présenté dans la figure ci-dessous.

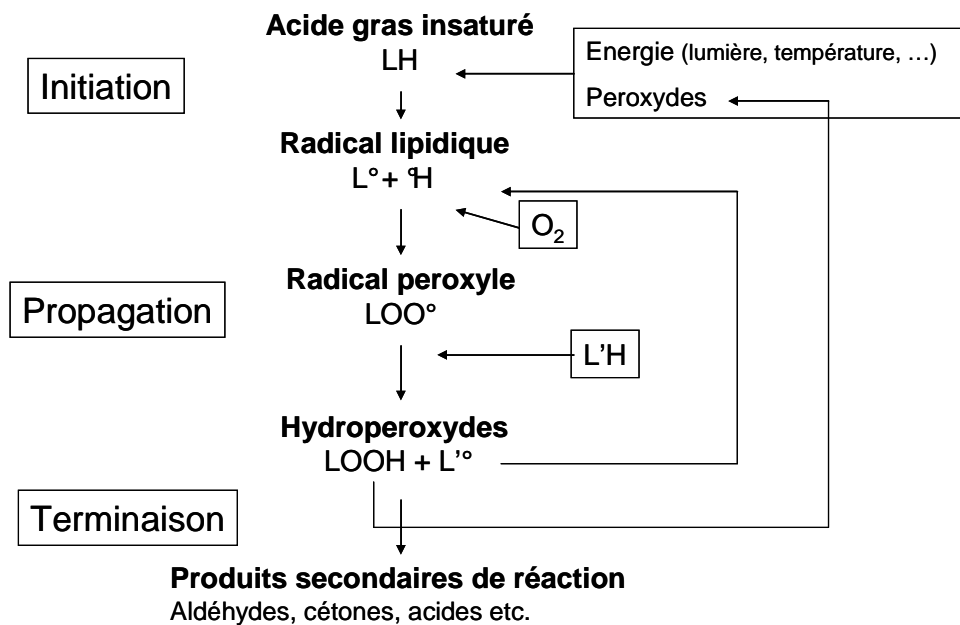


Figure 45 : schéma général de l'oxydation des lipides (inspiré de [102])

Pour suivre la peroxydation des lipides plusieurs produits peuvent être dosés comme les hydroperoxydes qui sont des produits intermédiaires de la réaction d'oxydation. Il n'existe pas de norme éditée limitant la quantité de lipides peroxydés à ne pas dépasser dans une émulsion lipidique injectable. D'un point de vue clinique, la peroxydation des lipides est responsable de phénomènes de stress oxydatif pouvant être impliqués dans la survenue de détresse respiratoire, de rétinopathie et autres affections classiques de la prématurité [28, 29]. Ainsi, il est intéressant de suivre l'évolution de la peroxydation des lipides au cours de leur conservation, une augmentation minimale des phénomènes de peroxydation étant recherchée.

L'émulsion utilisée dans cette étude était un mélange de lipides MCT et LCT (Lipofundin®). Le nombre d'insaturations dans les lipides MCT est inférieur à celui dans les LCT. Cette émulsion est donc moins sensible à la peroxydation que des émulsions LCT seule.

9.4 Stabilité des NP STD

L'introduction de NP STD dans un hôpital apporte un bénéfice d'autant plus grand que les préparations peuvent être conservées sur une longue période. Le pharmacien qui délivre les préparations est responsable de la qualité chimique, physique et microbiologique des NP. Une étude de stabilité de ces préparations doit donc être préalablement conduite afin de garantir la qualité de ces préparations.

Cette partie du travail avait pour but de déterminer la stabilité des formules de NP STD élaborées dans le chapitre précédent sur une période de 12 semaines. Les formules des NP STD établies étant de types binaires, les interactions à long terme avec l'émulsion lipidique n'étaient pas à craindre.

Les acides aminés, le glucose, les électrolytes et l'héparine ont été dosés dans les solutions de NP STD. Pour des raisons pratiques, la conservation à température ambiante est plus aisée qu'au frigo. La stabilité des NP STD a donc été étudiée à ces deux températures afin de déterminer les conditions de stockage possibles. Les NP STD seront proposées en seringues de 60 ml et en poches de 150 ml, la stabilité dans les deux matériaux a été étudiée.

La stabilité de l'émulsion lipidique conditionnée en seringues avec ou sans vitamines a également été évaluée. Les émulsions lipidiques commercialisées sont conditionnées sous azote en bouteille de verre. Lors du transfert de l'émulsion dans les seringues, de l'oxygène entre en contact avec l'émulsion lipidique et peut être responsable d'une augmentation de la peroxydation. De plus, la stabilité physique de l'émulsion peut se trouver changée et un crémage ou une rupture peuvent survenir.

La stabilité physique des émulsions a été évaluée selon les critères de l'USP présentés ci-dessus. La peroxydation a également été mesurée en suivant l'évolution des produits primaires de l'oxydation des lipides, les hydroperoxydes.

Les vitamines étant des éléments sensibles à la dégradation, un dosage des vitamines A, C et E a été effectué. La vitamine C a été choisie comme traceur des vitamines hydrosolubles et sensibles à l'oxygène. Les vitamines A et E ont été choisies comme marqueurs des vitamines liposolubles sensibles à la lumière.

9.5 Objectif

Etablir la stabilité des formules de NP STD élaborées dans le chapitre précédant sur une période de 12 semaines dans différentes conditions de conservation (différentes températures et différents contenants). Etablir également la stabilité des seringues de lipides avec ou sans vitamines à différentes températures.

9.6 Matériel

Les contenants des NP STD étaient des seringues de 60 ml BD (Becton-Dickinson) Plastipak™ (polypropylène) ainsi que des poches multicouches (MC) « Nutripoche » de Stedim de 250 ml. Les lipides ont été conditionnés dans des seringues de 10 ml BD Plastipak™ avec une tubulure jaune BD Extension Tube (polyéthylène opaque) de contenance de 1.5 ml. Les produits utilisés pour la production

des NP STD et des seringues de lipides étaient les mêmes que ceux présentés dans le chapitre précédent (tableau 18 p. 63-64).

9.7 Méthodes

Les paramètres mesurés sur les NP STD et les seringues de lipides ont été considérés comme stables quand les valeurs mesurées restaient dans des limites de $\pm 10\%$.

9.7.1 Stabilité des NP STD binaires

Les NP STD ont été produites de manière aseptique (hotte à flux laminaire horizontal de classe A dans une zone à atmosphère contrôlée de classe B) à l'aide d'un automate Baxa MM12.

Pour les NP en seringues, chaque solution APT Naissance (APT N) et APT Naissance Electrolytes (APT NE) ont été produites en grande quantité dans une poche, puis réparties dans des seringues. Les NP en poche ont été produites une par une.

La stabilité des NP a été établie pour chaque solution (APT N et APT NE), dans les deux contenants, à deux températures (entre 25°C et 30°C, appelée plus loin température ambiante (Ta), et au frigo (F) entre 2°C et 8°C) à l'abri de la lumière (emballage opaque). Deux échantillons ont été produits pour chaque condition et analysés selon le schéma présenté ci-dessous. Les résultats sont exprimés comme la moyenne des deux échantillons.

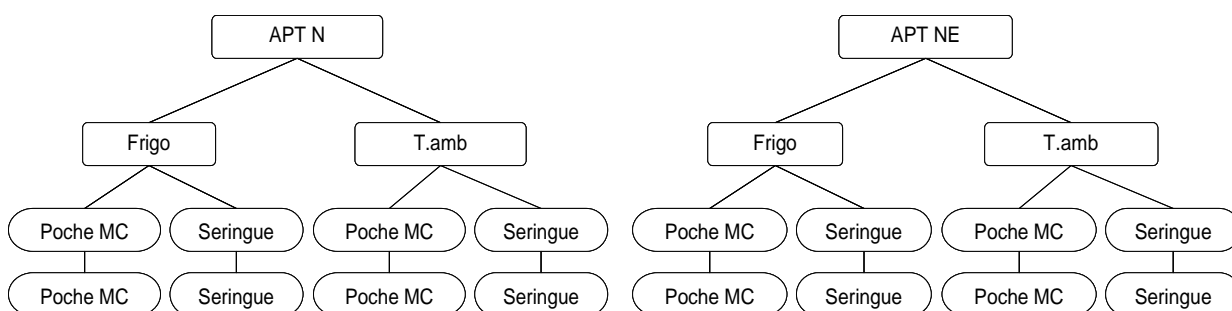


Figure 46 : schéma des échantillons de NP STD produits pour l'étude de stabilité

Les analyses ont été faites dans différents laboratoires en fonction des paramètres à observer. Les études réalisées par l'auteur sont celles faites à la Pharmacie des HUG (Phie). D'autres analyses ont été réalisées par un laboratoire indépendant Ecotox (Oldenburg, Allemagne), mandaté par la maison B/Braun et une analyse a été effectuée par le laboratoire d'hémostase des HUG (Hémo). Le temps 0 mesuré par Ecotox correspond au troisième jour après la production. Pour les autres laboratoires, il correspond au même jour que celui de la fabrication.

Tableau 24 : analyses effectuées sur les solutions de APT N

Analyses	Dosage Temps 0	Dosage T 1 semaine	Dosage T 2 semaines	Dosage T 3 semaines	Dosage T 4 semaines	Dosage T 6 semaines	Dosage T 8 semaines	Dosage T 12 semaines
AA	Ecotox	Ecotox	Ecotox	Ecotox	Ecotox	Ecotox	Ecotox	Ecotox
Glucose	PHIE	PHIE	PHIE	PHIE	PHIE	PHIE	PHIE	PHIE
Héparine	Hémo	Mesure au début et à la fin de la stabilité						Hémo
Particules	PHIE	PHIE	PHIE	PHIE	PHIE	PHIE	PHIE	PHIE
pH	PHIE	PHIE	PHIE	PHIE	PHIE	PHIE	PHIE	PHIE
Osmolarité	PHIE	PHIE	PHIE	PHIE	PHIE	PHIE	PHIE	PHIE

AA : Acides Aminés

Tableau 25 : analyses effectuées sur les solutions de APT NE

Analyses	Dosage Temps 0	Dosage T 1 semaine	Dosage T 2 semaines	Dosage T 3 semaines	Dosage T 4 semaines	Dosage T 6 semaines	Dosage T 8 semaines	Dosage T 12 semaines
AA	Ecotox	Ecotox	Ecotox	Ecotox	Ecotox	Ecotox	Ecotox	Ecotox
Glucose	PHIE	PHIE	PHIE	PHIE	PHIE	PHIE	PHIE	PHIE
Héparine	Hémo	Mesure au début et à la fin de la stabilité						Hémo
Na	Ecotox	Mesure au début et à la fin de la stabilité						Ecotox
K	Ecotox	Mesure au début et à la fin de la stabilité						Ecotox
Glubionate Ca	Ecotox	Ecotox	Ecotox	Ecotox	Ecotox	Ecotox	Ecotox	Ecotox
Glucose-1-P	Ecotox	Ecotox	Ecotox	Ecotox	Ecotox	Ecotox	Ecotox	Ecotox
Particules	PHIE	PHIE	PHIE	PHIE	PHIE	PHIE	PHIE	PHIE
pH	PHIE	PHIE	PHIE	PHIE	PHIE	PHIE	PHIE	PHIE
Osmolarité	PHIE	PHIE	PHIE	PHIE	PHIE	PHIE	PHIE	PHIE

AA : Acides Aminés

9.7.1.1 Dosage des acides aminés

La méthode choisie n'a pas permis de doser tous les acides aminés. Certains acides aminés ont pu être dosés séparément comme, l'alanine, l'arginine, la cystéine, l'acide aspartique, l'acide glutamique, l'isoleucine, la leucine, la lysine, la methionine, la phénylalanine, la sérine, la tyrosine et la valine. D'autres ont été dosées par groupe :

- Thréonine, glycine et histidine

La proline, le tryptophane et la taurine n'ont pas été dosés.

9.7.1.1.1 Principe de la méthode

Les acides aminés ont été dosés selon la méthode décrite par Godel et al [103]. Les acides aminés sont séparés par chromatographie liquide haute performance (HPLC) après dérivation précolonne à l'orthophtaldialdéhyde (OPA) pour former des dérivés d'acides aminés fluorescents et UV absorbants présentés ci-dessous.

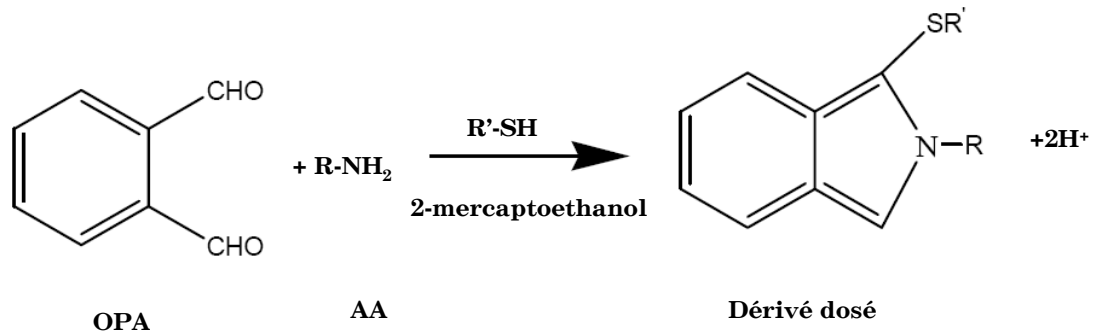


Figure 47 : réaction de dérivatisation des acides aminés

L'identification et l'estimation de la concentration des acides aminés sont faites avec un détecteur UV. La conversion en concentration est effectuée par comparaison avec une solution étalon. La méthode présente une répétabilité de 3.6%.

Tableau 26 : paramètres de l'HPLC pour le dosage des acides aminés

Paramètres	Conditions
Colonne	LiChrospher 100RP18125-4
Phase mobile	Phase A : tampon phosphate 12.5 mM ; pH 7.2 Phase B : Acétonitrile : tampon phosphate pH 7.2 (50 :50)
Débit	1.2 ml/min
Détection UV	$\lambda = 334$ (excitation) $\lambda = 445$ (émission)
Température colonne	Ambiante
Volume d'injection	20 μ l

9.7.1.2 Dosage du glucose

La détermination de la concentration du glucose a été faite par spectrophotométrie à 340 nm utilisant la méthode enzymatique à l'hexokinase au point final.

9.7.1.2.1 Principe de la méthode

Le glucose est phosphorylé par l'adénosine triphosphate (ATP) au cours d'une réaction enzymatique catalysée par l'hexokinase (HK) conduisant à la formation du glucose-6-phosphate (G6P).



Le glucose-6-phosphate est ensuite oxydé en gluconate-6-phosphate par le nicotinamide-adénine-dinucléotide-phosphate (NADP) en présence de l'enzyme glucose-6-phosphate-déhydrogénase (G6P-

DH). La quantité de nicotinamide-adénine-dinucléotide-phosphate réduite (NADPH) qui prend naissance correspond à la quantité de glucose-6-phosphate et donc à celle de glucose.



Le NADPH est ensuite dosé d'après son absorption maximale à 340 nm par un spectrophotomètre Perkin-Elmer Lambda 16. Le réactif utilisé est du Gluco-quant de Roche/Hiachi.

9.7.1.3 Dosage des électrolytes

9.7.1.3.1 *Dosage du calcium, potassium et sodium*

Le dosage de ces ions a été réalisé avec des électrodes à ions spécifiques (méthode potentiométrique). Les méthodes présentaient une répétabilité < 1.7%

9.7.1.3.2 *Dosage des phosphates*

Les phosphates ont été dosés par colorimétrie en tant que phosphates total après dégradation du G1P à la chaleur en milieu acide avec du peroxydisulfate de potassium. La méthode présentait une répétabilité de 3%

9.7.1.3.2.1 *Principe de la méthode*

En présence d'une solution acide de molybdate et de vanadate d'ammonium, les phosphates (PO₄) forment un complexe jaune intense : le complexe phosphovanadomolybdique. La lecture a été faite à 830 nm à l'aide d'un spectrophotomètre Pharmacia Ultrospec III.

9.7.1.4 Aspect visuel et contamination particulière de la solution binaire

Des échantillons de chaque solution étaient prélevés et inspectés visuellement. L'inspection visuelle s'est faite par observation de l'échantillon dans un poste à éclairage indirect. L'appareil est constitué d'un caisson dont l'intérieur est tapissé avec une feuille noire. Une lampe est fixée à l'extérieur sur la partie arrière du caisson et la lumière traverse le caisson par une fente de 3 x 15 cm. A l'intérieur du caisson un cache noir masque la lampe et empêche la lumière d'atteindre les yeux de l'opérateur.

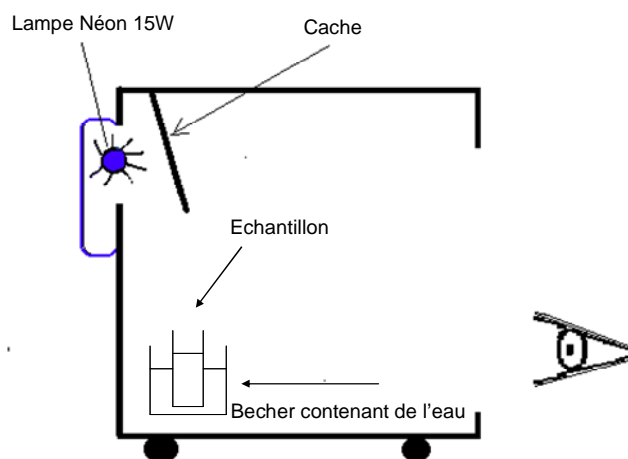


Figure 48 : schéma du système d'éclairage indirect

L'échantillon était agité doucement pour éviter l'introduction de bulles d'air et pour décoller les particules du fond du récipient si besoin.

Un comptage particulaire était ensuite effectué. La méthode utilisée était le comptage optique par obstruction de la lumière avec le système Hiac/Royco 9064 présenté dans la figure suivante.



Figure 49 : compteur de particules Hiac/Royco

Le comptage s'effectuait sous une hotte à flux laminaire horizontal pour ne pas introduire de particules exogènes.

Le comptage particulaire était considéré comme satisfaisant si le dénombrement des particules n'excédait pas les normes de la Pharmacopée Européenne qui sont, pour des solutions injectables supérieures à 100 ml, de 25 particules de 10 μm ou plus et de 3 particules de 25 μm ou plus par ml. Pour des solutions inférieures à 100 ml, les limites sont de 6000 particules de 10 μm ou plus et de 600 particules de 25 μm ou plus par récipient.

9.7.1.5 Mesure de l'activité de l'héparine

L'activité de l'héparine a été mesurée avec les tests habituellement utilisés pour doser son activité dans le plasma. Etant donné que la matrice est très différente les résultats ne donnent qu'une valeur semi-quantitative. Le but était uniquement de voir si l'activité détectée au début de l'étude de stabilité restait stable après 12 semaines de stockage dans les NP STD. Les dosages ont été réalisés par dosage chromogène de l'héparine. Les dosages ont été effectués sur un seul contenant pour chaque condition de stockage.

9.7.1.5.1 Principe de la méthode

L'héparine est analysée en fonction du complexe formé avec l'Antithrombine (AT). De l'AT purifiée est ajoutée à la solution à analyser afin d'obtenir une concentration constante d'AT. Le facteur Xa (en excès) est neutralisé proportionnellement à la quantité d'héparine, ce qui détermine la quantité du complexe [Héparine • AT]. La quantité résiduelle de facteur Xa hydrolyse le substrat chromogène, libérant ainsi le groupe chromophore para-Nitroaniline (pNA). La coloration est mesurée à 405 nm et la concentration d'héparine est déterminée à partir d'une courbe d'étalonnage.

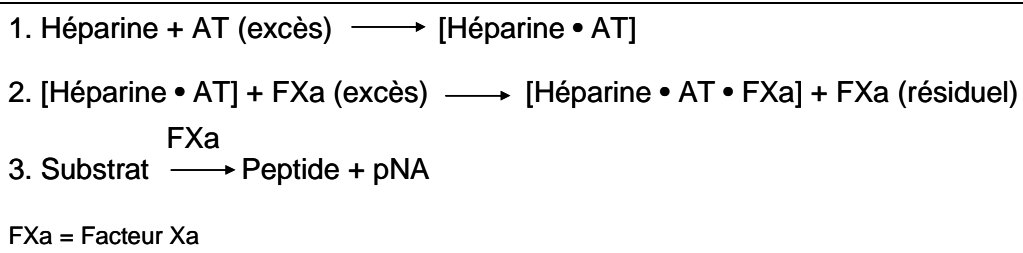


Figure 50 : principe du dosage chromogène de l'héparine

9.7.1.6 Mesure du pH et de l'osmolarité

Les mesures du pH ont été faites à l'aide d'un pHmètre étalonné (Mettler Toledo® SevenMulti). L'osmolarité a été mesurée par abaissement du point de congélation par un osmomètre étalonné (Advanced™ Osmometer 3D3).

9.7.2 Stabilité des seringues de lipides

L'émulsion lipidique (Lipofundin®) a été répartie de manière aseptique (hotte à flux laminaire horizontal de classe A dans une zone à atmosphère contrôlée de classe B) dans les seringues et les tubulures. Une solution d'émulsion lipidique avec vitamines a été produite (1 flacon de Cernevit® pour 12 ml de lipides, c'est à dire : 10.4 mg/ml de vitamine C, 0.85 mg/ml de vitamine E (palmitate de tocophérol) et 0.16 mg/ml de vitamine A (palmitate de rétinol)) puis conditionnées dans les seringues et les tubulures pour les études physico-chimiques de l'émulsion et des vitamines.

La stabilité des seringues de lipides avec et sans vitamines a été établie aux mêmes températures que celles des NP. Deux échantillons par dosage ont été mesurés.

Pour les vitamines, la stabilité a été séparée entre stabilité dans la seringue et dans la tubulure. Les échantillons ont été préparés séparément pour chaque dosage. Deux seringues et deux tubulures ont été utilisées pour chaque dosage. Les analyses effectuées sur les émulsions sont reprises dans le tableau ci-dessous.

Comme pour les NP STD, les analyses ont été faites dans différents laboratoires. Les vitamines ont été analysées au laboratoire de toxicologie des HUG (toxico) par l'auteur. Les résultats indiqués sont les moyennes obtenues sur les deux échantillons.

Tableau 27 : analyses effectuées sur les seringues de lipides avec et sans vitamines à Ta et au F

	Produit	Analyse	Temps 0	Temps 1 semaine	Temps 2 semaines	Temps 3 semaines	Temps 4 semaine	Temps 6 semaines	Temps 8 semaines	Temps 12 semaines
S + TB	Lipides	Granulométrie	Ecotox	Ecotox	Ecotox	Ecotox	Ecotox	Ecotox	Ecotox	Ecotox
		Peroxydation	Ecotox	Ecotox	Ecotox	Ecotox	Ecotox	Ecotox	Ecotox	Ecotox
S	Vit.	Vit A, C et E	Toxico	Toxico	Toxico	Toxico	Toxico			
TB	Vit.	Vit A, C et E	Toxico	Toxico	Toxico	Toxico	Toxico			

S = Seringue, TB = Tubulure

9.7.2.1 Stabilité physique de l'émulsion lipidique

Les normes de l'USP ont été utilisées pour déterminer la stabilité de l'émulsion. Ainsi, l'analyse granulométrique a été réalisée à l'aide de deux dispositifs de mesure pour couvrir toute la dispersion de la taille des globules. Le diamètre moyen des globules a été mesuré par diffusion dynamique de la lumière avec un système Nicomp 380. La détermination de la taille des globules supérieurs à 2 µm a été effectuée avec un Accusizer APS 780 qui mesure la taille des particules selon un principe optique. Les méthodes présentent une répétabilité < 2%

9.7.2.1.1 Principe du Nicomp 380

Le principe de la diffusion de la lumière est basé sur l'analyse de l'interaction entre un faisceau laser et une émulsion pour en déduire le coefficient de diffusion des particules. L'interaction entre les particules et les ondes électromagnétiques produit un modèle de diffraction dont la nature dépend de la position relative des particules dans la cellule de mesure. Si ce modèle de diffraction est observé sur un temps très court, on observe des variations de l'intensité diffractée avec le temps. Ces fluctuations sont induites par le mouvement Brownien des particules. Autrement dit, la fréquence des variations dépend de la vitesse des particules et donc de la taille de ces dernières. Les mesures effectuées par le Nicomp 380 couvrent les globules de taille de 100 à 1500 nm.

9.7.2.1.2 Principe de l'AccuSizer 780 APS

Les particules sont dispersées dans une chambre de dilution avec de l'eau distillée. Une agitation constante assure une dispersion régulière des globules. Les globules sont conduits un à un vers le capteur qui est constitué d'une « zone éclairée » où l'illumination uniforme est produite par une diode laser et d'un détecteur. Le détecteur de lumière placé à l'opposé de la diode traduit le passage d'une particule dans la zone éclairée par une impulsion électrique dont l'amplitude dépend du diamètre moyen de la particule.

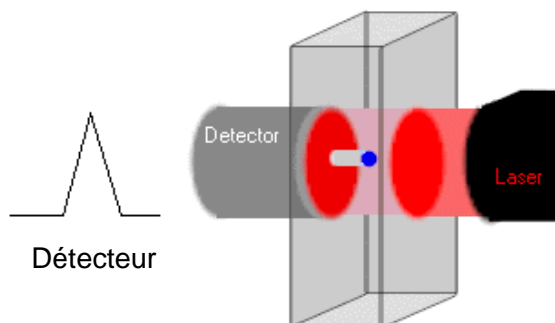


Figure 51 : schéma du capteur de l'AccuSizer 780

La suspension de particules est automatiquement diluée d'une manière à ce qu'une seule particule à la fois passe dans la zone illuminée. La distribution en taille est construite particule par particule en comparant l'amplitude des impulsions avec une courbe de calibration obtenue à partir d'un jeu de particules uniformes de diamètre connu. Les mesures avec l'AccuSizer ont permis d'obtenir le PFAT₅.

9.7.2.2 Stabilité chimique de l'émulsion lipidique

La stabilité chimique de l'émulsion a été observée en mesurant la formation d'hydroperoxydes dans l'émulsion selon la méthode au xylénol orange (méthode FOX) [104]. La méthode présente une répétabilité de 3.1%

9.7.2.2.1 Principe de la méthode

En milieu acide, les hydroperoxydes extraits des échantillons oxydent le Fe^{2+} (présent dans le réactif) en Fe^{3+} puis forment un complexe coloré avec le xylénol orange. Ce complexe coloré possède un maximum d'absorption à 560 nm. Les hydroperoxydes présents dans l'extrait sont alors quantifiés par spectrophotométrie et par référence à une courbe étalon en hydroperoxydes de tert-butylhydroperoxyde (TBH).

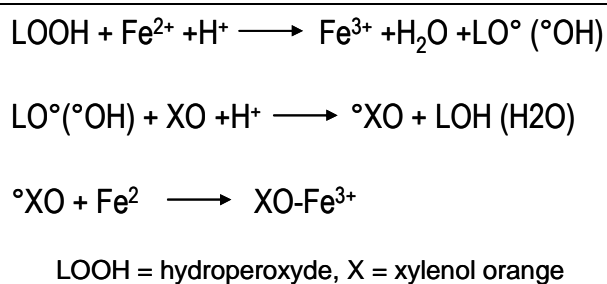


Figure 52 : réaction au xylénol orange pour la mesure des hydroperoxydes

La méthode se fait par addition de standard dans les échantillons : des quantités de TBH connues et définies sont ajoutées aux échantillons. Ce procédé permet d'éliminer les effets de matrice propre à un échantillon. Les résultats expriment la quantité en μM d'équivalent de TBH. Cette méthode permet donc de suivre l'évolution de la concentration d'hydroperoxydes totaux formés dans l'échantillon.

9.7.3 Dosage des vitamines dans l'émulsion

9.7.3.1 Dosage de la vitamine C

La vitamine C a été dosée par HPLC en phase inverse avec une détection ampérométrique [79]. Des standards externes (1, 3 et 6 mg/L) étaient préparés fraîchement pour chaque analyse. Les échantillons étaient dilués dans de l'acide perchlorique 10% et de l'acide métaphosphorique 1% puis mélangés avec un standard interne (dopamine) avant d'être injectés. La méthode présente une répétabilité < 10%.

Tableau 28 : paramètres de l'HPLC pour le dosage de la vitamine C

Paramètres	Conditions
Colonne	Nucleosil 100-5 C-18 Macherey-Nagel
Phase mobile	Acide métaphosphorique 0.8%
Débit	0.8 ml/min
Détection ampérométrique	mode oxydation + 0.8 volt, 50nA
Température colonne	Ambiante
Volume d'injection	20 μ l

9.7.3.2 Dosage des vitamines A et E

Les vitamines A et E (palmitate de rétinol et tocophérol) ont été dosées de façon concomitante par HPLC en phase inverse avec une détection UV [81] avec une modification de la phase mobile. Des standards externes (palmitate de rétinol 0.07 ; 0.1 et 0.2 mg/ml et palmitate de tocophérol 0.36 ; 0.53 ; 1.07 mg/ml) étaient préparés pour chaque analyse à partir d'une solution mère (stable 6 mois). Les échantillons étaient mélangés aux standards internes (acétate de tocophérol et rétinol) et dilués avec de l'éthanol. Après extraction à l'heptane et évaporation, les résidus étaient repris dans de l'éthanol et injectés. La méthode présente une répétabilité < 8%

Tableau 29 : paramètres de l'HPLC pour le dosage des vitamines A et E

Paramètres	Conditions
Colonne	EC 250/4 NUCLEOSIL 100-5 C18
Phase mobile	méthanol HPLC
Débit	1 ml/min
Détection UV	λ =325nm (palmitate de rétinol) λ =285nm (palmitate de tocophérol)
Température colonne	Ambiante
Volume d'injection	50 μ l

9.8 Résultats

L'aspect macroscopique des NP STD stockées au frigo est resté semblable du début à la fin de l'étude. La solution est restée transparente et limpide quelque soit le contenant. Pour les NP STD conservées à température ambiante, une coloration jaune-brun s'est développée petit à petit dès la quatrième semaine mais les solutions restaient limpides.



Figure 53 : seringue et poche de NP STD après 12 semaines de conservation à Ta

9.8.1 Dosage des acides aminés

Les concentrations mesurées pour chaque acide aminé à temps 0 correspondaient aux concentrations théoriques calculées. Les trois jours d'attente entre la production et le dosage n'ont pas interférés avec la qualité des NP. Les courbes représentées dans le graphique montrent la quantité totale des acides aminés. Les concentrations de chaque acide aminé dosé séparément n'ont pas non plus montré une dégradation de plus de 10%.

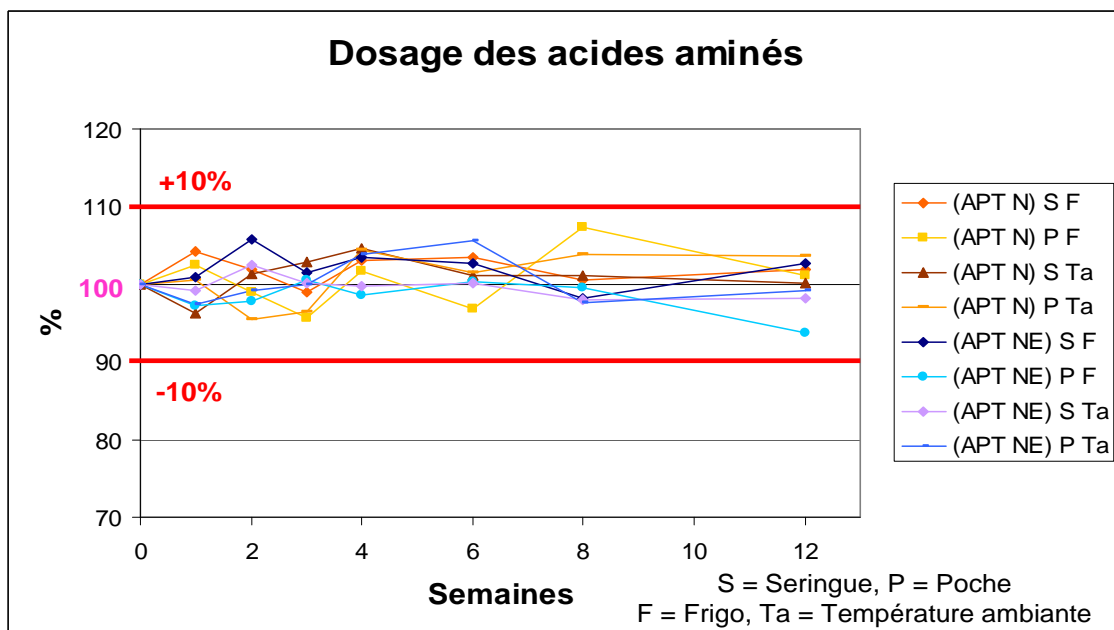


Figure 54 : dosage des acides aminés dans les NP : APT Naissance (APT N) et APT Naissance Electrolytes (APT NE)

La concentration des acides aminés est restée stable dans tous les échantillons. Une des poches APT N conservée à température ambiante a présenté une fuite vers le septum après un mois de stockage. Les résultats de cette poche n'ont pas été intégrés et la courbe présentée pour APT N P Ta est le résultat obtenu sur une seule poche.

9.8.2 Dosage du glucose

La concentration de glucose est restée stable dans tous les échantillons de NP STD quel que soit le type de contenant ou la température de stockage.

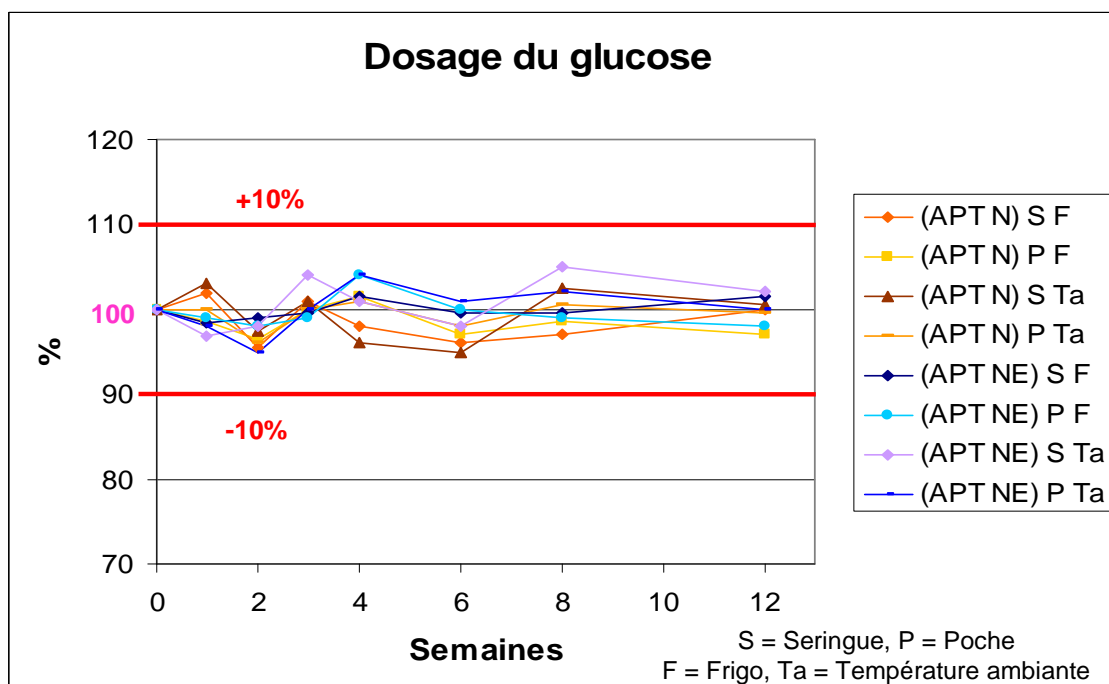


Figure 55 : dosage du glucose dans les NP : APT Naissance (APT N) et APT Naissance Electrolytes (APT NE)

9.8.3 Dosage des électrolytes

Ces dosages ne concernaient que les solutions APT NE. Les concentrations de phosphates sont restées stables durant les 12 semaines pour tous les échantillons. Les concentrations de calcium mesurées étaient généralement supérieures à 100% et dépassaient parfois les 110% de concentration pour les échantillons conservés dans les poches à température ambiante.

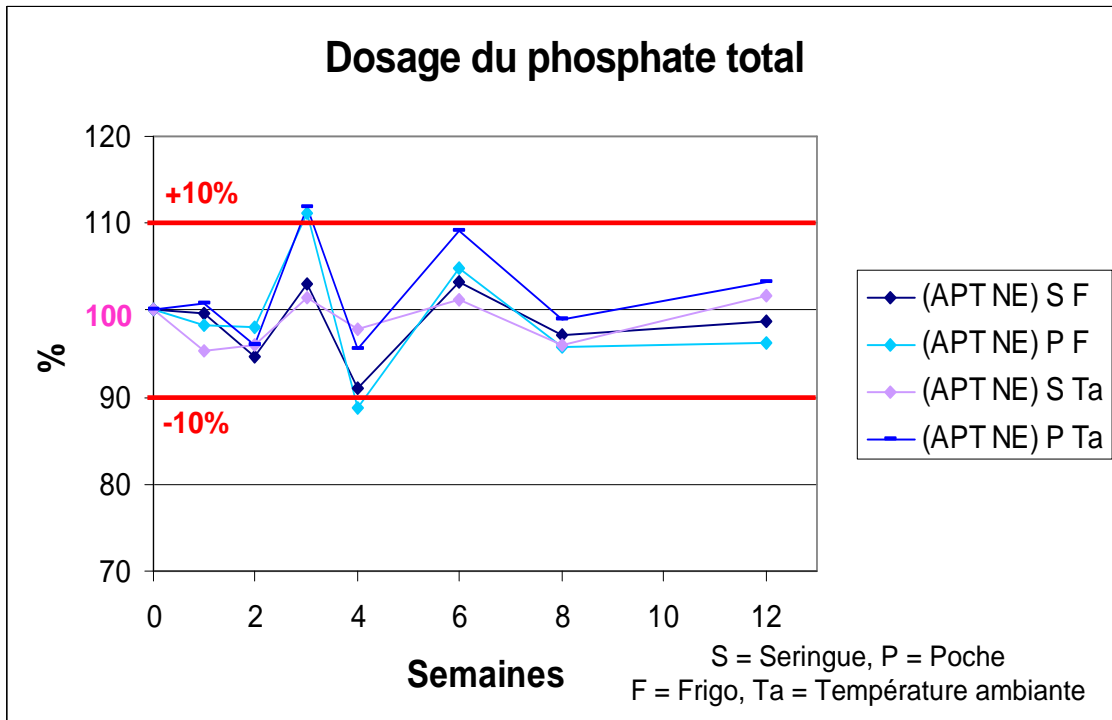


Figure 56 : dosage des phosphates dans les NP " APT NE"

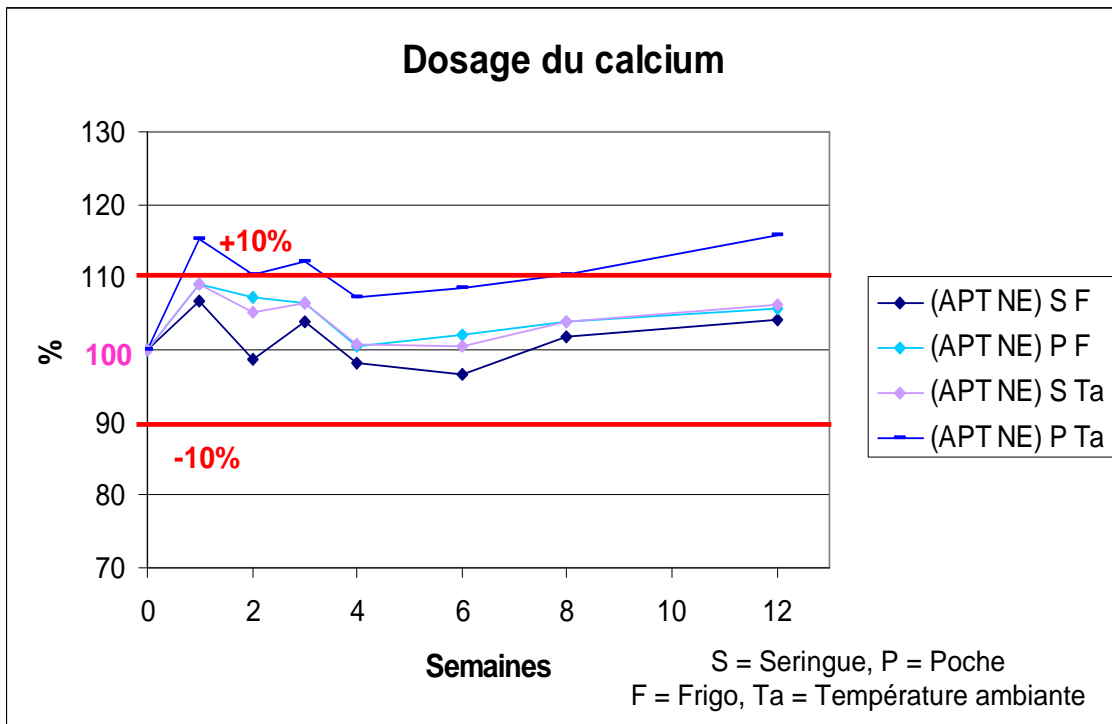


Figure 57 : dosage du calcium dans les NP " APT NE"

Une augmentation de la concentration de sodium a été observée entre le premier et le dernier jour de l'étude de stabilité dans tous les échantillons, mais dépassaient les 110% dans les solutions conservées dans les poches.

Tableau 30 : dosage du sodium dans les NP "APT NE"

Na	T0 (%)	T Semaine 12 (%)
APT NE S F	100	105
APT NE P F	100	114
APT NE S Ta	100	105
APT NE P Ta	100	114

S = Seringue, P = Poche, F = Frigo, Ta = Température ambiante

Suite à ces résultats, un dosage du sodium par émission de flamme a été réalisé à la pharmacie des HUG sur les poches utilisées pour les autres dosages (glucose, pH, osmolarité). Une concentration de 18 mmol/L (90% de la concentration théorique) a été trouvée pour la solution APT NE P Ta et une concentration de 19 mmol/L (95% de la concentration théorique) a été trouvée pour la solution APT NE P F. Les concentrations en sodium peuvent donc être considérées comme stables sur les 12 semaines.

Les concentrations en potassium sont restées stables durant toute l'étude de stabilité.

Tableau 31 : dosage du potassium dans les NP "APT NE"

K	T0 (%)	T Semaine 12 (%)
APT NE S F	100	102
APT NE P F	100	103
APT NE S Ta	100	101
APT NE P Ta	100	108

S = Seringue, P = Poche, F = Frigo, Ta = Température ambiante

9.8.4 Comptage particulaire

Les normes de la Pharmacopée Européenne ont été respectées pour tous les échantillons, même ceux conservés à température ambiante présentant une coloration jaune-brun.

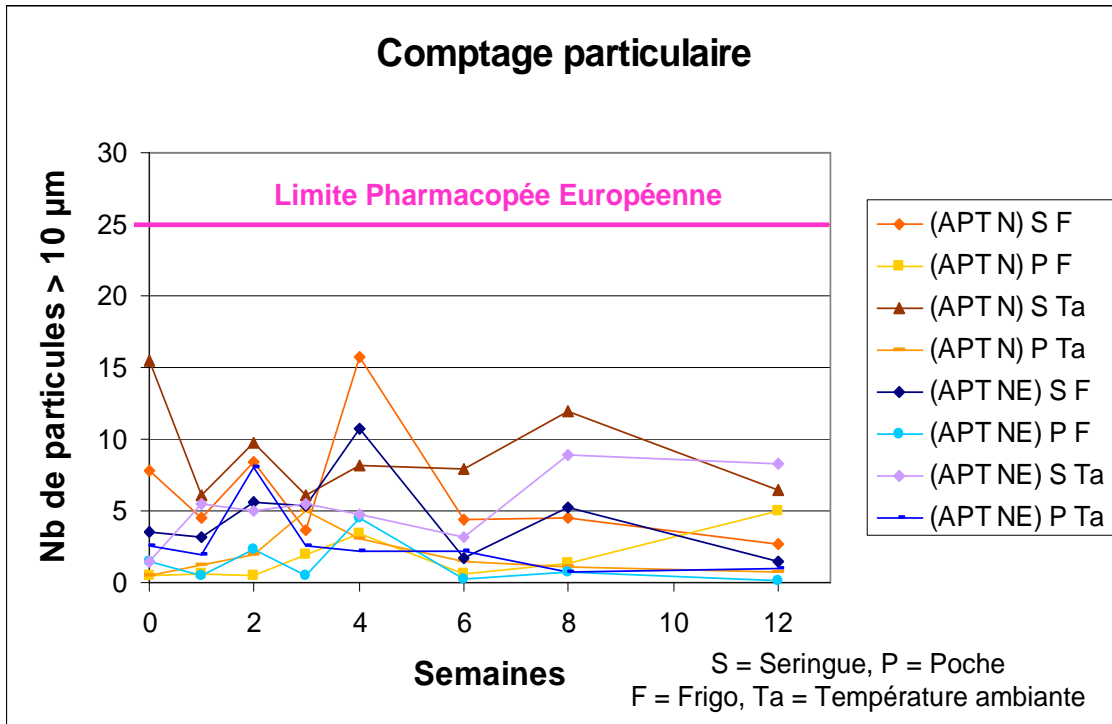


Figure 58 : dénombrement des particules de plus de 10 µm dans les NP :
APT Naissance (APT N) et APT Naissance Electrolytes (APT NE)

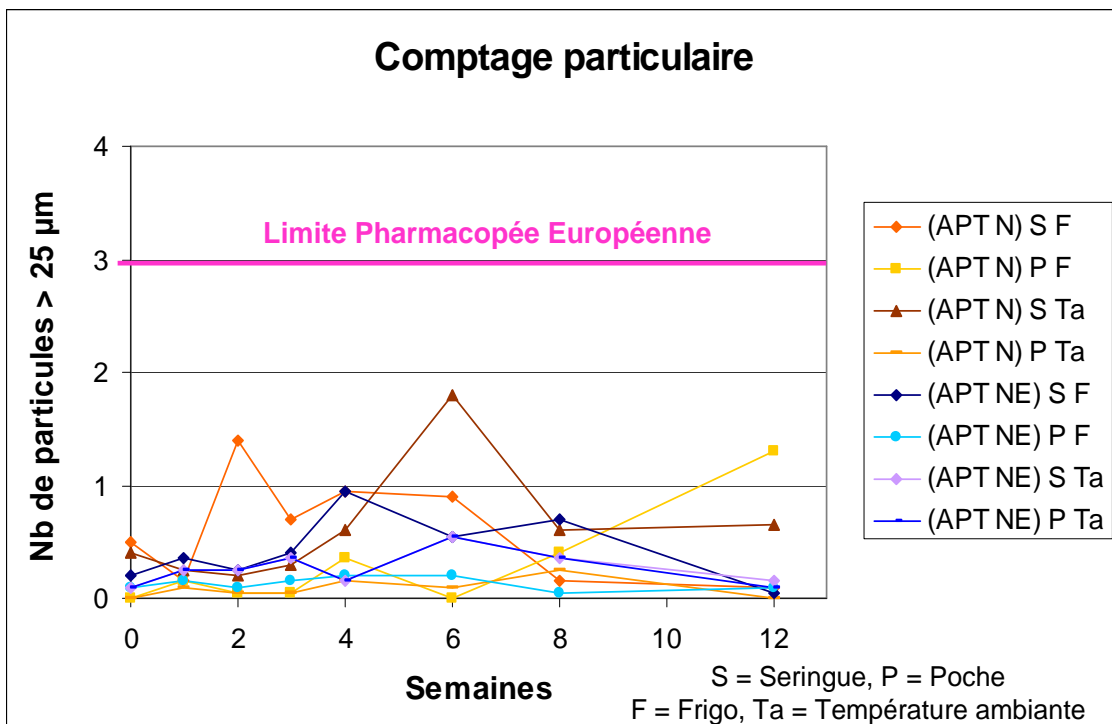


Figure 59 : dénombrement des particules de plus de 25 µm dans les NP :
APT Naissance (APT N) et APT Naissance Electrolytes (APT NE)

9.8.5 Mesure de l'activité de l'héparine

L'activité de l'héparine a été conservée tout au long de la période de stockage.

Tableau 32 : résultats des mesures de l'activité de l'héparine dans les NP :

APT Naissance (APT N) et APT Naissance Electrolytes (APT NE)

Echantillon	T0 (%)	T 12 semaines (%)
(APT N) S F	100	91
(APT N) P F		94
(APT N) S Ta		88
(APT N) P Ta		125
(APT NE) S F	100	103
(APT NE) P F		109
(APT NE) S Ta		106
(APT NE) P Ta		106

S = Seringue, P = Poche, F = Frigo, Ta = Température ambiante

9.8.6 Mesure du pH et de l'osmolarité

Le pH est resté stable pour tous les échantillons durant les 12 semaines. Le pH des APT N était entre 5.1 et 5.2 et le pH des APT NE entre 5.7 et 5.9.

L'osmolarité des formules APT NE était plus élevée que celle des APT N puisque des électrolytes étaient présents.

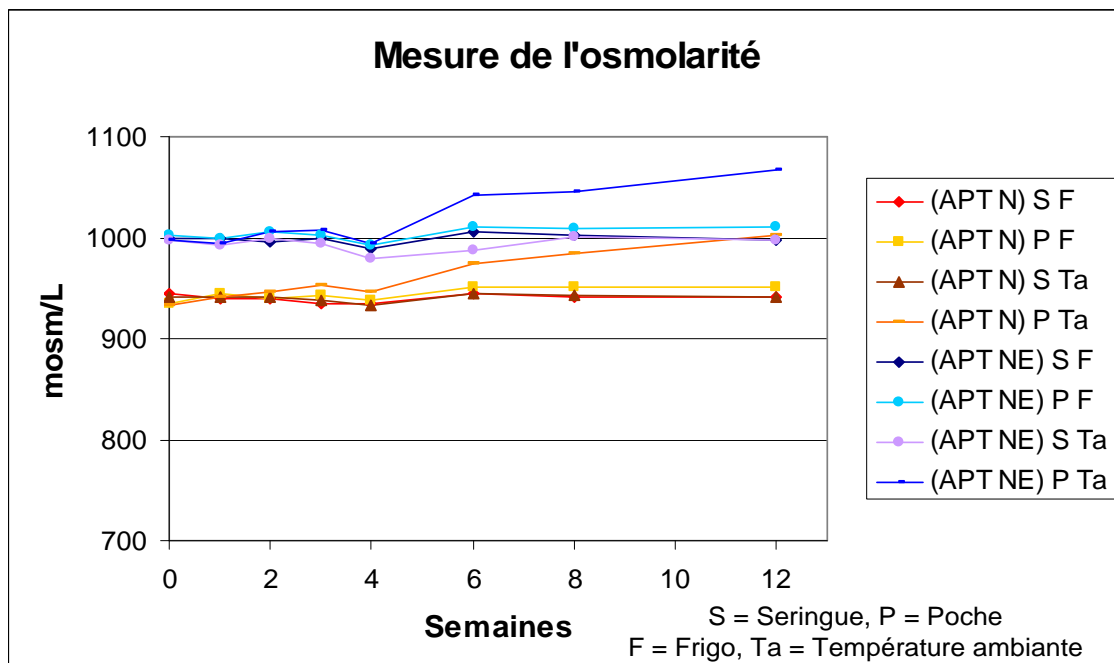


Figure 60 : mesure de l'osmolarité dans les NP : APT Naissance (APT N) et APT Naissance Electrolytes (APT NE)

Les osmolarités des solutions APT N et APT NE conservées dans les poches à température ambiante augmentaient dès la 6^{ème} semaine avec un maximum de + 7% par rapport à la valeur de départ.

9.8.7 Stabilité physique de l'émulsion lipidique

Les seringues de lipides avec vitamines présentaient un crémage visible vers la 3^{ème} ou 4^{ème} semaine de conservation quelque soit la température de stockage. Le même phénomène se présentait probablement dans les seringues sans vitamines, mais l'absence de couleur le rendait difficilement identifiable. Dès la 3^{ème} semaine, une évaporation était visible dans les tubulures (présence d'air dans les tubulures).

Les mesures des MDS ainsi que des PFTA₅ étaient dans les normes de l'USP tout au long des 12 semaines dans tous les échantillons. Le diamètre moyen pour toutes les mesures confondues était de 274 nm (min 254 nm ; max 282 nm). Le PFAT₅ moyen était de 0.01 (min < 0.01 % ; max 0.03 %). Aucun globule de plus de 15 µm n'a été mesuré.

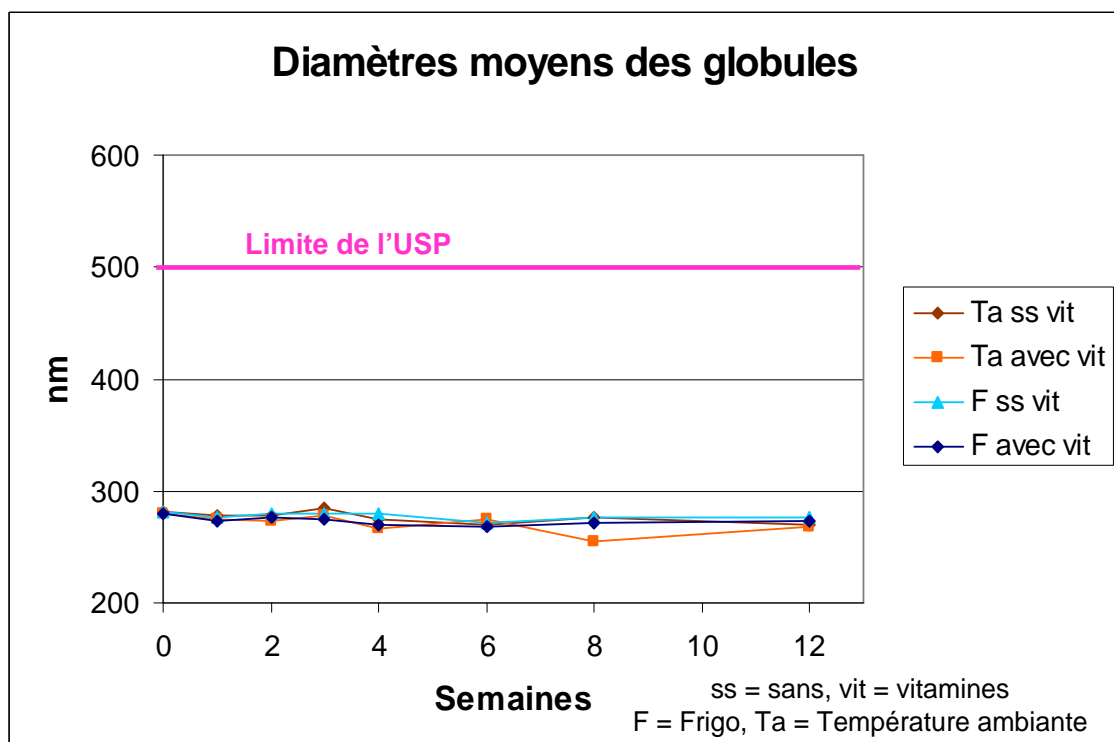


Figure 61 : diamètres moyens des globules mesurés dans les seringues de lipides

9.8.8 Stabilité chimique de l'émulsion lipidique

La peroxydation des lipides a augmenté dans les échantillons sans vitamines conservés à température ambiante. Dans les autres échantillons, la concentration en hydroperoxydes exprimée en équivalent

TBH est restée stable sur les 6 premières semaines et a très légèrement augmenté dès la 8^{ème} semaine.

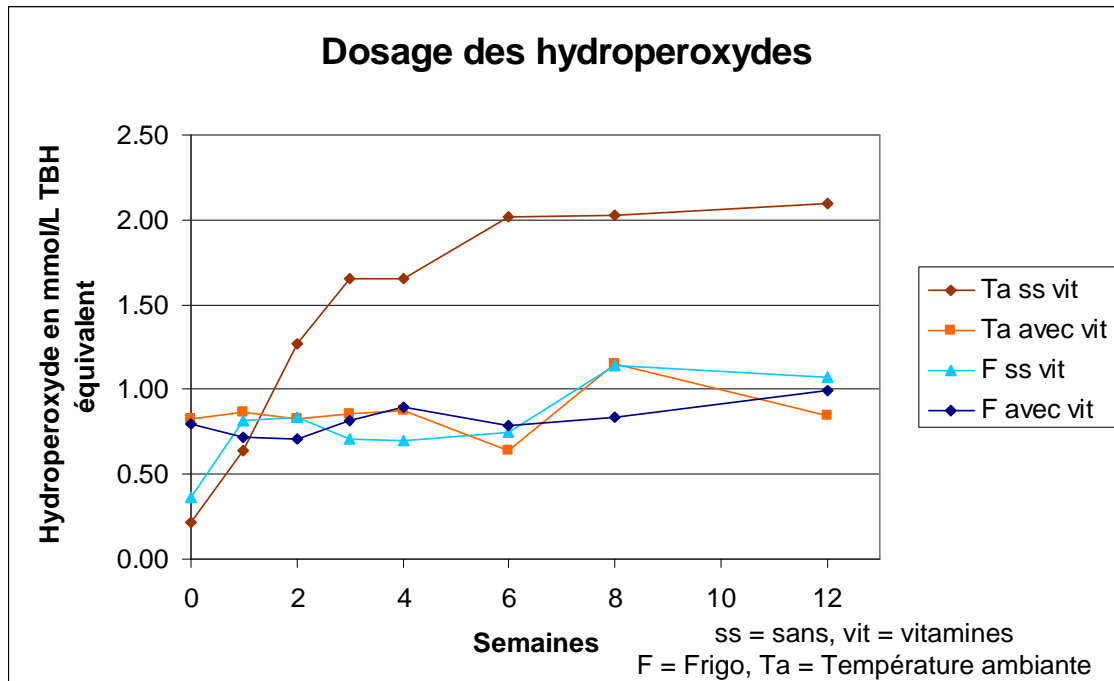


Figure 62 : dosage des hydroperoxydes dans l'émulsion lipidique

9.8.9 Dosage des vitamines

La concentration de la vitamine C des seringues stockées au frigo est restée stable sur une semaine puis a progressivement diminué dès la deuxième semaine (85% à 2 semaines). Dans les seringues stockées à température ambiante, la diminution de la concentration était visible dès la première semaine, tout comme la concentration dans les tubulures qui a chuté beaucoup plus rapidement que celle dans les seringues.

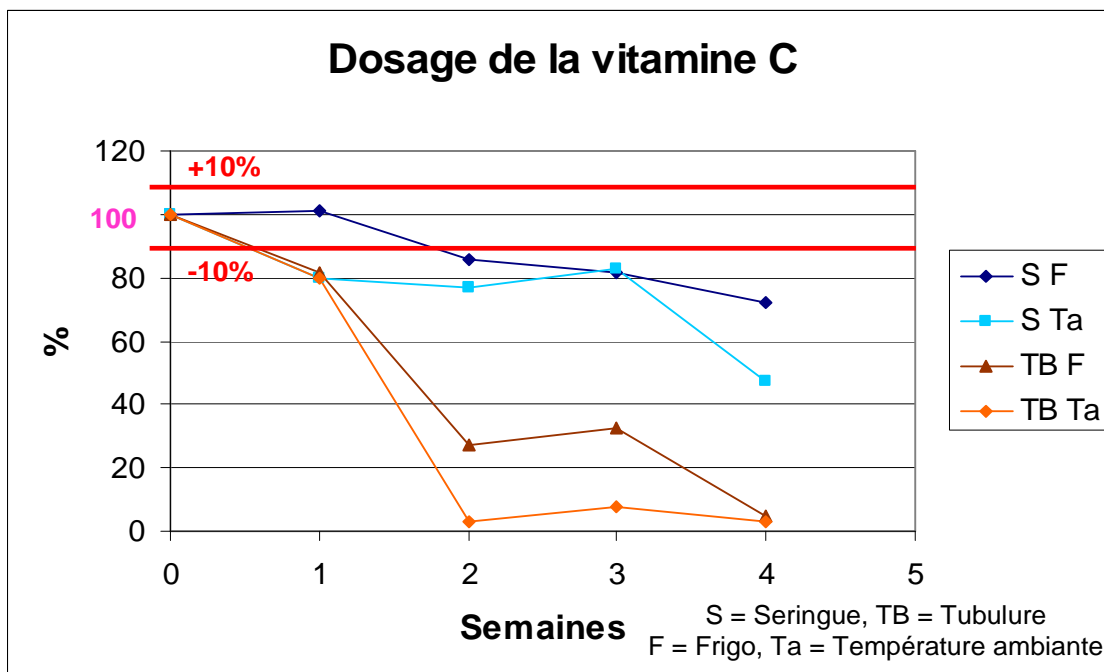


Figure 63 : dosage de la vitamine C dans l'émulsion lipidique

Les concentrations de vitamines A et E sont restées stables dans les seringues durant les 2 premières semaines. Dans les tubulures stockées au frigo, une diminution de la concentration était visible dès la première semaine alors qu'elle n'était visible que la deuxième semaine dans les tubulures conservées à température ambiante. Dès la troisième semaine, on voit une augmentation des concentrations des deux vitamines. Il paraît probable que cette augmentation soit un problème de laboratoire.

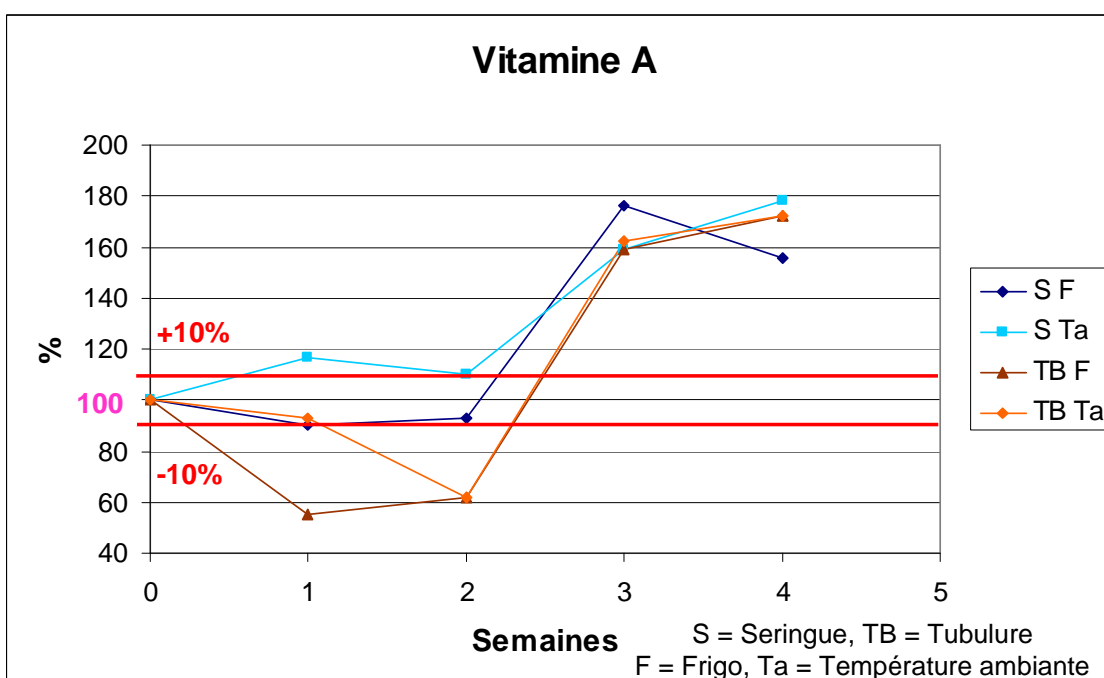


Figure 64 : dosage de la vitamine A dans l'émulsion lipidique

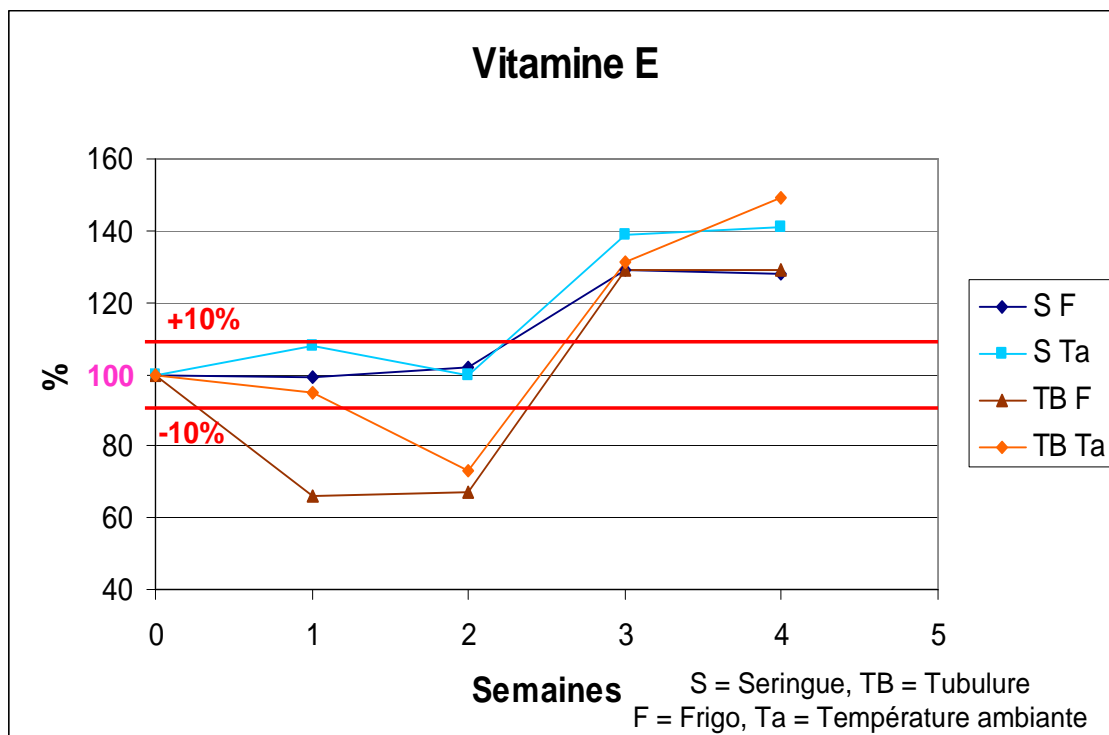


Figure 65 : dosage de la vitamine E dans l'émulsion lipidique

9.9 Discussion

9.9.1 Stabilité des NP STD

Les formules de NP STD stockées à température ambiante présentaient une coloration jaune pâle à la quatrième semaine qui allait en s'intensifiant tout au long des 12 semaines. Cette couleur indique certainement une dégradation (oxydation ou réaction de Maillard) des acides aminés bien que les dosages de ceux-ci ainsi que celui du glucose restaient stables dans tous les échantillons. La méthode HPLC utilisée n'avait pas la sensibilité nécessaire pour voir une légère dégradation d'acides aminés suffisante toutefois pour donner une coloration à la solution.

Les concentrations de phosphates sont restées stables durant les 12 semaines, tout comme celles du calcium sauf dans les poches conservées à température ambiante où la concentration dépassait parfois les 110%. Toutefois, ces résultats indiquent qu'il n'y a pas eu de précipitation de phosphate de calcium comme l'a également montré le dénombrement particulaire qui n'a jamais excédé les valeurs de la Pharmacopée Européenne. Les concentrations en potassium et sodium sont restées également stables tout au long de l'étude de stabilité.

Le dosage de l'activité de l'héparine a pu démontrer que l'activité de l'héparine est restée constante sur les 12 semaines de l'étude.

Le pH de tous les échantillons est resté stable durant les 12 semaines tout comme l'osmolarité sauf dans les poches à température ambiante où une augmentation était visible à partir de la 6^{ème} semaine. Cette augmentation paraît liée à la température et aux poches, puisqu'elle n'était visible ni dans les seringues conservées à température ambiante ni dans les échantillons stockés au frigo. Le film intérieur des poches utilisées dans cette étude est composé d'Ethylène Vinyle Alcoool (EVA), qui est un film éprouvé et reconnu par la Pharmacopée Européenne comme compatible avec les NP. Un relargage d'un produit quelconque de la poche paraît peu probable. Une augmentation de l'osmolarité dans toutes les solutions APT NE, du moins celles à température ambiante, auraient pu indiquer une hydrolyse des sels organiques de calcium et phosphates ce qui ne semble pas s'être produit.

La stabilité des NP STD est optimale lorsqu'elles sont conservées au frigo. En effet, à cette température aucune coloration n'est apparue et tous les paramètres mesurés sont restés stables.

Peu de données sont disponibles dans la littérature sur la stabilité à long terme de formules de NP binaires. Une étude avait montré une bonne stabilité des acides aminés dans une solution de NP (contenant également du glucose 12.5%, des électrolytes (Na, K, Ca, PO₄, Mg) et des oligo-éléments) conservée au frigo durant 2 mois dans une poche en PVC [97]. Une dégradation (diminution de plus de 10%) de certains acides aminés (proline, méthionine) était visible le troisième mois.

Cette étude nous a permis de s'assurer de la stabilité des acides aminés et du glucose sur trois mois au frigo dans des poches multicouches ou en seringues (APT N). L'adjonction d'électrolytes dans cette solution n'a pas changé les paramètres de stabilité (APT NE). Il semble donc tout à fait possible d'extrapoler ces données à des formulations similaires en composition mais aux concentrations différentes. Seule la précipitation de sels insolubles comme le phosphate de calcium devrait être contrôlée (comptage particulaire) à long terme si les concentrations sont augmentées.

Les données à température ambiante obtenues durant cette étude sont intéressantes principalement lors d'oubli d'une poche en dehors du frigo ou lors de panne d'un frigo. Ces données nous permettent d'assurer deux à trois semaines de stabilité des NP STD hors frigo sans perte de qualité.

9.10 Stabilité des seringues de lipides

9.10.1 Stabilité de l'émulsion

Le crémage observé visuellement dans les seringues de lipides n'a pas été confirmé par les mesures des diamètres moyens et des globules de plus de 5 µm. Les méthodes utilisées pour obtenir ces mesures ont toutes deux nécessité une dilution et une agitation de l'échantillon. La rupture de

l'émulsion n'étant pas encore survenue, ces processus ont probablement permis de rétablir la qualité initiale de l'émulsion. Toutefois, il est inimaginable de délivrer des seringues présentant un crémage dans les unités de soins, même si une agitation permettrait à l'émulsion de retrouver son état initial.

A temps 0, la quantité d'hydroperoxydes était inférieure dans les échantillons sans vitamines par rapport à ceux qui en contenaient. Ceci s'explique par le fait que pour produire l'émulsion avec vitamines, cette dernière a été plus fortement en contact avec l'air (mélange des vitamines et de l'émulsion dans un ballon) avant d'être mise en seringues que l'émulsion sans vitamines qui a été directement transférée de son emballage original (sous azote) aux seringues.

L'émulsion stockée au frigo avec ou sans vitamines n'a pas montré d'augmentation dans la peroxydation des lipides. L'utilisation d'un mélange MCT/LCT, plutôt que d'une émulsion LCT pure, explique peut-être ce bon résultat, puisqu'il ne contient que 30% d'acides gras polyinsaturés risquant d'être peroxydés. Une étude avait montré une peroxydation plus faible de l'émulsion MCT/LCT par rapport à une émulsion LCT lorsque celles-ci étaient soumises à des conditions oxydantes (présence de cuivre et température de 37°C) [105]. Toutefois, la quantité d'hydroperoxydes mesurée dans les échantillons sans vitamines conservés à température ambiante a doublé. Ces résultats montrent l'effet néfaste de la température ainsi que l'effet protecteur apporté par la présence des vitamines. L'émulsion lipidique protège également les vitamines de l'oxydation. La vitamine C qui est une vitamine extrêmement sensible à l'oxydation, était toujours à 85% de sa concentration initiale après 2 semaines de conservation au frigo alors que sa dégradation dans les NP peut être totale en 24h [81]. Les lipides et les vitamines ont un effet bénéfique les uns envers les autres. Plusieurs études recommandent d'ailleurs l'administration concomitante des deux produits pour limiter la peroxydation des lipides et diminuer la dégradation des vitamines [70] [106]. Cette étude étouffe ces données qui se limitent à 24h d'administration.

L'augmentation des concentrations de vitamines A et E est probablement liée à un problème de laboratoire. Il est possible que la solution mère utilisée pour l'étalonnage se soit dégradée et que les valeurs déduites de cette calibration soient donc supérieures à celles réellement présentes. Ces dosages nécessitent d'être confirmés. Par manque de temps, ceux-ci n'ont pas pu être refaits. Une dégradation des vitamines avec des chromophores absorbant dans les mêmes longueurs d'onde paraît peu probable. D'autres études ont trouvé des stabilités de 20 et 28 jours pour ces vitamines dans des solutions de NP [73].

Les seringues de lipides avec ou sans vitamines peuvent être gardées 2 semaines au frigo. Après ce laps de temps, la concentration de la vitamine C n'est plus que de 85%, toutefois la concentration initiale de la vitamine C étant élevée, les besoins des prématurés peuvent être couverts avec cette

concentration. La stabilité dans les tubulures n'est pas optimale. Une dégradation plus rapide des vitamines dans les tubulures que dans les seringues est observée et une évaporation est relevée dès la 3^{ème} semaine. Il est donc préférable de délivrer les seringues sans tubulure, bien que ce système nécessite plus de manipulation dans les unités de soins.

La contamination microbiologique des NP STD ainsi que des seringues n'a pas été étudiée dans ce travail. Ce paramètre est contrôlé régulièrement lors de la validation des processus et du personnel de production. Lors de la production en série de ces NP STD, la stérilité sera également évaluée tout comme la concentration en glucose, en sodium, en potassium et la présence de calcium avant la livraison dans les unités de soins. Ces contrôles seront effectués par échantillonnage en fonction de la taille des lots.

9.11 Conclusion

Les solutions de NP STD étudiées sont stables trois mois au frigo dans des poches MC « Nutripoches » Stedim ainsi que dans des seringues en polypropylène. Ces solutions présentent également une stabilité à température ambiante de deux semaines. Les concentrations en acides aminés, glucose, électrolytes et l'activité de l'héparine restent inchangées durant toute cette période dans les conditions données. L'émulsion lipidique conditionnée en seringues avec ou sans vitamines, présente une stabilité de deux semaines au frigo. Les paramètres physiques pour l'émulsion et chimiques pour l'émulsion et les vitamines sont stables sur cette période.

9.12 Perspectives

La mise à disposition des NP STD ainsi que des seringues de lipides dans les unités de soins est prévue en 2008. Un suivi de leur utilisation ainsi que de la satisfaction des prescripteurs sera entreprise quelques temps après leur mise à disposition.

9.13 Remerciements

Merci à B/Braun qui a soutenu financièrement ce projet, permettant ainsi de réaliser les analyses dans le laboratoire Ecotox.

10 Optimisation de la stabilité des NP I

Beaucoup de paramètres interfèrent dans la stabilité à plus ou moins long terme des NP. Ce chapitre est consacré à deux de ces paramètres à savoir l'oxygène et la précipitation du phosphate de calcium.

10.1 Imperméabilité à l'air de divers contenants de NP

10.1.1 Matériaux pour les poches de NP

L'oxygène est un élément impliqué dans de nombreuses réactions de dégradation comme celles de certaines vitamines. L'oxygène présent dans les NP provient en partie des solutions utilisées pour la fabrication des NP qui ne sont pas remplies sous azote, à savoir l'eau et les électrolytes, et en partie par perméation à travers les parois du contenant. Ces dernières années, des poches multicouches (MC) ont été mises sur le marché. Ces matériaux présentent une barrière efficace à l'air améliorant la stabilité des solutions de NP vis-à-vis de l'oxygène. Une étude a comparé la dégradation de la vitamine C dans des poches de NP en Ethylène Vinyle Alcool (EVA) et dans des poches MC (triples couches, V 90 BBraun). La concentration en vitamine C après 24h à 21°C dans la poche MC était de 60% alors qu'elle n'était plus que de 5% dans la poche EVA et de 20% dans la poche EVA au frigo [81]. Les poches MC présentent différentes capacités de barrière au gaz. Les poches triple-couches comme la poche V90 de BBraun est plus perméable à l'air que des poches 6 couches comme la poche BCO2 de BBraun. La dégradation de la vitamine C dans cette dernière poche est pratiquement nulle en 48h à 21°C [79]. D'autres poches MC existent sur le marché comme les poches MC « Nutripoches » de Stedim composées de six films superposés et extrudés.

10.1.2 Solubilité de l'oxygène

L'eau absorbe autant d'oxygène que nécessaire pour que les pressions partielles d'oxygène dans le liquide et dans l'air soient en équilibre. La solubilité de l'oxygène dans l'eau est fonction de la pression atmosphérique, de la température et de la minéralisation de l'eau : la saturation en O₂ augmente lorsque la température diminue et la pression atmosphérique augmente. Au niveau de la mer à 20°C, la concentration en oxygène en équilibre avec la pression atmosphérique est de 8,8 mg/l d'O₂ à saturation. La concentration maximale d'oxygène dissous dans de l'eau conservée au frigo sera plus élevée qu'à température ambiante. La présence de substances organiques dans l'eau augmente également la solubilité de l'oxygène. La seule manière d'éviter qu'une solution ne se sature en oxygène est de la mettre dans un contenant empêchant l'échange de gaz entre l'air et le liquide.

10.1.3 Objectif

Evaluer la perméation à l'oxygène présentée par différents contenants de NP afin d'appréhender les bénéfices apporter par les nouvelles poches MC.

10.1.4 Matériel

Cette étude s'est concentrée sur trois contenants :

- les seringues BD (Becton-Dickinson) Plastipak transparentes en polypropylène (destinées au NP STD)
- les poches en éthylène vinyle acétate (EVA) de Sweco (actuellement utilisées pour les NP I)
- les poches MC « Nutripoche » de Stedim (Destinées aux NP STD et aux NP I)

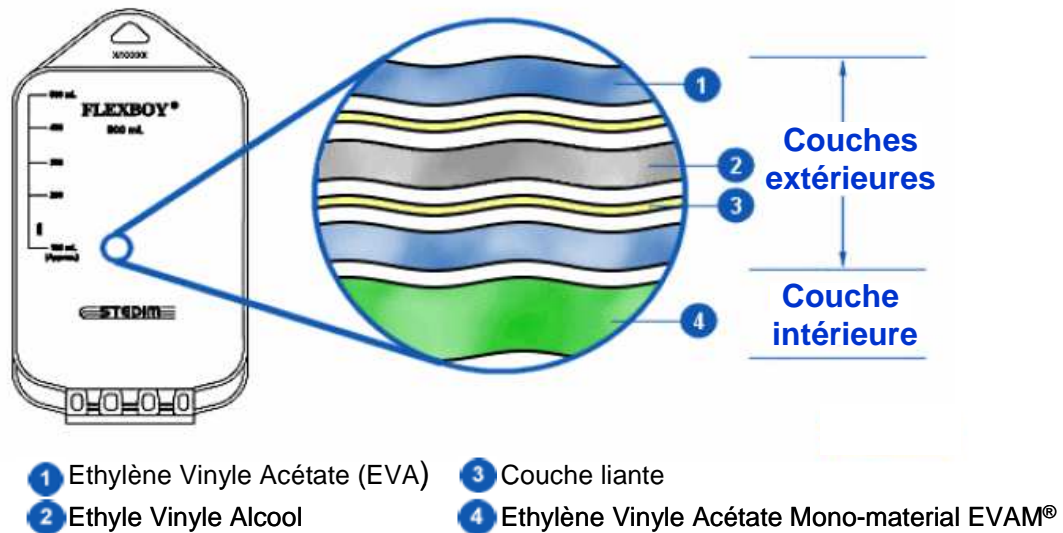


Figure 66 : composition du film de la poche MC Stedim

10.1.5 Méthode

Les mesures d'oxygène ont été réalisées à l'aide d'un oxymètre (CellOxi® 340, WTW)

Le principe de l'oxymètre repose sur une réaction électrochimique de l'oxygène. Le détecteur se compose d'une membrane en téflon perméable à l'oxygène mais imperméable à l'eau et aux ions, de trois électrodes (une de travail, une de référence et une contre-électrode) baignant dans une solution électrolytique. Lorsqu'un voltage est appliqué, l'oxygène dissous dans la solution électrolytique est ionisé en hydroxyle au contact de l'électrode de travail. Il en résulte un courant très faible proportionnel à la concentration en oxygène du milieu dans lequel se trouve l'électrode.



Figure 67 : oxymètre CellOxi® 340

Les contenants ont été remplis avec une solution de glucose 10% (concentration moyenne dans les NP I) préalablement barbotée à l'azote pour diminuer au maximum la concentration en oxygène. Deux contenants de chaque sorte ont été ensuite entreposés à température ambiante (21°C) et deux autres au frigo durant 12 semaines. Des prélèvements de 25 ml ont été effectués au temps 0, 12h, 24h, 48h, 7 jours, 14 jours, 21 jours, 28 jours, 42 jours, 56 jours et 84 jours (12 semaines) et l'oxygène dissous dans les solutions mesurés. Les prélèvements étaient effectués avec une seringue dans les poches de NP ou directement depuis les seringues, puis la solution introduite avec précaution (en laissant couler le long des parois) dans la cellule de mesure (bouteille en verre de 30 ml). Pour connaître le taux de saturation en oxygène dans les conditions opératoires, la concentration en oxygène d'une solution de G10% a été mesurée après 24h à 21°C et 24h au frigo.

Les résultats présentés sont la moyenne des mesures effectuées sur les deux contenants de chaque sorte. Ils sont exprimés en % d'oxygène dissous dans la solution de G10%.

10.1.6 Résultats

La saturation en oxygène était de 90% à température ambiante et de 101% au frigo.

Les concentrations en oxygène dans les contenants au frigo étaient généralement supérieures aux concentrations obtenues à température ambiante. En effet, la solubilité de l'oxygène augmente lorsque la température diminue. La saturation approximative obtenue à température ambiante pour de l'eau était de 90% et de 100% au frigo dans les conditions expérimentales.

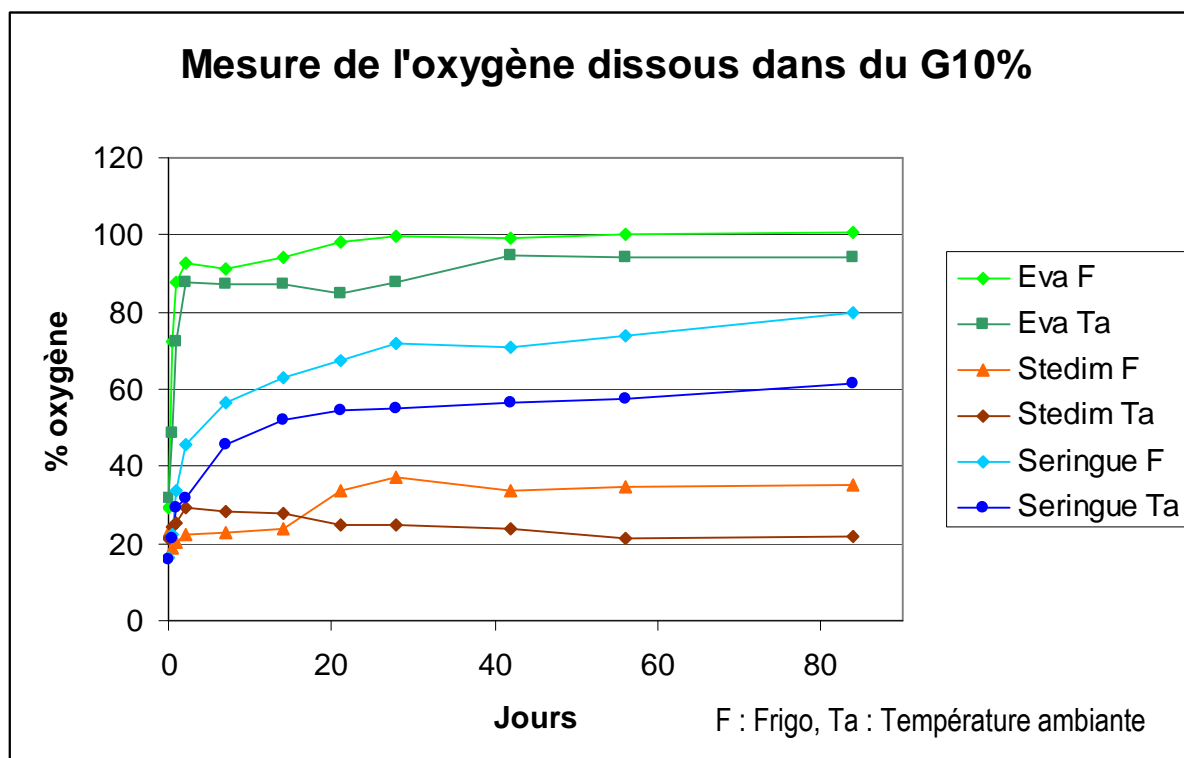


Figure 68 : quantité d'oxygène dissous au cours du temps dans du G10% contenu dans différents contenants

La perméabilité des trois contenants vis-à-vis de l'oxygène était très différente. Les poches EVA étaient totalement perméables à l'oxygène. La saturation était obtenue très rapidement à chacune des températures. Les seringues en polypropylène offraient une barrière intermédiaire. La dissolution de l'oxygène n'a pas pu être évitée, toutefois en 12 semaines la saturation n'est pas atteinte dans ces seringues. Le film utilisé pour les poches MC offrait une excellente barrière entre l'air et le liquide contenu. La concentration en oxygène restait stable durant les trois mois de test pour les poches à température ambiante. La concentration en oxygène dans les poches MC au frigo augmentait au jour 21 puis s'est stabilisée. Il paraît improbable que cette augmentation soit due à une perméation de l'oxygène à travers la poche car cette augmentation n'est pas visible pour les poches MC à température ambiante. Il se pourrait qu'un peu d'air ait été introduit par erreur lors du prélèvement, ce qui aurait pu faire augmenter la concentration d'oxygène.

10.1.7 Discussion

Les résultats de cette étude permettent de mieux appréhender ceux obtenus dans les études présentées précédemment sur la vitamine C. Ces réactions de dégradation étaient dues en premier lieu à l'oxygène présent dans la solution de NP, puis à l'oxygène introduit par perméation à travers la paroi

de la poche. La poche EVA n'offrant aucune barrière à l'air, la solution se sature en oxygène en 24h, ce qui explique la dégradation totale de la vitamine C dans ce laps de temps. Les seringues ne permettent pas de garantir une protection totale à l'oxygène bien que la perméation de ce dernier soit beaucoup plus lente que dans des poches EVA. En effet, le polypropylène est connu pour être un polymère semi-perméable aux gaz. Plusieurs études recommandent d'effectuer les prélèvements sanguins pour mesurer la PO_2 dans des seringues en verre et non en polypropylène car la concentration d' O_2 se modifie significativement si les dosages sont effectués après plus de 30 minutes [107, 108]. Les poches MC Stedim présentent par contre une barrière totale à l'air, elles devraient donc permettre de garder des taux de vitamine C et autres éléments sensibles à l'oxygène constants durant une longue période de temps.

Les résultats obtenus lors de la détermination de la stabilité des NP STD n'ont pas montré de différence entre les solutions conservées dans des seringues ou dans des poches MC Stedim. On aurait pu s'attendre à une dégradation plus élevée des acides aminés dans les seringues puisque la concentration en oxygène augmentait dans ce contenant. Cependant, lors de la fabrication, près de 40 ml de solutions saturées en oxygène (eau, électrolytes) étaient ajoutées si bien que la concentration en oxygène était élevée dans les deux contenants dès le départ.

Les NP I fabriquées actuellement aux HUG sont conditionnées dans des poches EVA. La saturation de la solution en oxygène est totale après 24h et la concentration en vitamine C doit être proche de zéro après ce laps de temps. Ainsi, non seulement les NP I présentent une faible teneur en vitamine C à la fin de l'administration (après 24h), mais les NP I préparées pour le week-end sont totalement sous dosées en vitamine C. Bien qu'il soit difficile de déterminer l'impact clinique de ce sous-dosage, les enfants sous NP de longue durée sont évidemment les plus à risque de présenter une carence. Des cas de scorbut sous NP à long terme chez les adultes ayant été recensés alors même que la teneur en vitamine C ajoutée dans la NP au départ était suffisante (130 mg/j) [109]. Le conditionnement des NP I en poche MC Stedim devrait permettre de garder constante la concentration en vitamine C, puisque la perméation à l'oxygène y est nulle.

10.1.8 Conclusion

Les NP conditionnées en poches EVA sont plus à risque d'être soumises à l'oxydation que les NP conditionnées en seringues ou encore en poches MC qui est le seul contenant à fournir une barrière totale contre l'air. Toute NP contenant des vitamines ou de type ternaire devraient être conditionnées en poches MC afin de limiter la dégradation des vitamines. Les NP désormais préparées aux HUG seront conditionnées en poches MC Stedim sauf les NP STD qui seront également présentées en seringues (solution binaire sans vitamines).

10.2 Précipitation du phosphate de calcium

La précipitation du phosphate de calcium est l'incompatibilité physique la plus répandue et la plus redoutée dans les mélanges de NP, plusieurs cas de décès liés à cette incompatibilité ayant été recensés [110, 111].

Cette réaction est un phénomène très complexe dépendant de nombreux facteurs.

En solution les ions phosphates existent sous différentes formes dont les principaux équilibres sont régis par l'équation ci-dessous.

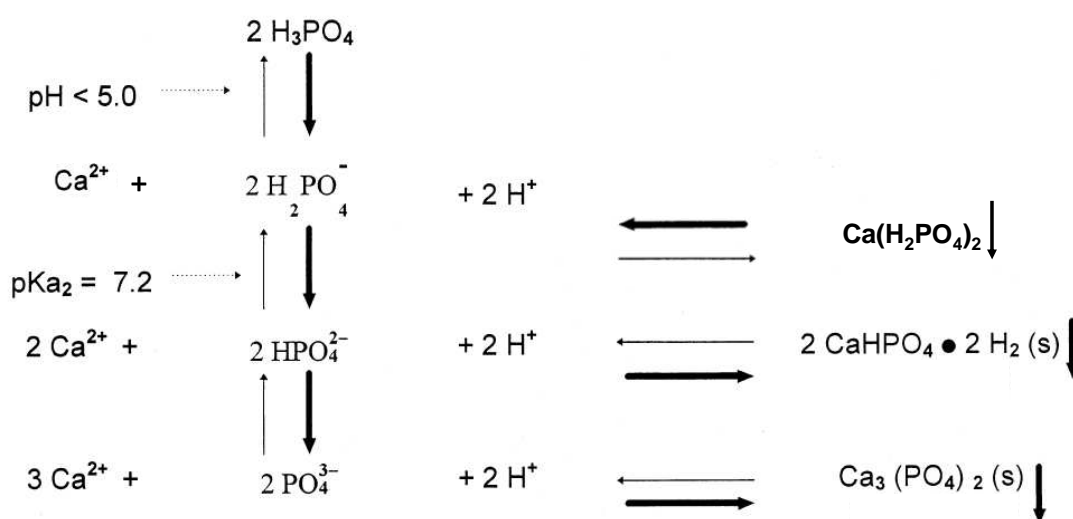


Figure 69 : dissociation des ions phosphates et interaction avec les ions calcium (inspiré de [73])

Dans les mélanges de NP, la forme de phosphate tribasique n'est généralement pas présente car elle nécessite d'atteindre des pH très élevés ($\text{pKa}=12.3$), rarement rencontrés dans les NP [73]. A contrario, les formes mono- et dibasiques sont toujours présentes. Les ions monobasiques vont former avec le calcium un sel soluble jusqu'à une concentration de 130 mmol/L alors que le sel formé avec les ions dibasiques n'a une solubilité que jusqu'à 2.1 mmol/L [112]. C'est donc la précipitation de ce dernier qui est le plus à craindre.

Parmi les facteurs qui influencent la solubilité du phosphate de calcium, le pH est un élément très important. Plus il augmente, plus les risques de précipitation sont grands. La détermination du pH d'une solution de NP est dépendante de différents paramètres dont le principal est le type et la quantité d'acides aminés utilisés. En effet, ces solutions (acides, effet tampon) déterminent majoritairement le pH final d'une NP. La concentration finale en acides aminés jouent également un rôle, plus la concentration est élevée, plus la solubilité du phosphate de calcium est grande [74]. De même la composition de la solution d'acides aminés affecte la solubilité du phosphate de calcium [113]. Une complexation du calcium par certains acides aminés comme la lysine, l'arginine et l'histidine ainsi que la

capacité plus ou moins grande de l'effet tampon des différentes solutions expliquent ce phénomène [73] [114]. La concentration de glucose dans la solution de NP est également un facteur déterminant du pH. Une concentration élevée en glucose acidifie la solution de NP et augmente la solubilité du phosphate de calcium [73].

Les types de sels de calcium et de phosphates jouent un rôle déterminant dans la précipitation du phosphate de calcium. En effet, la dissociation des sels organiques, par exemple, le gluconate ou le gluconate de calcium ainsi que le glucose-1-phosphate ou fructose-1-phosphate, est bien inférieure à celle des sels inorganiques comme le chlorure de calcium ou le phosphate de potassium [76]. L'utilisation d'un seul sel organique permet d'augmenter les concentrations de calcium et phosphates dans une solution de NP sans précipitation [75, 76] comme le montre la courbe de précipitation du phosphate de calcium ci-dessous.

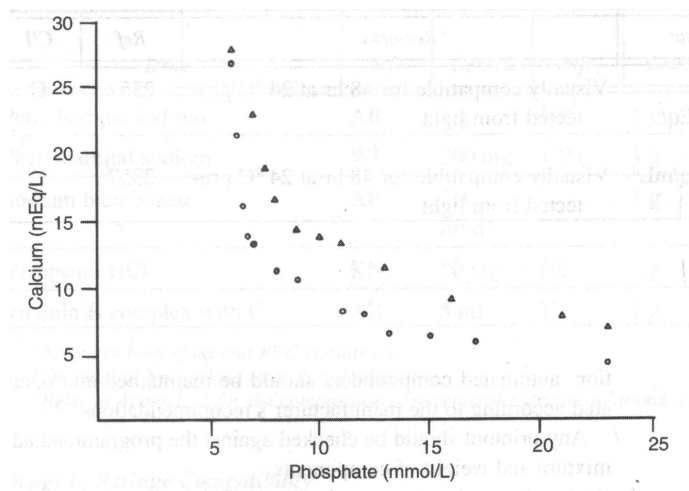


Figure 70 : solubilité du chlorure de calcium (○) et du gluconate de calcium (Δ) avec du phosphate sodique dans une solution d'acides aminés 4.25%, glucose 25% à 30°C [76]

Les sels de calcium organiques sont les premiers à être arrivés sur le marché. Depuis quelques années, des sels de phosphates organiques sont également disponibles et l'utilisation de deux sels organiques permet d'augmenter encore les concentrations des deux électrolytes pour atteindre des concentrations de l'ordre de 30 mmol/L chacun sans apparition de précipitation dans des mélanges usuels de NP [115] [116].

La température et le temps de contact ont également un effet important sur la précipitation du phosphate de calcium. En effet, plus la température est élevée, plus les sels sont dissociés et le risque d'incompatibilité élevé [117] [73]. Ce paramètre revêt une importance particulière pour la néonatalogie

où la température dans les chambres est élevée (jusqu'à 30°C) et où les sets de perfusion sont parfois exposés à une température de 37°C lors du passage dans les couveuses. La précipitation du phosphate de calcium n'est pas toujours visible au moment du mélange et peut se révéler tout au long de la conservation.

L'ordre d'ajout des sels dans la NP a également une importance. Lors de la fabrication, il est préférable de toujours mettre en premier les sels de phosphates avant ceux de calcium dans la NP [74].

La présence d'autres électrolytes aurait également un effet défavorable sur la solubilité du phosphate de calcium, sauf le magnésium qui a une constante d'affinité plus élevée avec les phosphates que le calcium et dont le produit est soluble [73]. La présence de magnésium diminue donc le risque de précipitation du phosphate de calcium.

Tableau 33 : récapitulatif des facteurs favorisant la précipitation du phosphate de calcium

Le risque de précipitation du phosphate de calcium augmente lorsque :
➤ les concentrations en calcium et phosphate sont importantes
➤ les sels de calcium et phosphates utilisés sont des sels inorganiques
➤ le pH est élevé
➤ la concentration en acides aminés est faible
➤ la concentration en glucose est faible
➤ la température de la solution augmente
➤ l'ajout de calcium dans la solution se fait avant celui des phosphates
➤ le temps de conservation est long

Pour ralentir l'apparition des précipités, différents moyens sont utilisés comme la dilution au préalable des ions phosphates avant l'introduction de calcium dans le mélange lors de la préparation. Ces techniques sont d'une efficacité limitée surtout s'il y a conservation avant perfusion. L'usage de sels organiques de calcium et de phosphate est plus efficace. Il existe différents types de sels organiques de phosphates et de calcium dont les plus fréquents sont représentés ci-dessous.

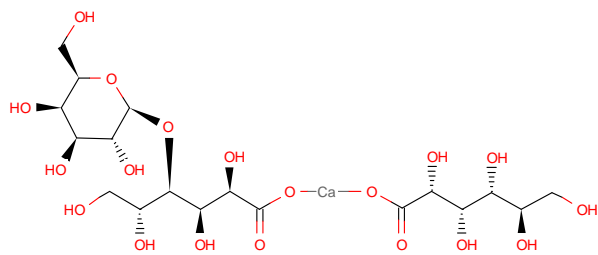


Figure 71 : glubionate de calcium

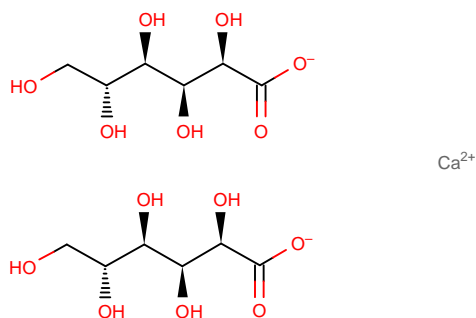


Figure 72 : gluconate de calcium

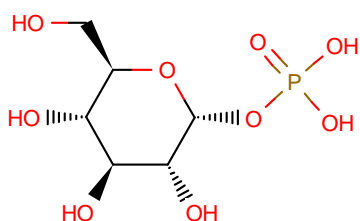


Figure 73 : glucose-1-phosphate

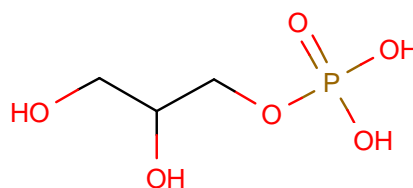


Figure 74 : glycerophosphate

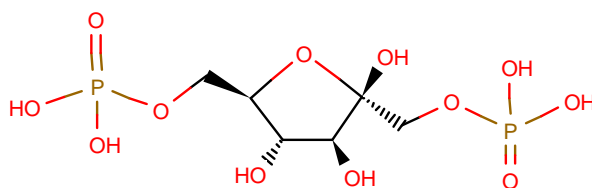


Figure 75 : fructose-1,6-diphosphates

Différentes études se sont intéressées à la précipitation du phosphate de calcium lorsque les deux électrolytes sont présents sous forme de sel organique. Une première a comparé l'utilisation du glycéro- versus glucose-1-phosphate (concentration de 33 mmol/L à 48 mmol/L) avec du gluconate de calcium (concentration de 37.5 mmol/L à 56.25 mmol/L) dans des NP destinées à la néonatalogie. Les NP testées avaient des concentrations finales de glucose entre 5% et 10%, d'acides aminés entre 1.25% et 2.5% et des électrolytes étaient également présents. Les NP étaient conservées 48h à 24°C puis 5h à 37°C. Après chaque temps, les NP étaient inspectées visuellement, microscopiquement et un dosage du calcium était effectué après filtration. Une précipitation était visible dans une seule NP fabriquée avec du glycérophosphate.

Deux autres études ont comparé les différences de stabilité de plusieurs mélanges de NP en utilisant du gluconate de calcium et deux sels différents de phosphates, à savoir du phosphate de potassium et du glucose-1-phosphate avec des concentrations allant jusqu'à 25 mmol/L de calcium et 30 mmol/L de phosphates. Avec les phosphates organiques, aucun précipité n'a été relevé et les particules restaient dans les normes de la Pharmacopée Européenne [116] [118].

Aux HUG, à l'introduction du programme de prescription Nutrilogic, les posologies de phosphates et de calcium dans un même mélange étaient limitées selon la courbe de précipitation présentée précédemment. En 2005, suite à l'introduction du Phocytan® (glucose-1-phosphate) dans la production des NP, les limites de précipitation ont été relevées de façon arbitraire de 10%.

Au vu des quelques études utilisant les deux sels organiques, il semblerait que cette limite pourrait être encore augmentée. Ceci permettrait d'atteindre des posologies en calcium et phosphates optimales pour la croissance selon les recommandations de l'ESPEN.

Cette partie du travail a pour but d'établir des concentrations maximales en phosphates et calcium qui peuvent être atteintes dans une large gamme de mélanges de NP sans voir apparaître de précipitation.

10.2.1 Objectif

Le but de cette étude est d'établir des courbes de précipitation du phosphate de calcium dans des mélanges de NP favorables à la précipitation avec des sels inorganiques et organiques afin de quantifier l'effet apporté par ces derniers. Un second objectif est de tester les sels organiques dans des conditions extrêmes pour établir leurs limites de précipitation.

La combinaison des résultats des deux parties doit permettre d'étendre les résultats à toute la gamme de NP I pouvant être produites aux HUG afin d'augmenter les limites de prescription introduites dans Nutrilogic.

10.2.2 Méthode

10.2.2.1 Détermination des courbes de précipitation du phosphate de calcium avec différents sels

La première partie de ce travail était consacrée à l'établissement de courbes de précipitation en utilisant deux à deux des sels inorganiques et organiques de calcium et de phosphates dans un mélange de NP défini. En tout, 4 mélanges de sels ont été testés.

10.2.2.1.1 Composition de base du mélange de NP

La composition du mélange de NP a été établie afin de représenter le cas le plus favorable à la précipitation de phosphate de calcium en se basant sur les prescriptions effectuées aux HUG entre 2003 et 2006. Ainsi les plus faibles concentrations d'acides aminés et de glucose fabriquées ont été choisies pour ce mélange à savoir respectivement 0.4% et 3%. Des concentrations moyennes en électrolytes (sodium et potassium), oligo-éléments et héparine ont été choisies. Le magnésium, qui a un

effet protecteur sur la précipitation du phosphate de calcium, n'a pas été introduit dans le mélange ainsi que l'acétate qui est rarement prescrit dans les NP I.

Tableau 34 : composition de base du mélange de NP

Composant	Produits	Concentration dans le mélange
Acides aminés	Vaminolact®	0.4 %
Glucose	Glucose 70%	3 %
Sodium	NaCl ou des phosphates	80 mmol/L
Potassium	KCl	30 mmol/L
Oligo-éléments	Tracutil®	4 ml
Héparine	Héparine 50UI/ml	0.5 UI/ml
Calcium	Glubionate de calcium ou chlorure de calcium	variable
Phosphates	Phosphate disodique ou glucoe-1-phosphate	variable

Les solutions de NP ont été produites de façon aseptique à l'aide de l'automate Baxa MM12 dans des flacons en verre non contaminés par des particules (flacons contenant des solutions pour injectable). Le volume produit était de 100 ml par mélange.

10.2.2.1.2 Sels de calcium et phosphates utilisés

Le sel de phosphates inorganique utilisé a été choisi pour avoir un pH proche de celui du sel organique utilisé.

Tableau 35 : types de sels de calcium et phosphates utilisés

Type de sels		Produit	Laboratoire	Abréviation	Composition	pH
Calcium	Inorganique	Chlorure de calcium	Fagron	CaCl ₂	0.16 mmol/ml de Ca 0.32 mmol/ml de Cl	6.3
	Organique	Glubionate de calcium	Bichsel	Ca-glu	0.16 mmol/ml de Ca 0.16 mmol/L lactobionate 0.16 mmol/L glubionate	6
Phosphates	Inorganique	Phosphate disodique dodecahydraté	Hänseler	Na ₂ HPO ₄	0.33 mmol/ml de PO ₄ 0.66 mmol/ml de Na	9.2
	Organique	Glucose-1-phosphate (Phocytan®)	Aguettant	G1P	0.33 mmol/ml de PO ₄ 0.33 mmol/ml de glucose 0.66 mmol/ml de Na	10.1

Les solutions de chlorure de calcium et de phosphate monosodique ont été fabriquées pour l'étude aux mêmes concentrations que celles des sels organiques. Les solutions sont produites en zone à

atmosphère contrôlée et filtrées sur filtre 0.22 µm avant d'être conditionnées dans des bouteilles vides d'eau PPI Bichsel®.

10.2.2.1.3 Préparation des mélanges

Les courbes de précipitation ont été établies en mélangeant des quantités croissantes de sels de phosphate et de calcium pris deux à deux. Les concentrations testées de chaque combinaison de sels étaient dépendantes de la survenue précoce ou tardive de la précipitation. Ainsi toutes les combinaisons de sels de phosphates et calcium n'ont pas été testés aux mêmes concentrations. La fabrication des mélanges de NP devait être réalisable à l'aide de l'automate Baxa MM12, un minimum de 25 ml d'eau en plus des autres composants était donc nécessaire. Ces contraintes limitaient les concentrations maximales de calcium et phosphates pouvant être atteintes dans les mélanges de NP. Les concentrations testées pour chaque couple de sel étaient les suivantes :

CaCl₂ et Na₂HPO₄ : concentrations de Ca et P entre 1 et 7 mmol/L augmentées par palier de 1 mmol/L

CaCl₂ et G1P : concentrations de Ca et P entre 2 et 12 mmol/L augmentées par palier de 1 mmol/L (plus 2 paliers de 0.5 à 3.5 et 4.5 mmol/L)

Ca-glu et Na₂HPO₄ : concentrations de Ca et P entre 10 et 50 mmol/L augmentées par palier de 10 mmol/L

Ca-glu et G1P : concentrations de Ca et P entre 10 et 50 mmol/L augmentées par palier de 10 mmol/L

Chaque mélange a été fabriqué et analysé une fois.

10.2.2.2 Analyses des échantillons

Les mélanges ont été conservés 48h au frigo puis 24h à 32.5°C avant analyse, ce qui correspond à la durée de conservation maximale des poches de NP I réalisées aux HUG. La température de 32.5°C a été choisie comme condition similaire aux températures rencontrées dans les services de néonatalogie. La contamination par des particules visibles (ou précipité) était contrôlée en premier par inspection dans un poste à éclairage indirect.

Lorsqu'aucun précipité n'était visible, un comptage particulaire a été effectué. La méthode utilisée était le comptage optique par obstruction de la lumière avec le système Hiac/Royco 9064. Le comptage particulaire s'effectuait sous une hotte à flux laminaire horizontal pour ne pas introduire de particules exogènes.

Les résultats ont été classés en trois zones selon le type de réponse. Une première zone dite de stabilité où les solutions ne présentaient pas de précipité et dont le dénombrement particulaire n'excédait pas les normes de la Pharmacopée Européenne. Pour rappel, ces normes exigent que toute préparation de contenance nominale supérieure à 100ml ne compte pas plus de 25 particules par ml de taille supérieure ou égale à 10 μm et plus de 3 particules par ml de taille supérieure ou égale à 25 μm . La deuxième zone considérée comme une zone intermédiaire où les solutions ne présentaient pas de précipité, mais le nombre de particules dépassait parfois les normes. La dernière zone était la zone de précipitation où les solutions contenaient des particules visibles ou des précipités.

Au début de chaque mesure l'appareil était lavé avec de l'alcool à 70°C et de l'eau millipore. Entre chaque échantillon, un rinçage avec de l'eau millipore était effectué.

10.2.2.3 Tests des sels organiques dans des conditions extrêmes

La deuxième partie de ce travail consistait à tester les sels de phosphates et calcium organiques en mélanges équimolaires sans dilution (108 mmol/L de chacun des électrolytes) à différents pH, de pH 3 à pH 12 par palier d'une unité de pH et à pH 8.6.

22.5 ml de Phocytan® et 46 ml de glubionate de calcium ont été prélevés et mélangés dans des flacons en verre sans particules. De l'acide chlorhydrique ou de l'hydroxyde de sodium 1N ont été ajoutés aux mélanges pour obtenir les pH désirés. Le pH du mélange sans adjonction de base ou d'acide est de 8.6. Deux mélanges de chaque pH ont été testés pour les pH 3 ; 4 ; 5 ; 7 ; 9 ; 11 et 12 et six mélanges ont été testés pour les pH 6 ; 8 et 10.

Les solutions ont été conservées 24h à 32.5°C avant d'être analysées selon la même méthode que celle présentée ci-dessus. Les échantillons étaient ensuite placés au bain à marie à 37°C durant une heure avant de refaire une analyse.

10.2.3 Résultats

10.2.3.1 Détermination des courbes de précipitation du phosphate de calcium avec différents sels

La précipitation du phosphate de calcium était obtenue avec des concentrations relativement basses de chaque électrolyte lorsque les deux sels inorganiques étaient utilisés. La précipitation était visible pour certains échantillons dès la fabrication et ne faisait que s'amplifier au cours du temps. Pour d'autres, la précipitation apparaissait durant la période de conservation. La quantité de précipité formée allait de quelques particules visibles à une masse importante.



Figure 76 : précipités de phosphate du calcium avec les sels inorganiques

Dans cette courbe, la moitié des échantillons appartenait à la zone intermédiaire mais dans seulement une dizaine d'entre eux le nombre de particules dépassait les normes de la Pharmacopée Européenne pour les particules de plus de 10 μm (entre 25 particules et 74 particules par ml). Les pH des solutions étaient compris entre pH 4.9 et pH 6.9. Les pH les plus élevés correspondaient aux solutions avec le plus de phosphates et le moins de calcium, mais pas nécessairement à la zone de précipitation où les pH étaient compris entre pH 6 et pH 6.2.

La combinaison de sels organiques et inorganiques a permis d'augmenter les concentrations de chacun des électrolytes sans voir apparaître de précipitation. La combinaison calcium glubionate et phosphate disodique a permis une légère augmentation des concentrations par rapport à la combinaison des deux sels inorganiques. De même que pour les sels inorganiques, la précipitation était parfois visible dès la fabrication ou apparaissait lors de la conservation. Les pH des échantillons étaient compris entre 6 et 7.2. La précipitation est intervenue sur toute la gamme de pH.

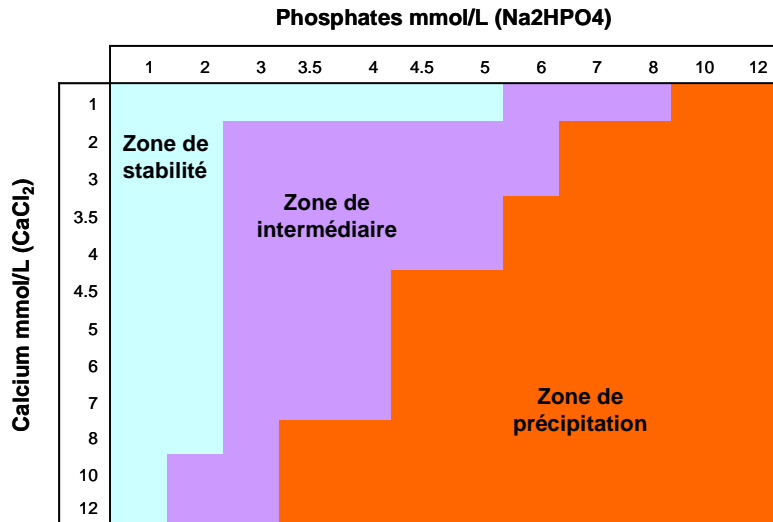


Figure 77 : zones de précipitation du phosphate de calcium avec CaCl₂ et Na₂HPO₄

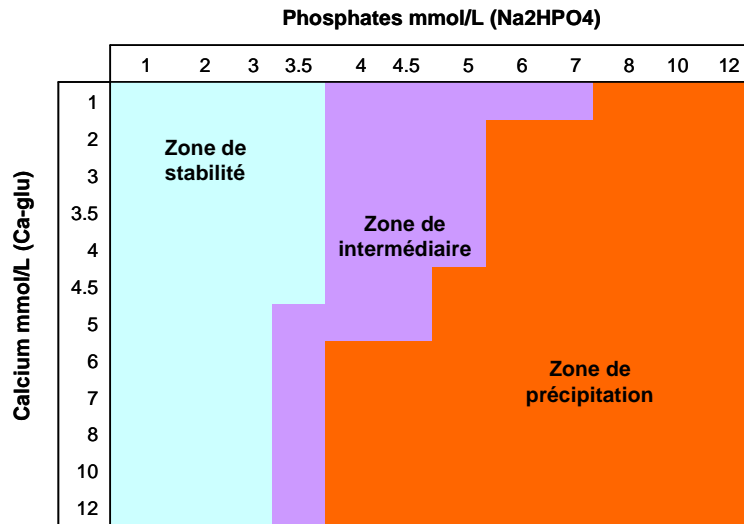


Figure 78 : zones de précipitation du phosphate de calcium avec Ca-glu et Na₂HPO₄

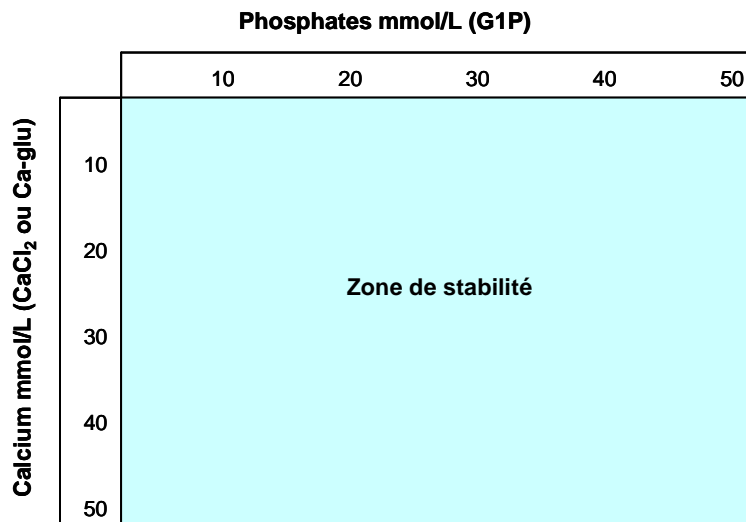


Figure 79 : zone de stabilité avec G1P et CaCl₂ ou Ca-glu

Aussi bien la combinaison CaCl_2 et G1P que la combinaison des deux sels organiques ont permis une augmentation d'un facteur 15 les concentrations de chaque électrolyte pouvant être atteintes sans précipitation (maximum 50 mmol/L). Les échantillons avaient tous des pH entre 5 et 7.5.

Dans les différentes combinaisons de sels testées, les mêmes gammes de pH étaient présentes, mais la précipitation n'intervenait pas tout le temps. La qualité du sel (organique ou inorganique) domine sur l'effet du pH.

10.2.3.2 Tests des sels organiques de calcium et phosphates dans des conditions extrêmes

Dans les échantillons de pH 3 à pH 9 aucun précipité ou particules n'étaient visibles sauf pour les échantillons au pH 8 où un trouble était visible. Les normes particulières de la Pharmacopée Européenne étaient respectées pour tous les échantillons de pH 3 à pH 7 et pH 9. Pour le mélange sans adjonction de base ou d'acide, le pH était d'environ 8.6 et les normes particulières respectées. Les échantillons à pH 10, pH 11 et pH 12 présentaient un très léger précipité.

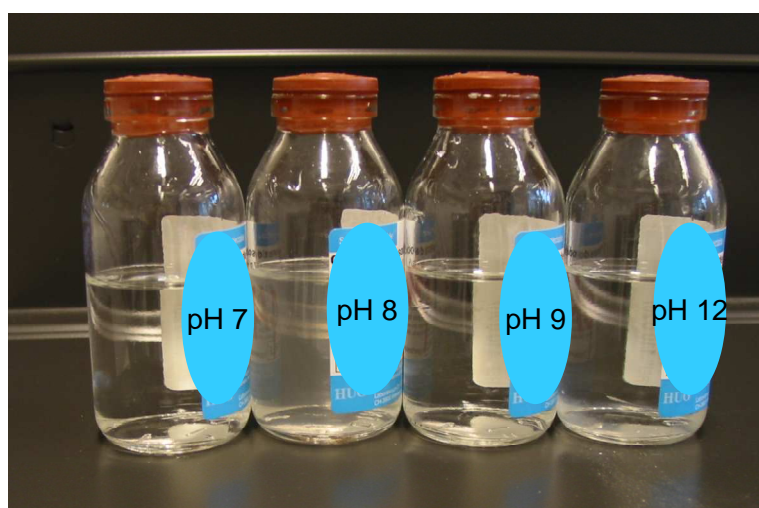


Figure 80 : mélange équimolaire de Ca-glu et G1P à différents pH après 24°C à 32.5°C

Tableau 36 : dénombrement particulaire après 24h à 32.5°C

	pH										
	3	4	5	6	7	8	8.6	9	10	11	12
10 μm	0.9	5.6	5.1	0.7	22.1	Trouble	5	10	Précipité	Précipité	Précipité
25 μm	0.1	0.2	0.1	0.1	0.7		0	1			

Au vu du trouble présenté au pH 8, certains tests ont été entrepris afin de déterminer son origine. Une filtration de cette suspension a été réalisée sur filtre 0.45 μm . Malheureusement aucun précipité n'a pu

être obtenu. D'autres échantillons au pH 8 ont été produits et acidifiés avec de l'acide acétique pour voir si les chlorures apportés par l'acide chlorhydrique avaient un effet. Le même trouble a été observé. Deux échantillons de NP avec le mélange utilisé précédemment ont été produits puis amenés à pH 8. Les échantillons sont restés limpides.

Enfin, une formation de produits particuliers insolubles dans une gamme de pH limitée avec le glubionate ou le lactobionate est peut-être possible. Pour en être certain, il faudrait utiliser un autre sel de glubionate sans calcium et le tester dans les mêmes conditions. Par manque de temps, ce test n'a pas pu être entrepris.

La contamination particulière dans les échantillons avant et après 1h à 37°C est restée stable, la différence de température étant trop faible pour avoir un impact.

Tableau 37 : dénombrement particulaire après 24h à 32.5°C et 1h à 37°C

	pH										
	3	4	5	6	7	8	8.6	9	10	11	12
10 µm	2.1	3.1	6.5	2.9	13.3	Trouble	6.35	12.2	Précipité	Précipité	Précipité
25 µm	0.1	0.2	0.1	0.1	0.7		0	1			

10.2.4 Discussion

La compatibilité du phosphate de calcium est un point extrêmement important dans la stabilité des NP, particulièrement en pédiatrie où les concentrations de ces électrolytes sont élevées. Cette étude compare les quatre combinaisons possibles de sels organiques et inorganiques de phosphates et calcium sur toute une gamme de concentrations dans une solution de NP favorable à la précipitation. L'utilisation d'un sel organique de calcium avec de Na_2HPO_4 permet d'accroître de 1 à 2 mmol/L les concentrations des deux électrolytes sans voir apparaître de précipitation par rapport à l'emploi de sel de calcium inorganique. Ces résultats prolongent les données établies par Henry et al. à des solutions de NP aux concentrations faibles en acides aminés et glucose [76]. Cette étude démontre également que le réel bénéfice des sels organiques provient principalement des sels organiques de phosphates. Lorsqu'un sel de phosphate organique est utilisé, la nature du sel de calcium n'influence plus la précipitation du phosphate de calcium dans la gamme de concentrations étudiées.

Les sels organiques étant de 5 à 10 fois plus onéreux que les sels inorganiques, l'utilisation d'un sel de phosphate organique avec du CaCl_2 serait économiquement avantageux. Cette combinaison permet d'atteindre des concentrations élevées en phosphates et calcium sans précipitation dans des systèmes binaires. Toutefois, le calcium présent sous forme d'ions divalents à forte concentration peut être délétère sur la stabilité de l'émulsion lipidique qui est souvent administrée en Y. De plus, le calcium peut

former un précipité avec le sulfate (apporté par le sulfate de magnésium). La solubilité du gluconate de calcium et du sulfate de magnésium a été validée dans des mélanges jusqu'à 50 mmol/L de chacun des électrolytes [119] mais pas pour le CaCl_2 . L'utilisation d'un sel organique de calcium garde donc tout son intérêt dans les mélanges de NP à forte concentration en calcium.

Les concentrations pouvant être obtenues avec le G1P sont supérieures d'environ 15 fois à celles pouvant être obtenues avec Na_2HPO_4 dans des NP dont la composition est favorable à la précipitation. Ces résultats étoffent ceux trouvés dans une étude qui avait comparé la précipitation obtenue avec du fructose-1,6-diphosphates versus du Na_2HPO_4 et CaCl_2 [75] dans des NP de compositions usuelles.

Les tests des sels organiques dans les conditions extrêmes montrent l'influence du pH, puisqu'une précipitation est obtenue dans les pH les plus élevés (pH 10 à 12 ; mis à par le trouble dans les mélanges au pH 8). Toutefois, cette précipitation est très faible et ne correspond en rien avec celles qui ont pu être obtenues avec les sels inorganiques. Les NP ont généralement des pH compris entre 5 et 7 et à ces pH là, aucune précipitation n'était visible. Le trouble présenté au pH 8 reste difficilement identifiable. La présence de chaque composant dans la solution a été prise en compte afin d'essayer de déterminer théoriquement quels éléments présents pouvaient précipiter. Le glucose est un élément suffisamment soluble et inerte vis-à-vis des autres espèces en solution pour ne pas être mis en cause dans cette réaction. S'il s'agissait d'une précipitation de phosphate de calcium, les échantillons aux pH plus élevés devraient présenter un précipité plus important. De plus, l'aspect du trouble ne ressemblait en rien aux précipitations obtenues dans les autres échantillons où un précipité était visible (échantillons aux pH 10 à 12 ou échantillons de la détermination des zones de précipitation avec des sels inorganiques). Toutefois, les nombreux équilibres entre les différents sels de phosphate de calcium et la très forte concentration des sels ne peut exclure totalement cette hypothèse.

Ces différents résultats confortent le bénéfice de stabilité apporté par les sels organiques. Même dans les conditions les plus extrêmes où ces sels sont mélangés seuls sans dilution, la précipitation du phosphate de calcium n'est obtenue qu'en modifiant artificiellement le pH.

La courbe de précipitation du phosphate de calcium actuellement intégrée dans le programme Nutrilogic n'a plus de raison d'être avec l'utilisation des phosphates et calcium organiques pour la stabilité des poches binaires. La stabilité de NP I est garantie sur 48h au frigo et 24h à plus de 30°C quelque soit les concentrations du calcium et des phosphates. Les nouvelles limites de prescription intégrées dans Nutrilogic seront des concentrations maximales de calcium et phosphates de 50 mmol/L pour chacun des électrolytes (actuellement maximum 5 mmol/L), concentrations validées dans cette étude dans des mélanges de NP favorables à la précipitation. Ces nouvelles limites permettront aux

médecins de prescrire des posologies en calcium et phosphates conformes aux recommandations de l'ESPEN [4].

10.2.5 Conclusion

La précipitation du phosphate de calcium peut être évitée jusqu'à des concentrations de 50 mmol/L de chacun des électrolytes dans des mélanges de NP favorables à la précipitation en utilisant un sel organique de phosphates, comme le G1P, associé avec du CaCl₂ ou du Ca-glu. Le risque de rompre l'émulsion par la présence d'un nombre important d'ions divalents ainsi que le risque de précipitation du sulfate de calcium encouragent tout de même l'utilisation de sels organiques de calcium.

Lorsque les deux sels organiques (Ca-glu et G1P) sont utilisés aucune précipitation de phosphate de calcium ne se forme en 24h quelques soient les concentrations de ces électrolytes dans une gamme de pH de 5 à 7 correspondant aux pH habituellement rencontrés dans les NP. Les limites de prescription des phosphates et du calcium introduites historiquement dans le programme de prescription Nutrilogic seront relevées à 50 mmol/L au maximum de chacun des électrolytes afin de permettre une prescription adéquate de ces deux micronutriments en pédiatrie et néonatalogie.

10.2.6 Perspectives

Suite à l'augmentation des limites de prescription dans Nutrilogic, un apport conforme aux recommandations actuelles en calcium et phosphates pourraient être administré aux prématurés. Il serait intéressant de voir si l'augmentation des teneurs en calcium et phosphates dans les solutions de NP aurait un effet in vivo chez les prématurés en évaluant l'effet sur leur minéralisation osseuse.

11 Conclusion générale

L'utilisation de NP STD est connue pour être économiquement avantageuse, rationaliser le travail de la pharmacie et apporter une sécurité sur le produit fini. L'enquête dans différents pays européens a mis en avant les difficultés de la standardisation des NP. Premièrement, le large panel de patients rencontrés en néonatalogie et en pédiatrie avec des besoins très hétérogènes nécessite soit d'avoir une très large gamme de NP STD soit de combiner NP STD et NP I. Deuxièmement, les besoins très spécifiques de certains patients pour des électrolytes et le manque de stabilité des vitamines et oligo-éléments dans les solutions de NP engendrent des ajouts dans les NP STD au niveau des unités de soins. Ce procédé augmente non seulement le risque d'erreur et d'infections, mais met également en question la définition de la standardisation.

La néonatalogie était globalement le plus grand consommateur de NP et la standardisation était majoritairement destinée à ce groupe de patients. Les compositions des formules standards récoltées dans l'enquête étaient très hétérogènes, montrant toute la difficulté d'élaborer une formule unique devant répondre aux besoins de différents enfants. Les habitudes et connaissances des prescripteurs interviennent donc beaucoup dans l'élaboration de formules standards.

Les HUG ne faisaient pas exception en matière de prescription des NP, dans la moitié des cas les prescriptions étaient destinées aux prématurés et l'élaboration de NP STD s'est donc consacrée à cette population. Deux formules standards adaptées aux besoins des premiers jours de vie des prématurés ont été élaborées : une première formule « APT Naissance » composée d'acides aminés, glucose et héparine destinée aux premières 24h de vie et une seconde formule « APT Naissance Electrolytes » (contenant en plus Ca, PO₄, Na et K) destinée aux quatre jours suivants. Ces NP STD devraient permettre d'atteindre des posologies optimales pour chaque nutriment, principalement en améliorant les apports protéiques et le rapport phosphocalcique actuellement majoritairement trop faible par rapport aux recommandations internationales. Des seringues de lipides (avec ou sans vitamines) prêtes à l'emploi à administrer en Y seront également disponibles.

Les solutions de NP STD élaborées ont présenté une stabilité de 12 semaines au frigo dans des poches MC « Nutripoches » Stedim et dans des seringues en polypropylène. Ces solutions présentaient également une stabilité de deux semaines à température ambiante. Les concentrations en acides aminés, glucose, électrolytes et l'activité de l'héparine sont restées inchangées sur toute cette période dans les conditions données. L'émulsion lipidique conditionnée en seringues avec ou sans vitamines

présentait une stabilité de deux semaines au frigo. Les paramètres physiques de l'émulsion et chimiques de l'émulsion et des vitamines sont restés stables pendant cette période. Les contrôles de la qualité appliqués aux NP STD ont été définis en fonction des composants et des infrastructures disponibles puisqu'aucune recommandation ne propose un système standardisé. Le glucose qui est un élément critique des NP ainsi que le sodium et le potassium qui sont des éléments à marge thérapeutique étroite seront dosés et la présence de calcium sera vérifiée. Un test de stérilité sera également effectué lors de la préparation par lots des NP.

Les poches « Nutripoche » ont montré une grande efficacité comme barrière à l'oxygène et seront utilisées à l'avenir comme contenant de toutes les NP fabriquées aux HUG.

Les prescriptions de NP I actuellement réalisées aux HUG sont limitées en calcium et phosphates pour des raisons de précipitation. Les limites utilisées dans le programme de prescription avaient été déterminées sur la base de sels inorganiques de calcium et phosphates. La fabrication se fait actuellement avec des sels organiques. Il a été démontré que lorsque du glubionate de calcium et du glucose-1-phosphate sont utilisés, aucune précipitation de phosphate de calcium ne se forme en 24h quelles que soient les concentrations de ces électrolytes dans une gamme de pH de 5 à 7 (pH habituellement rencontrés dans les NP). Les limites de prescription des phosphates et du calcium introduites historiquement dans le programme de prescription Nutrilogic seront relevées à 50 mmol/L au maximum de chacun des électrolytes (concentrations validées sur des mélanges de NP favorables à la précipitation) afin de permettre une prescription adéquate de ces deux micronutriments en pédiatrie et en néonatalogie.

La présence de NP STD prêtes à l'emploi, ainsi que les aspects de stabilité abordés dans ce travail contribueront à l'amélioration de la qualité et de la sécurité des NP dans notre hôpital.

12 Perspectives générales

12.1 Perspectives pour les NP STD

La mise à disposition des NP STD dans les unités de soins et le suivi de leur emploi est le premier objectif qui fait suite à ce travail.

A posteriori, une analyse des prescriptions similaire à celle faite pour les cinq premiers jours de vie devrait être reconduite afin de déterminer si les NP STD ont permis d'améliorer les apports phosphocalciques et protéiques et ont diminué les demandes de NP I pour cette population.

L'adaptation des formules de NP STD ainsi que l'établissement de nouvelles formules (par exemple pour la voie périphérique) pourraient également être envisagés.

12.2 Perspectives cliniques

L'étude de compatibilité des sels de phosphates et calcium organiques a montré qu'il est possible d'augmenter considérablement les limites de ces électrolytes dans le logiciel de prescription Nutrilogic. Cette adaptation permettra des prescriptions de calcium et phosphates conformes aux recommandations internationales. Une poursuite possible de ce travail serait d'évaluer si l'augmentation des teneurs en calcium et phosphates dans les solutions de NP a un effet in vivo chez les prématurés en suivant l'effet sur leur minéralisation osseuse.

12.3 Perspectives pharmaceutiques

Une contribution pharmaceutique pourrait compléter ce travail en évaluant des compatibilités entre NP et médicaments injectables devant être administré sur la même voie. En effet, peu de données sont disponibles dans la littérature et celles présentes souvent limitées à la formulation de NP concernée. Le travail consisterait à fournir des données s'adaptant à un grand nombre de NP en ciblant des médicaments régulièrement prescrits avec des NP.

13 Bibliographie

1. Kinney JM et al. *History of parenteral Nutrition, with Notes on Clinical Biology*, in Clinical Nutrition : Parenteral Nutrition. 3e Ed, Philadelphia: W.B. Saunders, 2001; 1-20
2. Vinnars E et al. *Jonathan Roads Symposium Papers. History of parenteral nutrition*. J Parenter Enteral Nutr 2003; **27**:225-31
3. Chambrier C et al. *Emulsions lipidiques : indications des différentes émulsions lipidiques*. Nutr. Clin. Métabol. 2006; **20**:73-78
4. Koletzko B et al. *1. Guidelines on Paediatric Parenteral Nutrition of the European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) and the European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN), Supported by the European Society of Paediatric Research (ESPR)*. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2005; **41 Suppl 2**:S1-87
5. Koo WWK et al. *Parenteral Nutrition in Neonates*, in Clinical Nutrition : Parenteral Nutrition. 3e Ed, Philadelphia: W.B. Saunders, 2001; 463-475
6. Anderson DM et al. *Nutritional implications of Premature Birth, birth Weight, and Gestational Age Classification*, in Nutritional care for High-Risk Newborns. 3e Ed, Chicago: Precept Press, 2000; 3-10
7. Katrine KF et al. *Anthropometric Assessment*, in Nutritional Care for High-Risk Newborns Chicago, 2000; 11-22
8. Tucker J et al. *Epidemiology of preterm birth*. Bmj 2004; **329**:675-8
9. Wen SW et al. *Epidemiology of preterm birth and neonatal outcome*. Semin Fetal Neonatal Med 2004; **9**:429-35
10. Puntis JW et al. *Nutritional support in the premature newborn*. Postgrad Med J 2006; **82**:192-8
11. McGuire W et al. *Feeding the preterm infant*. Bmj 2004; **329**:1227-30
12. Neu J et al. *Gastrointestinal development and meeting the nutritional needs of premature infants*. Am J Clin Nutr 2007; **85**:629S-634S
13. Sapsford AL et al. *Human Milk and Enteral Nutrition products*, in Nutritional Care for High-Risk newborns. 3e Ed, Chicago: Press, Precept, 2000; 265-302
14. Schanler RJ et al. *Feeding strategies for premature infants: beneficial outcomes of feeding fortified human milk versus preterm formula*. Pediatrics 1999; **103**:1150-7
15. Schanler RJ et al. *Randomized trial of donor human milk versus preterm formula as substitutes for mothers' own milk in the feeding of extremely premature infants*. Pediatrics 2005; **116**:400-6

16. Vohr BR et al. *Beneficial effects of breast milk in the neonatal intensive care unit on the developmental outcome of extremely low birth weight infants at 18 months of age*. Pediatrics 2006; **118**:Abstract
17. Quigley MA et al. *Formula milk versus donor breast milk for feeding preterm or low birth weight infants*. Cochrane Database Syst Rev 2007:CD002971
18. Price PT et al. *Parenteral nutrition : administration and monitoring*, in Nutritional Care for High-Risk Newborns. 3e Ed, Chicago: Press, Precept, 2000
19. Falcon RA et al. *Pediatric Parenteral Nutrition*, in Clinical Nutrition : Parenteral Nutrition. 3e Ed, Philadelphia: W.B. Saunders, 2001; 476-496
20. Anderson DM et al. *Parenteral Nutrition : Fluid and Electrolytes*, in Nutritional Care for High-risk Newborns. 3e Ed, Chicago: Precept Press, 2000; 109-118
21. Sapsford AL *Parenteral Nutrition : Energy, Carbohydrate, Protein, and Fat*, in Nutritional Care for High-Risk Newborns. 3e Ed, Chicago: Precept Press, 2000; 119-149
22. Krugs SK et al. *Parenteral Nutrition : Vitamins, Minerals, and Trace Elements*, in Nutritional Care for High-Risk Newborns. 3e Ed, Chicago: Precept Press, 2000; 151-176
23. Van der Kuip M et al. *Nutritional support in 111 pediatric intensive care units: a European survey*. Intensive Care Med 2004; **30**:1807-13
24. Thureen PJ et al. Jr. *Intravenous nutrition and postnatal growth of the micropremie*. Clin Perinatol 2000; **27**:197-219
25. Te Braake FW et al. *Parenteral amino acid and energy administration to premature infants in early life*. Semin Fetal Neonatal Med 2007; **12**:11-8
26. Denne SC et al. *Evidence supporting early nutritional support with parenteral amino acid infusion*. Semin Perinatol 2007; **31**:56-60
27. Ehrenkranz RA et al. *Early, aggressive nutritional management for very low birth weight infants: what is the evidence?* Semin Perinatol 2007; **31**:48-55
28. Jalabert A et al. *Evaluation des phénomènes de peroxydation lipidique dans les solutés de nutrition parentérale administrés aux enfants prématurés*. Nutr. Clin. Métabol. 2006; **20**:61-67
29. Krohn K et al. *Parenteral lipid emulsions in paediatrics*. Curr Opin Clin Nutr Metab Care 2006; **9**:319-23
30. Gobel Y et al. *Parenteral fat emulsions based on olive and soybean oils: a randomized clinical trial in preterm infants*. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2003; **37**:161-7
31. Lehner F et al. *Metabolic effects of intravenous LCT or MCT/LCT lipid emulsions in preterm infants*. J Lipid Res 2006; **47**:404-11

32. Groh-Wargo S et al. *Cox Nutritional Care for High-Risk Newborns*. Revised 3e ed, Chicago: Precept Press, 2000
33. Rombeau JL et al. *Clinical Nutrition : Parenteral Nutrition*. 3e ed, Philadelphia: W.B. Saunders, 2001
34. Hoagland RL et al. *Parenteral Nutrition : Nursing Care for the Infant Receiving Parenteral Nutrition*, in *Nutritional Care for High-Risk Newborns*. 3ème Ed, Chicago: Precept Press, 2001; 195-207
35. Randolph AG et al. *Benefit of heparin in central venous and pulmonary artery catheters: a meta-analysis of randomized controlled trials*. *Chest* 1998; **113**:165-71
36. Catton JA et al. *The effect of heparin in peripheral intravenous nutrition via a fine-bore midline: a randomised double-blind controlled trial*. *Clin Nutr* 2006; **25**:394-9
37. Shah PS et al. *A randomized, controlled trial of heparin versus placebo infusion to prolong the usability of peripherally placed percutaneous central venous catheters (PCVCs) in neonates: the HIP (Heparin Infusion for PCVC) study*. *Pediatrics* 2007; **119**:e284-91
38. Durand M et al. *Prospective evaluation of percutaneous central venous silastic catheters in newborn infants with birth weights of 510 to 3,920 grams*. *Pediatrics* 1986; **78**:245-50
39. Barbut F et al. *Totally implantable venous access ports: frequency of complications and analysis of bacterial contamination after ablation*. *Pathol Biol (Paris)* 2004; **52**:566-74
40. Kerner JA, Jr. and RL Poole *The use of IV fat in neonates*. *Nutr Clin Pract* 2006; **21**:374-80
41. Kelly DA et al. *Intestinal failure-associated liver disease: what do we know today?* *Gastroenterology* 2006; **130**:S70-7
42. Grau T et al. *Liver dysfunction associated with artificial nutrition in critically ill patients*. *Crit Care* 2007; **11**:R10
43. Fok TF et al. *Manganese intake and cholestatic jaundice in neonates receiving parenteral nutrition: a randomized controlled study*. *Acta Paediatr* 2001; **90**:1009-15
44. Shin JI et al. *Could lipid infusion be a risk for parenteral nutrition-associated cholestasis in low birth weight neonates?* *Eur J Pediatr* 2007;
45. Klein GL et al. *Metabolic bone disease of total parenteral nutrition*. *Nutrition* 1998; **14**:149-52
46. Neuzil J et al. *Oxidation of parenteral lipid emulsion by ambient and phototherapy lights: potential toxicity of routine parenteral feeding*. *J Pediatr* 1995; **126**:785-90
47. Bishop NJ et al. *Aluminum neurotoxicity in preterm infants receiving intravenous-feeding solutions*. *N Engl J Med* 1997; **336**:1557-61
48. Gilbert-Barness E et al. *Aluminum toxicity*. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1998; **152**:511-2

49. FDA *Aluminum in large and small volume parenterals used in total parenteral nutrition*; Fed Regist 1998; **63**:176-85
50. Bohrer D et al. *Influence of the glass packing on the contamination of pharmaceutical products by aluminium. Part III: Interaction container-chemicals during the heating for sterilisation*. J Trace Elem Med Biol 2003; **17**:107-15
51. Klüttgens B et al. *Current clinical practice in neonatal and paediatric parenteral nutrition in Europe*. Eur J Hosp Pharm 2003; **5**:LXXII-LXXVI
52. Skouroliakou M et al. *Computer assisted total parenteral nutrition for pre-term and sick term neonates*. Pharm World Sci 2005; **27**:305-10
53. Mitchell KA et al. *Standardized TPN order form reduces staff time and potential for error*. Nutrition 1990; **6**:457-60
54. Paschidi M et al. *Development of a software tool for computation of parenteral nutrition in adults, and its potential role in improving nutritional care*. Pharm World Sci 2006; **28**:265-73
55. Pichard C et al. *Prospective survey of parenteral nutrition in Switzerland: a three-year nationwide survey*. Clin Nutr 2001; **20**:345-50
56. Maisonneuve N et al. *Parenteral nutrition practices in hospital pharmacies in Switzerland, France, and Belgium*. Nutrition 2004; **20**:528-35
57. Hartwig SC et al. *Use of standardized total parenteral nutrient solutions for premature neonates*. Am J Hosp Pharm 1989; **46**:993-5
58. Beecroft B et al. *How often do parenteral nutrition prescriptions for the newborn need to be individualized ?* Clin Nutr 1999; **18**:83-85
59. Krohn K et al. *Parenteral nutrition with standard solutions in paediatric intensive care patients*. Clin Nutr 2005; **24**:274-80
60. Kochevar M et al. *ASPEN statement on parenteral nutrition standardization*. J Parenter Enteral Nutr 2007; **31**:441-8
61. Flynn EA et al. *Observational study of accuracy in compounding i.v. admixtures at five hospitals*. Am J Health Syst Pharm 1997; **54**:904-12
62. Bethune K et al. *The use of standard parenteral nutrition solutions in pediatrics: a UK perspective*. Nutrition 2001; **17**:357-9
63. Fry LK et al. *Formation of Maillard reaction products in parenteral alimentation solutions*. J Nutr 1982; **112**:1631-7
64. Lutz O et al. *Fat emulsion particle size: influence on the clearance rate and the tissue lipolytic activity*. Am J Clin Nutr 1989; **50**:1370-81

65. Driscoll DF et al. *Lipid injectable emulsions: Pharmacopeial and safety issues*. Pharm Res 2006; **23**:1959-69
66. Adolph M et al. *Lipid emulsions in parenteral nutrition*. Ann Nutr Metab 1999; **43**:1-13
67. Steger PJ et al. *In vitro oxidation of i.v. lipid emulsions in different all-in-one admixture bags assessed by an iodometric assay and gas-liquid chromatography*. Nutrition 1997; **13**:133-40
68. Driscoll DF et al. *Physicochemical stability assessments of lipid emulsions of varying oil composition*. Clin Nutr 2001; **20**:151-7
69. Driscoll DF et al. *Physicochemical stability of intravenous lipid emulsions as all-in-one admixtures intended for the very young*. Clin Nutr 2003; **22**:489-95
70. Silvers KM et al. *Lipid peroxide and hydrogen peroxide formation in parenteral nutrition solutions containing multivitamins*. J Parenter Enteral Nutr 2001; **25**:14-7
71. Hill SE et al. *Fatal microvascular pulmonary emboli from precipitation of a total nutrient admixture solution*. J Parenter Enteral Nutr 1996; **20**:81-7
72. Lumpkin MM et al. *Safety alert: hazards of precipitation associated with parenteral nutrition*. Am J Hosp Pharm 1994; **51**:1427-8
73. Allwood MC et al. *Compatibility and stability of additives in parenteral nutrition admixtures*. Nutrition 1998; **14**:697-706
74. Dunham B et al. *The solubility of calcium and phosphorus in neonatal total parenteral nutrition solutions*. J Parenter Enteral Nutr 1991; **15**:608-11
75. Prinzivalli M et al. *Sodium d-fructose-1,6-diphosphate vs. sodium monohydrogen phosphate in total parenteral nutrition: a comparative in vitro assessment of calcium phosphate compatibility*. J Parenter Enteral Nutr 1999; **23**:326-32
76. Henry RS et al. *Compatibility of calcium chloride and calcium gluconate with sodium phosphate in a mixed TPN solution*. Am J Hosp Pharm 1980; **37**:673-4
77. Dahl GB et al. *Vitamin stability in a TPN mixture stored in an EVA plastic bag*. J Clin Hosp Pharm 1986; **11**:271-9
78. Allwood MC et al. *The photodegradation of vitamins A and E in parenteral nutrition mixtures during infusion*. Clin Nutr 2000; **19**:339-42
79. Dupertuis YM et al. *Assessment of ascorbic acid stability in different multilayered parenteral nutrition bags: critical influence of the bag wall material*. J Parenter Enteral Nutr 2005; **29**:125-30
80. Allwood MC et al. *Factors influencing the stability of ascorbic acid in total parenteral nutrition infusions*. J Clin Hosp Pharm 1984; **9**:75-85

81. Dupertuis YM et al. *Physical characteristics of total parenteral nutrition bags significantly affect the stability of vitamins C and B1: a controlled prospective study.* J Parenter Enteral Nutr 2002; **26**:310-6
82. Pharmacopée Européenne 2.9.19 *Contamination particulière : particules non visibles.* 5ème Ed 2005:268-269
83. Gomis Munoz P et al. *[Stability of vitamins in parenteral nutrition: a comparison of multi-layer and uni-layer bags].* Nutr Hosp 1996; **11**:259-64
84. Balet A et al. *Effects of multilayered bags vs ethylvinyl-acetate bags on oxidation of parenteral nutrition.* J Parenter Enteral Nutr 2004; **28**:85-91
85. Dommeyer A et al., *Evolution of Parenteral Paediatric Nutrition (PPN) Production Over 30 Years in a University Hospital Pharmacy,* in 2nd congress ESCP. 2004, Pharmacie des Hôpitaux Universitaires de Genève: Paris, France.
86. Sadeghipour F et al., *Validation of Paediatric Parenteral Nutrient Solutions production with Baxa MM12 automated compounder,* in Congress ESPEN. 2002, Pharmacie des Hôpitaux Universitaires de Genève: Glasgow, England.
87. Fonzo-christe C et al., *Development and Evaluation of a Computerized Program for a One-step Prescribing and Compounding of Paediatric Parenteral Nutrition,* in 27th Congres ESPEN. 2005, Pharmacie des Hôpitaux Universitaires de Genève: Brussels.
88. Bonnabry P et al. *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
89. Klüttgens B et al. *Current paediatric parenteral nutrition practice in Europe.* Int J pharm Pract 2002; **10**:R77
90. Yeung MY et al. *Evaluation of standardized versus individualized total parenteral nutrition regime for neonates less than 33 weeks gestation.* J Paediatr Child Health 2003; **39**:613-7
91. Pichard C et al. *Economic investigation of the use of three-compartment total parenteral nutrition bag: prospective randomized unblinded controlled study.* Clin Nutr 2000; **19**:245-51
92. Corriol O et al. *Recommandations pour la préparation des mélanges de nutrition parentérale.* Nutr. Clin. Métabol. 2005; **19**:30-55
93. *Bonnes Pratiques de Préparation.* 2007, Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé.
94. Lenclen R et al. *Assessment of implementation of a standardized parenteral formulation for early nutritional support of very preterm infants.* Eur J Pediatr 2006; **165**:512-8
95. Ali A et al. *Iatrogenic acute hypermagnesemia after total parenteral nutrition infusion mimicking septic shock syndrome: two case reports.* Pediatrics 2003; **112**:e70-2

96. ASPEN *Guidelines for the use of parenteral and enteral nutrition in adult and pediatric patients*. J Parenter Enteral Nutr 2002; **26**:1SA-138SA
97. Nordfjeld K et al. *Storage of mixtures for total parenteral nutrition--long-term stability of a total parenteral nutrition mixture*. J Clin Hosp Pharm 1983; **8**:265-74
98. Driscoll DF et al. *Pathological consequences from the infusion of unstable lipid emulsion admixtures in guinea pigs*. Clin Nutr 2005; **24**:105-13
99. Chapter<729>, *Globule size distribution in lipid emulsions*. 2007, The United States Pharmacopeis, 30th rev. p. 3968-3970.
100. Driscoll DF et al. *Globule-size distribution in injectable 20% lipid emulsions: Compliance with USP requirements*. Am J Health Syst Pharm 2007; **64**:2032-6
101. Driscoll DF et al. *Physicochemical stability of total nutrient admixtures*. Am J Health Syst Pharm 1995; **52**:623-34
102. Eymard S et al. *Mise en évidence et suivi de l'oxydation des lipides au cours de la conservation et de la transformation du chinchard (trachurus trachurus) : choix des procédés.*, in *Département de Biochimie*. 2003, Université de Nantes p. 30.
103. Godel H et al. *Measurement of free amino acids in human biological fluids by high-performance liquid chromatography*. J Chromatogr 1984; **297**:49-61
104. Gräfle C. *Parenterale Ernährung mit stabilitätsgeprüften, modularen Standardnährlösungen in der Neonatologie*. 2004, Basel: Zürich. p. 77-90.
105. Arborati M et al. *Comparison of lipoperoxide content and lipoperoxidability in parenteral fat emulsion with different triglyceride composition*. Clin Nutr 1997; **16 (suppl. 2)**:O 18
106. Silvers KM et al. *Limiting light-induced lipid peroxidation and vitamin loss in infant parenteral nutrition by adding multivitamin preparations to Intralipid*. Acta Paediatr 2001; **90**:242-9
107. Mahoney JJ et al. *Changes in oxygen measurements when whole blood is stored in iced plastic or glass syringes*. Clin Chem 1991; **37**:1244-8
108. Pretto JJ et al. *Effects of sample storage time, temperature and syringe type on blood gas tensions in samples with high oxygen partial pressures*. Thorax 1994; **49**:610-2
109. Perret JL et al. *[Scurvy in intensive care despite vitamin supplementation]*. Presse Med 2004; **33**:abstract
110. Knowles JB et al. *Pulmonary deposition of calcium phosphate crystals as a complication of home total parenteral nutrition*. J Parenter Enteral Nutr 1989; **13**:209-13
111. Reedy JS et al. *Microvascular pulmonary emboli secondary to precipitated crystals in a patient receiving total parenteral nutrition: a case report and description of the high-resolution CT findings*. Chest 1999; **115**:892-5

112. *Le Phosphore*, Laboratoire Aguezzani: Lyon. p. 1-39.
113. MacKay MW et al. *The solubility of calcium and phosphate in two specialty amino acid solutions*. J Parenter Enteral Nutr 1996; **20**:63-6
114. Eggert LD et al. *Calcium and phosphorus compatibility in parental nutrition solutions for neonates*. Am J Hosp Pharm 1982; **39**:49-53
115. Raupp P et al. *Glycero- vs glucose-phosphate in parenteral nutrition of premature infants: a comparative in vitro evaluation of calcium/phosphorus compatibility*. J Parenter Enteral Nutr 1991; **15**:469-73
116. Chaieb SD et al. *Calcium and phosphate compatibility and stability studies in different neonatal parenteral nutrition mixtures*. Eur J Hosp Pharm-Science 2006; **12**:35-40
117. Driscoll DF et al. *Precipitation of calcium phosphate from parenteral nutrient fluids*. Am J Hosp Pharm 1994; **51**:2834-6
118. Korb V et al. *Optimisation des apports phosphocalciques dans les solutions de nutrition parentérale pédiatrique*. Nutr. Clin. Métabol. 2006; **20**:5-9
119. Kobayashi NH et al. *Compatibility of common additives in protein hydrolysate/dextrose solutions*. Am J Hosp Pharm 1977; **34**:589-94

14 Annexes

Annexe 1 : questionnaire sur les NP pour la pédiatrie et la néonatalogie envoyé dans différents pays européens.

Annexe 2 : formules des NP STD récoltées

Annexe 1

Mode d'emploi pour remplir le questionnaire.

1. Je vous remercie du temps que vous allez prendre pour remplir ce questionnaire !!
2. Ce questionnaire permet de recueillir des informations concernant la fabrication des nutriments parentéraux (NP) binaires ou ternaires pour la néonatalogie et la pédiatrie dans votre hôpital. Merci de remplir ce questionnaire que vous fassiez ou non des NP standards.
3. Le questionnaire est prévu pour être rempli par informatique, toutefois vous pouvez également l'imprimer et le remplir manuellement.
4. Le questionnaire est composé majoritairement de case à cocher (cliquer avec le bouton gauche de la souris) ou de chiffre à entrer (sur les champs grisés). Il y a également de place pour des remarques (champs grisés).
5. Une fois le questionnaire rempli, merci de me le renvoyer par e-mail : lucie.bouchoud@hcuge.ch

Ou sous forme papier : **Fax : 004122 382 39 70**

Lucie Bouchoud Bertholet
Pharmacie des HUG
24 Rue Micheli-du-Crest
1211 Genève 14
Suisse

Avant le 15 mars 2007

Questionnaire : nutritions parentérales (NP) binaires ou ternaires pour la néonatalogie et la pédiatrie.

Données générales :

1. Dans quel pays se situe votre hôpital ? : _____
2. Quelle est la catégorie de votre hôpital : Universitaire Non universitaire
3. Quel est le nombre de lits de votre hôpital ? _____
4. Quel est le nombre de lits en néonatalogie de votre hôpital ? (nombre) ____
5. Quel est le nombre de lits totaux en pédiatrie de votre hôpital ? (nombre) ____
6. Quel est le nombre de lits aux soins intensifs de pédiatrie (SI péd.) ? (nombre) _____

Données concernant les NP :

7. Quels types de formules de NP sont utilisés dans votre hôpital pour la néonatalogie et la pédiatrie ?

	Néonatalogie	Pédiatrie	SI péd.
Des formules standards (nombre / an)	_____	_____	_____
Des préparations individuelles (nombre / an)	_____	_____	_____

8. Qui produit les NP :

	NP individuelles	NP standards
La pharmacie de l'hôpital	(nombre/an) _____	(nombre/an) _____
Les unités de soins	(nombre/an) _____	(nombre/an) _____
La pharmacie d'un autre hôpital	(nombre/an) _____	(nombre/an) _____
L'industrie ou sous-traitant	(nombre/an) _____	(nombre/an) _____

Données concernant les formules standards : (si vous n'avez pas de formule standard, passez à la question 22)

9. Combien de formules standards avez-vous à disposition pour la néonatalogie ? (nombre) _____
Et pour la pédiatrie ? (nombre) _____

10. Comment ont été établies les formules standards : D'après la littérature
 D'après les connaissances et habitudes de l'institution (Consensus pluridisciplinaire)
 Suite à une étude rétrospective des prescriptions individuelles
 Autre : préciser _____

11. Les quantités des composants suivants sont-elles aussi standardisées ?

	Standardisé	
Electrolytes	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non
Vitamines	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non
Oligo-éléments	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non

12. Comment sont administrés les composants suivants :

	Déjà dans la poche	Ajoutés à la poche juste avant l'administration	
		Par la pharmacie	Dans l'unité de soin
Electrolytes	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Vitamines	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Oligo-éléments	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

13. Veuillez indiquer les compositions des 3 poches standards les plus utilisées en néonatalogie dans votre hôpital : (vous pouvez également m'envoyer une copie des compositions par e-mail, courrier ou fax.

	Produits utilisés	Formule n°1		Formule n°2		Formule n°3	
Acides aminés	_____	_____ %	_____ g	_____ %	_____ g	_____ %	_____ g
Lipides	_____	_____ %	_____ g	_____ %	_____ g	_____ %	_____ g
Glucides	_____	_____ %	_____ g	_____ %	_____ g	_____ %	_____ g
Vitamines	_____	_____ %	_____ µg	_____ %	_____ µg	_____ %	_____ µg
Oligo-élément	_____	_____ %	_____ µg	_____ %	_____ µg	_____ %	_____ µg
Sodium	_____	_____ mmol/ml		_____ mmol/ml		_____ mmol/ml	
Potassium	_____	_____ mmol/ml		_____ mmol/ml		_____ mmol/ml	
Phosphates	_____	_____ mmol/ml		_____ mmol/ml		_____ mmol/ml	
Calcium	_____	_____ mmol/ml		_____ mmol/ml		_____ mmol/ml	
Magnésium	_____	_____ mmol/ml		_____ mmol/ml		_____ mmol/ml	
Acétates	_____	_____ mmol/ml		_____ mmol/ml		_____ mmol/ml	
Autre _____	_____	_____		_____		_____	
Autre _____	_____	_____		_____		_____	
Autre _____	_____	_____		_____		_____	
Volume total		_____ ml		_____ ml		_____ ml	
Présentation des poches		<input type="checkbox"/> unique <input type="checkbox"/> 2 compartiments + lipides à côté <input type="checkbox"/> 3 compartiments		<input type="checkbox"/> unique <input type="checkbox"/> 2 compartiments + lipides à côté <input type="checkbox"/> 3 compartiments		<input type="checkbox"/> unique <input type="checkbox"/> 2 compartiments + lipides à côté <input type="checkbox"/> 3 compartiments	

Composition : % dans la solution initiale (produit) et g dans NP au final

14. Veuillez indiquer les compositions des 3 poches standards les plus utilisées en pédiatrie dans votre hôpital : (Vous pouvez également m'envoyer une copie des compositions par e-mail, courrier ou fax.

	Produits utilisés	Formule n°1		Formule n°2		Formule n°3	
Acides aminés	_____	_____ %	_____ g	_____ %	_____ g	_____ %	_____ g
Lipides	_____	_____ %	_____ g	_____ %	_____ g	_____ %	_____ g
Glucides	_____	_____ %	_____ g	_____ %	_____ g	_____ %	_____ g
Vitamines	_____	_____ %	_____ µg	_____ %	_____ µg	_____ %	_____ µg
Oligo-élément	_____	_____ %	_____ µg	_____ %	_____ µg	_____ %	_____ µg
Sodium	_____	_____ mmol/ml		_____ mmol/ml		_____ mmol/ml	
Potassium	_____	_____ mmol/ml		_____ mmol/ml		_____ mmol/ml	
Phosphates	_____	_____ mmol/ml		_____ mmol/ml		_____ mmol/ml	
Calcium	_____	_____ mmol/ml		_____ mmol/ml		_____ mmol/ml	
Magnésium	_____	_____ mmol/ml		_____ mmol/ml		_____ mmol/ml	
Acétates	_____	_____ mmol/ml		_____ mmol/ml		_____ mmol/ml	
Autre _____	_____	_____		_____		_____	
Autre _____	_____	_____		_____		_____	
Autre _____	_____	_____		_____		_____	
Volume total		_____ ml		_____ ml		_____ ml	
Présentation des poches		<input type="checkbox"/> unique <input type="checkbox"/> 2 compartiments + lipides à côté <input type="checkbox"/> 3 compartiments		<input type="checkbox"/> unique <input type="checkbox"/> 2 compartiments + lipides à côté <input type="checkbox"/> 3 compartiments		<input type="checkbox"/> unique <input type="checkbox"/> 2 compartiments + lipides à côté <input type="checkbox"/> 3 compartiments	

Composition : % dans la solution initiale (produit) et g dans NP au final

15. Ces formules sont-elles destinées à des utilisations particulière (par ex. formule 1 neonat : utilisée le premier jour, etc)

Poches pour la néonatalogie : Formule 1 : _____
 Formule 2 : _____
 Formule 3 : _____

Poches pour la pédiatrie : Formule 1 : _____
 Formule 2 : _____
 Formule 3 : _____

16. Quelle est la stabilité de ces poches standards ?

Poches pour la néonatalogie : Formule 1 : stable ____ jours au frigo A température ambiante
 Formule 2 : stable ____ jours au frigo A température ambiante
 Formule 3 : stable ____ jours au frigo A température ambiante

Poches pour la pédiatrie : Formule 1 : stable ____ jours au frigo A température ambiante
 Formule 2 : stable ____ jours au frigo A température ambiante
 Formule 3 : stable ____ jours au frigo A température ambiante

17. Quels paramètres ont été mesurés pour établir la stabilité des poches :

- | | |
|--|--|
| <input type="checkbox"/> Dosage des acides aminés | <input type="checkbox"/> Stérilité |
| <input type="checkbox"/> Dosage du glucose | <input type="checkbox"/> Endotoxines |
| <input type="checkbox"/> Dosage des vitamines | <input type="checkbox"/> Stabilité de l'émulsion : <input type="checkbox"/> Aspect macroscopique |
| <input type="checkbox"/> Dosage des oligo-éléments | <input type="checkbox"/> Granulométrie |
| <input type="checkbox"/> Mesure du pH | <input type="checkbox"/> Mesure potentiel Zéta |
| <input type="checkbox"/> Osmolarité | |
| <input type="checkbox"/> Aucun | <input type="checkbox"/> Autre Préciser : ____ |

18. Qui a réalisé l'étude de stabilité :

- | | |
|---|--|
| <input type="checkbox"/> Le laboratoire de la pharmacie | <input type="checkbox"/> Un autre laboratoire de l'hôpital |
| <input type="checkbox"/> Un laboratoire indépendant | <input type="checkbox"/> Autre : préciser ____ |

19. Est-ce que des contrôles de qualité sont effectués lors de la production des NP standards?

- Avant Pendant Après Jamais

20. Quels types de contrôle sont effectués :

	Quand durant la production		
	Au début	Au milieu	A la fin
Concentration sodium	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Concentration potassium	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Concentration Glucose	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Aspect visuel	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
pH	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Osmolarité	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Granulométrie	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Stérilité	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Endotoxine	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Autre : Préciser	_____		

21. Ces contrôles sont-ils effectués :

- Sur chaque poche Par échantillonnage Autre : préciser ____

22. Lors de la formulation des NP (standards ou non), est-ce qu'un système pour limiter l'introduction d'oxygène dans la poche est utilisé ?

Oui Non

23. Si oui, veuillez décrire ce système : _____

24. Pensez-vous que la formulation de poches standards pour la néonatalogie et la pédiatrie apporte un bénéfice pour la gestion des NP dans un hôpital ?

Oui Non

25. Si vous n'utilisez actuellement pas de formules standards, seriez-vous intéressé à passer à ce système ?

Oui Non

26. Remarques / commentaires : _____

Merci de votre participation !

Le questionnaire est à renvoyer par e-mail: lucie.bouchoud@hcuge.ch avant le **15 mars 2007**

Ou en format papier : Fax 004122 382 39 70

Lettre : Lucie Bouchoud Bertholet
Pharmacie des HUG
24 Rue Micheli-du-Crest
1211 Genève 14, Suisse

Annexe 2

Présentation des formules standards des 22 Hôpitaux utilisant des NP STD.

Hôpital / Belgique / Universitaire

Formules pour la néonatalogie :

	J1 - 3Kg	J2 - 3kg	J3 - 3kg	J4-3kg	J5 - 2kg
Protéine g	1.5	2.94	4.44	5.9	5.8
Glucose g	18	24	30	39	30
K mmol	6	6	6	6	4
Na mmol	1	2	2	2	1.3
Ca mmol	2.9	2.9	2.9	2.9	1.9
Mg mmol	1	1	1	1	0.7
Phos mmol	1	2	2	2	1.3
Eau ml	104	109	116	139	44
Volume	240	300	360	450	300

Poches binaires, stables 3 mois au congélateur

Formules pour la pédiatrie :

	P 3kga	P 3kgb	P 6kg	P 10kg	P 15kg	P 25kg	P 40kg
Protéine g	8.8	8.8	18	22.8	32.6	45.7	59.5
Glucose g	44	43.5	90	100	150	225	285
Lipides g	10	10	16	32	48	70	80
K mmol	9	9	18	22	28	15	10.2
Na mmol	8	8	16	24	30	34	17
Ca mmol	1.6	1.6	3.4	4.6	3.4	6.9	6.9
Mg mmol	0.8	0.8	1.6	4.8	6.4	9.6	13.6
Phos mmol	4	4	8	12	15	3	3.4
Addamel	1	1	2	6	8	12	17
Volume approximatif	420	350	700	1080	1320	1870	2320

Poches ternaires, stables 7 au frigo

Hôpital / Belgique / Non Universitaire

Formules pour la néonatalogie

	J1	J2	J3 et suivants
Protéine g	6.53	6.53	6.53
Glucose g	54	54	54
K mmol	5	5	5
Na mmol	9.4	9.4	9.4
Ca mmol	5.4	5.4	5.4
Mg mmol	0.37	0.37	0.37
Phos mmol	3	3	3
Eau ml			150
Volume approximatif	300	300	450

Poches binaires, stables 6 mois au congélateur

Hôpital / Espagne / Non Universitaire

Formules pour la néonatalogie

	G10,	G 7.5	G10 < K	G10 ss K	G15
Protéine g	18.8	18.8	18.8	18.8	18.8
Glucose g	100	75	100	100	150
K mmol	19	19	10	0	19
Na mmol	20	20	20	30	20
Phos mmol	10	10	10	10	10
Eau ml	300	425	300	300	10.5
Volume	1000	1000	1000	1000	1000

Poches binaires, stables 7 jours au frigo

Préparation des formules par litre, dispensation en poche de volume adapté à l'enfant.

Hôpital / Allemagne / Non Universitaire

Formules pour la néonatalogie

	Formule 1	Formule 2	Formule 3
Protéine g	1.66	2.38	3.37
Glucose g	7.36	12.5	17.7
K mmol	1.69	1.69	1.69
Na mmol	2.54	2.54	2.54
Ca mmol	0.665	0.665	0.665
Mg mmol	0.1	0.1	0.1
Phos mmol	0.76	0.76	0.76
Volume	100	100	100

Poches binaires stables 14 jours au frigo ou 6 mois au congélateur

Hôpital / Allemagne / Non Universitaire

Formules pour la néonatalogie et la pédiatrie

	J1	Voie centrale	Voie péri.
Protéine g	2	5	4
Glucose g	16	30	21
K mmol	0	6	6
Na mmol	0	12	9.1
Ca mmol	2.3	3	1.8
Mg mmol	0	0.5	0.5
Phos mmol	0	6	6
Volume	200	302	300

Poches binaires stables 14 jours au frigo

Hôpital / Suisse / Non Universitaire

Formules pour la néonatalogie < 44 semaines

	Formule1	Formules 2	formule 3
Protéine g	2.45	3.68	6.14
Glucose g	12.16	18.24	30.4
K mmol	1.6	2.4	4
Na mmol	2.4	3.6	6
Ca mmol	1.6	2.4	4
Mg mmol	0.2	0.31	0.52
Phos mmol	1.6	2.4	4
Acét mmol	2.4	3.6	6
Volume	100	150	250

Poches binaires stables 14 jours au frigo ou 3 mois au congélateur ou 48h à température ambiante

Formules pour la pédiatrie > 44 semaines jusqu'à 20 kg

	Formule 4	Formule 5	Formule 6
Protéine g	13.58	20.37	27.16
Glucose g	84.1	126.14	168.2
K mmol	8.52	12.78	17.04
Na mmol	12.78	19.17	25.57
Ca mmol	8.52	12.78	17.04
Mg mmol	1.13	1.69	2.27
Phos mmol	8.52	12.78	17.04
Acét mmol	12.78	19.17	25.57
Volume	500	750	1000

Poches binaires stables 14 jours au frigo ou 3 mois au congélateur ou 48h à température ambiante

Hôpital / Belge / Non Universitaire

Formules pour la néonatalogie

	J2	J3	Formule 3
Protéine g	1.7	2.8	
Glucose g	21	18.6	
Lipides 20% ml			45
K mmol	2.1	3.5	
Na mmol	2.4	3.9	
Ca mmol	1.56	1.4	
Mg mmol	0.7	0.6	
Phos mmol	1.2	1.95	
Solvit ml	0.85	0.75	
Redoxon ml	0.17	0.15	
Vitalipid ml			5
Volume	200	200	Selon besoin

Poches binaires, stables 6 jours au frigo et 1 jour à température ambiante

Hôpital / France / Universitaire

Formule pour la néonatalogie

	J1
Protéine g	4.3
Glucose g	20
K mmol	1.24
Na mmol	8
Ca mmol	2.4
Mg mmol	0.09
Phos mmol	2.46
Volume	250

Poches binaires, 2 mois au frigo

Volume administré : 70 ml/kg/J

Hôpital / Allemagne / Non Universitaire

Formules pour la néonatalogie

	J1J2	J3 et +
Protéine g	2	5
Glucose g	25	25
K mmol	0	3.75
Na mmol	0	5
Ca mmol	1.5	3
Mg mmol	0	1.1
Phos mmol	0	2.5
Zn mcmol	0	3.4
Volume	250	250

Poches binaires, stables 3 mois au congélateur et 48h à température ambiante

Hôpital / France / Universitaire

Formule pour la néonatalogie

	Fin Nutrition
Protéine g	4
Glucose g	12
K mmol	2
Na mmol	2.6
Ca mmol	1.1
Mg mmol	0.8
Phos mmol	0.42
Eau	100
Volume	??

Poche binaire, stable 4 jours au frigo

Hôpital / Suisse / Universitaire

Formules pour la néonatalogie

	1 NN Intol. G	1 NN <2.5kg		2 2.5kg - 10kg			3 peu E, NaCl	3 peu E
Protéine g	2.4	2.4	6	2.8	7	14	2.8	2.8
Glucose g	10	15	37.5	17	42.5	85	17	17
K mmol	0	0	0	0.8	2	4	0.8	0.8
Na mmol	0	0	0	2	5	10	7.2	2
Ca mmol	1.6	1.6	4	1.7	4.25	8.5	0.1	0.1
Mg mmol	0.16	0.16	0.4	0.23	0.575	1.15	0.064	0.064
Phos mmol	1.6	1.6	4	1.6	4	8	0	0
Peditrace ml	0.8	0.8	2	1.14	2.85	5.7	1.82	0.8
Volume	100	100	250	100	250	500	100	100

Poches binaires, stables 30 jours au frigo

Formules pour la pédiatrie

	3 > 10kg		
Protéine g	2.8	14	28
Glucose g	17	85	170
K mmol	0.8	4	8
Na mmol	2	10	20
Ca mmol	0.9	4.5	9
Mg mmol	0.36	1.8	3.6
Phos mmol	0.81	4.05	8.1
Peditrace ml	1.82	9.1	18.2
Volume	100	500	1000

Poches binaires, stables 30 jours au frigo

Hôpital / Espagne / Universitaire

Formule pour la néonatalogie

	J1
Protéine g	6
Glucose g	20
K mmol	0
Na mmol	0
Ca mmol	8.6
Mg mmol	0
Phos mmol	0
Volume	260

Poche binaire, stable 3 jours au frigo

Hôpital / Belgique / Non Universitaire

Formule pour la néonatalogie

	Formule 1
Protéine g	6.1
Glucose g	27
K mmol	4.5
Na mmol	0.5
Ca mmol	?
Mg mmol	0.72
Phos mmol	?
Ac. Citrique	pH 4.6
Glubionate Zn mg	0.1
Glubionate Cu mcg	16
Volume	225

Poche binaire, stable 6 mois au congélateur

Formules pédiatriques

	Formule 2	Formule 2
Protéine g	6.3	10.5
Glucose g	48	80
K mmol	6	10
Na mmol	7.5	12.5
Ca mmol	2.5	4.15
Mg mmol	0.45	0.75
Phos mmol	2	3.3
Acét mmol	2.8	4.7
Volume	300	500

Poches binaires, stables 6 mois au congélateur

Hôpital / France / Universitaire

Formule pour la néonatalogie et la pédiatrie

	Formule 1
Protéine g	3.7
Glucose g	21
K mmol	0
Na mmol	4.2
Ca mmol	0
Mg mmol	0.42
Phos mmol	0
Zn mg	0.5
oligo mcg	6.75
Eau	25
Volume	140

Poche binaire, stable 21 jours au frigo

Hôpital / France / Non Universitaire

Formules pour la néonatalogie

	Formule 0	Formule1	Formule1+vit	Formule 2	Formule 2+vit	Formule 3	Formule 3+vit
Protéine g	3.5	4.8	4.8	5.7	5.7	6.3	6.3
Glucose g	15	24	24	30	30	39	39
K mmol	3.75	4.5	4.5	6	6	6	6
Na mmol	7.25	10.2	10.2	8.4	8.4	8.4	8.4
Ca mmol	1.5	2.1	2.1	2.1	2.1	2.4	2.4
Mg mmol	0.43	0.51	0.51	0.51	0.51	0.51	0.51
Phos mmol	1.75	2.1	2.1	3	3	3.3	3.3
Vit HPV BON ml			0.6		0.6		0.6
Oligo Aguettant ml			0.3		0.3		1.5
Volume	250	300	301	300	301	300	302

Poches binaires, stables 30 jours au frigo sans vitamines et 14 jours avec

Hôpital / Allemagne / Non Universitaire

Formules pour la néonatalogie et la pédiatrie

	J1	5 kg -10 kg
Protéine g	0	3
Glucose g	25	20
K mmol		4
Na mmol	10	6
Ca mmol	2.5	2
Mg mmol		0.2
Phos mmol		0.2
Volume	250	200

Poches binaires, stables 6 mois au congélateur

Hôpital / Allemagne / Non Universitaire

Formules pour la néonatalogie

	Basic	Standard
Protéine g		4.18
Glucose g	25	25
K mmol		5
Na mmol	7.5	7.5
Ca mmol	2.5	2.5
Mg mmol		0.33
Phos mmol	2.5	2.5
Eau ppi	171.6	79.1
Volume	250	250

Poches binaires, stables 1 mois au frigo

Hôpital / Allemagne / Universitaire

Formules pour la néonatalogie

	basic 0	Basic 1	Basic 1 ss Na	Basic 2	Basic 2 ss Na
Protéine g	3.1	3.6	3.6	3.6	3..6
Glucose g	12.5	10.75	10.75	21.5	21.5
K mmol		2.88	2.88	2.88	2.88
Na mmol	7.5	6.5		6.5	
Ca mmol	2.5	2.15	2.15	2.15	2.15
Mg mmol		0.3	0.3	0.3	0.3
Phos mmol	2.5	2.15		2.15	
Volume	250	215	215	215	215

Poches binaires, stables 3 mois au congélateur, 3 semaines au frigo ou 24h à température ambiante

Administration de 60 ml/kg/J

Hôpital / Belgique / Non Universitaire

Formules pour la pédiatrie et la néonatalogie

	J1	PERI	STD	G2.5 salé peu	G 2.5 slaté	G 2.5 très salé
Protéine g	3	3	8			
Glucose g	15	15	34	5	5	5
K mmol		4		8.4	8.4	16.8
Na mmol		4	6.8		12.5	25
Ca mmol	2.8	2.8	4			
Mg mmol		0.4		1.25	1.25	2.5
Phos mmol		1.4	3.4			
Volume	200	200	200	200	200	

Poches binaires, stables 3 mois au frigo

Hôpital / Suisse / Non Universitaire

Formules pour la néonatalogie et la pédiatrie

	J1	J2 +suite	Péd 1	Péd 2
Protéine g	2	2	11	22
Glucose g	10	15	68	136
K mmol			3.2	6.4
Na mmol			8	16
Ca mmol	1.6	1.6	6.8	7.2
Mg mmol	0.16	0.16	0.92	2.88
Phos mmol	1.6	1.6	6.4	6.5
Peditrace			4.4	14.6
Volume	100	100	400	800

Poches binaires, stables 45 jours au frigo