

UNIVERSITÉ DE GENÈVE ET DE LAUSANNE

FACULTÉ DES SCIENCES

Section des sciences pharmaceutiques

HOPITAUX UNIVERSITAIRES DE GENEVE

SERVICE DE PHARMACIE

Professeur Pascal Bonnabry

**Formulation et impact clinique de nutriments
parentéraux standards pour le prématuré et
sécurisation du processus d'administration par des
études de compatibilité physicochimique**

THÈSE DE DOCTORAT

Présentée à la Faculté des sciences de l'Université de Genève et Lausanne
Afin obtenir le grade de Docteur ès sciences, mention Sciences Pharmaceutiques

par

Lucie Bouchoud

Pharmacienne FPH

de Soral (GE)

Thèse N° 4372

Centre d'édition des Hôpitaux Universitaires de Genève

GENÈVE

2012



**UNIVERSITÉ
DE GENÈVE**

FACULTÉ DES SCIENCES

**Doctorat ès sciences
Mention sciences pharmaceutiques**

Thèse de *Madame Lucie BOUCHOUD*

intitulée :

**"Formulation et impact clinique de nutriments parentéraux
standards pour le prématuré et sécurisation
du processus d'administration par des études
de compatibilité physicochimique"**

La Faculté des sciences, sur le préavis de Messieurs P. BONNABRY, professeur associé et directeur de thèse (Section des sciences pharmaceutiques), E. ALLEMANN, professeur ordinaire (Section des sciences pharmaceutiques), J.-B. REY, (Institut Jean Godinot – Centre de Lutte contre le cancer – Département de pharmacie – Reims, France), R. PFISTER, Docteur (Hôpitaux Universitaires de Genève – Service de néonatalogie et soins intensifs de pédiatrie – Unité de néonatalogie – Genève, Suisse), et de Madame C. FONZO-CHRISTE, docteure (Hôpitaux Universitaires de Genève – Pharmacie des HUG – Genève, Suisse), autorise l'impression de la présente thèse, sans exprimer d'opinion sur les propositions qui y sont énoncées.

Genève, le 11 novembre 2011

Thèse - 4372 -

Le Doyen, Jean-Marc TRISCONE

N.B.- La thèse doit porter la déclaration précédente et remplir les conditions énumérées dans les "Informations relatives aux thèses de doctorat à l'Université de Genève".

Résumé

Cette thèse de doctorat portant sur le thème de la nutrition parentérale (NP) s'est focalisée sur deux axes principaux : la standardisation des NP pour la néonatalogie et l'amélioration de la sécurité d'administration des NP.

Les résultats d'une enquête réalisée dans différents pays européens, ainsi qu'une analyse de 4 ans de prescriptions de nutriments parentéraux individuelles aux HUG a orienté le développement des NP standards (NP STD) pour les prématurés, principalement pour couvrir les 5 premiers jours de vie. Deux formules standards ont été développées (J0 et J1-4) et leurs stabilités étudiées. L'étude a démontré une stabilité de 3 mois pour les 2 formules. Cela permet de s'affranchir du délai entre la prescription et la fabrication et de garantir une mise à disposition rapide de NP à la naissance.

L'introduction des deux formules de NP en néonatalogie s'est accompagnée d'une étude clinique évaluant l'impact de l'administration de NP STD sur la prise en charge nutritionnelle et la croissance des prématurés. Cette étude a montré que les NP STD amélioraient les apports protéiques cumulés sur les 5 premiers jours de vie de manière significative, mais aucune amélioration de la croissance des enfants n'a pas pu être démontrée, compte tenu d'un manque de puissance de l'étude.

Le second volet de cette thèse a porté sur la sécurité d'administration des NP par des études de compatibilité physicochimique. Une étude sur divers sels de calcium et phosphates a montré que l'emploi de sels organiques permettait de s'affranchir des risques de précipitation jusqu'à des concentrations de 50 mmol/L des deux électrolytes. Ces données ont permis d'augmenter les teneurs en calcium et phosphate dans les NP pédiatriques.

Enfin, une étude de compatibilité entre 25 médicaments et la NP commercialisée utilisée aux HUG chez l'adulte a apporté des informations pratiques utiles aux soignants. Elles facilitent la gestion de l'administration concomitante de médicaments et de NP

De manière générale, les travaux effectués dans cette thèse ont apporté des plus-values dans le domaine de la NP. Les NP STD améliorent la prise en charge nutritionnelle des prématurés et les études de compatibilités fournissent des données améliorant la sécurité de fabrication et d'administration des NP.

Remerciements

Comme tout travail de recherche, cette thèse a impliqué diverses personnes à différents niveaux. J'aimerais ici les remercier, la collaboration et les échanges étant toujours très enrichissants.

En premier je voudrais remercier mes superviseurs directs, les Dr Caroline Fonzo-Christe, Farshid Sadeghipour ainsi que le Professeur Pascal Bonnabry pour le temps qu'ils m'ont accordé, les idées qu'ils m'ont apportées et de manière générale pour leur contribution à ma formation durant ces dernières années écoulées.

Un grand merci aux membres du jury, M. Eric Allemann et M. Jean-Baptiste Rey, qui ont accepté, en plus de leur travail, de prendre le temps d'évaluer cette thèse.

Une pensée spéciale pour le Dr Christelle Martin qui a travaillé sur l'implémentation des poches standards aux HUG et a effectué les premières analyses « cliniques ». Merci pour ton travail comme pour ton amitié.

Je remercie également le Dr Ricardo Pfister pour l'intérêt porté à ce sujet, sa contribution à l'élaboration des formules standards ainsi qu'à leur promotion au sein de HUG comme en dehors.

Merci au Dr Marc Fathi, ainsi qu'à toute son équipe, pour m'avoir accueillie dans leur laboratoire et mis à disposition aussi bien leur temps que leurs connaissances. Merci également au Dr Klingmüller pour ses relectures critiques des résultats de granulométrie.

La recherche implique un coût et je remercie B/Braun qui a soutenu financièrement ce projet et sans qui une grande partie des analyses de stabilité et d'incompatibilité médicament-Nutrition parentérale n'aurait pas été possible.

Je tiens bien évidemment à remercier également tous mes collègues de la pharmacie des HUG pour l'ambiance agréable de travail et à l'intérêt qu'ils témoignent aux divers projets de recherche menés au sein de la pharmacie des HUG. Un merci plus spécial pour toute l'équipe de production, qui sont actuellement mes collègues directs et avec qui j'ai beaucoup de plaisir à travailler au quotidien.

Merci aux ex-DESS, actuels MAS et thésards, et plus particulièrement à « l'amicale des DESS » Liliane, Isabella, Roseline et Cyril pour tous les moments agréables de travail et de détente partagés.

Un travail de thèse a souvent des répercussions en dehors du cercle professionnel. Je tiens donc à remercier aussi bien ma famille que mes amis proches qui m'ont toujours soutenus et encouragés dans la voie que j'ai prise. En particulier :

Merci à mes parents qui, de part leur éducation et leur amour, m'ont donné la possibilité de m'engager dans cette voie, et qui m'ont toujours soutenue et encouragée dans les moments les plus durs.

Merci à mon frère, Drisca, Guillaume et Maxine pour leur soutien et leur présence.

Merci à mon oncle et ma tante pour leurs encouragements.

Merci à « mes Anges » Chantal, Stéphanie, Céline, Luisa, Rebecca et Joëlle pour tout ce que nous partageons depuis.....

Merci à Sylvie, Olivier, Zoé et Emilie d'être toujours là.

Enfin merci à toi Stefano d'avoir illuminé par ta présence et ton amour tous ces mois de rédaction.

Communications Scientifiques

Articles de la thèse

Bouchoud L, Fonzo-Christe C, Sadeghipour F, Bonnabry P. How standardised are paediatric parenteral nutrition formulations in Europe ? *EJHP science* 2010; 16: 1-4

Bouchoud L, Fonzo-Christe C, Sadeghipour F, Bonnabry P. Maximizing calcium and phosphate content in neonatal parenteral nutrition solutions using organic calcium and phosphate salts. *J Parenter Enteral Nutr.* 2010; 34: 524-5

Bouchoud L, Sadeghipour F, Klingmüller M, Fonzo-Christe C, Bonnabry P. Long-term physico-chemical stability of standard parenteral nutritions for neonates *Clin Nutr.* 2010; 29: 808-12

Bouchoud L, Fonzo-Christe C, Klingmüller M, Bonnabry P. Compatibility of intravenous drugs with Total Parenteral Nutrition: in vitro evaluation. *Am J Health Syst Pharm* (article soumis, juin 2011)

Bouchoud L, Fonzo-Christe C, Combescure C, Martin C, Pfister R, Bonnabry P. Impact of Standard Parenteral Nutritions on Preterm Infants Nutritional Intake and Growth. *Arch Pediatrics* (article en cours de soumission)

Communications orales

Bouchoud L. Production de Chimiothérapie en Milieu Hospitalier : Quels Contrôles Effectuer ? Séminaire MAS, HUG, Genève, Suisse, juin 2011

Bouchoud L. Nutrition Parentérale : Individuelle versus Standard, Séminaire MAS, CHUV, Lausanne, avril 2011

Bouchoud L Evaluation de la Compatibilité Physique entre une Nutrition Parentérale Totale et 12 Médicaments Fréquemment Co-administrés, 26^{ème} congrès de la Société Francophone de Nutrition Entérale et Parentérale, Clermont-Ferrand, France, novembre 2009

Bouchoud L. Compatibilité des Substrats Intraveineux, Cours Suisse de Nutrition : Chirurgie, Soins Intensifs et Nutrition, HUG, Genève, Suisse, Cours annuel depuis novembre 2009

Bouchoud L. Administration de Médicaments par Voie Parentérale : Pproblématique des DM, Séminaire MAS, CHUV, Lausanne, Suisse, septembre 2009

Bouchoud Bertholet L. Impact of computerized physician order entry on clinical pharmacists' interventions/activities *35th European Symposium on Clinical Pharmacy*, Vienna, Austria, october 2006

Bouchoud Bertholet L. Stabilité physico-chimique d'un mélange de trois antituberculeux injectables : rifampicine, isoniazide et éthambutol *13^{ème} Journées franco-suissees de Pharmacie hospitalière*, Chalon-sur-Saône, France, mars 2006

Posters

Bouchoud L. Standard Parenteral Nutrition for Preterm Infants : Impact on Amino acids Intake, *16th Congress European Association of Hospital Pharmacists*, Vienna, Austria, March 2011

http://pharmacie.hug-ge.ch/rd/posters/eahp11_lb.pdf

Bouchoud Bertholet L, Sadeghipour F, Fonzo-Christe C, Bonnabry P. Précipitation du Calcium dans les Nutritions Parentérales : Avantages des Sels Organiques, *Congrès GSASA*, Lucerne, Suisse, novembre 2008

http://pharmacie.hug-ge.ch/rd/posters/gsasa08_lb.pdf

Bouchoud Bertholet L, Sadeghipour F, Fonzo-Christe C, Pfister R, Bonnabry P. Long Term Physico-chemical Stability of Standard Parenteral Nutrition for Neonates. *30th Congress of European Society of Parenteral and Enteral Nutrition*, september 2008

http://pharmacie.hug-ge.ch/rd/posters/espen08_lb_nutrition.pdf

Bouchoud Bertholet L, Sadeghipour F, Fonzo-Christe C, Bonnabry P. Enquête sur la formulation des nutritions parentérales standards en pédiatrie et néonatalogie *Congrès de la Société Francophone de Nutrition Entérale et Parentérale*, Montpellier, novembre 2007

http://pharmacie.hug-ge.ch/rd/posters/sfnep07_formulation_lb.pdf

Bouchoud Bertholet L, Sadeghipour F, Bonnabry P Mise au point d'une forme vaginale de progestérone *Congrès GSASA*, Bienne, novembre 2006

http://pharmacie.hug-ge.ch/rd/posters/gsasa06_lb_progesterone.pdf

Bouchoud Bertholet L, Ansermot N, Bonney J, Raymond J-P. Impact of computerized physician order entry on clinical pharmacists' interventions/activities *35th European Symposium on Clinical Pharmacy*, Vienna, Austria october 2006

Bouchoud Bertholet L, Fleury-Souverain S, Bonnabry P. Stabilité physico-chimique d'un mélange de trois antituberculeux injectables : rifampicine, isoniazide et éthambutol *13^{ème} Journées franco-suisse de Pharmacie hospitalière*, Chalon-sur-Saône, France, mars 2006

http://pharmacie.hug-ge.ch/rd/posters/jfsph06_lb_stab_antituberculeux.pdf

Bouchoud Bertholet L, Mossière AM, Vernaz N, Bonnabry P Changements de médicaments dans le stock d'une pharmacie hospitalière : analyse des causes et des coûts, *Congrès GSASA*, Zurich, novembre 2005

http://pharmacie.hug-ge.ch/rd/posters/gsasa05_lb_chgments.pdf

Mattiuzzo M, fonzo-Christe C, Bouchoud L, Sadeghipour F, Pfister R, Rimensberger P, Bonnabry P, Occlusion Alarms during Administration of Lipid Emulsion with Vitamins in Neonates: in Vitro Evaluation, *16th Congress European Association of Hospital Pharmacists*, Vienna, Austria, March 2011

http://pharmacie.hug-ge.ch/rd/posters/eahp11_mmat.pdf

Ramseyer J, Bouchoud L, Sadeghipour F, Bonnabry P, Mesure de la Contamination chimique Croisée lors de la Préparation de Formes Sèches de Médicaments Toxiques, *Journée Franco-suisse de Pharmacies Hospitalière*, Sion, Suisse, Novembre 2010

http://pharmacie.hug-ge.ch/rd/posters/JFSPH2010_contamination_caps_jr.pdf

Martin C, Bouchoud L, Fonzo-Christe C, Combescure C, Pfister R, Bonnabry P, Standard Parenteral Nutrition for Preterm Infants : Impact on amino acid Intake and Growth, *39th Congress European Symposium on Clinical Pharmacy*, Geneva, Switzerland, October 2010

http://pharmacie.hug-ge.ch/rd/posters/ESCP2011_std_nutrition.pdf

Gschwind L, Bouchoud Bertholet L, Ciubotariu M, Bonnabry P, Vogt N Amélioration continue de la prescription des médicaments en gériatrie *Congrès GSASA*, Lausanne, novembre 2007

http://pharmacie.hug-ge.ch/rd/posters/jfsph07_lg_prescoger.pdf

Ackermann M, Bouchoud Bertholet L, Bocquet I, Chalandon Y, Sadeghipour F, Bonnabry P, Sécurisation de l'administration des médicaments par voie intrathécale *Congrès GSASA* Bienne, novembre 2006

http://pharmacie.hug-ge.ch/rd/posters/gsasa06_ma_intrathecal.pdf

Prix

Bouchoud Bertholet L, Sadeghipour F, Fonzo-Christe C, Pfister R, Bonnabry P. Long Term Physico-chemical Stability of Standard Parenteral Nutrition for Neonates. *30th Congres of European Society of Parenteral and Enteral Nutrition*, september 2008

Outstanding Poster, Awarded

Bouchoud Bertholet L, Fleury-Souverain S, Bonnabry P. Stabilité physico-chimique d'un mélange de trois antituberculeux injectables : rifampicine, isoniazide et éthambutol *13^{ème} Journées franco-suissees de Pharmacie hospitalière*, Chalon-sur-Saône, France, mars 2006

1^{er} prix du congrès

Abréviations

AG	Acide Gras
BPF	Bonnes Pratiques de Fabrication
EI	Effet Indésirable
EVA	Ethylène Vinyl Acétate
ELBW	Extrem Low Birth Weight (Extrême petit Poids de Naissance)
FDA	Food and Drug Administration
IV	Intraveineux
MCT	Medium Chain Triglycerides (Triglycérides à Chaîne Moyenne)
NEC	Entérocolite Nécosante
LBW	Low Birth Weight (petit poids de naissance)
LCT	Long Chain Triglycerides (Triglycérides à Chaîne Longue)
NE	Nutrition Entérale
NP	Nutrition Parentérale
NP STD	Nutrition Parentérale Standard
NP IND	Nutrition Parentérale Individuelle
PFAT ₅	Pourcentage de globules de taille $\geq 5 \mu\text{m}$
PUFA	Polyunsaturated Fatty Acids (Acides gras polyinsaturés)
USP	United States Pharmacopeia
VLBW	Very Low Birth Weight (Très Petit Poids de Naissance)

Avant-Propos

L'idée initiale de ce travail de doctorat était de concevoir différentes formules de nutriments parentéraux pédiatriques afin de standardiser et sécuriser le processus, de diminuer la charge de travail de la pharmacie et de répondre aux besoins spécifiques des nouveau-nés à la naissance.

Une enquête préliminaire sous forme de questionnaire a été réalisée dans différents pays européens afin de déterminer comment les autres hôpitaux géraient la nutrition parentérale pédiatrique. Les principaux constats ont été les suivants :

- Lorsque des nutriments parentéraux standards existaient, elles étaient dans près de la moitié des cas destinées aux enfants prématurés ;
- Les formules étaient très hétérogènes d'un hôpital à l'autre.

La définition même de nutrition standard n'est pas clairement établie. Dans près d'un tiers des cas, des ajouts étaient effectués dans des poches dites standards avant administration au patient. En parallèle à l'enquête par questionnaire, une analyse des prescriptions de nutriments parentéraux individuelles réalisées durant les années 2003 à 2006 aux HUG a été effectuée afin de déterminer si des tendances de prescription pouvaient être observées par catégorie d'âge ou de poids des patients. Cette analyse a fait ressortir les faits suivants :

- Les prescriptions de chaque nutriment étaient très hétérogènes pour une même catégorie d'âge ou de poids de patients ;
- La prescription de nutrition parentérale était principalement destinée aux prématurés pendant leur première semaine de vie (50% des patients) ;
- Les prématurés recevaient une nutrition parentérale totale qu'après 1 à 2 jours de vie en raison d'un délai logistique entre la prescription et la fabrication individualisée à la pharmacie ;
- La composition des nutriments parentéraux pour les premiers jours de vie des prématurés ne correspondait pas aux recommandations européennes les plus récentes, notamment en ce qui concerne la teneur en acides aminés.

Suite à ce travail préliminaire et en l'absence de poches adaptées sur le marché suisse, il a semblé raisonnable de prioriser le développement de nutritons parentérales pour les prématurés, principalement pour couvrir les premiers jours de vie. Deux formules standards, une pour le jour de naissance et une pour les 4 jours suivants ont donc été développées en collaboration avec le médecin néonatalogue responsable de la nutrition pédiatrique aux HUG, en se référant aux recommandations européennes les plus récentes. Le but de la mise en place de ces poches de nutrition parentérale standards était d'améliorer la prise en charge nutritionnelle des prématurés en diminuant le délai d'attente entre la prescription et l'administration et en améliorant les apports nutritionnels.

Une étude de stabilité a été conduite pour les deux formules de nutritons parentérales standards. Elle a démontré une stabilité suffisante de 3 mois permettant une gestion par lot et une mise en stock à la pharmacie centrale et dans les unités de soins. Cela permettait de s'affranchir du délai entre la prescription et la fabrication et de garantir une mise à disposition rapide à la naissance.

L'introduction des deux formules de nutritons parentérales en néonatalogie s'est accompagnée d'une étude clinique évaluant l'impact de ce changement sur la prise en charge nutritionnelle et la croissance des prématurés. Cette étude a montré que les nutritons parentérales standards amélioraient les apports protéiques cumulés sur les 5 premiers jours de vie de manière significative. Un impact significatif au niveau de la croissance, évalué par le temps nécessaire pour retrouver le poids de naissance et l'aire sous la courbe poids/temps, n'a pas pu être démontré sur le petit collectif de patients étudiés.

Dans le second volet de cette thèse, l'intérêt de l'utilisation de sels organiques de calcium et de phosphates a été étudié quant aux risques de précipitation dans une nutrition parentérale binaire. L'étude a montré que le risque de précipitation était fortement réduit avec l'utilisation de sels organiques. Les quantités autorisées lors de la prescription ont pu être augmentées dans le logiciel de prescription informatisée, permettant ainsi de mieux correspondre aux besoins des nouveaux-nés sans risque de précipitation.

La troisième partie de ce travail de thèse avait pour but de répondre à une question récurrente posée aux pharmaciens hospitaliers : à savoir la possibilité d'administrer en parallèle par une même voie veineuse un médicament et une nutrition parentérale. Il est

toujours difficile de répondre à ces questions de compatibilité sur la base des seules notions théoriques. Un volet de cette thèse a donc été consacré à tester la compatibilité physicochimique entre la nutrition parentérale standard du commerce utilisée chez l'enfant de plus de 2 ans et chez l'adulte aux HUG et divers médicaments couramment associés.

Les travaux de cette thèse, à savoir aussi bien la mise en place de nutriments parentéraux standards pour les premiers jours de vie des prématurés que l'apport et l'utilisation de sels organiques de calcium et de phosphates pour la fabrication des nutriments parentéraux et les données de compatibilité entre médicaments et nutrition parentérale standard ont conduit à des nouvelles connaissances directement applicables dans la pratique clinique. Ils offrent une plus-value à la prise en charge nutritionnelle des prématurés aux HUG quant aux apports en acides aminés et phosphocalciques et ont permis de sécuriser l'administration en parallèle des médicaments et de la nutrition parentérale standard utilisée chez l'enfant de plus de 2 ans et l'adulte aux HUG.

« Que ta nourriture soit ton médicament
et ton médicament ta nourriture »

Hippocrate

Tables des matières

Résumé	3
Remerciements	5
Communications Scientifiques	7
Abréviations	13
Avant-propos	15
1 Eléments de théorie	25
1.1 Développement de la nutrition parentérale	27
1.2 Composants de la nutrition parentérale	31
1.2.1 Glucose	31
1.2.2 Lipides.....	32
1.2.3 Acides aminés.....	34
1.2.4 Electrolytes.....	35
1.2.5 Micronutriments	35
1.3 Stabilité des nutriments parentéraux	37
1.3.1 Stabilité physique des NP	37
1.3.2 Stabilité chimique des NP.....	45
1.4 La nutrition parentérale en pédiatrie	50
1.4.1 Néonatalogie et prématurité	51
1.4.2 Prise en charge nutritionnelle du prématuré : précocité et agressivité	53
1.4.3 Besoins nutritionnels chez le prématuré et apports de la NP	55
1.4.4 Résumé des besoins nutritionnels chez le prématuré.....	68
1.5 Administration de la nutrition parentérale.....	69
1.5.1 Cathéter et héparine	70
1.6 Complication de la Nutrition Parentérale.....	71
1.6.1 Les complications métaboliques	72
1.6.2 Les complications infectieuses.....	75
1.6.3 Les complications mécaniques.....	77
1.7 Standardisation des nutriments parentéraux.....	78
1.8 Nutrition Parentérale Pédiatrique aux HUG.....	81

1.8.1	Historique de la fabrication des NP pédiatriques aux HUG	81
1.8.2	Pratiques actuelles de fabrication des NP IND pédiatriques aux HUG	82
1.9	Médicaments et nutrition parentérale.....	86
1.9.1	Compatibilité médicaments et nutrition parentérale.....	86
1.10	Synthèse	90
1.11	Bibliographie.....	92
2	Résumé de thèse	105
2.1	Introduction	107
2.2	Objectifs généraux.....	108
2.3	Enquête dans différents pays européens sur la formulation de NP STD en pédiatrie.....	110
2.3.1	<i>Introduction</i>	110
2.3.2	<i>Objectifs de l'étude</i>	111
2.3.3	<i>Méthode</i>	111
2.3.4	<i>Résultats</i>	112
2.3.5	<i>Discussion</i>	112
2.3.6	<i>Conclusion</i>	113
2.4	Analyse rétrospective des prescriptions de nutriments parentéraux pédiatriques aux HUG et élaboration de formules standards	114
2.4.1	<i>Rationnel de l'implémentation de NP STD aux HUG</i>	114
2.4.2	<i>Objectifs</i>	114
2.4.3	<i>Méthode générale</i>	114
2.4.4	<i>Résultats</i>	115
2.4.5	<i>Discussion</i>	116
2.4.6	<i>Conclusion</i>	117
2.5	Etude de la stabilité des NP STD	118
2.5.1	<i>Introduction</i>	118
2.5.2	<i>Objectif</i>	118
2.5.3	<i>Méthode</i>	118
2.5.4	<i>Résultats</i>	119
2.5.5	<i>Discussion</i>	119
2.5.6	<i>Conclusion</i>	120

2.6	Impact de l'implémentation des NP STD sur les apports nutritionnels et la croissance des prématurés	121
2.6.1	<i>Introduction</i>	121
2.6.2	<i>Objectifs</i>	121
2.6.3	<i>Méthode</i>	121
2.6.4	<i>Résultats</i>	122
2.6.5	<i>Discussion</i>	122
2.6.6	<i>Conclusion</i>	123
2.7	Optimisation du contenu en calcium et phosphate des nutritions parentérales pour la néonatalogie avec des sels organiques	124
2.7.1	<i>Introduction</i>	124
2.7.2	<i>Objectifs</i>	124
2.7.3	<i>Méthode générale</i>	124
2.7.4	<i>Résultats</i>	125
2.7.5	<i>Discussion</i>	125
2.7.6	<i>Conclusion</i>	126
2.8	Compatibilité entre NP et 25 médicaments injectables.....	127
2.8.1	<i>Introduction</i>	127
2.8.2	<i>Objectif</i>	127
2.8.3	<i>Méthode</i>	127
2.8.4	<i>Résultats</i>	128
2.8.5	<i>Discussion</i>	129
2.8.6	<i>Conclusion</i>	130
2.9	Conclusions générales	131
2.10	Perspectives	133
2.11	Bibliographie	135
3	Articles de la Thèse	137
3.1	How Standardised are Paediatric Parenteral Formulations in Europe ?	139
3.2	Analyse rétrospective des prescriptions de nutritions parentérales pédiatriques aux HUG et élaboration de formules standards	145

3.2.1	Introduction : Rationnel de l'implémentation de Nutrition Parentérale Standard aux HUG	147
3.2.2	<i>Objectifs</i>	150
3.2.3	<i>Méthode</i>	150
3.2.4	<i>Résultats</i>	151
3.2.5	<i>Discussion</i>	158
3.2.6	<i>Conclusion</i>	160
3.2.7	<i>Bibliographie</i>	161
3.3	Long-Term Physio-Chemical Stability of Standard Parenteral Nutrition for Neonates.....	163
3.4	Impact of Standard Parenteral Nutritions on Nutritional Intake and Growth of Preterm Infants	171
3.5	Maximizing Calcium and Phosphate Content in Neonatal Parenteral Nutrition Solutions Using Organic Calcium and Phosphate Salts	191
3.6	Compatibility of intravenous drugs with Total Parenteral Nutrition: in vitro evaluation.....	197
4	Conclusion	219
5	Perspectives	221

Chapitre 1

Éléments de théorie

1 Éléments de théorie

1.1 Développement de la nutrition parentérale

[Kinney 2001¹ ; Vinnars 2003²]

L'introduction de la nutrition parentérale (NP) dans la prise en charge médicale aux cours des années 1960 a permis de sauver de nombreuses vies. Les enfants et 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 chez l'homme sont obtenus par l'administration IV de ces produits.

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 un apport intraveineux. Les premiers essais sur l'administration IV des graisses comme substrat énergétique, par *Courten* en 1712 (huile d'olive) et *Hodder* en 1873 (matières grasses du lait), sont des échecs en raison des effets

indésirables engendrés (détresse respiratoire probablement liée à une embolie pulmonaire graisseuse). Il semble alors évident que l'administration IV des graisses ne peut pas se faire sans une transformation préalable. La première émulsion lipidique mise sur le marché aux Etats-Unis, le Lipomul® a été un désastre puisqu'elle était la source de nombreux effets indésirables (fièvre, dyspnée, hypoxie, hypotension), ce qui a conduit à un rapide retrait du marché.

Avec le développement de la nutrition parentérale (NP) et son utilisation de plus en plus fréquente, les premiers effets indésirables, tels que des réactions fébriles, apparaissent. Un lien est d'abord établi entre ces effets et les composants de la NP, puis cette hypothèse est infirmée pour attribuer cette relation à des contaminants : les pyrogènes, découverts en 1923 par *Siebert*. La découverte de leur pouvoir pathogène conduit à la mise au point de techniques permettant de maîtriser leur développement au cours de la production de la NP et de stériliser les solutions destinées à être administrées par voie parentérale.

L'administration d'eau, de sels et de sucre est connue depuis le début du 20^{ème} siècle. Il faut par contre attendre les années 1930 pour que se déploie l'administration de protéines par voie parentérale, tout d'abord chez l'animal.

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 et d'établir une formule idéale pour administration IV chez l'homme. Ainsi, en 1937, la première NP constituée de glucose et d'acides aminés est administrée chez l'homme.

En Europe, il faut attendre 1944 pour voir apparaître sur le marché le premier hydrolysate de protéine, nommé Aminosol®. 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 pas 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.

C'est en 1961 en Europe que *Wretling* introduit la première émulsion lipidique sans effets indésirables (EI) à base d'huile de soja et de phospholipides d'œufs nommée Intralipid®. Cette date marque le début de la nutrition parentérale totale (NPT) (avec acides aminés, glucose et lipides). Puis, en 1968, *Dudrick* marque l'histoire de la NP en utilisant pour la première fois un cathéter veineux central permettant d'administrer une NP de haute osmolarité à long terme. 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 le traitement du choléra
1896	Première administration IV de glucose 10% chez l'homme, EI 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 NP standards également pour les enfants. Les moyens techniques, tels que pompes et cathéters ont également évolués, améliorant la sécurité d'utilisation des NP 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 NP. Actuellement, vitamines et oligo-éléments font intégralement partie d'une NP. 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 catégories de lipides (triglycérides à longues chaînes (LCT), triglycérides à chaîne moyenne (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-inflammatoire³.

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.

1.2 Composants de la nutrition parentérale

[Sapsford 2000⁴, Anderson 2000⁵, Krugs 2000⁶]

Il est possible de décomposer la NP en composants physiologiques : apports énergétiques, protéiques, volumiques et de nutriments essentiels ou en composants chimiques : acides aminés, glucose, lipides, eau, électrolytes et micronutriments (vitamines et oligo-éléments). Ce chapitre a pour but de présenter les composants de la NP selon leur nature chimique et de décrire leur utilisation physiologique.

1.2.1 Glucose

Le glucose est la source primaire d'hydrates de carbone et donc d'énergie dans la NP. Il est directement nécessaire au bon fonctionnement des cellules du système nerveux central, des cellules sanguines et rénales. Chaque gramme de glucose apporte 4 kcal. Chez l'adulte, la vitesse maximale d'oxydation est de 5mg/kg/min. Cette valeur est nettement supérieure chez l'enfant qui a un métabolisme bien plus élevé. Lorsque les apports dépassent cette valeur, elles sont causes d'hyperglycémies, de formation excessive de dioxyde de carbone et augmentent le risque de stéatose (lipogénèse). Ainsi, afin de pourvoir les patients en quantité énergétique suffisante tout en respectant des apports glucidiques physiologiques, environ 30% de l'énergie doit être apportée sous forme lipidique.

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. La limite de 850 mosm/L pour les voies veineuses périphériques (VVP) est communément admise⁷. Toutes les NP de plus haute osmolarité devraient être administrées sur une voie veineuse centrale (VVC) comme recommandé par l'European Society of Parenteral and Enteral Nutrition (ESPEN)⁷. La limite pour la voie périphérique pourrait être augmentée à 1000 – 1100 mosm/L comme le suggère une étude rétrospective en pédiatrie où l'administration de NP > 900 mosm/L par VVP n'a pas été corrélée à un taux de phlébite plus élevé qu'avec d'autres solutés de plus faible osmolarité⁸. Le pH des solutions de glucose est acide et se situe entre 3.5 et 6.

1.2.2 Lipides

Les lipides utilisés dans la NP sont des triglycérides, apportés sous forme d'émulsions lipidiques. Leur développement a permis de diminuer les quantités de glucose perfusées tout en administrant une quantité énergétique adéquate puisque 1g de lipides apporte 9 kcal. Ces émulsions sont de type huile dans eau et le diamètre moyen des gouttelettes est de 300nm⁹. La phase externe étant de l'eau (donc sans osmolarité), du glycérol est ajouté afin de les rendre isotoniques. Le pH évolue au cours de la conservation pour passer d'un pH 9 au début à un pH 6 à la fin de la validité. Ce phénomène est dû à la dégradation des acides gras libres¹⁰. Les émulsions lipidiques sont administrées soit mélangées aux acides aminés et au glucose (système ternaire) soit séparément.

Il existe différentes formules d'émulsions lipidiques classées en fonction du type d'acides gras (AG) présent. Les émulsions lipidiques de première génération, issues du soja, sont constituées de LCT comprenant 16 à 18 atomes de carbones. Ces émulsions apportent de grandes quantités d'acides gras polyinsaturés (PUFA) dont les acides linoléiques et linoléiques, qui sont tous deux des oméga-6 considérés comme essentiels, notre corps ne pouvant pas les synthétiser. La vitesse de clairance et d'oxydation des LCT est considérée comme lente, l'utilisation des LCT par les mitochondries étant dépendante de la carnitine. Les PUFA sont sensibles à la peroxydation, ce qui est générateur de radicaux libres. Enfin, les LCT s'incorporent aux membranes cellulaires, modifiant la fluidité de ces dernières. Tous ces phénomènes semblent être la source de différents effets indésirables imputés aux LCT, comme les hypertriglycéridémies et la formation de dérivés supérieurs pro-inflammatoires modulant négativement l'immunité¹¹.

La seconde génération d'émulsion lipidique a été développée dans le but de diminuer la charge en LCT et PUFA, tout en couvrant les apports en acides gras essentiels. Ainsi, des émulsions constituées de 50% de LCT et de 50% de MCT ainsi que des émulsions à base d'huile d'olive ont été élaborées. Les avantages des émulsions de deuxième génération restent théoriques¹² et, dans la pratique, les huiles de première et deuxième génération sont utilisées de manière similaire. Le tableau ci-dessous reprend les principales caractéristiques des émulsions les plus utilisées.

La dernière génération d'émulsion lipidique comprend les émulsions à base d'huile de poisson qui ont un taux élevé de LCT de la famille des oméga-3 (n-3) dont l'acide écosapentaénoïque (EPA) et docosahexaénoïque (DHA). Contrairement aux oméga-6 des émulsions de première génération, ceux-ci favorisent la formation de dérivés supérieurs anti-inflammatoires et auraient un bénéfice sur l'immunité chez les patients agressés¹³. Ces émulsions sont utilisées en complément d'une émulsion de première ou deuxième génération et ne devraient pas être administrées seules pour garantir les apports en acides gras essentiels.

Tableau 2- Evolution des différentes émulsions lipidiques parentérales¹⁴⁻¹⁶

	Composition	Particularités et avantages théoriques
Emulsions lipidiques de 1^{ère} génération (1960)	LCT : huile de soja ↳ 65% d'AG polyinsaturés ↳ 25% d'AG monoinsaturés ↳ 15% d'AG saturés (Exemple : Intralipid®)	↳ Forte proportion d'AG polyinsaturés = AG moins bien hydrolysés = inhibe la synthèse de dérivés supérieurs ↳ Peuvent entrainer en cas d'apport ou débit trop important : cholestase, troubles hémodynamiques (pulmonaires)
Emulsions lipidiques de 2^{ème} génération (1980)	Mélange MCT/LCT : huile de coco ou de palme/huile de soja ↳ 64% de MCT ↳ 36% de LCT (Exemple : Lipofundin®(CH))	Apport de MCT : ↳ = triglycérides plus rapidement oxydés ↳ meilleure utilisation énergétique, stockage moindre ↳ non impliqué dans la synthèse des eicosanoïdes = pas d'influence sur l'inflammation et l'immunité ↳ pas de double liaison = moins sensible à la peroxydation ↳ moindres troubles hémodynamiques (pulmonaires) et hépatiques ↳ coût élevé
	Mélange LCT/huile d'olive : 80% huile d'olive et 20% huile de soja ↳ 20% d'AG polyinsaturés ↳ 65% d'AG monoinsaturés ↳ 15% d'AG saturés (Exemple : Clinoleic®)	↳ améliore la synthèse des AG essentiels à longue chaîne ↳ production équilibrée d'eicosanoïdes (immunosuppression limitée) ↳ moindre peroxydation ↳ clairance plus lente que le mélange MCT/LCT

	Composition	Particularités et avantages théoriques
Emulsions lipidiques de 3^{ème} génération (1990)	AG n-3 à chaîne longue : huile de poisson (Exemple : Omegaven®)	AG n-3 : ↳ activité anti-inflammatoire ↳ clairance plus faible par rapport à toutes les autres émulsions ↳ doit être associé à une autre émulsion lipidique ↳ coût élevé
	Mélange MCT-LCT/AG n-3 à chaîne longue : ↳ 90% MCT-LCT ↳ 10% d'AG n-3	Mêmes avantages que MCT-LC avec le bénéfice des AG n-3 sur l'activité anti-inflammatoire ↳ Peut être directement utilisée comme source de lipides pour la NP
	Mélange MCT-LCT/huile d'olive/AG n-3 à chaîne longue ↳ 60% MCT-LCT ↳ 25% d'huile d'olive ↳ 15% d'AG n-3 (Exemple : SMOFlipid®)	Mêmes avantages que MCT-LCT et huile d'olive avec le bénéfice des AG n-3 sur l'activité anti-inflammatoire ↳ Peut être directement utilisée comme source de lipides pour la NP

Les avantages théoriques avancés ci-dessus ne sont cependant pas aussi pertinents en clinique. Ainsi, en dehors de certaines différences métaboliques, il n'a pas été mis en évidence de bénéfice clinique supérieur de l'une ou l'autre de ces émulsions^{3 16-17}.

Les émulsions lipidiques à 20% ont un rapport phospholipides/triglycérides plus faible (0.06) que celles à 10% (0.12) mais une quantité calorique plus importante (2.0 versus 1.1 kcal/ml). A quantité calorique identique, elles permettent de réduire la quantité de phospholipides et le volume administré et sont donc utilisées préférentiellement.

1.2.3 Acides aminés

Les solutions d'acides aminés actuellement disponibles sur le marché sont composées d'acides aminés cristallins issus de synthèse et non plus d'hydrolysats de protéines. Ceci permet de maîtriser parfaitement la teneur de chaque acide aminé. Ainsi, certaines solutions d'acides aminés sont spécifiquement élaborées pour la pédiatrie du point de vue de leur composition. Par exemple, la concentration en taurine est plus élevée dans les solutions pour prématurés, cet acide aminé étant considéré comme essentiel dans cette population et non chez l'adulte. Toutefois, peu d'études ont été conduites avec les solutions spécifiques d'acides aminés. Par exemple, des solutions enrichies en acides aminés branchés (isoleucine, leucine et valine) et déplétées en acides aminés aromatiques

(phenylalanine, histidine, tryptophan et tyrosine) ont été développées dans les années 1980 pour des patients avec atteinte hépatique et encéphalopathie. Ces formulations étaient issues de l'observation du taux sérique d'acides aminés de ces patients. Pourtant, le bénéfice de ces solutions d'acides aminés reste discuté, peu d'études ayant montré un réel bénéfice¹⁸. Ces 20 dernières années, les études cliniques concernant les acides aminés se sont principalement focalisées sur la glutamine. Cet acide aminé peu soluble n'est pas présent dans les solutions de base d'acides aminés mais est ajouté en plus à la NP. De plus en plus d'études montrent un bénéfice pour l'immunité et une augmentation de la rétention azotée chez les adultes en état de stress catabolique comme aux soins intensifs¹⁹⁻²¹.

Bien que 1 g d'acides aminés apporte 4 kcal, ces derniers ne devraient être destinés qu'à la structure de nouvelles protéines et non à fournir de l'énergie. Un apport énergétique suffisant doit donc accompagner l'administration d'acides aminés. Chez les patients en insuffisance rénale ou hépatique, une diminution de l'apport protéique quotidien est recommandée.

Le pH de ces solutions varie entre 5 et 6. Etant donné que ces solutions ont un effet tampon, le pH final de la NP sera proche de celui de la solution d'acides aminés utilisée.

1.2.4 Electrolytes

Les électrolytes doivent être administrés de manière quotidienne dans la NP afin de préserver l'homéostasie électrolytique. Bien que les besoins électrolytiques puissent varier d'un patient à l'autre, ils sont, chez l'adulte, généralement bien couverts par l'apport de nutriments standardisés. Cependant, des adaptations chez les insuffisants rénaux ne sont pas rares et nécessitent parfois d'individualiser les apports électrolytiques. Des apports supplémentaires en parallèle de la NP sont également courants lors de perte électrolytique importante comme en cas de diarrhée, vomissement ou fistule.

1.2.5 Micronutriments

Le terme micronutriments regroupe les vitamines et oligo-éléments. Les vitamines sont des substances organiques dont l'apport est indispensable, puisqu'elles ne peuvent pas être synthétisées. Elles sont nécessaires pour un métabolisme normal et pour différentes fonctions cellulaires. Il existe 13 vitamines, dont 4 lipophiles (A, D, E et K) et 9 hydrophiles (les vitamines du groupe B, la vitamine C, l'acide folique et la biotine).

Les oligo-éléments sont des métaux présents en infime quantité dans notre corps, qui sont essentiels au fonctionnement de différentes enzymes et au métabolisme. Des déficits en micronutriments, principalement le zinc, le fer, le sélénium, les vitamines A, B et C sont régulièrement présents chez les patients agressés²². Etant donné que les micronutriments ne peuvent pas être synthétisés par notre corps, un apport exogène est nécessaire. Les apports quotidiens ont été élaborés de manière empirique et sont principalement basés sur une estimation moyenne d'une population se nourrissant oralement. Les vitamines pour la NP sont présentées sous forme de produits multi-vitaminés contenant 12 ou 13 vitamines. Chez les adultes, la vitamine K est souvent absente, afin de ne pas interférer avec les anti-coagulants. Les oligo-éléments sont également disponibles sous forme de solution contenant différents métaux. Selon les recommandations de l'ASPEN et de l'ESPEN, la supplémentation en oligo-éléments et vitamines devrait être ajoutée d'office à tous patient sous NP²³⁻²⁴.

1.3 Stabilité des nutriments parentéraux

[Barnett 1990²⁵,]

La NP est un mélange complexe de plus de 40 composants pouvant interagir les uns avec les autres. La stabilité des NP est un paramètre qui doit prendre en compte différents aspects aussi bien au niveau chimique, physique ou microbiologique.

1.3.1 Stabilité physique des NP

Plusieurs phénomènes peuvent altérer la stabilité physique d'une NP. Le risque majeur est la déstabilisation de l'émulsion lipidique, puisque cette dernière est de nature thermodynamiquement instable. La précipitation de différents électrolytes et la coloration de la solution sont également des phénomènes témoignant d'une instabilité.

1.3.1.1 Stabilité physique de l'émulsion lipidique

Dans les mélanges ternaires, les émulsions lipidiques représentent le facteur déterminant de la stabilité de la NP. Un crémage ou une rupture de l'émulsion peut survenir au cours du temps. Les gouttelettes ont tendance à fusionner afin de diminuer l'énergie de surface. Le maintien de l'émulsion est possible grâce à divers adjuvants comme des émulsifiants et des stabilisants. Dans les émulsions lipidiques pour la NP, la lécithine de jaune d'œuf est l'émulsifiant 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, ce qui apporte la stabilité physique de l'émulsion (Figure 1). Toutefois, à long terme, des phénomènes de déstabilisation sont inévitables. Différents facteurs comme la présence d'électrolytes (principalement de cations di- et trivalents) ou le pH influencent 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.

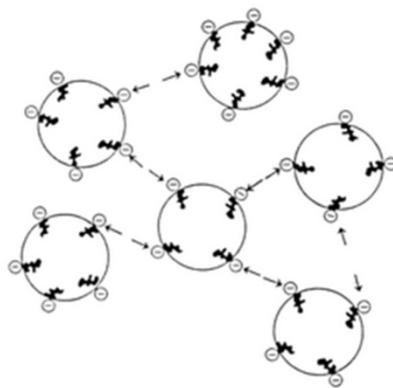


Figure 1: Répulsion des gouttelettes lipidiques chargées négativement

La charge effective d'une gouttelette suspendue dans l'eau peut différer de sa charge réelle en fonction de la présence d'ions de signes opposés en solution 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 potentiel zêta négatif ou positif élevé alors elles auront tendance à se repousser les unes les autres et non pas à fusionner. 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 et donc une floculation.

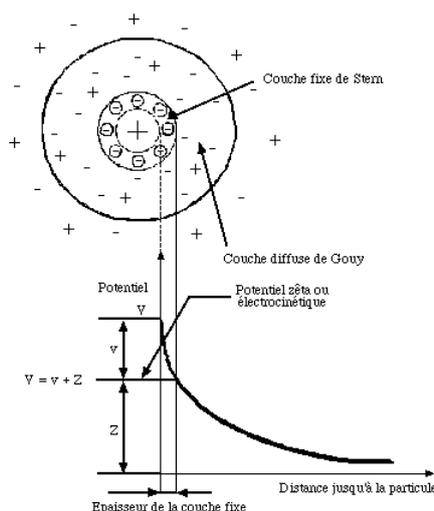


Figure 2 : Potentiel zéta

Bien que, comme déjà mentionné, les émulsions à base de MCT/LCT et d'huile d'olive n'aient pas démontré de bénéfices cliniques évidents, elles apportent un avantage en terme de stabilité des NP ternaires¹⁴⁻¹⁵ avec un meilleur maintien de l'émulsion.

Les émulsions lipidiques 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 animales²⁶. En clinique, il est plus difficile de faire le lien entre les globules de grandes tailles et leur effet néfaste. L'*United States Pharmacopeia* (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 lipides²⁷. Une étude s'est consacrée à l'évaluation de ces paramètres dans des émulsions lipidiques commercialisées aux Etats-Unis et en Europe. 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%)²⁸. Toutefois, l'instabilité de l'émulsion n'est mise en évidence qu'à partir d'un PFAT₅ de 0.4% et plus²⁹. Le principal facteur déterminant de l'instabilité est l'évolution du PFAT₅. En effet, une augmentation de ce paramètre est souvent le signe du début d'une rupture de l'émulsion. Le MDS reste quant à lui souvent dans les normes même en cas de début de rupture, la concentration en

gouttelettes étant tellement élevée que ce paramètre seul ne permet pas une bonne prédiction de la stabilité de l'émulsion.

1.3.1.2 Précipitations des électrolytes

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- et trivalents peuvent, en plus des incompatibilités avec les émulsions lipidiques, interagir entre eux.

1.3.1.2.1 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 recensés³⁰⁻³¹.

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.

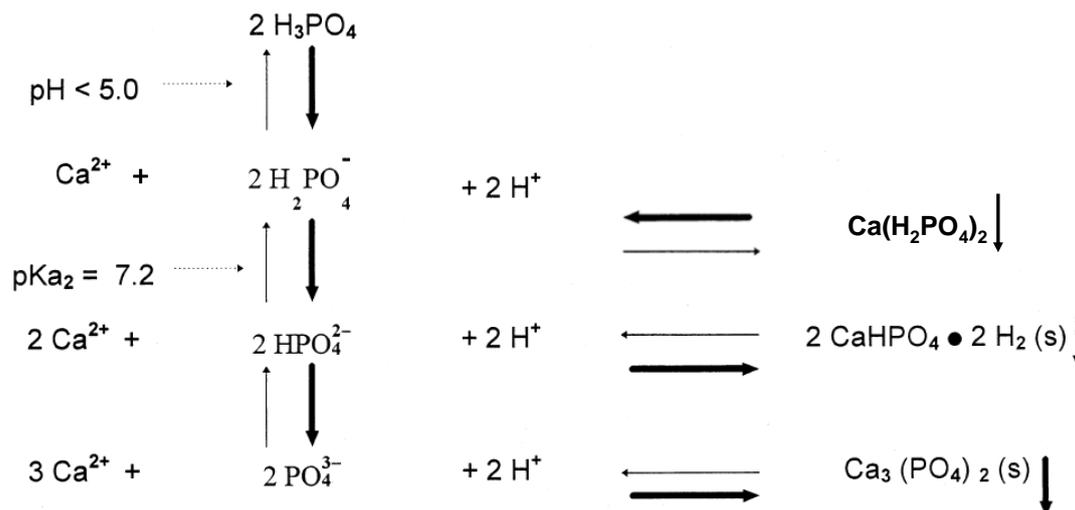


Figure 3 : Dissociation des ions phosphates et interaction avec les ions calcium (inspiré de Allwood et al³²)

Dans les mélanges de NP, la forme de phosphate tribasique n'est généralement pas présente car elle nécessite d'atteindre des pH très élevés ($pK_a=12.3$), rarement rencontrés dans les NP³². 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, tandis que le sel formé avec les ions dibasiques n'est soluble que jusqu'à 2.1 mmol/L³³. 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, le principal étant 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 grande³⁴⁻³⁵. De même, la composition de la solution d'acides aminés affecte la solubilité du phosphate de calcium³⁶. 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^{32,37}. 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 calcium³².

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 glubionate 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 potassium³⁸. L'utilisation d'un seul sel organique permet d'augmenter les concentrations de calcium et de phosphate dans une solution de NP sans précipitation³⁸⁻³⁹ comme le montre la courbe de précipitation du phosphate de calcium ci-dessous.

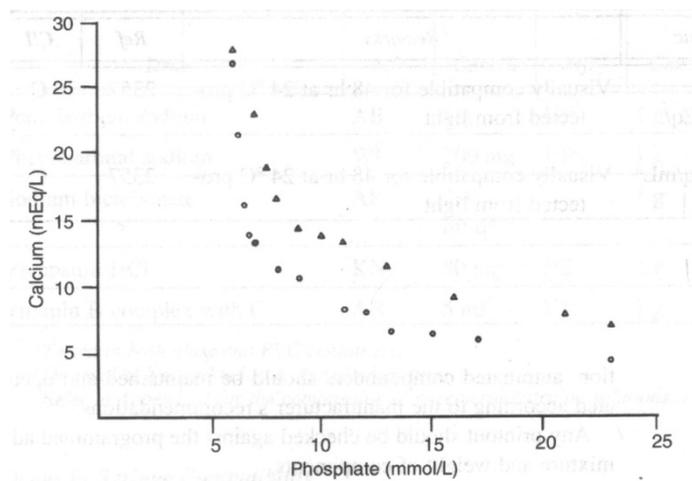


Figure 4 : Solubilité du chlorure de calcium (●) et du gluconate de calcium (▲) avec du phosphate sodique dans une solution d'acides aminés 4.25%, glucose 25% à 30°C³⁸

Les sels de calcium organiques sont les premiers à être commercialisés. 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 NP⁴⁰⁻⁴¹.

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.

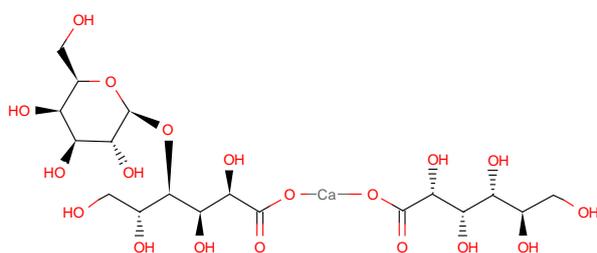


Figure 5 : Glubionate de calcium

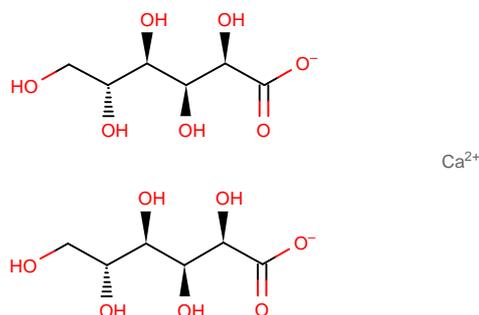


Figure 6 : Gluconate de calcium

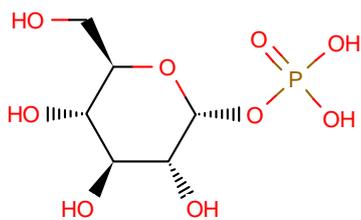


Figure 7 : Glucose-1-phosphate

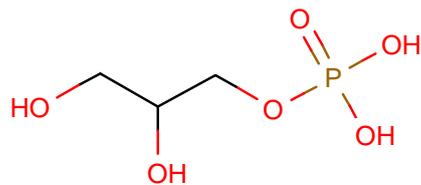


Figure 8 : Glycerophosphate

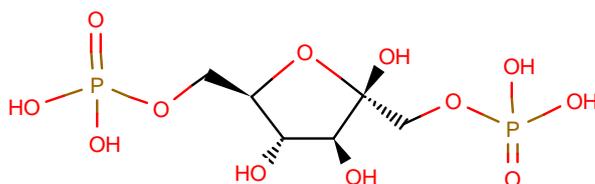


Figure 9 : Fructose-1,6-diphosphates

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 glycerol- versus glucose-1-phosphate (concentration de 33 à 48 mmol/L) avec du gluconate de calcium (concentration de 37.5 à 56.25 mmol/L) dans des NP destinées à la néonatalogie. Au total 15 NP différentes ont été testées en duplicat. Elles 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 (sur 10) fabriquée avec du glycerophosphate conservée à 37°C⁴⁰.

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 Européenne⁴¹⁻⁴².

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^{35,43}. 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 semble également avoir une importance. Lors de la fabrication, il paraît préférable de mettre en premier les sels de phosphates avant ceux de calcium dans la NP, il n'y a à l'heure actuelle pas d'explication claire de ce phénomène³⁴.

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 soluble³². La présence de magnésium diminue donc le risque de précipitation du phosphate de calcium.

Tableau 3 : 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

1.3.1.3 Coloration des solutions de NP

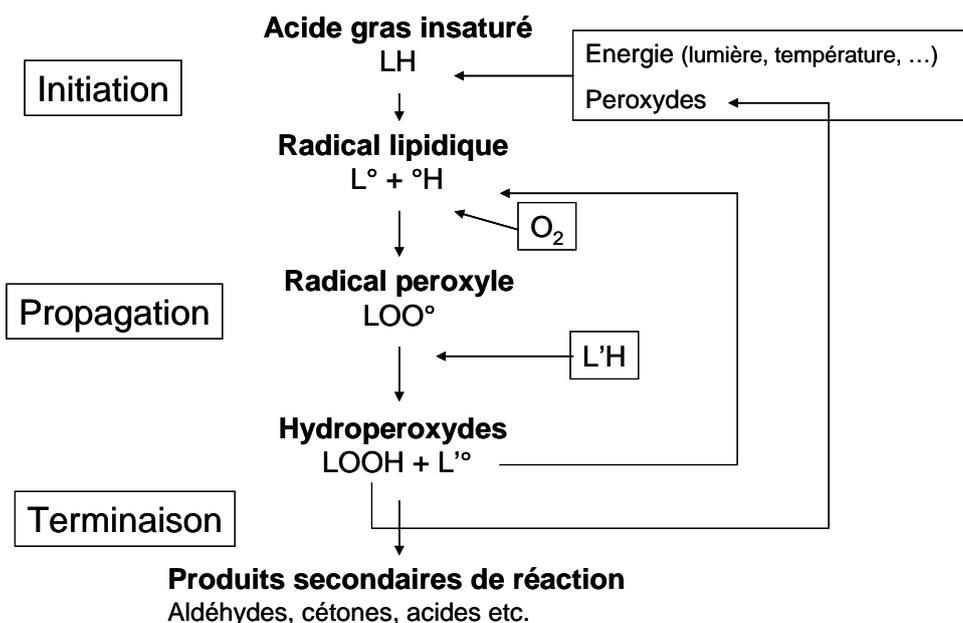
Une coloration jaune-brun de la solution de NP peut survenir au cours du temps. Elle est généralement le témoin visible d'une réaction chimique appelée réaction de Maillard qui est décrite plus loin dans ce document (paragraphe 1.3.2.2).

1.3.2 Stabilité chimique des NP

Différentes dégradations chimiques des nutriments peuvent survenir dans une NP. Les principales sont présentées ici.

1.3.2.1 Peroxydation des lipides

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 10.

Figure 10 : Schéma général de l'oxydation des lipides (inspiré de Eymard⁴⁴)

Pour suivre la peroxydation des lipides, plusieurs produits de dégradation peuvent être dosés comme les hydroperoxydes ou le malonaldehyde, qui sont respectivement des produits intermédiaires et secondaires 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 prématurité⁴⁵⁻⁴⁶. Les prématurés sont le groupe de patients le plus susceptible au stress oxydatif du fait de leurs faibles réserves d'antioxydants et d'autres facteurs de risques associés à leur séjour en soins intensifs⁴⁷. 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.

Plus la quantité de PUFA est élevée dans une émulsion lipidique, plus le risque de peroxydation est grand. L'alpha-tocophérol (vitamine E) 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 théoriquement les moins sensibles à la peroxydation, car plus concentrées en vitamine E et avec un taux de PUFA réduit. Toutefois, une étude

évaluant l'effet de la composition des émulsions lipidiques et des conditions d'administration (protection de la lumière ou non) dans des NP de type 3 en 1, n'a montré aucune différence sur la peroxydation entre les 3 émulsions (LCT, MCT/LCT et huile d'olive), alors que la protection de la lumière diminuait significativement le taux de peroxydation⁴⁸.

Les recommandations encouragent à administrer les vitamines et les lipides ensemble, car les vitamines diminuent la peroxydation des lipides et ces derniers protègent les vitamines de la dégradation^{49,24}. Deux récentes études corrélient ces résultats avec une diminution in vivo de la réponse inflammatoire (mesurée par l'intermédiaire de cytokines et le potentiel redox du glutathion) chez les prématurés^{50,51}.

1.3.2.2 Réaction de Maillard

Cette réaction est rencontrée lorsque du glucose et des 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 mélanoïdine⁵² qui donne la couleur jaune-brun caractéristique de cette réaction. Cette réaction est inévitable. Les produits de cette réaction ne sont pas connus pour être toxiques par voie orale, leur effet par voie parentérale ne sont par contre pas clairement établi.

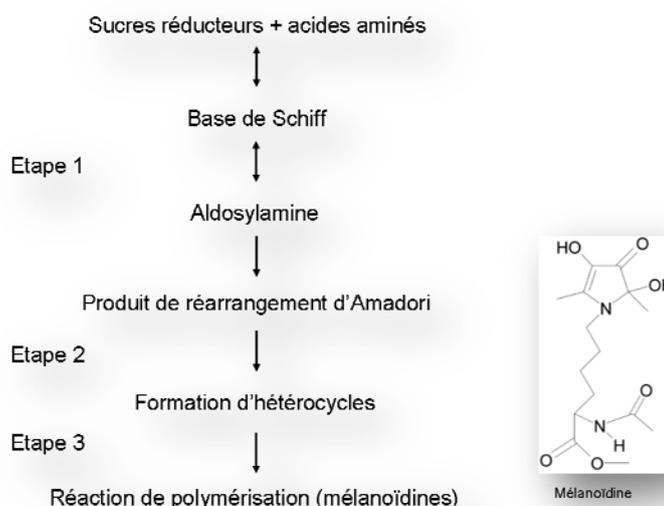


Figure 11: Principales étapes de la réaction de Maillard

1.3.2.3 Réaction d'oxydation

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

Les vitamines sont les éléments les plus instables chimiquement. Elles se dégradent rapidement durant le stockage et l'administration^{32, 53}. 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 B6⁵⁴ alors que l'oxygène est le principal responsable de la dégradation de la vitamine C⁵⁵. Cette réaction d'oxydation est influencée par de nombreux 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, catalyse cette réaction^{56,32}. 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 utilisé⁵⁷. 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.

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

1.3.2.4 Catalyseurs des réactions chimiques

Comme mentionné précédemment, différents facteurs environnementaux peuvent influencer la survenue et la vitesse des réactions de dégradation chimiques des NP. De même, les oligo-éléments 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.

1.4 La nutrition parentérale en pédiatrie

[Richard 2000⁵⁸, Groh-Wargo 2000⁵⁹]

Depuis près de cinquante 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 pas 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. Lorsqu'il est décidé d'introduire une NP, il faut tenir compte du fait que l'absence d'une nutrition entérale (NE) va entraîner différents désordres : atrophie de la muqueuse intestinale, déficits enzymatiques intestinaux (maltase, lactase, dipeptidase...), modification de la motilité gastro-intestinale, insuffisance de la fonction exocrine du pancréas. Pour ces raisons, il est indispensable de maintenir un apport entéral même minime à chaque fois que cela est possible et de réduire au maximum la durée de la NP exclusive.

En pédiatrie, les prématurés sont le groupe de patients nécessitant le plus le recours à la NP, l'immaturation de leur tractus gastro-intestinal ne leur permettant de tolérer une NE qu'après plusieurs jours, voire semaines de vie. Le syndrome de l'intestin court, une autre indication répandue 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 est la conséquence d'un acte chirurgical où une partie de l'intestin plus ou moins longue a dû être réséquée pour différentes raisons, par exemple suite à une entérocolite nécrosante (NEC). La quantité et la qualité de l'intestin restant vont définir la gravité du syndrome de l'intestin court et indiquer la nécessité à un recours ou non à la NP, ainsi que sa durée. Enfin, les patients oncologiques sont le troisième groupe d'enfants à bénéficier le plus fréquemment d'une NP. 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 hémorragies. La NE peut se révéler difficile pour les mêmes raisons invoquées précédemment ainsi que par la présence de mucite. 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 soient parfois avancés.

1.4.1 Néonatalogie et prématurité

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 kg⁶⁰.

L'incidence des naissances prématurées est d'environ 5 à 11% dans les pays industrialisés⁶¹. 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 à une baisse de la mortalité néonatale consécutive aux progrès de la médecine néonatale, dont fait partie la NP.

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 du nouveau-né, d'autres facteurs comme l'immaturation du tractus gastro-intestinal ou des fonctions métaboliques et la composition corporelle des prématurés expliquent les difficultés d'adaptation à la naissance. Le graphique ci-dessous montre le changement de composition corporelle en fonction de l'âge.

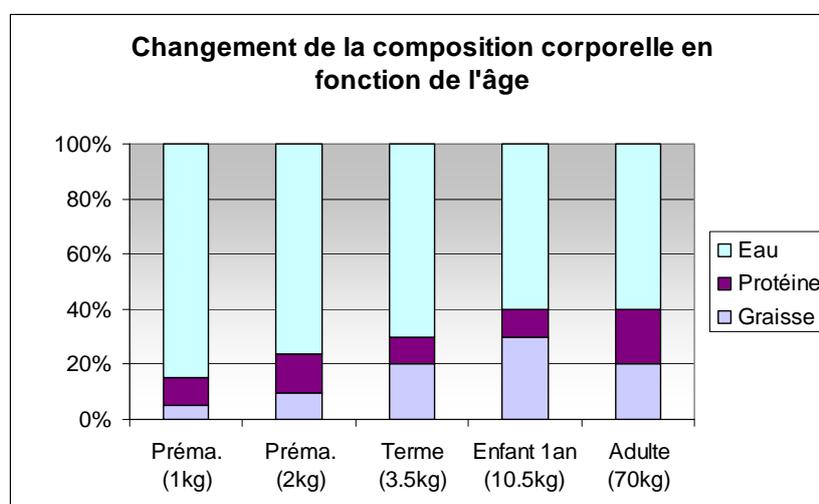


Figure 12: Changement de la composition corporelle en fonction de l'âge (inspiré de Katrine⁶²)

Le tractus gastro-intestinal n'est entièrement développé qu'au terme de la période de gestation. Il peut alors assurer ses fonctions d'assimilation, de transfert, de digestion et d'absorption des aliments. Il est également impliqué dans des fonctions exocrines et neurales et représente l'un des organes les plus impliqués dans les défenses immunitaires de l'organisme. La barrière intestinale joue ainsi un rôle primordial dans la prévention de la translocation bactérienne et dans l'induction de la réponse inflammatoire.

Le degré de maturité du tractus gastro-intestinal oriente la stratégie nutritionnelle à adopter (NE ou NP seules ou alimentation mixte). Chez le prématuré, les sécrétions gastriques acides (nécessaires à l'hydrolyse des protéines), les acides biliaires (nécessaires à l'assimilation des lipides) et certaines enzymes (p.ex. lactase impliquée dans l'absorption des hydrates de carbone) sont moins abondants et ont une activité inférieure que chez

l'enfant né à terme. Chez ces patients, la NP exclusive favorise l'inflammation, l'atrophie et la translocation intestinale. Une NE, même minime, limite ces risques et doit donc être envisagée dès que possible⁶³.

Les prématurés possèdent peu de masse grasse et de masse maigre. Des apports nutritionnels insuffisants chez ces patients peuvent péjorer rapidement leurs statuts, étant donné l'absence de réserves énergétiques pour y faire face. Dans les premiers jours de vie, 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 fonctionnalité de la barrière cutanée n'est pas encore acquise et où la quantité d'eau corporelle est plus élevée. Les incubateurs actuellement utilisés aux soins intensifs de pédiatrie permettent de réguler le taux d'humidité pour les prématurés et limitent ainsi les pertes hydriques. 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) disponibles. Ainsi, une prise en charge nutritionnelle adéquate repose sur une alimentation précoce et adaptée aux besoins du nouveau-né.

1.4.2 Prise en charge nutritionnelle du prématuré : précocité et agressivité

Les apports nutritionnels doivent être adaptés à chaque patient selon ses caractéristiques (morphologiques, anthropométriques, pathologiques) et doivent en même temps permettre de couvrir les besoins anaboliques de croissance. La vitesse de croissance du prématuré est prédictive des troubles du développement neurologique, ce risque étant plus faible en cas de croissance rapide⁶⁴. Les apports nutritionnels sont considérés comme adéquats lorsqu'ils permettent d'obtenir une prise pondérale satisfaisante. Pour les nouveau-nés, le poids de naissance est très souvent considéré comme un poids de référence et le délai nécessaire pour revenir à son niveau est un paramètre important du suivi nutritionnel. Dans la pratique, la prise en charge nutritionnelle du prématuré montre de nombreuses disparités⁶⁵. En 2005, de nouvelles recommandations ont été établies²⁴. Une meilleure compréhension du métabolisme fœtal et des facteurs influençant l'adaptation métabolique postnatale a permis de réévaluer les besoins nutritionnels des premiers jours de vie. Une NP précoce et un apport d'emblée élevé de nutriments sont désormais recommandés.

Le bilan énergétique, la prise de poids et la composition corporelle en protéines et en graisses évoluent au cours de la gestation (Tableau 4). Les objectifs de croissance du prématuré sont fixés par rapport à ceux du fœtus de même âge gestationnel. Cependant, compte tenu de leurs différences métaboliques et physiologiques, ces objectifs sont rarement atteints en pratique. Un retard de croissance extra-utérin est défini par un poids inférieur de 10% à celui de la croissance intra-utérine. L'incidence d'un tel retard est estimée à 10-30%⁶⁶.

Tableau 4- Evolution du bilan énergétique, de la prise de poids et des taux de protéines et de graisses entre la 24^{ème} et la 36^{ème} semaine de gestation chez le fœtus⁶⁷

Age de gestation (semaines)	Bilan énergétique (kcal/kg/j)	Prise de poids (g/kg/j)	Protéines (g/kg/j)	Graisses (g/kg/j)
24-28	24	18	2.0	1.4
28-32	28	16	2.0	1.8
32-36	28	14	1.8	1.9

En période postnatale, d'autant plus chez les prématurés, des apports nutritionnels inadaptés peuvent avoir des conséquences sur la croissance, le développement psychomoteur et la morbidité qui peuvent persister jusqu'à l'âge adolescent, voire adulte. Le déficit nutritionnel accumulé au cours des premières semaines de vie est très difficile à rattraper par la suite. Il est ainsi estimé qu'un enfant de poids de naissance < 2500 g pèsera 5 kg et mesurera 5 cm de moins à l'adolescence qu'un enfant de poids de naissance > 2500 g. Son quotient intellectuel à l'âge scolaire serait également inférieur de 5 points⁶⁸. En revanche, des prématurés « hyperalimentés », recevant des apports énergétiques majorés de 20% par rapport à une alimentation classique auraient une croissance (développement du périmètre crânien) et un développement neurologique améliorés (index de développement mental plus élevé)^{69,70}.

D'un point de vue métabolique, des apports protéiques élevés les premiers jours de vie limitent le catabolisme endogène et préservent la masse maigre chez des nouveau-nés dont les réserves protéiques sont limitées et peuvent rapidement être épuisées en situation de stress métabolique (chirurgie, maladie, infection). Un enfant de 26 semaines de gestation qui ne recevrait que du glucose comme source énergétique accumulerait un déficit en protéines de 25% une semaine après la naissance⁷¹. D'autre part, la synthèse

protéique étant fonction des apports protéiques exogènes, elle est de 35% moins importante en cas d'apports restreints (1 g/kg/jour)⁷¹.

Les recommandations font également mention d'une introduction précoce des lipides. Des apports lipidiques insuffisants favorisent les états de sous-nutrition et la protéolyse. Des apports précoces et importants en acides aminés et lipides favorisent l'obtention d'une balance azotée positive sans accroître la mortalité, la morbidité ou l'intolérance clinique et métabolique^{66,72-73}. De plus, cette approche semble améliorer la prise de poids et réduire le délai de retour au poids de naissance^{66,74}. L'édition et la diffusion des nouvelles recommandations n'a cependant pas encore permis d'homogénéiser la prise en charge des prématurés. Il en ressort des pratiques très variables et des situations de malnutrition et de croissance ralenties⁷⁵. D'autre part, même si le facteur nutritionnel intervient pour une grande part dans la croissance du prématuré, 45% de cette croissance dépend de facteurs non nutritionnels. Ceci souligne l'importance d'une prise en charge globale du prématuré, nutritionnelle et médicale⁶⁸.

1.4.3 Besoins nutritionnels chez le prématuré et apports de la NP

Les besoins nutritionnels des enfants évoluent en fonction de leur âge, de leur composition corporelle, de leur statut métabolique et de leur(s) pathologie(s). De manière générale, les enfants prématurés ont des besoins énergétiques, protéiques et hydriques supérieurs aux nouveau-nés à terme. La qualité des nutriments indispensables, comme par exemple certains acides aminés dit essentiels, est également différente. Les enfants prématurés ont donc des besoins nutritionnels bien spécifiques.

1.4.3.1 Les apports liquidiens

Les pertes liquidiennes sont le résultat de pertes cutanées, urinaires et fécales. Du fait de l'immaturation de sa peau, le prématuré est plus sensible aux pertes cutanées. L'utilisation d'incubateurs avec une humidité maintenue à 90% permet de réduire ces pertes de 30%²⁴. Les besoins liquidiens des nouveau-nés augmentent quotidiennement (Tableau 5).

Tableau 5- Apports liquidiens nécessaires durant la première semaine de vie (mL/kg/j)²⁴

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 < 1500 g	60-80	80-100	100-120	120-150	140-160	140-160
Prématuré > 1500 g	80-90	100-110	120-130	130-150	140-160	160-180

Chez le prématuré, de nombreux facteurs peuvent augmenter ou, au contraire, réduire ces besoins (Tableau 6). Les apports liquidiens doivent combler les pertes liquidiennes, éviter la déshydratation et maintenir un volume et une tonicité des fluides corporels. En général, des apports de 120-150 mL/kg/24h sont recommandés chez le prématuré. Ils doivent, par exemple, être augmentés de 10 à 20% en cas de photothérapie (hors d'un incubateur humidifié), d'état fébrile, de syndrome respiratoire ou de toute circonstance impliquant une augmentation des dépenses énergétiques.

Les apports liquidiens peuvent être le fait d'une perfusion de médicaments ou d'apports nutritionnels (entéraux ou parentéraux). La principale difficulté de la NP du prématuré réside dans le fait que ces patients ne tolèrent pas des apports liquidiens importants et qu'elle doit donc apporter des quantités suffisantes de nutriments dans un volume restreint.

Tableau 6- Principaux facteurs influençant les apports liquidiens [inspiré de ⁵]

Facteurs qui augmentent la perte d'eau
↳ Augmentation de l'activité (activité motrice, pleurs...)
↳ Faible humidité relative, forte température ambiante
↳ Enfant avec un poids de naissance extrêmement petit (ELBW)
↳ Relation inverse avec l'âge gestationnel
↳ Fièvre
↳ Acidose métabolique, détresse respiratoire, maladies cardiaques
↳ Altération de la peau, blessures
↳ Photothérapie (sauf si environnement thermique stable)
Facteurs qui réduisent la perte d'eau
↳ Incubateur humidifié ou à double paroi
↳ Humidification des gaz inspirés
↳ Agents topiques (Excipial® crème)
Pertes de fluides diverses
↳ Drain thoracique ou pour iléostomie, aspiration gastrique
↳ Vomissements, diarrhées
↳ Glycosurie (augmente la perte urinaire d'eau)

1.4.3.2 Les apports énergétiques

Chez l'enfant, l'énergie assure le maintien du métabolisme de base (cycles anaboliques et cataboliques des tissus, transport et thermorégulation) et la croissance. Elle permet de répondre aux besoins des systèmes circulatoire, respiratoire, neurologique et musculaire. Les besoins énergétiques évoluent avec l'âge (Tableau 7) mais aussi avec le statut nutritionnel initial et les maladies sous-jacentes. Chez le prématuré, ils sont estimés à 110-120 kcal/kg/jour. En cas de NE, ces besoins sont accrus (10-20%) du fait de la digestion, qui consomme de l'énergie, et de l'absorption incomplète des aliments, qui entraîne une perte d'énergie par les selles⁷⁶. A l'inverse, ces besoins sont réduits lorsque l'enfant est intubé, immobile, ou placé dans un incubateur (thermoneutralité). La thermoneutralité permet de gagner 10 kcal/kg/jour et l'absence de pertes fécales 18 kcal/kg/jour. Le métabolisme de repos est alors réduit de 7 kcal/kg/jour et l'activité musculaire de 5 kcal/kg/jour.

Tableau 7- Besoins énergétiques estimés chez les enfants²⁴

Age (années)	Energie requise (kcal/kg/jour)
Prématuré	110-120
0-1	90-100
1-7	75-90
7-12	60-75
12-18	30-60

Un excès d'apport énergétique entraîne des hyperglycémies, une augmentation du dépôt de graisses et des complications hépatiques. A l'inverse, un déficit entraîne une malnutrition et des troubles de la réponse immunitaire et de la croissance. L'apport énergétique peut être d'origine protéique ou non protéique (hydrates de carbone et lipides). 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. Chez le prématuré, les apports énergétiques non protéiques doivent fournir 85% des apports énergétiques totaux (en général, 50% via les glucides et 35% via les lipides). Pour la NP, la principale source d'énergie est l'apport d'hydrates de carbone sous forme de glucose essentiellement.

Les apports énergétiques influencent la balance azotée. Chez le prématuré, l'apport énergétique minimal recommandé est de 50-60 kcal/kg/jour (balance azotée neutre) mais un apport de 110-120 kcal/kg/jour permet d'obtenir une balance azotée positive. En cas

d'apports insuffisants, la balance azotée devient négative; les protéines sont alors oxydées pour fournir de l'énergie et ne sont plus utilisées pour la construction des tissus.

Dans la pratique, les besoins énergétiques ne sont pas systématiquement mesurés bien que différentes méthodes soient décrites pour déterminer ces besoins : mesure du poids, équations de Schofield ou de Harris-Benedict, utilisation de nomogrammes et calorimétrie indirecte. La calorimétrie indirecte consiste à déterminer, à partir de la mesure des échanges gazeux (consommation O₂ et rejet CO₂), la chaleur libérée par les processus métaboliques, chez un patient placé sous une cloche en plastique. Cette méthode est la plus fiable mais son coût élevé en limite l'utilisation. Les équations, basées sur les caractéristiques anthropométriques du patient, sont plus couramment utilisées (Tableau 8). La formule de Schofield est la plus utilisée chez les enfants de moins de 10 ans. Au-delà, les autres équations sont également employées²⁴. Le poids est un excellent facteur prédictif de la dépense énergétique et le plus simple à mesurer en pratique. Les résultats énergétiques obtenus peuvent être modulés par des facteurs de correction (type de pathologie, température corporelle, activité, absorption intestinale...) qui permettent d'apprécier plus exactement ces résultats mais qui sont très rarement utilisés⁷⁷. Dans la pratique, l'énergie au repos (ER) est plus facilement mesurée par rapport au métabolisme basal (MB) qui utilise de nombreux paramètres pour déterminer le taux d'énergie nécessaire au maintien des processus vitaux de l'organisme.

Tableau 8- Equations de prédiction des dépenses énergétiques (MB, ER) chez les enfants en bas âge²⁴

Garçon de 0 à 3 ans	Formule de WHO	$ER = 60.9 * P - 54$
	Formule de Schofield	$MB = 0.167 * P + 1517.4 * T - 617.6$
	Formule d'Harris- Benedict	$ER = 66.47 + 13.75 * P + 5 * T - 6.76 * \text{âge}$
Fille de 0 à 3 ans	Formule de WHO	$ER = 61 * P - 51$
	Formule de Schofield	$MB = 16.25 * P + 1023.2 * T - 413.5$
	Formule d'Harris- Benedict	$ER = 655.1 + 9.56 * P + 1.85 * T - 4.68 * \text{âge}$

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

Dans la pratique, les méthodes employées pour déterminer les besoins énergétiques sont très variables. Dans la majorité des cas (92%), elles reposent sur l'âge et le poids. Les équations prédictives sont utilisées dans 30% des cas, essentiellement celle de Schofield, et la calorimétrie indirecte dans moins de 4% des cas⁷⁷.

1.4.3.3 Les apports en acides aminés

Les protéines sont le principal composant structurel et fonctionnel des cellules. Elles interviennent également dans la croissance, les mécanismes enzymatiques et le transport protéique. Elles sont constituées de l'enchaînement d'acides aminés reliés entre eux par des liaisons peptidiques et ont pour principal constituant l'azote. Toutes les protéines sont synthétisées à partir de 20 acides aminés (Tableau 9). Parmi eux, certains sont « essentiels ». Ils ne peuvent pas être synthétisés par l'organisme et doivent être apportés par l'alimentation pour ne pas limiter la synthèse protéique. D'autres, dits « semi-essentiels », peuvent être synthétisés à partir d'autres acides aminés. Les « non essentiels » peuvent être synthétisés par l'organisme. Chez le prématuré, en raison de l'immaturation des systèmes enzymatiques, certains acides aminés semi-essentiels deviennent essentiels (cystéine et son dérivé : taurine, et tyrosine). Les solutions commerciales destinées à la pédiatrie intègrent ces éléments et présentent des quantités plus importantes en acides aminés essentiels et semi-essentiels que celles destinées à l'adulte. Le rôle de la glutamine dans la réduction de la mortalité des adultes en situation critique (choc septique ou situation postopératoire) a été évoqué, mais elle ne semble pas apporter les mêmes bénéfices chez le prématuré^{24,78}.

Tableau 9- Classification des différents acides aminés²⁴

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

*Acides aminés considérés comme essentiels chez le prématuré

La synthèse protéique et la protéolyse sont réalisées simultanément et constituent le « turnover » protéique. Ce renouvellement varie avec l'âge, le statut nutritionnel ou l'état pathologique : il est plus rapide chez le nouveau-né (bilan protéique positif), diminue au cours du jeûne (bilan protéique négatif) et augmente dans les situations cataboliques (bilan protéique négatif). Une synthèse protéique accrue n'est donc pas systématiquement associée à un gain protéique. D'autre part, il existe une relation inverse entre le poids de naissance et la protéolyse, qui est deux fois plus importante chez les ELBW que chez les enfants nés à terme⁷⁹.

Chez le prématuré, les apports protéiques doivent couvrir les concentrations plasmatiques normales en acides aminés, favoriser la prise de poids et l'obtention d'une balance azotée positive. En l'absence d'apports exogènes, le prématuré présente une perte protéique de 1.0-1.2 g/kg/jour, soit 1% des réserves protéiques endogènes⁸⁰. L'utilisation optimale des acides aminés dépend de l'apport énergétique associé. En général, un apport énergétique de 30-40 kcal/jour par gramme d'acides aminés est cohérent²⁴. Dans le cas contraire, les acides aminés sont oxydés en excès et une hyperammoniémie ou une acidose métabolique peuvent s'installer⁷⁹. Comme pour les besoins énergétiques, ceux en acides aminés sont accrus en cas de NE. Ces besoins sont en outre fonction de l'âge et ils diminuent au fur et à mesure de la croissance (Tableau 10). L'apport protéique des deux premières semaines de vie est déterminant pour la croissance et un apport adapté, qualitativement et quantitativement, est recommandé, dès les premières heures de vie^{24,81-82}. En plus des acides aminés essentiels usuels, des apports en cystéine, taurine et tyrosine sont conseillés chez le prématurés car considérés comme essentiels dans cette population²⁴. Il a été démontré que pour un apport énergétique adéquat, un apport en acides aminés de 1.5 g/kg/jour permet d'obtenir une balance nitrogène neutre mais que des apports de 3 à 3.5 g/kg/jour dès la naissance conduisent à une balance nitrogène positive dès le premier jour de vie, sans entraîner d'effets indésirables^{81,83}. Des apports supérieurs (4g/kg/jour) ne sont pas recommandés²⁴.

Tableau 10- Apports parentéraux en acides aminés recommandés selon l'âge²⁴

Age (années)	Acides aminés (g/kg/jour)
Prématuré	1.5-4.0
Nouveau-né à terme	1.5-3.0
2 mois à 3 ans	1.0-2.5
3 à 18 ans	1.0-2.0

1.4.3.4 Les apports en hydrates de carbone

Les hydrates de carbone sont la principale source d'énergie pour l'organisme (1 g = 4 kcal). Ils représentent 40 à 60% des apports énergétiques de l'alimentation. La majeure partie atteint les tissus périphériques sous forme de glucose. Il sert alors de carburant pour les muscles et différents organes (foie, cœur, reins, intestin, rétine). Il représente une source d'énergie indispensable pour le cerveau qui utilise 90% de la consommation totale de glucose.

A l'état basal, la production de glucose varie avec l'âge. Elle est maximale en période postnatale (11.5 g/kg/jour chez le prématuré) et diminue par la suite (3 g/kg/jour chez l'adulte)²⁴. La néoglucogenèse fournit environ 30% du glucose chez le prématuré. En cas de perfusion de grandes quantités de glucose, cette synthèse endogène est complètement arrêtée. Les apports de glucose doivent couvrir 60 à 75% des besoins énergétiques non protéiques²⁴. Un apport de 4-8 mg/kg/min est recommandé chez le prématuré. Pour un même apport énergétique, des apports en glucose supérieurs ont une influence positive sur le poids, la taille et le périmètre crânien. Une augmentation de 1% de ces apports entraîne un gain du poids de 2.3 g/jour, de la taille de 0.013 cm/jour et du périmètre crânien de 0.015 cm/jour⁸⁴. Un prématuré de poids de naissance < 1000 g tolère en général un apport initial de glucose de 6 mg/kg/min tandis qu'un prématuré de poids supérieur tolère 8 mg/kg/min et un enfant né à terme 13 mg/kg/min⁸⁰. Ces apports doivent être adaptés à l'âge du patient et à sa situation clinique (malnutrition, pathologie aiguë, médicaments...). Un apport excessif de glucose, au-delà des capacités de l'organisme à l'oxyder en énergie et glycogène, altère le métabolisme des protéines et favorise la lipogenèse et le dépôt de graisses au niveau des tissus. D'un point de vue clinique, les hyperglycémies augmentent le risque de stéatose et d'infection, la production de CO₂ et la

fréquence respiratoire. L'incidence des hyperglycémies varie entre 20 et 85% chez les ELBW⁸⁵.

La NP fournit des hydrates de carbone sous forme de D-glucose monohydraté (dextrose). Le dextrose influence de façon importante l'osmolarité des solutions de la NP. Des concentrations importantes de glucose administrées par voie périphérique augmentent le risque de phlébite et réduisent la durée de vie de la ligne de perfusion. Pour ces raisons, des concentrations supérieures à 12.5% ne sont pas recommandés pour une administration par VVP.

1.4.3.5 Les apports en lipides

Les lipides sont l'autre source majeure d'énergie non protéique (1 g = 9 kcal). A l'inverse des hydrates de carbone, ils ont une faible osmolarité et peuvent donc être apportés dans un volume restreint. Ils peuvent en outre permettre de réduire les apports en glucose en favorisant la néoglucogénèse. Ils sont essentiels pour la croissance et le développement de nombreux organes (cerveau, rétine) et pour la structure et le fonctionnement de nombreuses cellules. Ils interviennent également dans le transport des vitamines liposolubles. De plus, certains d'entre eux sont impliqués dans des fonctions métaboliques en tant que précurseurs d'eicosanoïdes (prostaglandines). Il existe trois groupes d'acides gras avec des rôles spécifiques (Tableau 11). Parmi eux, les acides linoléique et α -linoléique sont dits « essentiels ». En raison du faible dépôt adipeux et des besoins accrus, le prématuré est particulièrement exposé aux carences en AG essentiels qui peuvent entraîner des troubles visuels, neurologiques et des troubles des fonctions cognitives. Un apport lipidique leur est donc essentiel, tant sur le plan quantitatif (apport énergétique) que qualitatif (source d'AG essentiels).

L'oxydation des lipides dépend des apports/dépenses énergétiques, des apports en hydrates de carbone et en triglycérides et du rapport glucose/lipides. Avec l'augmentation des apports glucidiques, l'oxydation des lipides diminue en faveur de leur stockage.

Tableau 11- Rôle des différentes classes d'acides gras⁸⁶

	Energie	Structure	Fonction
Acides gras à chaîne moyenne (MCT)	+++	0	0
Acides gras à chaîne longue (LCT)			
Saturés	++	++	(+)
Monoinsaturés	++	++	(+)
Polyinsaturés ↪ Linoléique (= n-6)	0	+++	+++
↪ Linoléique (= n-3)	0	+++	+++

Les apports lipidiques de la NP doivent fournir 25 à 40% des apports énergétiques non protéiques²⁴. Ils ne devraient pas excéder les 60%. L'absence d'apports lipidiques peut rapidement conduire à un déficit en AG essentiels dans les 2 à 3 premiers jours de vie du prématuré. Leur introduction devrait donc être réalisée au cours des 3 premiers jours de vie. Ces recommandations ne sont cependant pas aussi bien suivies dans la pratique⁸⁷. Chez le nouveau-né, les apports lipidiques devraient débuter à 0.5 g/kg/jour puis augmenter par palier de 0.5 g/kg/jour jusqu'à un maximum de 3-4 g/kg/jour (3 g/kg/jour pour les enfants de faible poids de naissance ou pour les prématurés ; 4 g/kg/jour pour les enfants nés à terme). Un apport trop rapide et trop important peut entraîner hyperlipidémies, coagulopathies, thrombocytopenies, hépatomégalies, élévation des enzymes hépatiques, hyperbilirubinémies et détresse respiratoire. Le débit ne devrait pas excéder 0.15 g/kg/heure.

La tolérance lipidique du prématuré est limitée par son déficit en carnitine, molécule essentielle à l'oxydation mitochondriale des LCT. A la naissance, sa synthèse et son stockage sont faibles et ses taux diminuent en cas de NP prolongée. Ainsi, un prématuré < 34 semaines de gestation recevant une nutrition parentérale totale associant glucose, acides aminés et lipides (NPT) développe un déficit en carnitine 6 à 10 jours après sa naissance⁸⁰. Malgré ces données, le bénéfice clinique d'une supplémentation en carnitine n'a pas été établi en dehors des situations où la NP est administrée au-delà de quatre semaines.

Les émulsions lipidiques étant isotoniques, elles peuvent être administrées par VVP. Chez les prématurés, la tolérance est favorisée par leur administration en continu sur 24h. La

tolérance des émulsions lipidiques est relativement bonne quelque soit le type d'émulsion utilisée^{3,86}.

1.4.3.6 Les apports en électrolytes

Les besoins en électrolytes sont importants après la naissance puis diminuent avec l'âge. Ils dépendent de la co-administration de diurétiques, des pertes gastrointestinales (diarrhées, vomissements), de la fonction rénale, de l'état d'hydratation et de la présence de certaines pathologies. Ils sont déterminés sur la base des pertes urinaires, principale voie d'excrétion du sodium et du potassium. Les apports proviennent d'une solution de supplémentation ou de l'administration de médicaments. Dans tous les cas, un suivi étroit est indispensable. Le potassium est le principal électrolyte du compartiment intracellulaire et le sodium celui du compartiment extracellulaire. Certains électrolytes ne sont volontairement pas administrés le premier jour de vie. C'est le cas du sodium et du potassium qui ne sont introduits qu'une fois la diurèse installée, en général 24 heures après la naissance, aux concentrations les plus faibles recommandées (Tableau 12). D'autres électrolytes, comme le calcium et les phosphates, sont fréquemment administrés dès le premier jour de vie.

Tableau 12- Besoins quotidiens en électrolytes chez les prématurés²⁴

Electrolytes	Besoins
Sodium	2-5 mmol/kg/jour
Potassium	1-3 mmol/kg/jour
Calcium	1-4 mmol/kg/jour
Phosphates	0.75-3 mmol/kg/jour
Magnésium	0.1-0.2 mmol/kg/jour

Le calcium est le minéral le plus abondant du corps. Il est presque entièrement (à 99%) incorporé au squelette osseux. Le phosphore est l'un des principaux minéraux du secteur intracellulaire. Chez le nouveau-né, 80% est retrouvé au niveau osseux. Chez le très jeune enfant, ces deux électrolytes sont rapidement incorporés dans la matrice osseuse et leurs besoins dépassent largement ceux d'enfants plus âgés. Le rapport calcium/phosphore permet de déterminer les apports optimaux. Chez le prématuré, ce rapport exprimé en mmol devrait se situer entre 1.3 et 1.7²⁴. A ces valeurs, la rétention phosphocalcique est

maximale et les risques d'intolérance minimaux. Au cours de la formulation des solutions de NP, les apports en calcium et phosphates sont limités par les risques de précipitation, comme présenté précédemment.

Le magnésium est l'autre électrolyte important du secteur intracellulaire. Son importance physiologique est liée à son rôle dans le développement du squelette osseux. Chez le nouveau-né, 60% du magnésium est contenu dans l'os. L'homéostasie calcique est en outre partiellement contrôlée par le magnésium. Les troubles de la fonction rénale sont la principale cause d'hypermagnésémie chez l'enfant mais des cas secondaires à un excès de magnésium dans la NP ont été rapportés⁸⁸. Les apports recommandés au cours de la première semaine de vie sont de 0.2 mmol/kg/jour puis ils diminuent à 0.1 mmol/kg/jour²⁴.

Au final, des apports inadaptés en calcium, phosphates et magnésium peuvent entraîner rachitisme, fractures, troubles de la minéralisation osseuse et peuvent réduire la croissance.

1.4.3.7 Les apports en acétates

L'acétate n'est pas un composant habituel de la NP. Son métabolisme hépatique conduisant à la formation d'ions bicarbonates, il est employé comme source basique pour traiter ou prévenir l'acidose métabolique. Le remplacement des solutions de chlorure de sodium ou de potassium par des solutions d'acétate de sodium ou de potassium permet notamment de réduire l'incidence des acidoses métaboliques⁸⁹. Les solutions à base de bicarbonate ne peuvent pas être employées comme source basique du fait d'un risque élevé de précipitation en présence du calcium contenu dans la NP.

1.4.3.8 Les apports en oligo-éléments

Les oligo-éléments interviennent dans des réactions enzymatiques et immunologiques. Certains d'entre eux sont considérés comme essentiels pour les réactions métaboliques de l'organisme (chrome, cuivre, iode, manganèse, molybdène, sélénium, zinc et fer). En général, l'apport de tous ces oligo-éléments n'est à envisager que pour une NP de longue durée. Lorsqu'elle est de courte durée, seule une supplémentation en zinc est recommandée. Cependant, les apports se font en général avec des solutions commerciales qui fournissent différents oligo-éléments. Les apports officiellement recommandés chez le prématuré sont rassemblés dans le Tableau 13.

La contamination des solutions de NP par certains métaux (chrome, aluminium) suffit à répondre aux besoins de l'organisme et aucun apport supplémentaire n'est nécessaire. L'addition de fer est controversée du fait d'une atteinte potentielle des fonctions immunitaires et d'une stimulation de la croissance bactérienne, mais elle est recommandée chez le prématuré²⁴.

Tableau 13- Supplémentation recommandée en oligo-éléments chez le prématuré lors de NP prolongée²⁴

Oligo-élément	Rôle	Apports
Zinc	<ul style="list-style-type: none"> ↳ Métabolisme énergétique, protéique, glucidique, lipidique et des acides nucléiques ↳ Seul oligo-élément recommandé si NP de courte durée (1-2 semaines) 	450-500 µg/kg/jour
Fer	<ul style="list-style-type: none"> ↳ Constitution de l'hémoglobine et de nombreuses enzymes ↳ Réponse immunitaire 	200 µg/kg/jour
Chrome	<ul style="list-style-type: none"> ↳ Métabolisme lipidique et glucidique ↳ Contaminant des solutions d'NP 	Non nécessaire
Cuivre	↳ Composition de certaines enzymes (cytochrome oxydase, superoxyde dismutase...)	20 µg/kg/jour
Iode	↳ Composition des hormones thyroïdiennes	1.0 µg/kg/jour
Manganèse	<ul style="list-style-type: none"> ↳ Composition de nombreuses enzymes et activation de différentes enzymes ↳ Impliqué dans la survenue de cholestases et d'autres troubles hépatiques liés à l'AP 	1.0 µg/kg/jour (max 50 µg/jour)
Molybdène	↳ Essentiel pour de nombreuses enzymes impliquées dans le métabolisme de l'ADN	1.0 µg/kg/jour
Sélénium	↳ Antioxydant	2.0-3.0 µg/kg/jour

1.4.3.9 Les apports en vitamines

La supplémentation vitaminique est recommandée pour tout nouveau-né recevant une NP. Elle doit être suffisante dès les premiers jours de vie pour assurer la croissance et le développement. On distingue les vitamines liposolubles, stockées et potentiellement toxiques, et les hydrosolubles, moins toxiques et excrétées en cas d'apports excessifs. Il n'existe pas de recommandations clairement établies chez le nouveau-né et la pratique actuelle est basée sur d'anciennes études (Tableau 14).

Cette supplémentation nécessite l'utilisation de solutions multivitaminiques qui n'existent que de manière limitée pour le nouveau-né et le prématuré. Pour des apports plus importants, celles destinées à l'adulte peuvent être utilisées, mais à condition de choisir des formulations exemptes de propylène glycol et de polysorbates, potentiellement

toxiques chez le nouveau-né. Il est préférable d'ajouter ces solutions aux émulsions lipidiques pour augmenter leur stabilité^{90,24}.

Tableau 14- Apports vitaminiques recommandés chez le nouveau-né²⁴

	Vitamines	Rôle	Apports
Vitamines liposolubles	Vitamine A - Rétinol	↪ Différenciation et entretien des cellules épithéliales ↪ Réponse immunitaire	150-300 µg
	Vitamine D - D2 Ergocalciférol - D3 Cholécalfiérol	↪ Homéostasie phosphocalcique	32 UI
	Vitamine E - Tocophérol	↪ Agent antioxydant	2..8-3.5 µg
	Vitamine K - K1 Phytoménadione	↪ Régulation des facteurs de la coagulation	10 µg
Vitamines hydrosolubles	Vitamine B1 – Thiamine	↪ Métabolisme glucidique et synthèse lipidique	0.35-0.5 mg
	Vitamine B2 – Riboflavine	↪ Synthèse des nucléotides	0.15-0.2 mg
	Vitamine B3 – Nicotinamide (ou vitamine PP)	↪ Métabolisme énergétique ↪ Synthèse des nucléotides	4-6.8 mg
	Vitamine B5 - Acide pantothénique (dexpanthénol)	↪ Précurseur du coenzyme A ↪ Métabolisme énergétique	1-2 mg
	Vitamine B6 – Pyridoxine	↪ Métabolisme des acides aminés, des prostaglandines, des glucides ↪ Développement du système immunitaire ↪ Développement des fonctions neurologiques	0.15-0.2 mg
	Vitamine B8 – Biotine	↪ Coenzyme des carboxylases	5-8 µg
	Vitamine B9 - Acide folique	↪ Synthèse des bases puriques et pyrimidiques et métabolisme de certains acides aminés	56 µg
	Vitamine B12 – Cyanocobalamine	↪ Synthèse des nucléotides	0.3 µg
	Vitamine C - Acide ascorbique	↪ Cofacteur des réactions d'hydroxylation ↪ Agent antioxydant	15-25 mg

1.4.4 Résumé des besoins nutritionnels chez le prématuré

Les principaux apports nutritionnels recommandés chez les prématurés sont synthétisés dans le Tableau 15.

Tableau 15- Récapitulatif des besoins nutritionnels du prématuré

Liquides	120-150 mL/kg/24h (augmentation par paliers la 1 ^{ère} semaine)
Energie	110-120 kcal/kg/24h
Protéines	1.5-4 g/kg/24h
Glucose	4-8 mg/kg/min
Lipides	0.5-4 g/kg/24h (introduire par paliers de 0.5g/kg/24h)
Sodium	2-5 mmol/kg/24h
Potassium	1-3 mmol/kg/24h
Calcium	1-4 mmol/kg/24h
Phosphates	0.75-3 mmol/kg/24h
Rapport Ca : P	1.3-1.7 (mmol)
Magnésium	0.1-0.2 mmol/kg/24h

1.5 Administration de la nutrition parentérale

La NP peut être administrée soit en continu sur 24h, soit de façon cyclique. L'administration cyclique présente un avantage lorsque l'on veut interrompre le flux continu de glucose (pour favoriser l'utilisation des réserves de lipides et de glycogène), favoriser la mobilisation du patient, instaurer une NE ou respecter le rythme circadien de l'organisme⁹¹. La NP cyclique est rarement utilisée chez les jeunes enfants en raison de leur plus grande susceptibilité aux hypo- et hyperglycémies. A l'inverse, chez les enfants métaboliquement stables, pour lesquels une NP est instaurée à long terme, l'alimentation cyclique est utilisée avec succès⁹¹.

Les NP peuvent être administrées par voie veineuse périphérique (VVP) ou centrale (VVC). En général, la VVP est utilisée uniquement pour une administration à court terme et pour des produits de faible osmolarité à cause des risques de phlébites et de thromboses. De plus, elle ne permet qu'un apport partiel de nutriments. Les voies centrales sont donc nécessaires pour une administration d'apport complet de NP, bien que leur insertion soit associée à un risque de 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 infectieuses 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 tunnillés (permanent). Les cathéters percutanés s'insèrent directement dans la veine centrale alors que les cathéters tunnillés 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.

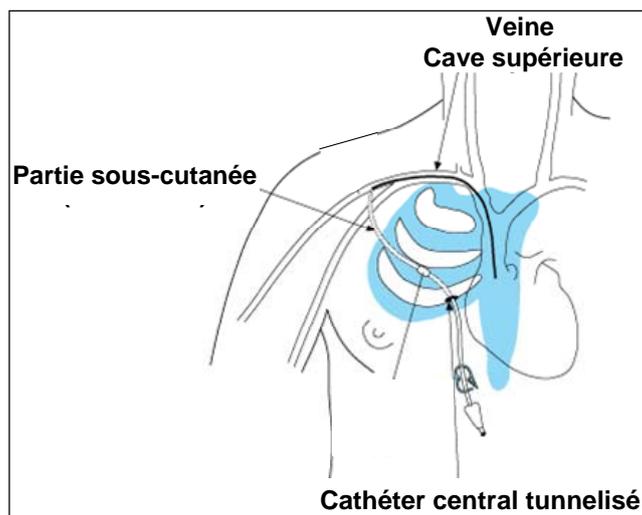


Figure 13 : Voie veineuse centrale (VVC) tunnelisée

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

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

1.5.1 Cathéter et héparine

L'utilisation de cathéters (VVP ou VVC) pour la NP est associée à des risques de 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 y relatifs. Les facteurs de risques de développer une occlusion ou une thrombose 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 la survenue de ces problèmes, une prophylaxie pharmacologique incluant de faibles doses 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'héparine⁹²⁻⁹³, par contre cette dernière permet de prolonger la durée de vie des cathéters. Une étude montre qu'une dose de 0.5 UI/kg/h prolonge significativement la durée de vie des cathéters centraux tunnelisés chez les nouveau-nés sans augmentation des effets indésirables associés⁹⁴.

1.6 Complication de la Nutrition Parentérale

La survenue des complications tient autant aux caractéristiques de la NP (durée, apports) qu'à celles du patient (troubles organiques divers, sepsis). Un suivi est indispensable pour vérifier la concordance des apports, évaluer la tolérance aux solutions administrées et prévenir les effets indésirables. Les complications peuvent être d'origine métabolique, infectieuse ou mécanique et sont sensiblement identiques dans les populations pédiatriques et adultes (Tableau 16).

Tableau 16- Principales complications de la nutrition parentérale⁷⁶

<p>Complications métaboliques</p> <ul style="list-style-type: none"> ↪ Diminution de la disponibilité des apports nutritionnels : <ul style="list-style-type: none"> adsorption des éléments au matériel de perfusion photodégradation des vitamines et lipides par la photothérapie perte de nutriments (perte de minéraux ou d'électrolytes par des diurétiques) formation de produits toxiques : peroxydation des lipides interaction médicaments-nutriments in vivo interactions nutriments-nutriments (précipité de phosphate de calcium) ↪ Perturbations des concentrations sanguines en glucose, sodium, calcium, potassium ↪ Troubles biliaires (calculs), cholestase ↪ Troubles du métabolisme osseux ↪ Contamination par des éléments : aluminium ↪ Anémie ↪ Refus de s'alimenter avec une NP prolongée et manque de stimulation orale
<p>Complications infectieuses</p> <ul style="list-style-type: none"> ↪ Liées au cathéter : site d'insertion, ligne de perfusion ↪ Non liées au cathéter : en relation avec la pathologie sous-jacente
<p>Complications mécaniques</p> <ul style="list-style-type: none"> ↪ Plicature, déchirure, compression, délogement du cathéter ↪ Occlusion du cathéter par thrombose ou précipitation chimique ↪ Extravasation

1.6.1 Les complications métaboliques

Tous les composants de la NP sont susceptibles d'entraîner un déséquilibre métabolique, par déficit ou excès, mais certains avec une prévalence plus importante et des conséquences plus graves.

1.6.1.1 Les complications hépatiques

Ces complications d'origine multifactorielle sont d'expression polymorphe et souvent non spécifique. Toutes populations confondues, leur incidence varie entre 25% et 100%⁹⁵. Leur traduction clinique est variable selon qu'elles concernent l'adulte (essentiellement des stéatoses) ou l'enfant (essentiellement des cholestases)⁹⁶. Les troubles biliaires touchent les deux populations. La cholestase résulte tant de la pathologie intestinale (repos digestif, colonisation bactérienne intestinale, iléus) que de la NP (durée de la NP, apports en acides aminés, lipides, manganèse et aluminium). Elle est d'apparition tardive par rapport à l'introduction de la NP (en général deux semaines après) et persiste tant que dure la NP⁹⁶. Elle est cependant réversible à l'arrêt de la NP après environ deux semaines.

Chez l'enfant, l'incidence des cholestases en cas de NP au long court est estimée entre 40 et 60%⁹⁷. Elle peut évoluer vers une cirrhose, une atteinte hépatique chronique et potentiellement le décès. La mortalité des enfants développant une atteinte hépatique est estimée à 31%⁹⁸. Chez le prématuré, les principaux facteurs de risque sont l'immaturation du système d'excrétion biliaire, le faible poids de naissance et la durée de la NP. L'incidence globale des cholestases chez les nouveau-nés traités par NP est de 23%, mais elle atteint 80% lorsque la NP dure plus de 60 jours et 90% si la NP dure plus de 3 mois. De même, cette incidence est de 50% pour un poids de naissance < 1000 g alors qu'elle n'est que de 7% pour un poids de naissance > 1500 g^{97,99}.

Les composants de la NP jouent également un rôle dans le développement multifactoriel des cholestases. Ainsi, des taux élevés de manganèse, d'aluminium et de lipides favoriseraient son développement¹⁰⁰⁻¹⁰². Les recommandations européennes de 2005 suggèrent ainsi de réduire ou d'interrompre ponctuellement la perfusion de lipides chez des patients développant une cholestase²⁴. Des études plus anciennes ont souligné le rôle potentiel d'un apport important d'acides aminés (3.5-4.5 g/kg/jour) dans la genèse des cholestases. Ces hypothèses ont récemment été révoquées et il est désormais établi qu'un apport important d'acides aminés dès l'instauration de la NP ainsi qu'une progression

rapide de ces apports ne sont pas à risque^{103,104}. Cette conduite est d'ailleurs incluse dans les recommandations actuelles²⁴.

Les principales stratégies visant à réduire l'incidence des cholestases induites par la NP reposent autant que possible sur des apports cumulés lipidiques réduits, des apports énergétiques mixtes glucidolipidiques adaptés, une introduction précoce d'une NE et un contrôle des infections concomitantes^{100,105}. L'utilisation d'acide ursodéoxycholique en prévention ou en traitement des cholestases associées à la NP a été suggérée mais, même si son effet à court terme semble favorable pour le traitement des cholestases, son utilité en prophylaxie en cas de NP prolongée reste à prouver¹⁰⁶.

Des données récentes suggèrent que l'apport d'omega-3 polyinsaturés (huile de poisson) par voie parentérale ou entérale pourrait être un traitement potentiel pour les patients souffrant d'atteinte hépatique sous NP¹⁰⁷.

1.6.1.2 Les complications osseuses

D'étiologie multifactorielle, ces complications sont principalement dues à des apports phosphocalciques déficients et à la toxicité de l'aluminium. Les principales sources de contamination des solutions de NP par l'aluminium sont les sels de calcium et de phosphate, les solutions de vitamines, certains micro-éléments et l'héparine^{102,108}. Au cours des procédés de stérilisation par la chaleur et durant la conservation, les contenants des solutions d'AP, ceux en verre notamment, peuvent fournir une source d'aluminium¹⁰⁹. Les risques de toxicité par l'aluminium dépendent de la durée d'exposition au toxique ainsi que du degré d'atteinte de la fonction rénale. Dans tous les cas, les ostéomalacies sont les troubles les plus fréquemment rencontrés. L'aluminium interfère avec la capture par l'os du calcium¹¹⁰ et empêcherait une accrétion et un remodelage normal de l'os de façon indirecte en affectant la sécrétion de l'hormone parathyroïdienne et le métabolisme de la vitamine D¹¹¹.

Chez les prématurés, la première source de contamination par l'aluminium provient des apports importants en calcium et phosphate nécessaires pour la minéralisation osseuse. La manifestation clinique la plus commune est l'ostéopénie avec ou sans fracture. L'incidence et la prévalence de ces complications sont difficiles à définir, mais une incidence de 1.2% des fractures non dues à des traumatismes chez des enfants âgés de 3.5 à 24 semaines a été évoquée¹¹¹.

Il est difficile d'établir des doses maximales d'aluminium chez les prématurés. Pour les autres populations, l'American Society for Clinical Nutrition (ASCN) et l'ASPEN ont défini trois degrés d'apports en aluminium : les taux non nocifs (1-2 µg/kg/j) qui n'entraînent pas d'accumulation de l'aluminium dans l'organisme ; les taux dangereux (15-30 µg/kg/j) par accumulation tissulaire d'aluminium mais dépourvus d'effets toxiques ; les taux toxiques (\geq 60 µg/kg/j) à l'origine d'atteintes osseuses^{102,108}. La Food and Drug Administration (FDA) a fixé à 5 µg/kg/j le taux maximum recommandé d'exposition quotidienne à l'aluminium. Il est acquis que pour des concentrations inférieures, même si une accumulation tissulaire peut exister, aucune toxicité liée à l'aluminium n'a été démontrée. Il est cependant difficile de déterminer la quantité d'aluminium présente dans chaque produit entrant dans la composition de la NP ou dans les solutions de NP prêtes à l'emploi. Ceci s'explique d'une part parce que ce taux varie au cours du temps et d'autre part, parce que les méthodes actuelles de dosage de l'aluminium manquent de fiabilité. Ces taux semblent se situer entre 6.6 et 10.8 µg/kg/j mais les résultats sont très variables selon les études. Dans tous les cas, ils dépassent ceux recommandés par la FDA¹¹²⁻¹¹³.

La FDA exige des fabricants de ne pas dépasser un taux d'aluminium de 25 µg/L pour les grands volumes de solutions de NP (acides aminés, glucose, eau). Il n'existe pas de recommandation pour les petits volumes (électrolytes, vitamines), mais la FDA impose que la teneur maximale en aluminium à la date d'expiration figure sur le contenant. Tous les produits entrant dans la composition de la NP doivent également porter une mention relative au fait que ces produits contiennent de l'aluminium qui peut être potentiellement toxique en cas de NP prolongée et de troubles de la fonction rénale¹⁰⁸. Chez les enfants et les prématurés, même avec les produits les plus pauvres en aluminium, les recommandations de la FDA ne peuvent pas être respectées dans la pratique courante et il est fréquent que l'exposition soit supérieure à 5 µg/kg/j¹¹²⁻¹¹³. En ce qui concerne les recommandations suisses et européennes, il n'existe actuellement aucun texte réglementaire, dans l'une ou l'autre des Pharmacopées, sur les taux de contamination en aluminium pour les solutions injectables.

1.6.1.3 Les complications neurologiques

Elles sont également dues à la contamination des solutions de NP par l'aluminium. La toxicité neurologique de l'aluminium apparaît dans les mêmes conditions que celles pour le métabolisme osseux. Ainsi, les sujets les plus à risques sont les adultes et les enfants avec une atteinte de la fonction rénale, ainsi que les prématurés recevant une NP au long court. Il a été démontré qu'après dix jours de NP, les prématurés qui reçoivent de fortes concentrations d'aluminium (45 µg/kg/j) présentent un développement neurologique moindre (index de développement mental plus faible) par rapport à ceux recevant de faibles concentrations (4-5 µg/kg/j). Cette différence entre les deux populations n'est pas significative avant ce délai¹¹⁴. Dans les situations d'exposition les plus graves chez les prématurés, des cas de retard mental ont été rapportés.

1.6.1.4 Les autres complications métaboliques

La peroxydation des lipides entraîne la formation de radicaux libres responsables de phénomènes de stress oxydatif. Les enfants prématurés, qui possèdent des systèmes antioxydants immatures et pour lesquels l'oxygénothérapie est souvent indispensable pendant les premières semaines de vie, sont particulièrement exposés au stress oxydatif. La peroxydation est accentuée lorsque les lipides sont exposés à la lumière ou aux UV. Cette situation est relativement fréquente chez les prématurés traités par photothérapie en cas d'hyperbilirubinémie¹¹⁵. Ce phénomène peut altérer les tissus et les organes et entraîner des inflammations et des maladies chroniques⁴⁵⁻⁴⁶. Les produits issus de la peroxydation des lipides pourraient être impliqués dans la survenue de la dysplasie broncho-pulmonaire, de la rétinopathie et de l'hémorragie intraventriculaire qui sont des complications classiques du prématuré⁴⁵. Le problème de peroxydation des lipides peut être limité par l'utilisation de matériel de perfusion opaque durant l'administration⁴⁸.

1.6.2 Complications infectieuses

Elles représentent la seconde cause de complications de la NP à court et à long terme. L'incidence varie de 6 à 20%⁹⁹. Les principaux facteurs de risque de complication infectieuse sont non seulement le système d'administration des NP, mais également les patients eux-mêmes, qui représentent souvent une population déjà fragilisée. Les principaux germes en cause sont d'origine endogène (gastro-intestinale ou cutanéomuqueuse). Chez les adultes comme en pédiatrie, les bactéries Gram positif

(*Staphylococcus aureus* et *Staphylococcus epidermidis*) sont les germes les plus souvent isolés. Des bactéries Gram négatif (*Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*) peuvent également être rencontrées, mais dans une moindre mesure et de façon moins évidente⁹⁸. Chez les prématurés, la présence d'un cathéter veineux central et l'administration d'une NP sont deux facteurs de risque indépendants du développement de ces infections. Dans cette population, les manifestations cliniques des complications infectieuses sont non spécifiques et associent léthargie, hyperbilirubinémie, température fluctuante et troubles métaboliques.

La prévention de ces infections doit être considérée en priorité. Elle implique principalement la qualité des soins apportés aux cathéters. De façon générale, il est recommandé de former le personnel à cette pratique, de limiter au maximum les manipulations des cathéters et de faire le changement de perfusion de la manière la plus aseptique possible.

De plus, du fait de leur administration IV, les solutions de NP doivent être stériles et exemptes de pyrogènes. Pour respecter les conditions aseptiques de production, elles doivent être préparées selon les bonnes pratiques de fabrication (BPF). Ceci implique une production sous flux laminaire (classe A) en salle sous atmosphère contrôlée (classe B) ou dans un isolateur (classe A) avec stérilisation initiale, placé en environnement de classe D¹¹⁷. Des contrôles sur le produit fini (stérilité, endotoxines, contamination particulaire) doivent également être réalisés. Les essais de stérilité ne peuvent pas être libératoires étant donné le délai nécessaire à la croissance des micro-organismes (2 semaines d'incubation). Ils restent toutefois indispensables aux suivis du processus comme assurance-qualité. Les différents contrôles (physicochimiques, stérilité, environnement) réalisés au cours de la fabrication et sur le produit fini garantissent la qualité de la NP et sa sécurité d'emploi. Les risques de contamination sont cependant relatifs et les cas de sepsis suite à la perfusion d'une NP contaminée sont rares¹¹.

Cependant, même lorsque toutes ces précautions sont prises des incidents graves peuvent se produire. En 2010 en Allemagne, 3 nouveau-nés sont décédés suite à la contamination de leur NP. La pharmacie n'était pas en cause dans ce cas, l'utilisation d'une bouteille d'acides aminés accidentellement contaminée (fissure durant le stockage) avait été utilisée comme matière première.

1.6.3 Les complications mécaniques

Les complications liées au cathéter sont des complications fréquentes de la NP. Les manifestations cliniques sont diverses. Des hématomes et des pneumothorax sont essentiellement rencontrés lors de l'utilisation de cathéters percutanés. Du fait de leur anatomie, les nouveau-nés sont plus susceptibles aux pneumothorax que les enfants ou les adultes⁹⁹. Les embolies gazeuses, les thromboses veineuses, le mauvais positionnement du cathéter et son occlusion représentent d'autres complications mécaniques potentielles. L'utilisation de nouveaux matériaux pour la composition des cathéters, comme le polyuréthane, ont permis d'améliorer la tolérance des cathéters et de réduire les risques de thromboses⁹⁹. Des cas d'extravasation peuvent être rencontrés. Ils sont en rapport avec un mauvais positionnement du cathéter veineux central mais peuvent cependant être évités en vérifiant par radiographie son bon positionnement. Les phlébites sont d'autres complications courantes des cathéters sur VVP. L'administration continue de solutions hyperosmolaires augmente leur risque de survenue. Pour cette raison, il a été établi que des solutions d'osmolarité supérieure à 850 mOsmol/L ne devraient pas être perfusées par VVP de manière prolongée⁷. Aux HUG, la limite pour la VVP a été établie à 750 mOsmol/L. Elle est actuellement en discussion puisqu'il semblerait que des osmolarité plus élevées puissent être administrées sur VVP sans effets néfastes⁸.

La prévention de ces complications repose sur l'utilisation de cathéters en matériaux appropriés, la pose de ceux-ci par du personnel qualifié, la vérification du bon positionnement du matériel et le contrôle de l'osmolarité des perfusions²⁴.

1.7 Standardisation des nutriments parentéraux

La préparation de NP individuelles (NP IND), donc par définition de compositions variables, demande une infrastructure importante. Ces NP sont généralement fabriquées quotidiennement de manière nominative sur la base d'une prescription unique. Leurs productions nécessitent une grande disponibilité du personnel de la pharmacie ainsi qu'un processus de contrôle rigoureux certifiant la bonne composition de chaque NP. La standardisation diminue le nombre de formules, ce qui permet d'homogénéiser les pratiques, de rationaliser le nombre de contrôle et donc de sécuriser le processus.

La standardisation peut être obtenue par différents moyens. Certains utilisent des protocoles standards de prescription, mais les NP sont ensuite 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.

Sur le marché Suisse, il n'existe actuellement aucune NP prête à l'emploi 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 lacune. En France, une gamme de NP STD pédiatrique a été commercialisée (sous autorisation temporaire d'utilisation) au cours du premier semestre 2007. Elle regroupe deux préparations pour les nouveau-nés prématurés. Une première formule nommée Pediaven[®] NN1, est destinée à couvrir les besoins des 24 à 48 premières heures de vie, tandis qu'une seconde formule, Pediaven[®] NN2, prend le relais sur les jours suivants. Une dernière formule, Pediaven[®] NN3 riche en acides aminés a dû être retirée du marché pour des raisons d'instabilité. Elle n'était pas destinée à être administrée telle quelle, mais pouvait être utilisée en complément des 2 premières formules (administration en Y ou ajout dans une autre poche).

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 Y¹¹⁸.

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 adultes¹¹⁹.

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 pédiatrie¹²⁰.

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. 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 STD¹²¹⁻¹²².

L'impact économique des NP STD est plus controversé. Certains auteurs parlent d'une diminution des coûts de l'ordre de 20 Euro par poche de NP¹²³, alors que pour d'autres, l'utilisation de poches standards serait liée à un surcoût (justifiable par le gain en sécurité)¹²⁴.

L'ASPEN (American Society for Parenteral and Enteral Nutrition) a édité des recommandations sur l'emploi des NP STD dans le domaine hospitalier¹²⁵. 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 patients, 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 calcul¹²⁶. 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 pharmacie d'hôpitaux ou d'industrie responsables de la fabrication des NP STD apporte encore un gage de sécurité en diminuant les erreurs de préparation¹²⁷. 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 IND 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'enfants ayant besoin d'une NP rend plus difficile la standardisation¹²⁸. Il est ainsi d'usage courant de combiner la présence de NP STD et de NP IND au sein d'un même hôpital.

L'impact de la standardisation des NP en clinique a fait l'objet de quelques évaluations. Krohn et al. ont évalué que l'utilisation de prescription standard de NP aux soins intensifs de pédiatrie. Les résultats indiquent que la prescription standard pourrait être utilisée chez la majorité des patients¹²². Les apports en calcium et phosphates étaient même meilleurs sous standard et les désordres électrolytiques intervenaient moins souvent qu'avec une prescription individualisée. Une autre étude comparant l'emploi de poche de NP STD versus NP IND chez les prématurés de moins de 33 semaines de gestation durant la première semaine de vie, n'a démontré aucun avantage clinique à l'utilisation des NP IND. Les apports en macro nutriments (glucose et acides aminés) étaient plus élevés sous NP STD que sous NP IND de même que les apports phosphocalciques¹²⁹. Des résultats similaires sont présentés dans une étude récente faite avec la même population. La encore, les NP STD ont montré un bénéfice au niveau des apports nutritionnels et pas de désavantage pour le bilan électrolytique¹³⁰. Ces résultats sont controversés par une étude récente chez les prématurés de moins de 1500g qui a montré une meilleure croissance des enfants sous NP IND que NP STD sans augmentation de complications cliniques. Les auteurs indiquent que les apports énergétiques étaient plus élevés sous NP IND que NP STD¹³¹.

1.8 Nutrition Parentérale Pédiatrique aux HUG

1.8.1 Historique de la fabrication des NP pédiatriques aux HUG

Depuis le milieu des années 1970, la pharmacie des HUG produit des NP IND pour les unités de pédiatrie et la néonatalogie. 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. Les NP étaient conditionnées dans des bouteilles en verre. Les premiers contrôles de la qualité ont été instaurés vers 1985 avec un dosage du sodium, du potassium et du glucose et un test de stérilité post-libératoire. Vers 1985, la prescription a été informatisée, bien qu'une retranscription au sein de la pharmacie était encore nécessaire, et un programme informatique était utilisé pour aider au contrôle des ordonnances¹³². Dès 1997, la fabrication des NP s'est faite en environnement contrôlé (classe B) et les bouteilles de verre ont été remplacées par des poches en éthylène vinyle acétate (EVA). Dès 2000, un automate Baxa MM12 a été validé¹³³ pour la production des NP et un logiciel intégral, permettant de gérer les prescriptions des NP, l'impression des étiquettes et les fiches de fabrication ainsi que de piloter l'automate de production a été développé¹³⁴.



Figure 14 : Automate Baxa MM12 prêt pour une fabrication

Le développement du programme 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 de prescription, 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 est automatiquement proposée pour tous les enfants de plus de 3 ans (Nutriflex® Lipid Special 625 mL). 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 directe 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, d'erreur de dosage ou de contamination croisée sont nettement diminués avec ce système.

Aussi bien le développement du programme que l'introduction d'un automate de production ont permis d'améliorer grandement la sécurité de tout le processus de fabrication des NP IND, ce qui a été confirmé par une analyse prospective des risques selon la méthode AMDEC¹³⁵.

1.8.2 Pratiques actuelles de fabrication des NP IND pédiatriques aux HUG

Les données du programme électronique 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.

La fabrication des NP IND 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 multicouches et les lipides sont préparés à part de façon individuelle en seringues. Les poches et seringues sont emballées nominativement dans un sac protecteur de la lumière avant d'être envoyées dans les services.



Figure 15 : 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 réfrigérateur dans les services jusqu'à l'administration. Pour les autres cas, la préparation des NP est assurée quotidiennement. Aucun ajout n'est fait dans les unités, les poches sont administrées tel que préparées par la pharmacie. Elles contiennent toute de l'héparine, des oligo-éléments et des vitamines.

Des contrôles de qualité sont effectués sur toutes les poches produites avant libération. Le sodium, le potassium, le calcium, le magnésium et le glucose sont dosés. Les électrolytes sont dosés par électrophorèses capillaires¹³⁶ et le glucose par réaction enzymatique. Les analyses durent environ 10 minutes par poche. La stérilité est suivie par un test de stérilité effectué sur des poches de contrôle une fois par semaine. De plus, des contrôles de l'environnement de production sont effectués une fois par semaine.

Pour la fabrication des NP, des solutions avec des éléments de base à une concentration donnée sont utilisées (Tableau 17). La prescription d'une quantité de nutriments implique donc une quantité définie de volume 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 devant être préparée manuellement.

Tableau 17 : 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-thréonine 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 Hépatoprotecteur	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-thréonine 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
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 ⁺

Nutriments	Produits utilisés	Composition	Concentration
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- 17µmol/ml
Héparine	Héparine (Pharmacie HUG)	Héparine	50 UI/ml
Eau ppi	Eau (Bichsel)	Eau ppi	
Lipides	Lipofundin®	MCT/LCT (soja)	200 g/l

1.9 Médicaments et nutrition parentérale

La fabrication de NP IND en milieu hospitalier concerne majoritairement la pédiatrie. Cependant, la consommation de NP est principalement représentée par les adultes. Au contraire de la pédiatrie, il existe un nombre croissant de poche NP standard prêtes à l'emploi de type trois-en-un (poches tri-compartmentées avec lipides, acides aminés et glucose mélangés avant administration) commercialisées. Les patients sous NP reçoivent fréquemment des médicaments par voie veineuse. L'administration de ces médicaments peut se faire sans problème sur une autre voie que celle où coule la nutrition parentérale. Cependant, il arrive parfois que le nombre élevé de médicament devant être administrés ou l'indisponibilité d'une autre voie oblige à perfuser médicaments et NP sur la même voie veineuse. Dans ces cas, l'ESPEN recommande en priorité d'arrêter la NP, de rincer la voie, d'administrer le médicament, de rincer à nouveau et de reprendre la nutrition ¹³⁷. Cet enchaînement de manipulations représente une charge de travail pour les infirmières et, comme toute manipulation sur les voies veineuses, augmente le risque d'infection. Une alternative possible est de diminuer le nombre d'heure d'administration de NP pour laisser une plage horaire « médicaments ». Enfin, l'administration concomitante de NP et médicament peut être envisagée dans le cas où des données de la littérature étayent la compatibilité entre la NP et les médicaments concernés ¹³⁷.

1.9.1 *Compatibilité médicaments et nutrition parentérale*

L'administration concomitante de NP et de médicaments sur la même voie veineuse est une réalité quotidienne dans un hôpital. Une étude réalisée aux soins intensifs de néonatalogie indique que sur 131 médicaments administrés en Y avec la NP, 89% (116) étaient considérés comme incompatibles car non documentés dans la littérature ou clairement établis comme incompatibles ¹³⁸.

Lorsque l'administration de médicaments et NP en Y ne peut pas être évitée, la compatibilité du mélange devrait être garantie. Plusieurs types d'incompatibilité peuvent intervenir, physiques et chimiques. Les premières sont le résultat d'une solubilité inadéquate ou de réactions acide-base formant des substances non ionisées peu solubles ou des co-précipités d'ions. Ces réactions sont généralement visibles et se manifestent par l'apparition d'un trouble ou d'un précipité, un changement de couleur, la formation d'un

gaz. L'incompatibilité peut également conduire à la dénaturation de l'émulsion lipidique. La détection d'une incompatibilité est rendue encore plus difficile avec un milieu tel que la nutrition, puisque l'opacité de la NP rend difficile l'identification de l'apparition d'un précipité.

Les incompatibilités chimiques regroupant, entre autres, les réactions d'oxydo-réduction et d'hydrolyse, ne sont pas toujours visibles à l'œil nu. La dégradation du principe actif se détermine par l'analyse quantitative de ce dernier dans le mélange.

En plus de la nature physico-chimique de l'interaction entre le principe actif et la NP, d'autres facteurs peuvent influencer la stabilité d'un mélange NP-médicament. La concentration joue un rôle primordial. Dans de nombreux cas, plus les produits seront dilués, meilleure sera la stabilité du mélange. Toutefois, certains médicaments contiennent des co-solvants, dont la trop forte dilution peut conduire à une précipitation du principe actif. Le pH joue également un rôle important dans la solubilité des principes actifs. Fréquemment, les médicaments sont moins solubles sous leur forme non ionisée. Ainsi, les acides faibles sont plus solubles dans une solution dont le pH se situe au moins 2 unités au-dessus de leur pKa et les bases faibles dans une solution de pH au moins 2 unités au-dessous de leur pKa. Le pH des NP étant acide (généralement entre 4 et 7), les médicaments acides nécessitant un milieu basique pour être en solution ont plus de chance de présenter une incompatibilité avec la NP. D'autres facteurs, comme la lumière ou la température, peuvent influencer la stabilité des mélanges. S'il est possible de protéger les tubulures lors de l'administration de la lumière, la température environnante elle, ne peut pas être modifiée. Ces paramètres sont à prendre en compte lors d'une évaluation de compatibilité entre NP et médicaments.

Dans la NP, l'émulsion est le paramètre le plus sensible à la déstabilisation. La nature de cette émulsion ayant été décrite précédemment, on comprendra que l'élément clé de la stabilité de l'émulsion est la lécithine et que tout médicament déstabilisant les charges de celle-ci est susceptible de rompre l'émulsion.

L'ionisation des phosphates polaires de la lécithine est optimisée à un pH entre 6 et 9, ce qui est représentatif des pH des émulsions lipidiques injectables commercialisées. Il va de

soi que les médicaments dont le pH est hors de ces limites va compromettre la stabilité de l'émulsion. Un pH inférieur à 6 réduit fortement la charge superficielle négative des gouttelettes lipidiques qui vont plus facilement s'agréger. Lorsque le pH s'approche de 3.2, la coalescence est presque inévitable et des globules de plus de 5 µm de diamètre apparaissent¹³⁹.

Tous les phénomènes intervenant dans la stabilité de l'émulsion présentés précédemment (cf. paragraphe 1.31.1) vont intervenir lors de l'établissement de la compatibilité entre médicament et NP.

1.9.1.1 Risques liés à l'administration de NP et médicaments incompatibles

Peu de données cliniques illustrent les effets indésirables provoqués par les incompatibilités physico-chimiques entre NP et médicaments.

1.9.1.1.1 Administration d'une émulsion instable

Comme décrit au paragraphe 1.3.1.1, le marqueur le plus significatif d'une incompatibilité avec l'émulsion lipidique est une augmentation du nombre de PFAT₅. Ces globules, s'ils sont introduits dans la circulation sanguine, peuvent être toxiques pour le patient^{140 26, 141, 142, 143}. L'impact clinique de ces globules est difficile à mettre en évidence, car aucune étude n'a pu être menée sur l'être humain. De manière générale, du fait de leur déformabilité, ces globules n'ont pas la même tendance que les particules solides à boucher les petits vaisseaux sanguins¹⁴⁴, mais ils peuvent s'accumuler graduellement. L'établissement clair d'une limite du nombre de globules de plus de 5µm de diamètre à ne pas dépasser dans une émulsion est source de discussion, comme mentionné au paragraphe 1.31.1.

1.9.1.1.2 Administration d'un précipité

Quelques cas d'embolies pulmonaires parfois fatales suite à la perfusion de précipités provenant des NP ont été rapportés¹⁴⁴. Hormis l'incompatibilité liée à la précipitation du phosphate de calcium déjà documentée il y a quelques années^{32, 37, 43}, on a rapporté le décès de nouveau-nés et d'enfants associés à des précipités de ceftriaxone et de calcium dans les parenchymes pulmonaires et rénaux¹⁴⁵. La précipitation peut avoir lieu également in vivo lorsque les produits sont administrés sur des voies différentes. Ainsi en 2009, la FDS a sorti une alerte mentionnant que la ceftriaxone ne devait pas être administrée chez les

enfants de moins de 28 jours qui recevaient des perfusions contenant du calcium, type NP¹⁴⁶.

Le plus souvent, les incompatibilités visibles sont relevées par les infirmières en observant les tubulures de perfusion, ce qui permet d'éviter les effets potentiels chez les patients¹⁴⁷.

Toutefois, l'émulsion lipidique rend la NP d'aspect laiteux et opaque. Dans ces conditions, les incompatibilités de type précipitation sont d'autant plus difficiles à relever. De même, les changements de couleur sont plus difficilement identifiables, à moins d'un virement net. Ces aspects rajoutent une part de difficulté et d'insécurité dans l'administration de médicament et NP en Y.

Dans la pratique, lorsque l'administration concomitante NP-médicament est inévitable et les données de compatibilité inexistantes, l'emploi d'un filtre en ligne de 1.2 µm devrait être préconisé. Ce système ne garantit pas une administration sans risque, mais diminue ceux d'administration de précipités ou d'émulsion rompue¹⁴⁸.

1.9.1.1.3 Autre risque

La dégradation du principe actif au contact de la NP est un autre aspect qu'il est important de prendre en compte. En effet, même sans précipité ou rupture de l'émulsion, le principe actif peut se dégrader, par exemple au contact du pH acide de la NP. Même si les produits de dégradation ne sont pas toxiques pour le patient, celui-ci ne sera pas traité correctement alors même que le médicament est administré.

1.10 Synthèse

La nutrition parentérale développée depuis plus de 70 ans fait maintenant partie intégrante des soins apportés aux patients. Elle comprend tous les éléments nutritifs de base, acides aminés, glucose et lipides, des électrolytes et des micro-nutriments (vitamines et oligo-éléments). L'augmentation des connaissances dans le domaine du métabolisme et la demande croissante de NP spécifiques ont mené au développement de toute une gamme de solutions d'acides aminés, de vitamines, d'oligo-éléments, d'électrolytes et d'émulsion lipidiques. Il existe également une multitude de NP de type 3 en 1 prêtes à l'emploi pour l'adulte, mais très peu pour l'enfant. Pour ces derniers, ce sont généralement les pharmaciens hospitaliers qui prennent le relais et fabriquent les NP pédiatriques. Le choix de produire des NP individuelles ou standards est dépendant de différents facteurs, dont les infrastructures disponibles. La standardisation offre un gain de sécurité, mais il est par contre difficile de répondre aux besoins les plus spécifiques uniquement avec des NP STD. La fabrication de NP individuelles reste souvent indispensable.

Dans le domaine de la pédiatrie, les prématurés sont les enfants bénéficiant le plus de la NP, leur immaturité ne leur permettant pas une alimentation orale les premiers jours de vie. Ces enfants présentent un métabolisme élevé et de faibles réserves énergétiques nécessitant la mise en place d'un soutien nutritionnel au plus vite après la naissance. Pour assurer un développement et une croissance optimale, les apports protéiques, glucidiques et phosphocalciques doivent être élevés alors que les apports hydriques sont souvent limités. Les NP pour les prématurés sont donc hautement concentrée en éléments nutritifs et électrolytes, facteurs défavorables à une stabilité de longue durée. Garantir la qualité de des NP de la fabrication à l'administration est de la responsabilité du pharmacien. Une maîtrise de la formulation et des différents phénomènes de dégradation qui peuvent intervenir au moment de sa préparation, conservation ou de son administration sont nécessaires pour offrir une sécurité totale au patient.

La médecine, devenant chaque jour plus pointue, engendre l'utilisation de thérapies médicamenteuses complexes. Régulièrement, les patients sous NP nécessitent également l'utilisation de médicaments intraveineux. Les interactions médicaments-NP sont des considérations importantes dans le traitement thérapeutique. Une incompatibilité se

traduisant par une précipitation ou une rupture de l'émulsion peut conduire à des effets indésirables potentiellement graves chez le patient. Les données de compatibilité NP-médicaments sont donc des informations capitales pour une administration concomitante NP-médicaments sécurisée.

Qu'elle soit sous forme de poche standardisée ou de préparation individuelle, la NP peut être source d'effets indésirables et de complications qui peuvent être graves. Ainsi, en plus des compétences cliniques nécessaires à une prescription adaptée, une maîtrise de la formulation et des différents phénomènes de dégradation sont nécessaires pour offrir la plus grande sécurité possible au patient. Un partenariat équipe soignante-pharmaciens est le meilleur moyen de garantir cette sécurité.

1.11 Bibliographie

1. Kinney JM, *History of parenteral Nutrition, with Notes on Clinical Biology*, in *Clinical Nutrition : Parenteral Nutrition*. 2001, W.B. Saunders: Philadelphia. p. 1-20.
2. Vinnars E and Wilmore D. Jonathan Roads Symposium Papers. History of parenteral nutrition. *J Parenter Enteral Nutr*. 2003; 27: 225-31.
3. Chambrier C, lauverjat M and Boulétreau P. Emulsions lipidiques : indications des différentes émulsions lipidiques. *Nutr. Clin. Métabol*. 2006; 20: 73-78.
4. Sapsford AL, *Parenteral Nutrition : Energy, Carbohydrate, Protein, and Fat*, in *Nutritional Care for High-Risk Newborns*. 2000, Precept Press: Chicago. p. 119-149.
5. Anderson DM, *Parenteral Nutrition : Fluid and Electrolytes*, in *Nutritional Care for High-risk Newborns*. 2000, Precept Press: Chicago. p. 109-118.
6. Krugs SK, *Parenteral Nutrition : Vitamins, Minerals, and Trace Elements*, in *Nutritional Care for High-Risk Newborns*. 2000, Precept Press: Chicago. p. 151-176.
7. Pittiruti M, Hamilton H, Biffi R, et al. ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: central venous catheters (access, care, diagnosis and therapy of complications). *Clin Nutr*. 2009; 28: 365-77.
8. Cies JJ and More WS, *Neonatal and pediatric peripheral parenteral nutrition-what is a safe osmolarity ?*, in *Pharmacotherapy*. 2009. 124e.
9. Lutz O, Meraihi Z, Mura JL, et al. Fat emulsion particle size: influence on the clearance rate and the tissue lipolytic activity. *Am J Clin Nutr*. 1989; 50: 1370-81.
10. Driscoll DF. Lipid injectable emulsions: Pharmacopeial and safety issues. *Pharm Res*. 2006; 23: 1959-69.
11. Mirtallo JM, Dasta JF, Kleinschmidt KC, et al. State of the art review: Intravenous fat emulsions: Current applications, safety profile, and clinical implications. *Ann Pharmacother*. 2010; 44: 688-700.
12. Wirtitsch M, Wessner B, Spittler A, et al. Effect of different lipid emulsions on the immunological function in humans: a systematic review with meta-analysis. *Clin Nutr*. 2007; 26: 302-13.

13. Wei C, Hua J, Bin C, et al. Impact of lipid emulsion containing fish oil on outcomes of surgical patients: systematic review of randomized controlled trials from Europe and Asia. *Nutrition*. 2010; 26: 474-81.
14. Driscoll DF, Giampietro K, Wichelhaus DP, et al. Physicochemical stability assessments of lipid emulsions of varying oil composition. *Clin Nutr*. 2001; 20: 151-7.
15. Driscoll DF, Nehne J, Peterss H, et al. Physicochemical stability of intravenous lipid emulsions as all-in-one admixtures intended for the very young. *Clin Nutr*. 2003; 22: 489-95.
16. Adolph M, Heller AR, Koch T, et al. Lipid emulsions - Guidelines on Parenteral Nutrition, Chapter 6. *Ger Med Sci*. 2009; 7: Doc22.
17. Webb AN, Hardy P, Peterkin M, et al. Tolerability and safety of olive oil-based lipid emulsion in critically ill neonates: a blinded randomized trial. *Nutrition*. 2008; 24: 1057-64.
18. Yarandi SS, Zhao VM, Hebbar G, et al. Amino acid composition in parenteral nutrition: what is the evidence? *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2011; 14: 75-82.
19. Wischmeyer PE. Glutamine: role in critical illness and ongoing clinical trials. *Curr Opin Gastroenterol*. 2008; 24: 190-7.
20. Wernerman J. Role of glutamine supplementation in critically ill patients. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2008; 21: 155-9.
21. Bongers T, Griffiths RD and McArdle A. Exogenous glutamine: the clinical evidence. *Crit Care Med*. 2007; 35: S545-52.
22. Berger MM. Can oxidative damage be treated nutritionally? *Clin Nutr*. 2005; 24: 172-83.
23. McClave SA, Martindale RG, Vanek VW, et al. Guidelines for the Provision and Assessment of Nutrition Support Therapy in the Adult Critically Ill Patient: Society of Critical Care Medicine (SCCM) and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (A.S.P.E.N.). *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2009; 33: 277-316.
24. Koletzko B, Goulet O, Hunt J, 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.
25. Barnett MI, Cosslett AG, Duffield JR, et al. Parenteral nutrition. Pharmaceutical problems of compatibility and stability. *Drug Saf.* 1990; 5 Suppl 1: 101-6.
 26. Driscoll DF, Ling PR, Quist WC, et al. Pathological consequences from the infusion of unstable lipid emulsion admixtures in guinea pigs. *Clin Nutr.* 2005; 24: 105-13.
 27. Globule size distribution in lipid injectable emulsions. . *Chapter <729> in: United States Pharmacopeia 31/National Formulary 26.* 2009; Vol 1. Tockville, MD United States Pharmacopeial Conenvtion: 283-285.
 28. Driscoll DF. Globule-size distribution in injectable 20% lipid emulsions: Compliance with USP requirements. *Am J Health Syst Pharm.* 2007; 64: 2032-6.
 29. Driscoll DF, Bhargava HN, Li L, et al. Physicochemical stability of total nutrient admixtures. *Am J Health Syst Pharm.* 1995; 52: 623-34.
 30. Knowles JB, Cusson G, Smith M, et al. Pulmonary deposition of calcium phosphate crystals as a complication of home total parenteral nutrition. *J Parenter Enteral Nutr.* 1989; 13: 209-13.
 31. Reedy JS, Kuhlman JE and Voytovich M. 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.
 32. Allwood MC and Kearney MC. Compatibility and stability of additives in parenteral nutrition admixtures. *Nutrition.* 1998; 14: 697-706.
 33. *Le Phosphore*, Laboratoire Aguetant: Lyon. p. 1-39.
 34. Dunham B, Marcuard S, Khazanie PG, et al. The solubility of calcium and phosphorus in neonatal total parenteral nutrition solutions. *J Parenter Enteral Nutr.* 1991; 15: 608-11.
 35. Singh H, Dumas GJ, Silvestri AP, et al. Physical compatibility of neonatal total parenteral nutrition admixtures containing organic calcium and inorganic phosphate salts in a simulated infusion at 37 degrees C. *Pediatr Crit Care Med.* 2009; 10: 213-6.
 36. MacKay MW, Fitzgerald KA and Jackson D. The solubility of calcium and phosphate in two specialty amino acid solutions. *J Parenter Enteral Nutr.* 1996; 20: 63-6.

37. Eggert LD, Rusho WJ, MacKay MW, et al. Calcium and phosphorus compatibility in parental nutrition solutions for neonates. *Am J Hosp Pharm.* 1982; 39: 49-53.
38. Henry RS, Jurgens RW, Jr., Sturgeon R, 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.
39. Prinzivalli M and Ceccarelli S. 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.
40. Raupp P, von Kries R, Pfahl HG, 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.
41. Chaieb SD, Chaumeil J, Jebnoun S, et al. Calcium and phosphate compatibility and stability studies in different neonatal parenteral nutrition mixtures. *Eur J Hosp Pharm-Science.* 2006; 12: 35-40.
42. korb V, Berger S, Spiesser L, et al. Optimisation des apports phosphocalciques dans les solutions de nutrition parentérale pédiatrique. *Nutr. Clin. Métabol.* 2006; 20: 5-9.
43. Driscoll DF, Newton DW and Bistrrian BR. Precipitation of calcium phosphate from parenteral nutrient fluids. *Am J Hosp Pharm.* 1994; 51: 2834-6.
44. Eymard S, *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., Département de Biochimie.* 2003, Université de Nantes p. 30.
45. Jalabert A, Stéghens J, Barbotte E, 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.
46. Krohn K and Koletzko B. Parenteral lipid emulsions in paediatrics. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2006; 9: 319-23.
47. Saugstad OD. Oxidative stress in the newborn--a 30-year perspective. *Biol Neonate.* 2005; 88: 228-36.

48. Jalabert A, Grand A, Steghens JP, et al. Lipid peroxidation in all-in-one admixtures for preterm neonates: impact of amount of lipid, type of lipid emulsion and delivery condition. *Acta Paediatr.* 2011; 100: 1200-5.
49. Silvers KM, Darlow BA and Winterbourn CC. Lipid peroxide and hydrogen peroxide formation in parenteral nutrition solutions containing multivitamins. *J Parenter Enteral Nutr.* 2001; 25: 14-7.
50. Chessex P, Watson C, Kaczala GW, et al. Determinants of oxidant stress in extremely low birth weight premature infants. *Free Radic Biol Med.* 2010; 49: 1380-6.
51. Lavoie PM, Lavoie JC, Watson C, et al. Inflammatory response in preterm infants is induced early in life by oxygen and modulated by total parenteral nutrition. *Pediatr Res.* 2010; 68: 248-51.
52. Fry LK and Stegink LD. Formation of Maillard reaction products in parenteral alimentation solutions. *J Nutr.* 1982; 112: 1631-7.
53. Dahl GB, Jeppsson RI and Tengborn HJ. Vitamin stability in a TPN mixture stored in an EVA plastic bag. *J Clin Hosp Pharm.* 1986; 11: 271-9.
54. Allwood MC and Martin HJ. The photodegradation of vitamins A and E in parenteral nutrition mixtures during infusion. *Clin Nutr.* 2000; 19: 339-42.
55. Dupertuis YM, Ramseyer S, Fathi M, 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.
56. Allwood MC. Factors influencing the stability of ascorbic acid in total parenteral nutrition infusions. *J Clin Hosp Pharm.* 1984; 9: 75-85.
57. Dupertuis YM, Morch A, Fathi M, 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.
58. Richard A, *Pediatric Parenteral Nutrition*, in *Clinical Nutrition: Parenteral Nutrition*. 2000, W.B. Saunders: Philadelphia. p. 476-496.
59. Groh-Wargo S, Thompson M and Hovasi Cox J, *Nutritional Care for High-Risk Newborns*. Revised 3e ed. 2000, Chicago: Precept Press.
60. Tucker J and McGuire W. Epidemiology of preterm birth. *Bmj.* 2004; 329: 675-8.
61. Wen SW, Smith G, Yang Q, et al. Epidemiology of preterm birth and neonatal outcome. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2004; 9: 429-35.

62. Katrine KF, *Anthropometric Assessment*, in *Nutritional Care for High-Risk Newborns*, P. Press, Editor. 2000: Chicago. p. 11-22.
63. Neu J. Gastrointestinal development and meeting the nutritional needs of premature infants. *Am J Clin Nutr.* 2007; 85: 629S-634S.
64. Ehrenkranz RA, Dusick AM, Vohr BR, et al. Growth in the neonatal intensive care unit influences neurodevelopmental and growth outcomes of extremely low birth weight infants. *Pediatrics.* 2006; 117: 1253-61.
65. Olsen IE, Richardson DK, Schmid CH, et al. Intersite differences in weight growth velocity of extremely premature infants. *Pediatrics.* 2002; 110: 1125-32.
66. Pieltain C, Habibi F and Rigo J. Apports nutritionnels précoces, hypotrophie acquise et devenir du prématuré. *Arch Pediatr.* 2007; 14 Suppl 1: S11-15.
67. McLeod G and Sherriff J. Preventing postnatal growth failure--the significance of feeding when the preterm infant is clinically stable. *Early Hum Dev.* 2007; 83: 659-65.
68. Heird WC. Determination of nutritional requirements in preterm infants, with special reference to 'catch-up' growth. *Semin Neonatol.* 2001; 6: 365-75.
69. Tan MJ and Cooke RW. Improving head growth in very preterm infants--a randomised controlled trial I: neonatal outcomes. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2008; 93: F337-41.
70. Stephens BE, Walden RV, Gargus RA, et al. First-week protein and energy intakes are associated with 18-month developmental outcomes in extremely low birth weight infants. *Pediatrics.* 2009; 123: 1337-43.
71. Simmer K. Aggressive nutrition for preterm infants--benefits and risks. *Early Hum Dev.* 2007; 83: 631-4.
72. Ibrahim HM, Jeroudi MA, Baier RJ, et al. Aggressive early total parental nutrition in low-birth-weight infants. *J Perinatol.* 2004; 24: 482-6.
73. Thureen PJ, Melara D, Fennessey PV, et al. Effect of low versus high intravenous amino acid intake on very low birth weight infants in the early neonatal period. *Pediatr Res.* 2003; 53: 24-32.
74. Ehrenkranz RA. Early, aggressive nutritional management for very low birth weight infants: what is the evidence? *Semin Perinatol.* 2007; 31: 48-55.

75. Grover A, Khashu M, Mukherjee A, et al. Iatrogenic malnutrition in neonatal intensive care units: urgent need to modify practice. *J Parenter Enteral Nutr.* 2008; 32: 140-4.
76. Koo WWK and Cepeda EE, *Parenteral Nutrition in Neonates*, in *Clinical Nutrition : Parenteral Nutrition*. 2001, W.B. Saunders: Philadelphia. p. 463-475.
77. Van der Kuip M, Oosterveld MJ, van Bokhorst-de van der Schueren MA, et al. Nutritional support in 111 pediatric intensive care units: a European survey. *Intensive Care Med.* 2004; 30: 1807-13.
78. Lafeber HN, Westerbeek EA, van den Berg A, et al. Nutritional factors influencing infections in preterm infants. *J Nutr.* 2008; 138: 1813S-1817S.
79. Te Braake FW, Van den Akker CH, Riedijk MA, et al. Parenteral amino acid and energy administration to premature infants in early life. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2007; 12: 11-8.
80. Spasford A, *Parenteral Nutrition: Energy, Carbohydrate, Protein, Fat*, in *Nutritional Care for High-Risk Newborns*. 2000, Press, Precept: Chicago. p. 119-149.
81. Denne SC and Poindexter BB. Evidence supporting early nutritional support with parenteral amino acid infusion. *Semin Perinatol.* 2007; 31: 56-60.
82. Te Braake FW, van den Akker CH, Wattimena DJ, et al. Amino acid administration to premature infants directly after birth. *J Pediatr.* 2005; 147: 457-61.
83. Thureen P and Heird WC. Protein and energy requirements of the preterm/low birthweight (LBW) infant. *Pediatr Res.* 2005; 57: 95R-98R.
84. Collins CT, Gibson RA, Miller J, et al. Carbohydrate intake is the main determinant of growth in infants born <33 weeks' gestation when protein intake is adequate. *Nutrition.* 2008; 24: 451-7.
85. Thureen PJ and Hay WW, Jr. Intravenous nutrition and postnatal growth of the micropremie. *Clin Perinatol.* 2000; 27: 197-219.
86. Adolph M. Lipid emulsions in parenteral nutrition. *Ann Nutr Metab.* 1999; 43: 1-13.
87. Drenckpohl D, McConnell C, Gaffney S, et al. Randomized trial of very low birth weight infants receiving higher rates of infusion of intravenous fat emulsions during the first week of life. *Pediatrics.* 2008; 122: 743-51.

88. Ali A, Walentik C, Mantych GJ, et al. Iatrogenic acute hypermagnesemia after total parenteral nutrition infusion mimicking septic shock syndrome: two case reports. *Pediatrics*. 2003; 112: e70-2.
89. Peters O, Ryan S, Matthew L, et al. Randomised controlled trial of acetate in preterm neonates receiving parenteral nutrition. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 1997; 77: 12-5.
90. Silvers KM, Sluis KB, Darlow BA, 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.
91. Price PT, *Parenteral nutrition : administration and monitoring*, in *Nutritional Care for High-Risk Newborns*. 2000, Press, Precept: Chicago.
92. Randolph AG, Cook DJ, Gonzales CA, et al. Benefit of heparin in central venous and pulmonary artery catheters: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Chest*. 1998; 113: 165-71.
93. Catton JA, Davies J, Dobbins BM, 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.
94. Shah PS, Kalyn A, Satodia P, 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.
95. Grau T, Bonet A, Rubio M, et al. Liver dysfunction associated with artificial nutrition in critically ill patients. *Crit Care*. 2007; 11: R10.
96. Guglielmi FW, Regano N, Mazzuoli S, et al. Cholestasis induced by total parenteral nutrition. *Clin Liver Dis*. 2008; 12: 97-110, viii.
97. Kelly DA. Liver complications of pediatric parenteral nutrition--epidemiology. *Nutrition*. 1998; 14: 153-7.
98. Meadows N. Monitoring and complications of parenteral nutrition. *Nutrition*. 1998; 14: 806-8.
99. Falcon RA and Warner BW, *Pediatric Parenteral Nutrition*, in *Clinical Nutrition : Parenteral Nutrition*. 2001, W.B. Saunders: Philadelphia. p. 476-496.

100. Shin JI, Namgung R, Park MS, et al. Could lipid infusion be a risk for parenteral nutrition-associated cholestasis in low birth weight neonates? *Eur J Pediatr.* 2008; 167: 197-202.
101. Fok TF, Chui KK, Cheung R, et al. Manganese intake and cholestatic jaundice in neonates receiving parenteral nutrition: a randomized controlled study. *Acta Paediatr.* 2001; 90: 1009-15.
102. Popinska K, Kierkus J, Lyszkowska M, et al. Aluminum contamination of parenteral nutrition additives, amino acid solutions, and lipid emulsions. *Nutrition.* 1999; 15: 683-6.
103. Blau J, Sridhar S, Mathieson S, et al. Effects of protein/nonprotein caloric intake on parenteral nutrition associated cholestasis in premature infants weighing 600-1000 grams. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2007; 31: 487-90.
104. Adamkin DH. Total parenteral nutrition-associated cholestasis: prematurity or amino acids? *J Perinatol.* 2003; 23: 437-8.
105. Colomb V and Goulet O. Complications hépatiques de la nutrition artificielle chez l'enfant: stratégies thérapeutiques. *Nutr Clin Metabol.* 1999; 1999: 415-17.
106. Arslanoglu S, Moro GE, Tauschel HD, et al. Ursodeoxycholic acid treatment in preterm infants: a pilot study for the prevention of cholestasis associated with total parenteral nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2008; 46: 228-31.
107. Tillman EM and Helms RA. Omega-3 Long Chain Polyunsaturated Fatty Acids for Treatment of Parenteral Nutrition-Associated Liver Disease: A Review of the Literature. *JPPT.* 2011; 16: 31-38.
108. Aluminum in large and small volume parenterals used in total parenteral nutrition--FDA. Proposed rule. *Fed Regist.* 1998; 63: 176-85.
109. Bohrer D, do Nascimento PC, Binotto R, 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.
110. Klein GL. Aluminum: new recognition of an old problem. *Curr Opin Pharmacol.* 2005; 5: 637-40.
111. Klein GL. Metabolic bone disease of total parenteral nutrition. *Nutrition.* 1998; 14: 149-52.

112. Poole RL, Hintz SR, Mackenzie NI, et al. Aluminum exposure from pediatric parenteral nutrition: meeting the new FDA regulation. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2008; 32: 242-6.
113. Poole RL, Schiff L, Hintz SR, et al. Aluminum content of parenteral nutrition in neonates: measured versus calculated levels. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2010; 50: 208-11.
114. Bishop NJ, Morley R, Day JP, et al. Aluminum neurotoxicity in preterm infants receiving intravenous-feeding solutions. *N Engl J Med.* 1997; 336: 1557-61.
115. Neuzil J, Darlow BA, Inder TE, et al. Oxidation of parenteral lipid emulsion by ambient and phototherapy lights: potential toxicity of routine parenteral feeding. *J Pediatr.* 1995; 126: 785-90.
116. Heine RG and Bines JE. New approaches to parenteral nutrition in infants and children. *J Paediatr Child Health.* 2002; 38: 433-7.
117. Corriol O and al. Recommandations pour la préparation des mélanges de nutrition parentérale. *Nutr. Clin. Métabol.* 2005; 19: 30-55.
118. Pichard C, Muhlebach S, Maisonneuve N, et al. Prospective survey of parenteral nutrition in Switzerland: a three-year nation-wide survey. *Clin Nutr.* 2001; 20: 345-50.
119. Maisonneuve N, Raguso CA, Paoloni-Giacobino A, et al. Parenteral nutrition practices in hospital pharmacies in Switzerland, France, and Belgium. *Nutrition.* 2004; 20: 528-35.
120. Klüttgens B, Sewell G and Nunn A. Current clinical practice in neonatal and paediatric parenteral nutrition in Europe. *Eur J Hosp Pharm* 2003; 5: LXXII-LXXVI.
121. Beecroft B, Martin H and Puntis J. How often do parenteral nutrition prescriptions for the newborn need to be individualized ? *Clin Nutr.* 1999; 18: 83-85.
122. Krohn K, Babl J, Reiter K, et al. Parenteral nutrition with standard solutions in paediatric intensive care patients. *Clin Nutr.* 2005; 24: 274-80.
123. Gamsjager T, Brenner L, Schaden E, et al. Cost analysis of two approaches to parenteral nutrition in critically ill children. *Pediatr Crit Care Med.* 2009; 10: 163-5.
124. Rey J and andry M. Nutrition parentérale pédiatrique: les poches Pediaven sont-elles réellement plus chères ? *Nutr Clin Metabol.* 2008; 22: 108-112.

125. Kochevar M, Guenter P, Holcombe B, et al. ASPEN statement on parenteral nutrition standardization. *J Parenter Enteral Nutr.* 2007; 31: 441-8.
126. Mitchell KA, Jones EA, Meguid MM, et al. Standardized TPN order form reduces staff time and potential for error. *Nutrition.* 1990; 6: 457-60.
127. Flynn EA, Pearson RE and Barker KN. Observational study of accuracy in compounding i.v. admixtures at five hospitals. *Am J Health Syst Pharm.* 1997; 54: 904-12.
128. Bethune K. The use of standard parenteral nutrition solutions in pediatrics: a UK perspective. *Nutrition.* 2001; 17: 357-9.
129. Yeung MY, Smyth JP, Maheshwari R, 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.
130. Iacobelli S, Bonsante F, Vintejou A, et al. Standardized Parenteral Nutrition in Preterm Infants: Early Impact of Fluid and Electrolyte Balance. *Neonatology.* 2010; 98: 84-90.
131. Smolkin T, Diab G, Shohat I, et al. Standardized versus Individualized Parenteral Nutrition in Very Low Birth Weight Infants: A Comparative Study. *Neonatology.* 2010; 98: 170-178.
132. Dommeyer A, Griffiths W, Ing H, 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.
133. Sadeghipour F, Ing H, Sierro C, et al. Validation of Paediatric Parenteral Nutrient Solutions Production with Baxa MM12 Automated Compounder. *Clin Nutr.* 2002; 21: 82.
134. Fonzo-christe C, Sadeghipour F, Ing H, et al. Development and Evaluation of a Computerized Program for a One-step Prescribing and Compounding of Paediatric Parenteral Nutrition. *Clin Nutr.* 2005; 24: 693.
135. Bonnabry P, Cingria L, Sadeghipour F, 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.
136. Nussbaumer S, Fleury-Souverain S, Bouchoud L, et al. Determination of potassium, sodium, calcium and magnesium in total parenteral nutrition formulations by

- capillary electrophoresis with contactless conductivity detection. *J Pharm Biomed Anal.* 2010; 53: 130-6.
137. Mülhebach S. Basics in Clinical Nutrition: Drugs and Nutritional Admixtures. *Clin Nutr Metab.* 2009; 4: e134-e136.
138. Kalikstad B, Skjerdal A and Hansen TW. Compatibility of drug infusions in the NICU. *Arch Dis Child.* 2010; 95: 745-8.
139. Washington C. The stability of intravenous fat emulsions in total parenteral nutrition mixtures *Int J Pharm.* 1990; 66: 1-21.
140. Estebe JP and Malledant Y. Fat embolism after lipid emulsion infusion. *Lancet.* 1991; 337: 673.
141. Driscoll DF, Ling PR, Andersson C, et al. Hepatic indicators of oxidative stress and tissue damage accompanied by systemic inflammation in rats following a 24-hour infusion of an unstable lipid emulsion admixture. *J Parenter Enteral Nutr.* 2009; 33: 327-35.
142. Driscoll DF, Ling PR and Bistran BR. Pathological consequences to reticuloendothelial system organs following infusion of unstable all-in-one mixtures in rats. *Clin Nutr.* 2006; 25: 842-50.
143. Driscoll DF, Ling PR, Silvestri AP, et al. Fine vs. coarse complete all-in-one admixture infusions over 96 hours in rats: fat globule size and hepatic function. *Clin Nutr.* 2008; 27: 889-94.
144. Hill SE, Heldman LS, Goo ED, et al. Fatal microvascular pulmonary emboli from precipitation of a total nutrient admixture solution. *J Parenter Enteral Nutr.* 1996; 20: 81-7.
145. Accidents Mortels sous Ceftriaxone (Rocephine IV). *Rev Prescr.* 1997; 175: 506-7.
146. Food and Drug Administration. *Information for Healthcare Professionals: Ceftriaxone (marketed as Rocephin and generics).* <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/DrugSafetyInformationforHealthcareProfessionals/ucm084263.htm> 2009 [consulté le 31/08/2011].
147. Gikic M, Di Paolo ER, Pannatier A, et al. Evaluation of physicochemical incompatibilities during parenteral drug administration in a paediatric intensive care unit. *Pharm World Sci.* 2000; 22: 88-91.

148. Fonzo-Christe C, A. K, Bochaton N, et al. Smart-Pump in neonatal and Pediatric intensive care unit: drug incompatibilities and occlusion alarms. *Pharmacotherapy*. 2009; 29: 127e.

Chapitre 2

Résumé de Thèse

2 Résumé de thèse

2.1 Introduction

La nutrition fait partie intégrante de la prise en charge médicale du patient. Lorsque les voies orale et entérale sont indisponibles, une nutrition parentérale (NP) doit prendre le relais pour assurer des apports nutritionnels adéquats au patient. L'évolution dans la NP ne s'est pas arrêtée depuis les années 1940, date de la première administration d'une nutrition parentérale totale (NPT) par voie centrale. Il existe actuellement sur le marché toute une gamme de NPT prêtes à l'emploi destinées à l'adulte avec des différences dans les apports caloriques, les types d'émulsion et les voies d'administration utilisables. Cependant, comme dans beaucoup de domaine de la médecine, peu de NP prêtes à l'emploi sont disponibles pour la pédiatrie. En Suisse, une seule NP est enregistrée pour les enfants de plus de 2 ans et aucune pour les prématurés et nouveau-nés. Ce groupe de patient est pourtant celui nécessitant le plus précocement une NP adaptée, dès leurs premières heures de vie. Les pharmaciens hospitaliers doivent donc prendre le relais et fournir à cette population la possibilité d'un soutien nutritionnel approprié. Ils peuvent choisir de fabriquer de manière nominative des NP prescrites spécifiquement par patient (NP IND), ce qui demande une infrastructure répondant aux normes de bonnes pratiques de fabrication (BPF) et une logistique importante. Ils peuvent également fournir des nutriments parentéraux standard (NP STD) préparées par lot, soit par la pharmacie elle-même, soit en sous-traitance, en fonction des infrastructures disponibles. Cette solution permet de rationaliser les ressources et d'offrir sans délai une NP aux nouveau-nés. Les formules standards peuvent néanmoins ne pas correspondre aux besoins spécifiques de certains enfants, ce qui nécessite de maintenir la possibilité d'une prescription individualisée « à la carte » pour ceux-ci.

Au-delà d'une prescription et d'une formule adaptée au patient, la sécurité d'emploi des NP est assurée par des études de stabilité ainsi que par une bonne maîtrise de leur administration. Parmi les problèmes connus de formulation, la précipitation du phosphate de calcium est l'instabilité majeure rencontrée dans les NP pour prématurés. Les besoins élevés en calcium et phosphate ainsi que les restrictions hydriques régulièrement

rencontrées chez ces patients mènent à des concentrations élevées de ces électrolytes dans la NP, rendant les conditions favorables au phénomène de précipitation.

L'emploi de la NP dans une médecine qui accorde de plus en plus d'importance à la prise en charge nutritionnelle se confronte également à des problèmes pratiques d'administration concomitante de NP et de médicaments. Les recommandations usuelles préconisent une administration de la NP sur 24h. Autrement dit, une voie généralement centrale (pour les NPT avec osmolarité > 850 mosm/L) est occupée par la NP au long court. Les médicaments devraient alors être administrés sur d'autres voies. En pratique, il apparaît qu'un tel schéma n'est pas toujours applicable et une administration simultanée de NP et médicaments par la même voie est souvent inévitable. La connaissance de la compatibilité entre médicaments et NP revêt donc une grande importance, afin de prévenir les risques de précipitation et de choisir le plan d'administration le plus adapté à chaque situation.

Ce travail de thèse s'inscrit dans un contexte global d'amélioration de la prise en charge nutritionnelle des prématurés et nouveau-nés et d'amélioration de la sécurité d'administration des NP. Il explore différents aspects de la NP, telle que la formulation et la stabilité des NP pédiatriques, les apports nutritionnels chez le prématuré et la compatibilité entre médicaments et une NPT commercialisée et utilisée aux HUG pour les enfants dès 3 ans et les adultes.

2.2 Objectifs généraux

Les travaux effectués dans le cadre de cette thèse sont composés de deux parties.

La première partie de ce travail avait pour but de mettre en place des NP STD pour la néonatalogie et d'évaluer leurs apports dans la prise en charge nutritionnelle des prématurés. Cet objectif général s'est déroulé en plusieurs étapes :

- Une évaluation de l'utilisation des NP STD au niveau européen a d'abord été entreprise afin de collecter des informations sur l'emploi des NP STD en pédiatrie ainsi que de rassembler des formules standards.

- Des formules standards destinées aux premiers jours de vie des prématurés ont ensuite été élaborées à l'aide d'une analyse des prescriptions des NP IND pendant 4 ans aux HUG et selon les recommandations européennes les plus récentes. Ce travail a été réalisé en collaboration avec le médecin adjoint de néonatalogie responsable de la NP. Les formules élaborées ont été comparées aux résultats de l'enquête européenne.
- La stabilité au long court de ces NP a ensuite été évaluée.
- Les résultats obtenus ont conduit à pouvoir mettre à disposition ces NP STD directement dans les unités de soins de néonatalogie et de soins intensifs pédiatriques, permettant l'administration d'une NP adaptée aux prématurés dès leurs premières heures de vie. La dernière étape consistait à évaluer la prise en charge nutritionnelle des prématurés sous NP STD par rapport à une prise en charge traditionnelle avec NP IND, dans le cadre d'une étude clinique.

La seconde partie de ce travail s'est consacrée à l'amélioration de la sécurité des NP en se focalisant sur deux problèmes de stabilité. Le premier concerne la formulation des NP individuelles destinées aux prématurés et le second, la compatibilité entre médicaments et NP commercialisée.

- La première étude s'est consacrée à l'établissement de courbes de précipitation de phosphates de calcium en utilisant différents sels inorganiques et organiques dans des conditions favorables à la précipitation (concentrations des nutriments, température élevée). Le but étant de pouvoir augmenter en toute sécurité les concentrations de ces électrolytes dans les NP IND produites quotidiennement pour la néonatalogie.
- La seconde étude avait pour but de déterminer la compatibilité entre une NPT commercialisée pour l'enfant de plus de 2 ans et l'adulte et 25 médicaments couramment utilisés en association. Ces données doivent permettre l'administration concomitante de la NPT et des médicaments lors de schéma thérapeutique compliqué sans péjorer la sécurité du patient.

2.3 Enquête dans différents pays européens sur la formulation de NP STD en pédiatrie

2.3.1 Introduction

Peu de NP destinées à la pédiatrie sont commercialisées sur le marché. En Suisse, par exemple, il n'existe qu'une seule NP enregistrée pour les enfants de plus de 2 ans et ce depuis janvier 2010 seulement. Aucune NP pour la néonatalogie n'est présente sur le marché helvétique au contraire de la France qui, depuis 2007, possède une gamme nommée Pediaven® composées de deux formules de NP STD destinées à la néonatalogie et trois autres aux enfants plus âgés. La mise à disposition de ces NP ne permet pas d'éviter totalement une production individuelle, ces poches ne répondant pas à toutes les situations cliniques.

Les pharmaciens hospitaliers sont en charge de pourvoir les unités de soins pédiatriques en NP adaptées, que soit des NP STD ou IND. La définition du terme « standardisation » peut s'entendre de différentes manières. Elle peut s'intéresser aux aspects de la prescription par formulaire standardisé uniquement ou à la production de NP par lot nécessitant ou non des adjonctions avant administration. Dans de nombreux hôpitaux, le processus de prescription est standardisé et informatisé. Ce travail s'est consacré à la standardisation de l'étape de fabrication des NP avec une formule et un volume fixe produites par lot. Les NP STD produites sont ainsi prêtes à l'emploi et aucune adjonction n'est nécessaire dans les unités de soins.

Dans l'idée d'implémenter des NP STD aux HUG, la première partie de ce travail s'est intéressée à évaluer la gestion des NP en pédiatrie dans différents pays européens, dans le but de dresser une image de l'utilisation des NP STD et de disposer d'exemples de formules disponibles.

2.3.2 Objectifs de l'étude

Les buts de cette étude étaient d'évaluer l'utilisation et la fabrication des NP en pédiatrie dans différents pays européens et de récolter des formules standards utilisées dans divers hôpitaux. Quelques points particuliers comme les contrôles de la qualité appliqués à la production des NP ainsi qu'à la stabilité des NP STD ont également été abordés dans le questionnaire.

2.3.3 Méthode

Un questionnaire standardisé en français (Annexe 1) et en anglais a été envoyé à des pharmaciens hospitaliers de contact dans 6 pays européens (Allemagne, Angleterre, Belgique, Espagne, France et Suisse) pour une diffusion nationale. La récolte des réponses s'est faite sur 2 mois (février et mars 2007).

Le questionnaire comportait quatre parties :

1. Données générales sur l'hôpital : nombre de lits, catégorie d'hôpital (universitaire ou périphérique).
2. Données 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.
4. Opinion personnelle sur les NP STD et remarques générales : est-ce que la présence de NP STD pour la néonatalogie et la pédiatrie apporte un bénéfice pour la gestion des NP dans l'hôpital ? Pour les hôpitaux n'ayant pas de NP STD, est-ce qu'ils seraient intéressés à en avoir ?

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

2.3.4 Résultats

Cinquante-et-un hôpitaux ont répondu au questionnaire, tous les pays sauf l'Angleterre (N=2) étaient représentés de façon uniforme.

Les NP étaient principalement fabriquées pour les services de néonatalogie (57% des cas) et la fabrication était majoritairement assurée par les pharmacies d'hôpitaux (78%).

Des formules standards étaient fabriquées dans 22 (43%) hôpitaux. Seuls 54% de ces hôpitaux ne proposaient que des NP STD et ne fabriquaient aucune préparation individuelle. Une moyenne de 3.2 ± 2.5 formules standards étaient proposées par hôpital (min 1, max 12), les deux-tiers étant spécifiquement dédiés à la néonatalogie. Dans plus de 80% des cas, des vitamines, oligo-éléments et/ou électrolytes étaient ajoutés avant utilisation dans les NP STD.

Une formule particulière et destinée au premier jour de vie des prématurés était présente dans 12 des 22 hôpitaux proposant des NP STD. La composition de ces formules (composants et leurs concentrations) était extrêmement variable d'un hôpital à l'autre.

2.3.5 Discussion

Malgré le caractère volontaire des réponses, notre étude a obtenu des résultats similaires à une autre étude, à savoir une standardisation des NP présente dans 43% des hôpitaux, principalement pour la néonatalogie¹. Certains hôpitaux travaillaient uniquement avec des NP STD mais avec une large gamme de formules disponible (jusqu'à 12). La standardisation des NP était généralement incomplète en termes de formulation pour des questions de stabilité ou de non adéquation aux besoins en électrolytes et des ajouts étaient couramment faits directement dans les unités de soins, indépendamment de l'augmentation du risque induite par cette pratique (erreurs de dosage, aseptie).

Les formules standards s'adressant aux mêmes types de patients variaient fortement dans leur composition d'une institution à l'autre, ce qui suggère que l'élaboration de formules standards n'est pas une tâche aisée. Les recommandations éditées par des experts en nutrition reconnus mondialement restent très souples et proposent des marges relativement importantes en termes de posologie pour tous les nutriments à adapter 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. Ceci confirme également que les micro-ajustements demandés au jour le jour dans les prescriptions individualisées ne sont pas toujours pertinents.

2.3.6 Conclusion

Cette enquête européenne a permis de récolter des informations utiles pour la mise en place de NP STD aux HUG. Premièrement, les NP STD devront répondre aux besoins des enfants en nécessitant le plus, à savoir les prématurés. Deuxièmement, une formule standard pour le premier jour de vie paraît intéressante. Elle permettrait de répondre aux besoins immédiats après la naissance, ce qui n'est pas possible avec des NP IND qui nécessitent un temps de fabrication et de livraison à heure fixe. Enfin, afin de garantir un processus sécurisé, les NP STD devraient être totalement prêtes à l'emploi, sans adjonction possible en unité de soins. Par conséquent, la prescription de NP IND resterait indispensable pour les prématurés, afin de répondre aux besoins spécifiques de certains d'entre eux.

2.4 Analyse rétrospective des prescriptions de nutriments parentéraux pédiatriques aux HUG et élaboration de formules standards

2.4.1 Rationnel de l'implémentation de NP STD aux HUG

L'instauration de NP STD aux HUG avait pour but premier de diminuer le délai d'attente entre la prescription des NP IND et leur administration, délai qui peut parfois dépasser 24h. En conséquence, la prescription de glucose ou d'une NP IND ne permet pas de répondre aux recommandations nutritionnelles les plus actuelles pour les prématurés lors de leur premier jour de vie. Pour pallier à ce délai d'attente et améliorer la prise en charge nutritionnelle en néonatalogie, il semblait utile de développer une NP STD dédiée au premier jour de vie.

Le deuxième objectif de l'instauration de NP STD dans les unités de soins était de rationaliser le travail de la pharmacie. En effet, la production en série de plusieurs poches identiques, dont la stabilité est de plusieurs semaines, semble économiquement plus avantageuse que la production quotidienne de NP IND. La mise à disposition de NP STD pourrait également diminuer la charge de travail les week-ends, ces formules pouvant être utilisées pour tous les débuts de traitement des nouveau-nés sous NP.

2.4.2 Objectifs

1. Elaborer des formules standard de NP en collaboration avec le médecin responsable de l'unité de néonatalogie.
2. Comparer les formules élaborées avec celles des autres hôpitaux présentées dans l'enquête européenne précédente ainsi qu'avec les formules Pediaven®.

2.4.3 Méthode générale

Une analyse des prescriptions des NP IND réalisées aux HUG entre 2003 et 2006 a été réalisée. L'analyse a été faite par catégorie d'âge, dont une catégorie était représentée par les enfants de moins de 1 mois (les prématurés).

Les concentrations des nutriments dans les formules standards ont été déterminées sur la base des besoins moyens des prématurés selon les recommandations de l'ESPEN². Les lacunes des pratiques actuelles, illustrées par les résultats de l'analyse rétrospective des prescriptions aux HUG, ont également été prises en considération.

Les formules ont ensuite été comparées aux formules élaborées dans d'autres hôpitaux (moyenne des concentrations de chaque nutriment des formules) (cf. enquête européenne, chapitre 2.3) ainsi qu'aux formules Pediaven[®] NN1 et NN2 (N=13, 12 formules standard d'hôpitaux et le Pediaven).

2.4.4 Résultats

Sur la période étudiée (2003 à 2006), on dénombrait 6579 prescriptions, correspondant à 7212 poches de NP fabriquées dont 65% étaient destinées aux prématurés. Durant cette période, 1329 NP (18.4%) ont été produites pour les 5 premiers jours de vie et 31 étaient destinées au jour de naissance.

Les posologies de chaque élément variaient plus ou moins fortement en fonction des catégories d'âges et selon le type de nutriment. Par exemple, la posologie des acides aminés augmentait avec les jours de vie. Elle était en moyenne de 1.5 ± 0.6 g/kg/j pour le J0 et de 2.3 ± 0.8 g/kg/j pour le J4. L'étendue des prescriptions était très large, sans que des différences importantes n'existent entre les catégories.

Deux formules de NP STD ont été élaborées. Une première composée uniquement d'acides aminés, de glucose et d'héparine indiquée pour le premier jour de vie des prématurés (jour 0 (J0)) et une seconde contenant des électrolytes pour les quatre jours suivants la naissance (J1-4). Deux volumes de NP STD (seringue de 60mL et poche de 150mL) ont été définis pour couvrir au mieux les besoins de cette population. Des seringues de lipides (mélange MCT/LCT, Lipofundin[®]) avec ou sans vitamines (Cernevit[®]) prêtes à l'emploi ont également été mises à disposition pour compléter les NP STD.

Tableau 28: Composition des NP STD élaborées

	Formule J0	Formule J1-4
	Pour 100 mL	Pour 100 mL
Acides aminés (Vaminolact [®])	3 g	3 g
Glucose (G 70%)	10.8 g	10.8 g
Sodium (NaCl)	--	2 mmol
Potassium (KCl)	--	1 mmol
Calcium (glubionate de Ca)	--	1.1 mmol
Phosphates (glucose-1-phosphate)	--	0.86 mmol
Héparine (Héparine sodique)	50 UI	50 UI
Energie non protéique	43 Kcal	43 Kcal
Energie total	55 Kcal	55 Kcal

La comparaison des deux formules de NP STD élaborées pour les HUG avec celles issues de l'enquête européenne a montré que la formule J0 des HUG était plus concentrée en acides aminés que celles des autres hôpitaux et que le Pediaven® NN1. Elle ne contenait par contre aucun électrolyte, au contraire de toutes les autres formules. Les concentrations de glucose étaient similaires dans toutes les formules.

2.4.5 Discussion

Les prescriptions de NP IND aux HUG sont destinées dans près de la moitié des cas à des prématurés. L'élaboration de NP STD s'est ainsi consacrée à cette population. Deux formules standards adaptées aux besoins des premiers jours de vie des prématurés ont été élaborées.

Les NP STD sont de type binaire, les lipides pouvant être administrés en Y. Les compositions des NP STD des HUG devraient permettre de répondre aux besoins élevés en acides aminés des prématurés et des nouveau-nés dès le premier jour de vie. L'apport de lipides en Y devrait faciliter l'adaptation de la quantité d'énergie non protéique apportée à l'enfant en plus du glucose présent dans la poche.

L'analyse des prescriptions des cinq premiers jours de vie a montré que l'administration d'acides aminés à des posologies élevées dès la naissance, tel que suggéré par les recommandations internationales, n'était pas entrée dans les habitudes de prescription. Une posologie de 2.3 g/kg/j n'était obtenue qu'après 5 jours de NP alors que les recommandations sont de 3 g/kg/j dès la naissance.

La composition de la formule du Pediaven® NN1 apporte peu d'acides aminés aux prématurés. L'adjonction d'une NP complémentaire enrichie en acides aminés (Pediaven® NN3) avait été envisagée pour améliorer l'apport protéique. Toutefois cette dernière a dû être retirée du marché suite à des problèmes de stabilité.

2.4.6 Conclusion

Au vu de l'analyse des prescriptions aux HUG et aux résultats de l'enquête Européenne, l'élaboration des NP STD s'est focalisée sur les prématurés dans l'objectif d'améliorer la prise en charge nutritionnelle des premiers jours de vie. Le but premier de la mise en place des NP STD était d'offrir un apport nutritionnel complet dès le jour de naissance et d'augmenter la quantité de protéines apportées aux prématurés durant les premiers jours de vie, tout en conservant une qualité et une sécurité optimale du produit. Un impact positif sur la charge de travail de la pharmacie pourrait être observé, mais cet aspect n'a pas été évalué.

2.5 Etude de la stabilité des NP STD

2.5.1 Introduction

Cette partie du travail s'est consacrée à déterminer la stabilité et la durée d'utilisation des deux formules de NP STD et des seringues de lipides prévues pour les cinq premiers jours de vie des prématurés.

2.5.2 Objectif

Evaluer la stabilité des NP STD J0 et J1-4 et des seringues de lipides avec ou sans vitamines pendant 12 semaines à température ambiante et au frigo.

2.5.3 Méthode

Afin de limiter les phénomènes d'oxydation, des poches multicouches imperméables à l'oxygène (Nutripoche STEDIM®) ont été choisies à la place de poches EVA utilisées pour les NP IND.

Les paramètres physico-chimiques suivants ont été évalués pendant 12 semaines, dans deux contenant (seringue polypropylène ou poche multicouche) et à deux températures de stockage (réfrigérateur (2 à 8°C) et température ambiante (25°C)). Chaque condition a été réalisée en duplicat.

- Stabilité des NP STD binaires :
 - Evaluation visuelle de la couleur et des particules visibles
 - Comptage particulaire des particules non visible
 - Dosage par HPLC des acides aminés*
 - Dosage par réaction enzymatique du glucose
 - Dosage du calcium, potassium et sodium par une méthode potentiométrique*
 - Dosage du phosphate par colorimétrie*
 - Mesure semi-quantitative de l'activité de l'héparine[†]

- Stabilité des seringues de lipides + vitamines
 - Analyse granulométrique de l'émulsion lipidique par diffusion dynamique de la lumière et par obstruction de la lumière selon les recommandations USP, chapitre <729>*
 - Mesure indirecte de la peroxydation des lipides*
 - Dosage des vitamines A, C et E par HPLC

* Analyses réalisées dans le laboratoire Ecotox, Oldenburg, Allemagne

† Analyse réalisée dans le laboratoire d'hémostase des HUG

Pour des raisons de disponibilité des instruments de mesures nécessaires, toutes les analyses n'ont pas pu être réalisées à la pharmacie des HUG mais certaines ont été sous-traitées au laboratoire Ecotox.

2.5.4 Résultats

Les NP STD binaires présentaient une stabilité de 12 semaines au frigo, alors qu'une coloration jaune apparaissait à température ambiante dès la 4^{ème} semaine de conservation, sans corrélation avec une dégradation d'acides aminés ou de glucose. L'émulsion lipidique n'a pas montré de déstabilisation tout au long de l'étude, quelles que soient les conditions de stockage. Par contre, une peroxydation plus marquée a été relevée dans les seringues de lipides sans vitamines conservées à température ambiante. Les vitamines quant à elles ont montré une nette dégradation dans toutes les conditions, ne permettant un stockage limité que d'une semaine au frigo.

2.5.5 Discussion

La stabilité des NP STD binaires a été établie à 12 semaines au frigo et celle des lipides avec vitamines à 1 semaine au frigo. Les seringues de lipides seuls ne seront pas fabriquées.

Les stabilités obtenues permettent une production par lot des NP STD. Ce procédé doit permettre de rationaliser le travail à la pharmacie et de garantir un stockage des NP STD prêtes à l'emploi dans les unités de soins, les rendant disponibles immédiatement en tout temps. La stabilité des seringues de lipides étant courte, elles seront produites par petits lots chaque semaine.

2.5.6 Conclusion

Les données obtenues ont permis de mettre en place une production par lot des deux formules de NP STD et des seringues de lipides avec vitamines ainsi que de stocker ces produits directement dans les unités de soins. Les premières NP STD et seringues de lipides avec vitamines ont été délivrées et administrées en février 2009 aux unités de soins de néonatalogie et de soins intensifs de pédiatrie.

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

2.6 Impact de l'implémentation des NP STD sur les apports nutritionnels et la croissance des prématurés

2.6.1 Introduction

Lors de l'élaboration des deux formules de NP STD pour les premiers jours de vie, une concentration en acides aminés de 3% a été choisie, afin d'augmenter les apports protéiques des prématurés lors des premiers jours de vie. En effet, l'analyse des prescriptions individuelles montrait un large écart entre les recommandations européennes les plus récentes à 3 g/kg/j dès le premier jour de vie et l'apport moyen aux HUG de 1.5 g/kg/j le 1^{er} jour de vie. La mise à disposition de formules STD devrait ainsi permettre d'améliorer la prise en charge nutritionnelle et possiblement la croissance des prématurés.

2.6.2 Objectifs

L'objectif primaire de cette étude était d'évaluer l'impact de l'administration des NP STD durant les 5 premiers jours de vie des prématurés par rapport à une prescription usuelle de NP IND sur la croissance des prématurés (nombre de jours pour retrouver le poids de naissance, perte de poids maximale et intensité de la perte de poids). L'objectif secondaire était de comparer les apports protéiques et énergétiques entre NP STD et NP IND sur les 5 premiers jours de vie.

2.6.3 Méthode

Une étude rétrospective cas-contrôle a été conduite entre février 2008 et février 2010. Les critères d'inclusion étaient un âge gestationnel ≤ 32 semaine et un poids ≤ 1.5 kg. Le groupe cas était constitué de prématurés nés entre le 1^{er} février 2009 et le 28 février 2010 recevant des NP STD pendant leurs 5 premiers jours de vie. Le groupe contrôle était composé de prématurés nés entre le 1^{er} février 2008 et le 31 janvier 2009 recevant au moins une NP IND sur les 5 premiers jours de vie.

Le poids et les apports nutritionnels ont été relevés sur une période de 15 jours. L'analyse des apports protéiques et énergétiques cumulés s'est concentrée sur les 5 premiers jours de vie.

2.6.4 Résultats

Vingt-quatre et 41 enfants prématurés ont été inclus dans les groupes cas (NP STD) et contrôle (NP IND), respectivement. Il n'y avait pas de différence statistiquement significative dans les caractéristiques de la population (sexe, âge, taille, unité de soin), sauf pour le poids de naissance et la circonférence crânienne (supérieurs dans le groupe NP STD). L'administration de NP STD sur les 5 premiers jours de vie permettait d'augmenter significativement les apports protéiques et énergétiques cumulés des nouveau-nés prématurés. Les apports protéiques quotidiens étaient statistiquement significativement plus élevés pour le jour de naissance et le suivant. Les apports protéiques moyens des NP STD ainsi que des NP IND restaient inférieurs aux recommandations de l'ESPEN. Il n'y avait pas de différence statistiquement significative sur la croissance des prématurés, quel que soit le paramètre mesuré.

2.6.5 Discussion

L'administration des NP STD augmente les apports protéiques et énergétiques cumulés sur les 5 premiers jours de vie. Ces apports sont plus élevés principalement par le fait de l'utilisation de NP STD riche en acides aminés les deux premiers jours de vie. En raison du petit collectif inclus dans l'étude, aucun effet sur la croissance des prématurés n'a pu être démontré. Toutefois, il existe des données indirectes montrant qu'un apport précoce en acides aminés améliore la balance azotée et favorise l'anabolisme³⁻⁵. L'implémentation des NP STD aux HUG peut donc être considérée comme apportant un bénéfice dans la prise en charge nutritionnelle des prématurés. Cette étude a par contre montré que les apports protéiques avec NP STD ou IND restaient inférieurs aux recommandations de l'ESPEN. La restriction hydrique chez le prématuré peut expliquer en partie ce phénomène. Pour les NP STD, le développement d'une formule STD encore plus riche en acides aminés pourrait être envisagé pour pallier à ce problème.

La diminution potentielle du nombre de NP IND prescrites depuis l'introduction des NP STD n'a pas été évaluée. Cependant, il semble que le nombre de NP produites durant les week-ends a diminué, les enfants nés ces jours-là étant mis en priorité sous NP STD.

2.6.6 Conclusion

La mise à disposition des NP STD dans les unités de soins a permis d'améliorer la prise en charge nutritionnelle du prématuré aux HUG, sans qu'une amélioration de la croissance n'ait pu être démontrée, probablement en raison du manque de puissance de l'étude. Un enrichissement de la formule en acides aminés serait à envisager afin d'atteindre les recommandations de l'ESPEN.

2.7 Optimisation du contenu en calcium et phosphate des nutriments parentéraux pour la néonatalogie avec des sels organiques

2.7.1 Introduction

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 recensés⁶⁻⁷. La précipitation du phosphate de calcium est un phénomène très complexe faisant intervenir de nombreux facteurs, dont la nature du sel (inorganique ou organique).

Aux HUG, à l'introduction du programme de prescription en 2003, les posologies de phosphates et de calcium dans un même mélange étaient limitées selon la courbe de précipitation de Henry et al⁸ présentée dans ce travail dans le paragraphe 1.3.1.2.1. 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 publiées utilisant les deux sels organiques, il semblerait que cette limite pourrait être encore augmentée⁹⁻¹¹. Ceci permettrait d'atteindre des posologies en calcium et phosphates optimales pour la croissance selon les recommandations de l'ESPEN².

2.7.2 Objectifs

Le but de cette étude était 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. Ces analyses devaient permettre d'augmenter les limites de prescription introduites dans le programme de prescription informatisé.

2.7.3 Méthode générale

Des courbes de précipitations ont été élaborées en utilisant des sels de phosphate et calcium inorganiques (calcium chlorure et potassium phosphate) et organiques (calcium gluconate et glucose-1-phosphate). Les concentrations de chacun des sels ont été augmentées de manière progressive dans un mélange standard de NP. Les échantillons ont été conservés 2

jours au frigo puis 24h à 32°C afin de mimer les conditions de stockage d'une poche de NP IND produite le vendredi pour le week-end et utilisée en néonatalogie.

Tableau 19: Composition des mélanges testés

Nutriments	Produits	Concentrations dans le mélange
Acides aminés	Vaminolact®	0.4 %
Glucose	Glucose 70%	3 %
Sodium	NaCl 11.7%	80 mmol/L
Potassium	KCl 7.5%	30 mmol/L
Oligo-éléments	Tracutil®	20 µmol/mL
Héparine	Héparine 50UI/mL	0.5 UI/mL
Calcium inorganique	Chlorure de calcium (CaCl ₂)	variable
Calcium organique	Calcium glubionate (Ca-glu)	
Phosphates inorganiques	Sodium phosphate dibasique (Na ₂ HPO ₄)	
Phosphates organiques	glucose-1-phosphate (G1P) (Phocytan®)	

Dans chaque échantillon, la présence de particules visibles et non visibles était évaluée selon les normes de la pharmacopée européenne.

2.7.4 Résultats

Les résultats des courbes de précipitations ont montré que l'emploi de sels de calcium et phosphate organiques permettaient d'atteindre des concentrations allant jusqu'à 50 mmol/L de chacun des composés sans précipité ou dépassement des normes particulières de la pharmacopée européenne.

2.7.5 Discussion

En utilisant un sel organique de phosphate associé avec du chlorure de calcium ou du gluconate de calcium, 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. 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.

Les limites de prescription des phosphates et du calcium introduites historiquement dans le programme de prescription ont pu être relevées à 50 mmol/L au maximum de chacun des électrolytes, afin de permettre une prescription adéquate répondant aux besoins des patients en pédiatrie et néonatalogie.

2.7.6 Conclusion

Cette étude a permis de démontrer que des concentrations élevées de calcium et de phosphate organiques pouvaient être prescrites et introduites dans les NP sans altérer la sécurité pour le patient. Ceci a pour conséquence de ne plus limiter la prescription en calcium et phosphate et de permettre l'administration de quantités répondants aux besoins des prématurés.

2.8 Compatibilité entre NP et 25 médicaments injectables

2.8.1 Introduction

Les pharmaciens hospitaliers sont souvent sollicités pour des questions de compatibilité entre NP et médicaments. La littérature est malheureusement peu fournie sur ce sujet. Quelques auteurs ont évalué la compatibilité entre médicaments et NP de manière statique¹²⁻¹⁴ ou dynamique (simulation d'administration en Y avec débit)¹⁵. Cependant, les données disponibles proviennent d'études majoritairement conduites il y a plus de 10 ans^{16 17}. Depuis, la technologie des NP et le panel de médicaments utilisés en milieu hospitalier ont significativement évolué. De plus, la complexité des mélanges de NP rend parfois difficile l'extrapolation des données disponibles à la situation réelle d'un patient donné. Ainsi, cette partie du travail a été consacrée à l'établissement de données de compatibilité entre différents médicaments couramment administrés avec une NPT standard disponible sur le marché suisse et utilisée actuellement chez l'enfant de plus de 3 ans et l'adulte aux HUG.

2.8.2 Objectif

Le but de cette étude était de déterminer la compatibilité entre la NPT standard utilisée aux HUG chez l'enfant de plus de 3 ans et l'adulte et 25 médicaments couramment administrés en association avec la NP, afin de pouvoir apporter des réponses pratiques aux soignants et faciliter la gestion de l'administration des médicaments.

2.8.3 Méthode

Les médicaments ont été sélectionnés après interview des infirmières des unités de soins administrant le plus de NP (données extrapolées des statistiques de commande à la pharmacie, produit Nutriflex[®] Lipid Special B/Braun). Les concentrations testées ont été choisies sur la base des concentrations les plus élevées recommandées pour l'administration intraveineuse aux HUG.

Les tests ont été réalisés selon la méthode de Trissel¹⁷ en mélangeant 1:1 NP et médicament. Une évaluation des paramètres de stabilité a été faite au moment du mélange T0, après 1h (T1) et après 4h (T4), en duplicat et à température ambiante.

Certains paramètres ont été évalués avec la partie binaire de la NP (acides aminés + glucose)

- Evaluation visuelle de la couleur et des particules visibles
- Comptage particulaire des particules non visibles

D'autres paramètres ont été évalués avec la NP totale (ternaire)

- Aspect visuel (coloration, rupture de l'émulsion)*
- Analyse granulométrique de l'émulsion lipidique par diffusion dynamique de la lumière et par obstruction de la lumière selon les recommandations USP, chapitre <729>*
- Aspect microscopique de l'émulsion*
- pH*

* Analyses réalisées dans le laboratoire Ecotox, Oldenburg, Allemagne

Pour des raisons de disponibilité des instruments de mesures nécessaires, toutes les analyses n'ont pas pu être réalisées à la pharmacie des HUG mais certaines ont été sous-traitées au laboratoire Ecotox.

2.8.4 Résultats

L'albumine à 20% et le tropisétron ont montré des signes d'incompatibilité avec l'émulsion lipidique. Le 5-fluorouracile (5FU) à haute concentration (≥ 25 mg/mL) présentait un précipité. Une coloration de la solution binaire apparaissait dès la première heure avec l'ésoméprazole et le pantoprazole. Des particules plus élevées que les normes de la pharmacopée européenne étaient présentes dans les médicaments nécessitant une reconstitution, ainsi que pour le tacrolimus et la cyclosporine contenant tous deux de l'huile de castor comme solubilisant. Ce phénomène étant également présent avec ces médicaments dans du NaCl 0.9% au lieu de la NP, ils n'ont pas été considérés comme incompatibles. La classification des 25 médicaments comme compatibles ou non avec la NPT testée sont présentés dans le Tableau 20.

Tableau 20: résultats des tests d'incompatibilité

DCI	Concentrations testées	Compatibilité en Y avec NP à T1	Compatibilité en Y avec NP à T4
Albumine	200 mg/mL	Incompatible	Incompatible
Amoxicilline/Ac. clav.	50 mg/ml (amox.) 10 mg/ml (ac. clav.)	Compatible	Incompatible
Calcium chlorure	0.13 mmol/mL Ca	Compatible	Compatible
Céfépime	100 mg/ml	Compatible	Incompatible
Cyclosporine	2.5 mg/ml	Compatible	Compatible
Esomeprazole	0.8 mg/ml	Incompatible	Incompatible
Fentanyl	0.05 mg/mL	Compatible	Compatible
Fluorouracile	50mg/mL	Incompatible	Incompatible
Furosémide	10 mg/ml	Compatible	Compatible
Potassium phosphate	0.12 mmol/L PO ₄	Compatible	Compatible
Magnésium sulfate	0.4 mmol/mL Mg	Compatible	Compatible
Méropénème	50 mg/ml	Compatible	Compatible
Métoclopramide	5 mg/mL	Compatible	Compatible
Métronidazole	5 mg/ml	Compatible	Compatible
Midazolame	2.5 mg/ml	Compatible	Compatible
Morphine sulfate	5 mg/mL	Compatible	Compatible
Noradrénaline	1 mg/mL	Compatible	Compatible
Piperazilline/tazobactam	80 mg/mL (piper.)	Compatible	Compatible
Tacrolimus	0.1 mg/mL	Compatible	Compatible
Tropisétron	1 mg/mL	Incompatible	Incompatible
Octréotide	25 µg/ml	Compatible	Compatible
Ondansétron	2 mg/ml	Compatible	Compatible
Pantoprazole	0.8 mg/mL	Incompatible	Incompatible
Paracétamol	10 mg/ml	Compatible	Compatible
Vancomycine	10 mg/ml	Compatible	Compatible

2.8.5 Discussion

Seuls 4 médicaments sur les 25 ont été considérés comme incompatibles et ne peuvent être administrés en Y de la NP. Il s'agit de l'albumine, du tropisétron, du pantoprazole et de l'ésooméprazole. D'autres médicaments ont été classés comme compatibles dans une certaine limite. Par exemple, le 5FU a été considéré comme compatible pour des concentrations ≤ 12.5 mg/mL. La co-amoxicilline et le céfépime ont été classés comme compatibles pour une administration ≤ 1 h, ce qui correspond aux recommandations des fabricants. Au-delà de cette limite, une dégradation de l'antibiotique survient, indépendamment de la présence de NP. Les 20 autres médicaments ont été considérés comme compatibles et peuvent être administrés en Y de la NP pour autant que les concentrations maximales évaluées soient respectées.

2.8.6 Conclusion

Les résultats de cette étude ont été mis à la disposition des soignants sur le site internet de la pharmacie des HUG afin de permettre aux soignants d'y avoir accès facilement. Ce travail a permis de faciliter la gestion de l'administration des médicaments en parallèle de la NP utilisée aux HUG, tout en garantissant un haut niveau de sécurité pour les patients.

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

2.9 Conclusions générales

Cette thèse de doctorat portant sur le thème de la nutrition parentérale s'est focalisée sur deux axes principaux : la standardisation des NP pour la néonatalogie et l'amélioration de la sécurité d'utilisation des NP, que ce soit au niveau de la formulation (précipitation du phosphate de calcium) ou de l'administration (incompatibilité entre médicaments et NP).

Ce travail a permis de mettre en place des nutriments parentéraux standards pour les premiers jours de vie des prématurés et ainsi d'améliorer leur prise en charge nutritionnelle. Cette démarche s'est déroulée en plusieurs étapes. En premier lieu, une enquête dans différents pays européens a mis en évidence que les NP pédiatriques étaient principalement destinées aux prématurés et que, parmi les formules standards utilisées, une formule dédiée au premier jour de vie était très courante. L'hétérogénéité des formules ainsi que la difficulté de couvrir les besoins spécifiques individuels de cette population (ajouts fréquents dans les unités de soins) a également été mis en lumière. Cette enquête, couplée à l'analyse des prescriptions des NP IND sur 4 ans aux HUG, a permis de cibler la population la plus pertinente pour développer des NP STD. En se basant également sur les recommandations internationales, deux formules standards binaires accompagnées de seringues de lipides et vitamines destinées aux 5 premiers jours de vie des prématurés ont été développées.

Ces formules ont fait l'objet d'une étude de stabilité afin de pouvoir garantir leur qualité sur une période prolongée. Des stabilités sur 12 semaines au frigo pour les NP STD binaires et de 1 semaine au frigo pour les seringues de lipides avec vitamines ont été déterminées. Ce délai permet de produire les NP STD par lot et de les stocker directement dans les unités de soins. Leur utilisation dès les premières heures de vie est ainsi facilitée.

La mise à disposition des NP STD a été évaluée cliniquement sur un collectif de patients. Une étude cas-contrôle sur des enfants nés prématurément de moins de 1500 g et 32 semaines de gestation (cas N=24, contrôle N=41) a mis en évidence que les apports nutritionnels parentéraux ont été améliorés avec l'administration des NP STD, principalement par une augmentation des apports protéiques et caloriques les deux premiers jours de vie. Une amélioration de la croissance des enfants n'a pas pu être démontrée en raison d'un manque de puissance de l'étude lié au faible nombre de patients pouvant être inclus. Toutefois,

l'amélioration de la prise en charge nutritionnelle des premiers jours et l'amélioration de l'organisation logistique suffit à justifier l'emploi de ces NP STD.

Le second volet de cette thèse a porté sur la sécurité d'administration des NP. Une étude sur divers sels de calcium et phosphates a montré que l'emploi de sels organiques permettait de s'affranchir des risques de précipitation jusqu'à des concentrations de 50 mmol/L des deux électrolytes, même dans des conditions favorisant la précipitation. Les teneurs en calcium et phosphate des NP pédiatriques ont pu être augmentées dans le programme de prescription informatisée, permettant des apports en adéquation avec les besoins des nouveau-nés sans risque de précipitation.

Finalement, une étude de compatibilité entre 25 médicaments et la NP STD utilisée chez l'enfant de plus de 2 ans et l'adulte aux HUG a apporté des informations concrètes, directement applicables par les soignants. Elles facilitent la gestion de l'administration de médicaments et de nutrition parentérale en parallèle et améliorent ainsi la sécurité pour le patient.

De manière générale, les travaux effectués dans cette thèse apportent des plus-values clinique (NP STD) et pharmaceutique (compatibilités) dans le domaine de la nutrition parentérale. Les NP STD améliorent la prise en charge nutritionnelle des prématurés et les études de compatibilités fournissent des données améliorant la sécurité de fabrication et d'administration des NP.

2.10 Perspectives

Ce travail de thèse ouvre différentes perspectives dans le domaine de la prise en charge nutritionnelle et de la sécurité d'administration des nutriments parentéraux.

Dans le domaine de la pédiatrie :

- Une adaptation de la formulation des NP STD, en priorité un enrichissement en acides aminés (des solutions plus concentrées sont aujourd'hui disponibles), mais également une réévaluation des apports en électrolytes (calcium et phosphates principalement) pourrait être envisagée.
- Une analyse des facteurs limitant la prescription de NP (STD ou IND) les premiers jours de vie (problème médical ? organisationnel ?) serait intéressante pour évaluer ce qui peut être amélioré dans le système et s'il est possible d'atteindre les recommandations européennes pour les premiers jours de vie.
- Un certain nombre de patients ne peuvent pas bénéficier des NP STD, en l'absence de voie veineuse centrale. Il serait intéressant d'évaluer par une étude prospective contrôlée si les NP STD actuelles peuvent être administrées sans risque par voie veineuse périphérique.
- L'implémentation des NP STD a été appréciée de la part du corps médical et infirmier. Le développement de nouvelles formules destinées à d'autres patients plus âgés ou pour prendre le relais des NP STD actuelles pourrait être envisagé.
- L'impact économique de la mise à disposition des NP STD n'a pas été évalué. Il serait intéressant de voir si les bénéfices cliniques sont liés également à une diminution de coût ou non.
- L'impact de l'augmentation des limites de prescription du calcium et phosphates n'a pas été évalué. Il serait intéressant de voir si ce changement a permis de modifier les pratiques et d'améliorer les apports aux prématurés.

Dans le domaine de la stabilité des NP STD

- La stabilité des NP STD pourrait certainement être augmentée en utilisant des poches à 2 compartiments avec un mélange extemporané avant utilisation. La stabilité des nutriments seraient à confirmer dans ce type de poches.

Dans le cadre de la sécurité d'administration des NP

- La poursuite des études d'incompatibilités médicament/NP permettrait d'étoffer encore les données disponibles dans ce domaine.
- Une étude de stabilité de plusieurs émulsions dans différentes conditions pourrait amener des éléments de réponse quant à l'extrapolation des données obtenues d'une condition à une autre.

2.11 Bibliographie

1. Klüttgens B, Sewell G and Nunn A. Current paediatric parenteral nutrition practice in Europe. *Int J pharm Pract.* 2002; 10: R77.
2. Koletzko B, Goulet O, Hunt J, 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.
3. Denne SC and Poindexter BB. Evidence supporting early nutritional support with parenteral amino acid infusion. *Semin Perinatol.* 2007; 31: 56-60.
4. Te Braake FW, van den Akker CH, Wattimena DJ, et al. Amino acid administration to premature infants directly after birth. *J Pediatr.* 2005; 147: 457-61.
5. Thureen P and Heird WC. Protein and energy requirements of the preterm/low birthweight (LBW) infant. *Pediatr Res.* 2005; 57: 95R-98R.
6. Knowles JB, Cusson G, Smith M, et al. Pulmonary deposition of calcium phosphate crystals as a complication of home total parenteral nutrition. *J Parenter Enteral Nutr.* 1989; 13: 209-13.
7. Reedy JS, Kuhlman JE and Voytovich M. 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.
8. Henry RS, Jurgens RW, Jr., Sturgeon R, 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.
9. Raupp P, von Kries R, Pfahl HG, 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.
10. korb V, Berger S, Spiesser L, et al. Optimisation des apports phosphocalciques dans les solutions de nutrition parentérale pédiatrique. *Nutr. Clin. Métabol.* 2006; 20: 5-9.
11. Chaieb SD, Chaumeil J, Jebnoun S, et al. Calcium and phosphate compatibility and stability studies in different neonatal parenteral nutrition mixtures. *Eur J Hosp Pharm-Science.* 2006; 12: 35-40.
12. Husson E, Crauste-Manciet S, Hadj-Salah E, et al. Compatibility of Parenteral Drugs with Commercialized Total Parenteral Admixtures: Injection of drug Inside the Amixtures. *Nutr Clin Metab.* 2003; 17: 8-14.

13. MacKay M, Rusho W, Jackson D, et al. Physical and chemical stability of iron sucrose in parenteral nutrition. *Nutr Clin Pract.* 2009; 24: 733-7.
14. Tounian P, Jehl F, Pauliat S, et al. Stability and compatibility of teicoplanin in parenteral nutrition solutions used in pediatrics. *Clin Nutr.* 1999; 18: 159-65.
15. Husson E, Crauste-Manciet S, Hadj-Salah E, et al. Compatibility of Parenteral Drugs with Commercialized Total Parenteral Admixtures During Simulated Y-site Infusion. *Nutr Clin Metab.* 2003; 17: 72-79.
16. Trissel LA, Gilbert DL, Martinez JF, et al. Compatibility of parenteral nutrient solutions with selected drugs during simulated Y-site administration. *Am J Health Syst Pharm.* 1997; 54: 1295-300.
17. Trissel LA, Gilbert DL, Martinez JF, et al. Compatibility of medications with 3-in-1 parenteral nutrition admixtures. *J Parenter Enteral Nutr.* 1999; 23: 67-74.

Chapitre 3

Articles de la thèse

Chapitre 3.1

**How Standardised are Paediatric
Parenteral Nutrition formulations
in Europe ?**

How standardised are paediatric parenteral nutrition formulations in Europe?

Lucie Bouchoud^{1,2}, PharmD; Caroline Fonzo-Christe¹, PhD; Farshid Sadeghipour¹, PhD; Pascal Bonnabry^{1,2}, PhD

ABSTRACT

Background: Standardisation of parenteral nutrition (PN) formulae has several advantages in terms of safety and cost-efficiency, but individualised PN is still widely used for infants and neonates because their needs vary considerably.

Study objectives: To assess how standardisation of paediatric PN is managed in hospitals in Europe.

Method: A prospective survey was conducted in six European countries. A structured four-page questionnaire was forwarded to pharmacists in teaching and non-teaching hospitals in Belgium, France, Germany, Spain, Switzerland and the UK.

Results: Pharmacists in 51 hospitals replied; 22 hospitals (43%) use standard PN, mostly prepared in the pharmacy and principally used in neonatal patients. Addition of micronutrients to standard PN bags before administration occurred in 80% of the hospitals. Standard formulae are often dedicated to a specific use, e.g. first day of life in premature newborns, and composition of ingredients is mostly based on usual practice and prescribers' knowledge. Twelve (24%) hospitals have a specific formula for the first day of life of premature newborns; however, there is great variation in their composition. None of these mixtures has an amino acid content that corresponds to the latest recommendations.

Conclusion: This survey suggests that standard PN is not widely used in paediatrics. Standard PN does not preclude additions just before administration, with the risks, e.g. errors, microbial contamination, related to this practice.

KEYWORDS

Neonatal, paediatrics, parenteral nutrition, standard

INTRODUCTION

The process of producing paediatric parenteral nutrition (PN) formulations is complex and can fail at any step from prescription to administration [1]. Standardising the PN process can be performed at different stages: by using standard protocols or sophisticated software that alert the prescriber directly and that can be connected to an automatic compounder at the pharmacy, or by producing standard formulations delivered in volumes tailored to the needs of individual patients or ready-to-use PN. Standardisation reduces prescribing and compounding time,

limits the risk of errors and rationalises the production process [2, 3]. The American Society of Parenteral and Enteral Nutrition (ASPEN) encourages standardisation to reduce variation and promote uniformity [4].

Ready-to-use standard PN (i.e. without any additions after preparation) offers many advantages by reducing the risk of microbial contamination and compounding errors, and by facilitating initiation of PN as soon as it is needed, without any delay, because it will be available in the ward's stock.

Contact for correspondence: Lucie Bouchoud, PharmD
Pharmacy Department
Geneva University Hospitals
4 Gabrielle Perret-Gentil
CH-1211 Geneva 14, Switzerland
Tel: +41 22 3823995
Fax: +41 22 3823990
lucie.bouchoud@hcuge.ch

¹Pharmacy Department, Geneva University Hospitals, Geneva, Switzerland

²School of Pharmaceutical Sciences, University of Geneva, University of Lausanne, Switzerland

Received: 19 May, 2009; Revised manuscript received: 3 November 2009; Accepted: 3 November 2009

Despite these advantages, standardisation of paediatric PN is not well established in Europe. Considerable differences in compounding practice were observed in five European countries in a study investigating prescribing, compounding and administration practice with regard to PN, as well as the use of pre-prepared batch-manufactured standard PN [5]. About 43% of hospitals use a standardised PN process (standardisation at any stage of the process), mostly for neonates, whereas the others only use PN that is prepared for each patient [5].

In fact, different clinical and compounding problems are encountered in standardisation of PN for infants and neonates. The requirements in volume and nutrients vary greatly depending on age and weight. European guidelines on

paediatric PN published in 2005 provide recommendations for each nutrient, but the range is very broad for the same groups of patients [6]. Clinical status evaluation and physician experience and knowledge remain decisive factors when PN is prescribed. Moreover, compounding an admixture of PN with long-term stability is difficult, because of the instability of vitamins and lipid emulsion [7].

Some authors estimate that up to two-thirds of feeds could be covered by a standard PN formula in neonatal and paediatric intensive care units [8, 9]. In addition, another study found that standard PN for babies born very prematurely improves their nutritional intake during the first week of life compared with PN dispensed on an individual basis because the standard formula provides more energy and amino acids [10].

The present study describes a survey carried out in six countries to evaluate how standardisation of paediatric nutrition formulations is managed in European hospitals. Clinical and pharmaceutical practice regarding neonatal and paediatric standard PN were investigated; information was compiled about the composition of the different formulations. It is hoped that the results will help Geneva University Hospitals to elaborate a future strategy involving the development of standard PN.

METHOD

The survey was carried out in six European countries: Belgium, France, Germany, Spain, Switzerland and the UK. A questionnaire was developed and sent to lead pharmacists at hospitals in each country. These hospital pharmacists then forwarded the questionnaires to other hospital pharmacists throughout their countries who are involved in paediatric PN. The survey was conducted for three months from February to April 2007. The questionnaire was divided into three sections: general information about the hospital, information about PN (number per year, place of preparation and type of patients) and information about their standard PN process (number of formulations and their composition).

A descriptive analysis of the data was performed. Results are expressed as mean \pm standard deviation. Geneva University Hospitals were not included in the survey.

RESULTS

Responses to the questionnaire were received from 51 hospitals: nine in Belgium, 14 in France, 12 in Germany, six in Spain, eight in Switzerland and two in the UK. Teaching ($n = 28$) and non-teaching hospitals ($n = 23$) were equally represented.

Twenty-two (43%) hospitals use standard PN, out of which 12 (24%) exclusively use standard PN; the remainder combine standard PN and PN specially prepared for individual patients. The general consumption of PN for all hospitals is more than 160,000 PN bags per year and standard PN represents 29% of the total amount. As shown in Figure 1, neonatal units are the major user of PN, with 56% of all PN, from which 40% are standard formulations.

PN is mainly prepared in the hospital pharmacy (78%). Six hospitals (12%) indicated that PN bags are prepared in the wards and five (10%) that production is subcontracted to an outside manufacturer.

The preparations for standard PN are mostly formulated based on knowledge and usual hospital practice (80% of hospitals). Literature data are used in 50% of the cases and only two hospitals base their formulations on a retrospective analysis of their own prescriptions.

On average 3.2 ± 2.5 (minimum one, maximum 12) standard PN formulations are available per hospital. Around two-thirds of these formulations are dedicated to neonatal use. Some of them are formulated for a specific use. For example, 12 hospitals have a standard PN for the first day of life of premature newborns. While all formulations contain glucose and calcium, variations exist in the type of nutrients and their concentrations (see Figure 2). Glucose concentration is quite similar in all formulations (from 8–12%) except one (18%). Amino acid content varies greatly (from 0.85–2.4%), with two formulations having none. The same variation is observed for electrolytes.

Specific formulations for day 2 ($n = 6$) and day 3 ($n = 5$) after birth, for peripheral administration ($n = 2$) or for the last day of PN ($n = 1$) are available in some hospitals.

Figure 1: Distribution of individualised and standard parenteral nutrition in the 51 hospitals

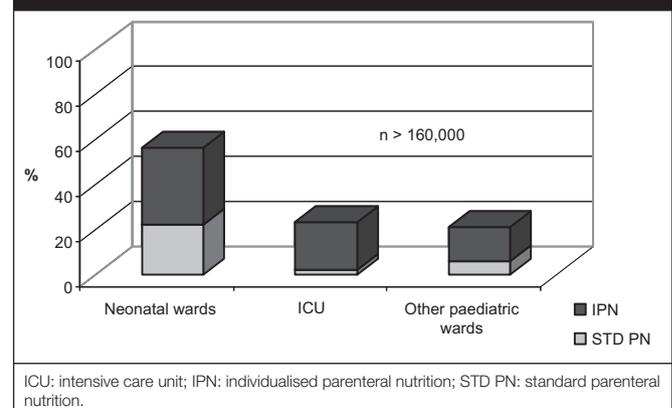
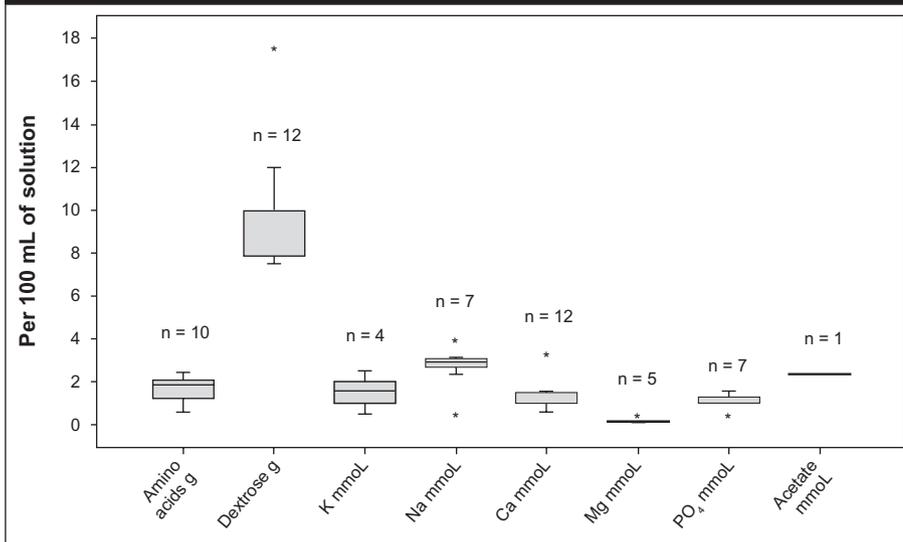


Figure 2: Formulations of standard parenteral nutrition for the first day of life (n = 12)



PN formulations are standardised in Western Europe. However, interpretation of the data is limited by the method used to send out the questionnaire. Results could have differed in hospitals not included in this survey and in other countries.

The number of standard PN formulations in each hospital shows a high variability, because formulations are often dedicated to a specific use, e.g. for the first day of life of premature newborns. One important finding is that formulations dedicated to similar patients have a large variability in their composition. Some formulations contain only one electrolyte (calcium) whereas others include up to six different ones. The mode of preparation of the formulations, mostly based on usual practice,

All hospitals except one, offer binary solutions; lipids being administered separately via Y-site injection, according to patient needs. In 80% of the hospitals, electrolytes, vitamins and trace elements are frequently added to the standard PN bags just before administration (see Table 1). Only two hospitals clearly indicated they are using ready-to-use PN.

DISCUSSION

Although the present survey is based on voluntary answers, the results are very similar to a previous survey [5]. About 43% of hospitals use standard PN mainly prepared by the hospital pharmacy and only 29% of all PN bags produced per year are standard PN, mostly for neonates. Similarly, a recent study evaluating the frequency of use of standard PN in neonatal units in France found that 45.4% of all PN for premature newborns are standard PN [11] compared with 40% in the present study.

The results presented here for 51 hospitals in six European countries probably provide a good picture of how paediatric

and the broad recommendations for preterm neonates given by the European associations (minimum 1.5 g/kg/day, maximum 4 g/kg/day) [6] can explain this diversity. It is now well established that premature newborns require and tolerate high amounts of amino acids from the first day of life (2.5–3.5 g/kg/day) [12] as recommended by the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) and the European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN) in 2005 [6]. Nevertheless, the concentration of amino acids in the majority of these standard PN formulations is not in accordance with these recommendations. More formulations conforming with such recommendations with regard to amino acid content could have been expected because the survey took place two years after publication of the European recommendations. The same fact was noticed in the French survey where 30% of standard PN dedicated to neonatal units contained no amino acids. Efforts should be made by ESPGHAN and ESPEN to disseminate the recommendations more widely and to convince prescribers to follow them.

Most of the standard PN bags are not fully ready-to-use. Vitamins, trace elements and other micronutrients are frequently added to the bags. Before administration, one-third of additions are made in the pharmacy, the other two-thirds in the wards. These additions need to be made because patient requirements differ from standard electrolyte concentrations. Other last-minute additions, such as vitamins and trace elements, permit an improved stability. When performed in the ward environment, these

Table 1: Standardisation of micro-nutrients in standard parenteral nutrition (n = 22)

	Already in PN bags	Added at the pharmacy	Added in wards	No answer
Electrolytes	22	6 (if needed)	2 (if needed)	
Vitamins	2	5*	13	2
Trace elements	6	4	11	1

*Three hospitals indicated that vitamins are added to lipids.

procedures could increase the risk of error and microbial contamination.

The authors of the present study believe that ready-to-use PN, without any addition of nutrients in the wards, should be the gold standard for standard PN in terms of safety and cost-effectiveness. It could decrease the risk of error during the prescribing and preparation stages and reduce the workload at the pharmacy and in the wards. However, even in the most recent French study, it was observed that additions to PN bags of macro- and micronutrients are very common: 40–83% (depending on the formula) of standard PN need additives.

Because there is evidence that a standardised PN process has advantages in terms of efficiency, economy

and clinical appropriateness compared with PN tailored for individual patients, the ASPEN recommendations encourage a standardised process for PN management. However ASPEN recommendations point out that availability of specially formulated PN for individual patients with complex requirements is also necessary [4].

CONCLUSION

Each hospital should have ready-to-use standard PN with formulations conforming to the most recent literature data. PN tailored for individual patients remains necessary when there are complex requirements and should be prepared in the hospital pharmacy by using a safe process, including electronic prescription, connected to an automated preparation system.

REFERENCES

1. Bonnabry P, Cingria L, Sadeghipour F, 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(2):93-8.
2. Mitchell KA, Jones EA, Meguid MM, et al. Standardized TPN order form reduces staff time and potential for error. *Nutrition*. 1990;6(6):457-60.
3. Skouroliakou M, Konstantinou D, Papasasantopoulos P, et al. Computer assisted total parenteral nutrition for pre-term and sick term neonates. *Pharm World Sci*. 2005;27(4):305-10.
4. Kochevar M, Guenter P, Holcombe B, et al; ASPEN Board of Directors and Task Force on Parenteral Nutrition. ASPEN statement on parenteral nutrition standardization. *J Parenter Enteral Nutr*. 2007;31(5):441-8.
5. Klüttgens BU, Sewell GJ, Nunn AJ. Current clinical practice in neonatal and paediatric parenteral nutrition in Europe. *Eur J Hosp Pharm*. 2003;5:LXXII-VI.
6. Koletzko B, Goulet O, Hunt J, Krohn K, 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.
7. Skouroliakou M, Matthaiou C, Chiou A, et al. Physicochemical stability of parenteral nutrition supplied as all-in-one for neonates. *J Parenter Enteral Nutr*. 2008;32(2):201-9.
8. Beecroft C, Martin H, Puntis JW. How often do parenteral nutrition prescriptions for the newborn need to be individualized? *Clin Nutr*. 1999;18(2):83-5.
9. Yeung MY, Smyth JP, Maheshwari R, et al. Evaluation of standardized versus individualized total parenteral nutrition regime for neonates less than 33 weeks gestation. *J Paediatr Child Health*. 2003;39(8):613-7.
10. Lenclen R, Crauste-Manciet S, Narcy P, et al. Assessment of implementation of a standardized parenteral formulation for early nutritional support of very preterm infants. *Eur J Pediatr*. 2006;165(8):512-8.
11. Lapillonne A, Fellous L, Kermorvant-Duchemin E. Use of standardized parenteral solutions in French neonatal departments: results of a national survey. *Arch Pediatr*. 2009;16(10):1329-36.
12. Denne SC, Poindexter BB. Evidence supporting early nutritional support with parenteral amino acid infusion. *Semin Perinatol*. 2007;31(2):56-60.

Chapitre 3.2

**Analyse rétrospective des
prescriptions de nutritons
parentérales pédiatriques aux HUG et
élaboration de formules standards**

3.2 Analyse rétrospective des prescriptions de nutriments parentéraux pédiatriques aux HUG et élaboration de formules standards

3.2.1 Introduction : Rationnel de l'implémentation de Nutrition Parentérale Standard aux HUG

Au démarrage de ce projet, en 2007, il a été constaté que la prescription de NP IND ne permettait souvent pas de couvrir les besoins des prématurés lors de leur premier jour de vie. Ces enfants étaient mis sous perfusion de glucose 10% en attendant la prescription d'une NP adaptée le lendemain. Pour palier à ce délai d'attente, une NP STD dédiée au premier jour de vie a d'emblée semblé pouvoir être utile.

L'instauration de NP STD pouvant être stockées dans les unités de soins permettrait aussi de rationaliser le travail de la pharmacie. En effet, la production en série de plusieurs poches identiques dont la stabilité est de plusieurs semaines serait économiquement plus avantageuse que la production quotidienne de NP IND. La mise à disposition de NP STD pourrait également diminuer la charge de travail les week-ends, ces formules pouvant être utilisées pour tous les débuts de traitement des nouveau-nés sous NP.

En France, une gamme de NP STD a été mise sur le marché au cours du premier semestre 2007. Elle regroupe maintenant deux préparations pour les nouveau-nés prématurés. Une première formule nommée Pediaven® NN1 pour 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. Une troisième formule, Pediaven® NN3 riche en protéine, à utiliser en combinaison des Pediaven® NN1 et NN2 avait été élaborée, mais des problèmes de stabilité ont obligé son retrait du marché.

3.2.1.1 Prescription des NP IND aux HUG

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

La prescription dans le programme se fait de manière didactique et 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 littérature¹⁻³, en fonction du poids du patient sont insérées dans le programme pour chaque composant de la NP.

The screenshot displays the 'Ordonnance destinée à la pharmacie pour la fabrication de poches spécifique d'alimentation parentérale' (Prescription for pharmacy for the fabrication of specific parenteral nutrition bags) interface. It includes fields for patient data, prescription parameters, and a table of recommended limits for various components.

Données du patient:
 Lieu de livraison: Pédiatrie générale
 Date de début du traitement: 20/04/2010
 Poids actuel du patient: 2.2 kg
 Date de fin du traitement: 21/04/2010
 Catégorie du patient: Prématuro (1.5 - 3kg)
 Nombre de jour(s) de traitement: 1

Paramètres de prescription:
 Reprendre la dernière prescription du 19/04/2010 à 15:42

1) Seoir les apports liquidiens dans l'aide-mémoire
 2) Volume APT (avec lipides, sans médicaments): 120 ml/kg/24h (MIN: 100.0, MAX: 120.0)
 Volume rinçage tubulaire: 50.0 ml
 3) Lipides (20%): 3 g/kg/24h (MIN: 3.0, MAX: 4.0)
 4) Type d'acides aminés:
 Aminovent Infant 10%
 Aminovent Hépa 8%
 Sans phénylalanine 10% plu
 Acides aminés: 3 g/kg/24h (MIN: 3.0, MAX: 3.5)
 5) Saisissez la composition en électrolytes ci-contre à droite
 6) Glucose: 3 mg/kg/min (MIN: 3.5, MAX: 7.0)

Electrolytes:

	MIN	MAX
Sodium:	2.5 mmol/kg/24h	2.0 4.0
Potassium:	1 mmol/kg/24h	2.0 3.0
Magnésium:	0.2 mmol/kg/24h	0.25 0.5
Calcium:	1 mmol/kg/24h	0.7 1.25
Phosphate:	1 mmol/kg/24h	1.5 2.25
Acétate:	0 mmol/kg/24h	2.0 4.0
Chlorure:	0.01 mmol/kg/24h	

Constantes:

	MIN	MAX
Vitamine:	5 ml/24h	1.0 3.5
Oligo-éléments:	5 ml/24h	1.0 1.5
Héparine:	0.5 U/ml	0.5 1.0

★ valeurs hors des limites recommandées
 ★ valeur nécessitant une modification

Figure 1: Ecran de prescription d'une NP IND avec les valeurs limites proposées

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.

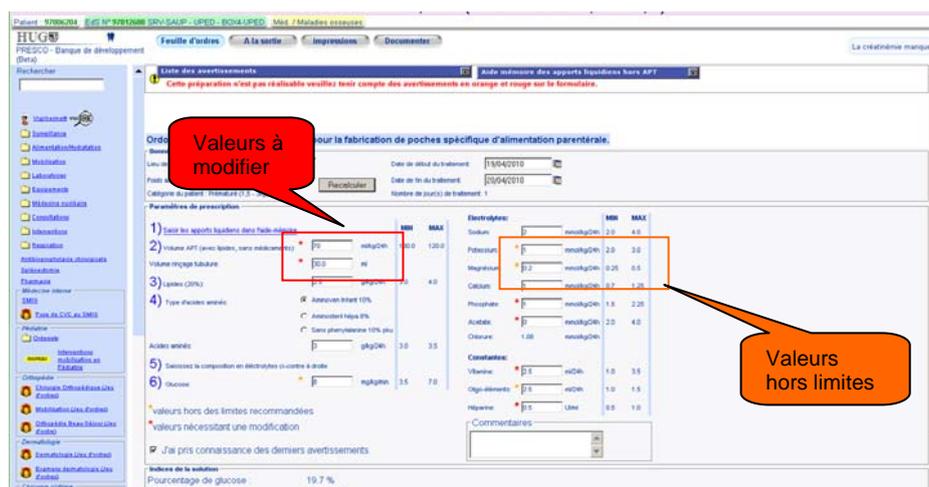


Figure 2: Ecran de prescription indiquant les valeurs nécessitant un changement (NP ne peut physiquement pas être produite) et les valeurs hors limites usuelles

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 logiciel sur la base d'une courbe de précipitation obtenue avec un sel de calcium organique et un sel de phosphates inorganique⁴. En cas de dépassement de 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%.

3.2.1.2 Poches standards aux HUG

Depuis le milieu de l'année 2004, le programme de prescription propose pour les enfants et adolescents de plus de 35 kg une NP standard 3-en-1 commercialisée pour les adultes. Le fabricant ayant enregistré de nouvelles données chez le jeune enfant en janvier 2010, l'utilisation de la NP standard 3-en-1 a été élargie aux enfants de plus de 3 ans et de plus de 15kg. S'il l'estime nécessaire, le médecin peut renoncer à l'emploi de ces poches et prescrire une NP IND selon les besoins de l'enfant.

Pour les prématurés, les nouveau-nés et les enfants de moins de 3 ans, il n'existait pas de poche standard commercialisée sur le marché suisse en 2007. Au vu des éléments précités, il est apparu intéressant de développer des formules standards pour la néonatalogie aux HUG et de les comparer avec des formules existant dans d'autres hôpitaux.

3.2.2 Objectifs

1. Disposer d'une vue détaillée de la pratique actuelle, en réalisant une analyse rétrospective des prescriptions aux HUG sur une période de plusieurs années
2. Elaborer des formules standard de NP sur la base des recommandations de l'ESPEN⁵ et de l'historique des prescriptions aux HUG
3. Comparer les formules élaborées avec celles des autres hôpitaux ayant répondu à notre enquête européenne ainsi qu'avec les formules Pediaven®.

3.2.3 Méthode

3.2.3.1 Analyse rétrospective des prescriptions NP IND de 2003 à 2006

Les NP IND prescrites entre 2003 à 2006 ont été extraites du logiciel de prescription. Les données générales (nombre de prescriptions, poids et âges des patients, etc.) ont été analysées en premier lieu. Une analyse plus étendue a été ensuite réalisée sur les prescriptions des NP IND durant les premiers jours de vie correspondant aux NP pour les prématurés.

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 et la moyenne par une croix. Les données extrêmes sont présentées sous forme de carrés.

Les données sont parfois exprimées par catégorie d'âge (5 catégories, cf tableau 19). La première catégorie regroupe les prématurés.

Tableau 21 : catégories d'âge

Catégories d'âge	0.01	1	7	12	18
Ages	\leq 1mois	> 1 mois et \leq 1 an	> 1 an et \leq 7 ans	> 7ans et \leq 12 ans	> 12 ans et \leq 18 ans

3.2.3.2 Elaboration des formules standards

Le travail d'élaboration a été conduit en collaboration entre la pharmacienne en charge de ce projet et le médecin responsable de l'unité de néonatalogie.

Les concentrations des nutriments dans les formules standards ont été déterminées sur la base des besoins moyens des prématurés selon les recommandations de l'ESPEN⁵. Les lacunes dans les pratiques actuelles, illustrées par les résultats de l'analyse rétrospective des prescriptions aux HUG, ont également été prises en considération.

Dans un premier temps, des grands principes ont été décidés par consensus entre les deux développeurs, ce qui a permis de définir un schéma récapitulatif de la logique de développement. Sur cette base, les formulations finales ont été établies.

3.2.3.3 Comparaison des formules standards avec d'autres formules

La formule destinée au jour de naissance (J0) a été comparée aux formules pour le premier jour de vie élaborées dans d'autres hôpitaux (moyenne des concentrations de chaque nutriment des formules) (enquête européenne cf chapitre 3.1) ainsi qu'à la formule Pediaven[®] NN1 (N=13, 12 formules standard d'hôpitaux et le Pediaven).

3.2.4 Résultats

3.2.4.1 Analyse rétrospective des prescriptions NP IND de 2003 à 2006

3.2.4.1.1 Patients

Sur la période étudiée (2003 à 2006), on dénombrait 6579 prescriptions, correspondant à 7212 poches de NP fabriquées pour 643 enfants sous traitement de nutrition parentérale. Le nombre de prescriptions était beaucoup plus élevé pour les enfants < 1 mois que pour les autres catégories.

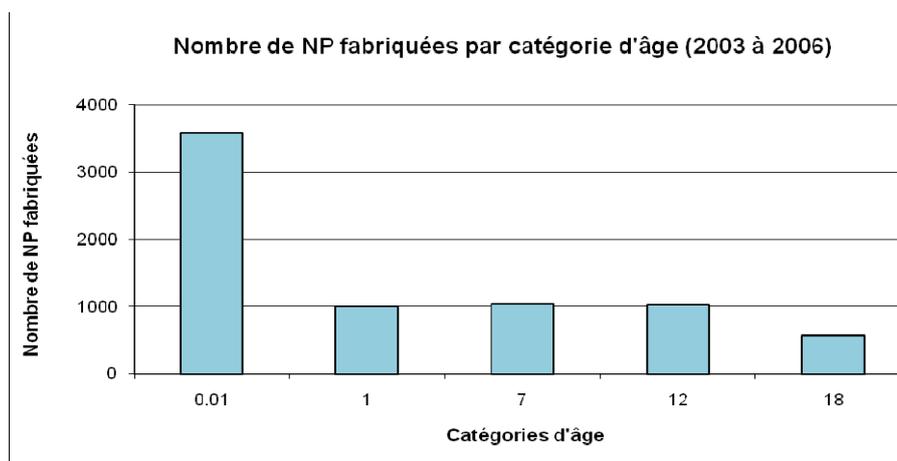


Figure 16 : nombre de NP fabriquées par catégorie d'âge (N=7212)

L'étendue des âges des patients recevant des NP IND allait du jour de naissance (J0) à près de 18 ans. La moitié de la population nécessitant une NP était âgée de moins de 1 mois avec un pic à J3. Environ 45% des NP étaient destinées à des enfants de moins de 2.5 kg (majoritairement des prématurés). Les demandes de NP IND pour des enfants de plus de 35 kg représentaient 5% des NP produites.

La durée du traitement sous NP était en moyenne de 7.1 ± 4.8 jours et s'étendait de 1 jour à 301 jours. En s'intéressant aux 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).

3.2.4.1.2 Analyse globale de la composition des NP IND

Les posologies de chaque élément variaient plus ou moins fortement en fonction des catégories d'âges selon le type de nutriment. L'étendue des prescriptions était très large, sans que des différences importantes n'existent entre les catégories. La prescription des macronutriments (acides aminés et glucose) et de deux électrolytes (sodium et potassium) est présentée dans les 4 figures ci-dessous.

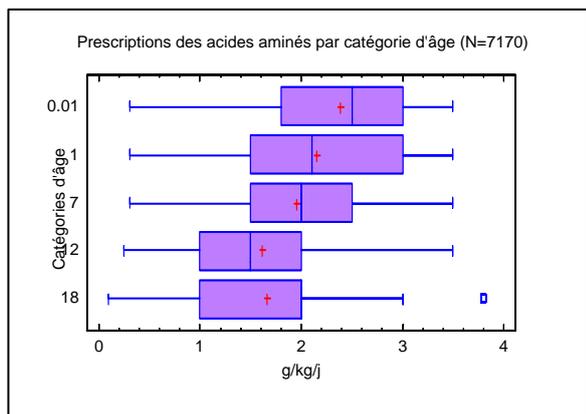


Figure 17: prescription des acides aminés par catégorie d'âge

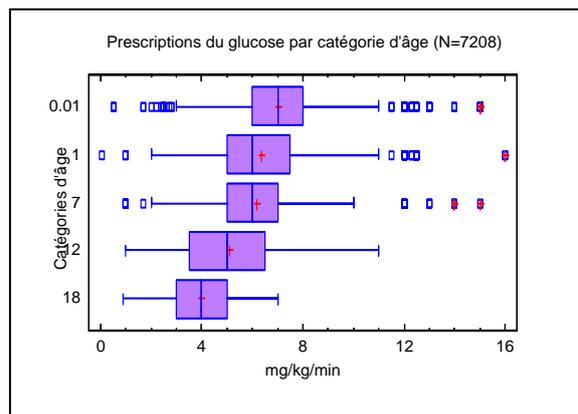


Figure 18: prescription du glucose par catégorie d'âge

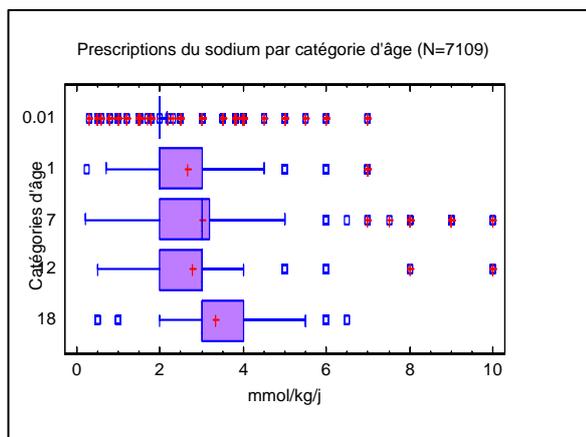


Figure 19: prescription du sodium par catégorie d'âge

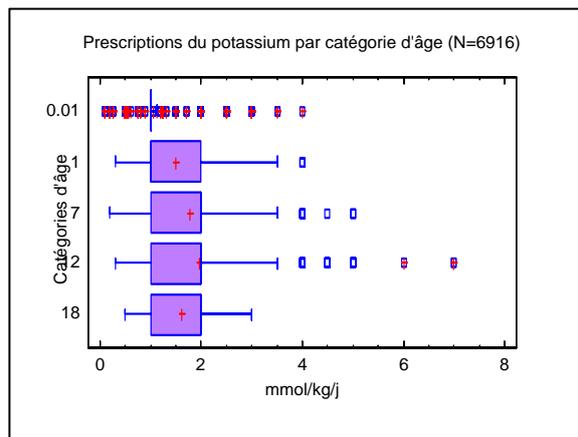


Figure 20: prescription du potassium par catégorie d'âge

La même analyse a été réalisée avec des catégories restreintes de poids et les résultats obtenus étaient comparables. Aucune tendance de prescription ne se dégageait de ces observations quelque soit le groupe d'âge ou de poids observés.

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

L'analyse a été réalisée sur les prescriptions effectuées entre le jour de naissance (J0) et le quatrième jour de vie (J4) pour des enfants dont le poids était inférieur ou égal à 2.5 kg. Le nombre de prescriptions comprises dans cette catégorie était de 1329 et culminait à J3 (figure 41).

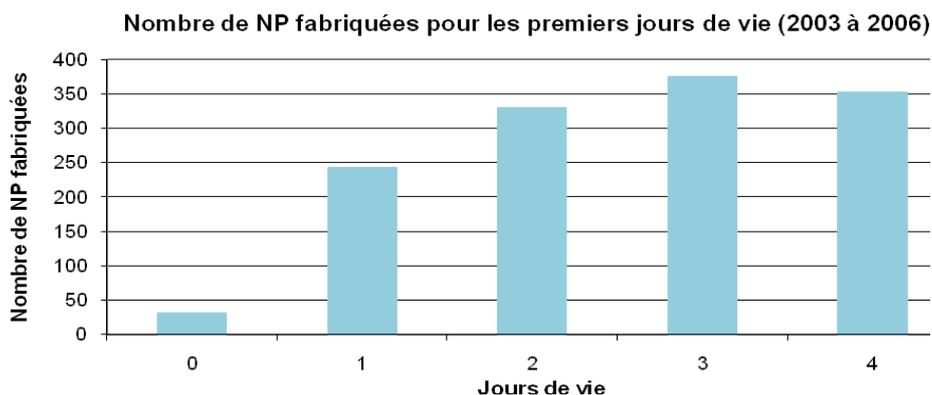


Figure 21 : nombre de prescription par jour de vie (N=1329)

Le poids moyen de cette population était de 1.3 ± 0.4 kg (min 0.4 kg, max 2.5 kg).

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

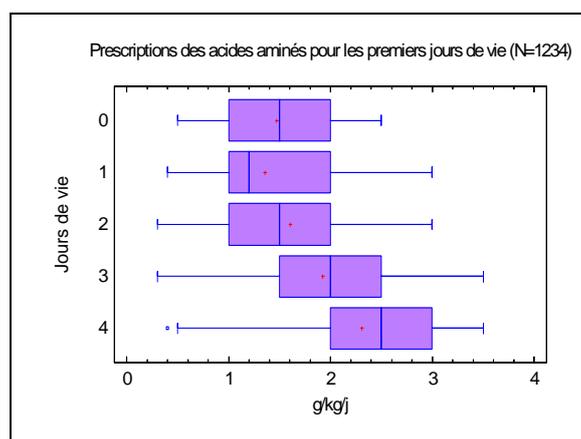


Figure 22 : prescriptions des acides aminés pour les premiers jours de vie

La posologie des acides aminés augmentait avec les jours de vie (Figure 22). Elle était en moyenne de 1.47 ± 0.57 g/kg/j à J0 et de 2.3 ± 0.75 g/kg/j à J4. De même, la posologie du glucose augmentait avec les jours de vie pour passer de 5.48 ± 0.74 mg/kg/24h à J0 à 6.27 ± 1.47 mg/kg/j à J 4.

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

Plus d'un tiers des nouveau-nés ne recevait ni calcium ni phosphate durant les 5 premiers jours de vie.

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

3.2.4.3 Elaboration des formules standards

3.2.4.3.1 Description de la logique de développement

La logique utilisée pour le développement des formules est résumée dans la figure 19. Les besoins moyens d'un nouveau-né durant les premiers jours de vie ont été estimés de la façon suivante :

- Besoin d'environ 100 mL/kg/j de NP.
- Matériel à disposition : seringue de 60 mL, poche de 150 mL.
- Concentration en acides aminés suffisamment élevée pour correspondre aux recommandations et pour permettre aux enfants recevant moins de 100 mL/kg/j de bénéficier d'un apport protéique suffisant, et à ceux recevant l'apport maximal (150 mL) de rester dans les limites recommandées.
- Choix des acides aminés : les acides aminés hépatoprotecteurs étant rarement utilisés, le choix s'est porté sur le Vaminolact[®], spécialité d'acides aminés répondant aux besoins des prématurés avec des teneurs élevées en acides aminés essentiels et semi-essentiels.
- Teneur en glucose 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.
- Administration d'électrolytes pas nécessaire pour le premier jour de vie (J0). Apport dès le deuxième jour de vie (J1) à une quantité moyenne pour 100 mL/kg/j de 1 mmol/kg/j (Ca, P, K) et de 2 mmol/kg/j (Na).
- Concentration en héparine usuelle (idem NP IND, à savoir 0.5 UI/ml).

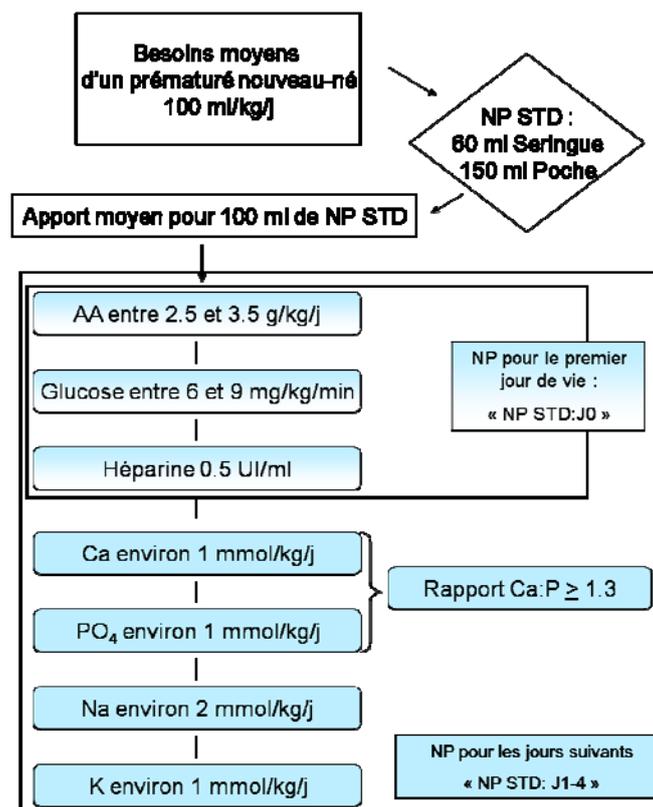


Figure 23 : logique de développement des NP STD

Il a été décidé que le magnésium et l'acétate ne rentraient pas dans la composition des NP STD de même que les oligo-éléments et les vitamines, qui ne sont pas indispensables à court terme.

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

3.2.4.3.2 Description des formules développées

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 prématurés (J0) et une seconde contenant des électrolytes pour les quatre jours suivants la naissance (J1-4).

Tableau 22 : composition des NP STD pour la néonatalogie

	Formule J0: APT Naissance		Formule J1-4: APT Naissance	
	Pour 100 mL	Concentration	Pour 100 mL	Concentration
Acides aminés (Vaminolact®)	3 g	30 g/L	3 g	30 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	

Chaque formule est disponible en seringue de 60 mL et en poche de 150 mL.

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

3.2.4.4 Comparaison des formules standards avec d'autres formules

Aucune formule ne contenait tous les éléments. 12/13 formules contenaient du glucose et du calcium, et 10/13 des acides aminés.

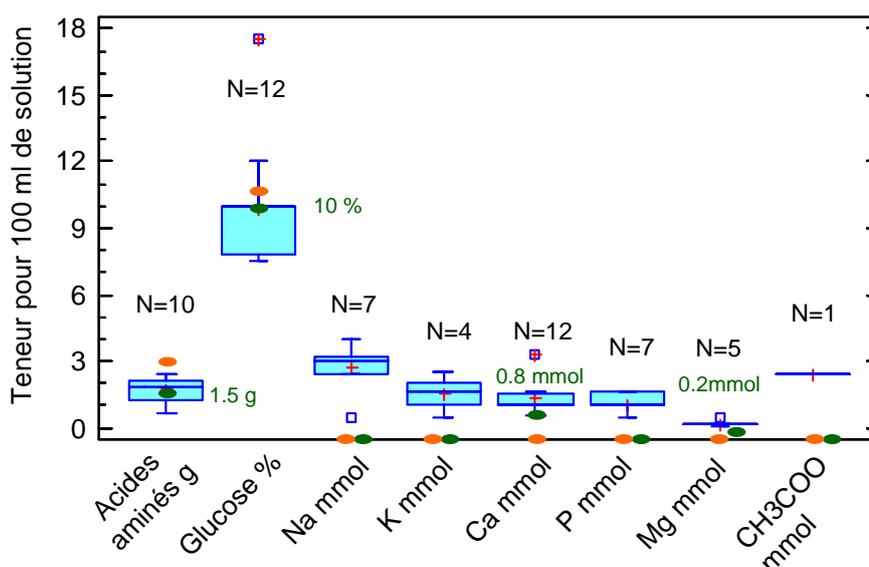


Figure 24 : comparaison de la formule pour le premier jour de vie J0 (●) à celles d'autres hôpitaux (N=12) et au Pediaven® NN1 (●)

La NP STD J0 élaborée est plus concentrée en acides aminés que les formules des autres hôpitaux et que Pediaven® NN1. Elle ne contient par contre aucun électrolyte alors que toutes les autres contiennent du calcium. Les concentrations de glucose sont similaires dans toutes les formules.

La concentration en acides aminés de la formule Pediaven® NN2 est légèrement supérieure à celle présente dans le Pediaven® NN1 mais elle est inférieure à celle de la formule de NP STD J1-4 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® NN2 alors que la concentration de phosphates est inférieure de près d'un tiers à celle de la formule de NP STD J1-4 des HUG (Tableau 23).

Tableau 23 : composition de la formule NP STD J1-4 HUG et Pediaven® NN2

Pour 100 mL	Energie non protéique (Kcal)	Acides Aminés g	Glucose g	Na mmol	K mmol	Ca mmol	P mmol	Mg mmol
J1-4	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

3.2.5 Discussion

L'analyse rétrospective des prescriptions aux HUG entre 2003 et 2006 a montré que le principal service prescrivait des NP IND était la néonatalogie. Les posologies prescrites pour chaque élément présentaient de grandes variations au sein de chaque catégorie d'âge. Aucune tendance de prescription des principaux éléments nutritifs n'a pu être observée lors de l'analyse, même lorsque les posologies étaient comparées par catégorie de poids.

L'analyse des prescriptions des cinq premiers jours de vie montrait que l'administration d'acides aminés à des posologies élevées dès la naissance n'était pas entrée dans les habitudes de prescription, malgré les recommandations internationales. La posologie des acides aminés augmentait progressivement avec les jours de vie de 1.5 à 2.3 g/kg/j. Cet apport est suffisant pour couvrir les besoins protéiques et atteindre une balance azotée

positive. Toutefois, une croissance optimale est obtenue avec des posologies allant de 2.5 à 3.5 g/kg/j.

Les deux formules de nutrition parentérale élaborées sur une estimation des besoins moyens d'un nouveau-né à la naissance présentent une teneur élevée en acides aminés. Ainsi, l'administration des NP STD devrait permettre d'augmenter la quantité de protéines apportées aux prématurés durant les premiers jours de vie.

Une comparaison avec diverses formules d'autres hôpitaux a montré que la concentration en acides aminés des NP STD élaborées aux HUG était la plus élevée. La bonne métabolisation des acides aminés dépend non seulement d'un apport suffisant mais également de l'apport en énergie non protéique associé. Les NP STD des HUG sont de type binaires, les lipides pouvant être administrés en Y. Les systèmes binaires présentent un avantage du point de vue de la stabilité à long terme par rapport à des systèmes ternaires. 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 J1-4 est un peu trop basse par rapport aux recommandations. Cette concentration correspondait à la quantité maximale de calcium pouvant être prescrite au moment de l'étude en association avec des phosphates pour obtenir un rapport minimum de 1,3 (Ca : P). Un apport supérieur était 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 veineuse périphérique puisque son osmolarité n'est que de 750 mosm/L, alors que la formule J0 présente une osmolarité supérieure à 900 mosm/L et nécessite donc la mise en place d'une voie veineuse 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 réduisant les bénéfices de l'utilisation d'une poche standard.

3.2.6 Conclusion

Les prescriptions des NP IND aux HUG sont destinées dans la moitié des cas à des prématurés. 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. La première formule, composée d'acides aminés, glucose et héparine, est destinée aux premières 24h de vie alors que la formule J1-4 est destinée aux quatre jours suivants. La fabrication de NP IND pour les premiers jours de vie devrait diminuer mais la fabrication de NP devrait globalement augmenter puisqu'actuellement de nombreux patients de bénéficient pas d'une NP le jour de leur naissance. Ces NP STD devraient également permettre d'atteindre des posologies optimales pour chaque nutriment, principalement en améliorant les apports protéiques actuellement prescrits en quantités trop faibles par rapport aux recommandations européennes les plus récentes.

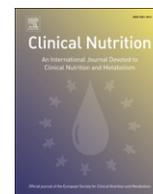
Afin de laisser une marge de manœuvre dans l'apport énergétique, il a été décidé de maintenir l'administration de lipides en Y des NP STD. Cette pratique présente également un avantage en n'interférant pas dans la stabilité des NP STD.

3.2.7 Bibliographie

1. ASPEN. Guidelines for the use of parenteral and enteral nutrition in adult and pediatric patients. *J Parenter Enteral Nutr.* 2002; 26: 1SA-138SA.
2. Groh-Wargo S, Thompson M and Hovasi Cox J, *Nutritional Care for High-Risk Newborns*. Revised 3e ed. 2000, Chicago: Precept Press.
3. Rombeau JL and Rolandelli RH, *Clinical Nutrition : Parenteral Nutrition*. 3e ed. 2001, Philadelphia: W.B. Saunders.
4. Henry RS, Jurgens RW, Jr., Sturgeon R, 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.
5. Koletzko B, Goulet O, Hunt J, 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.

Chapitre 3.3

**Long-term physico-chemical stability of
standard parenteral nutritions for
neonates**



Original Article

Long-term physico-chemical stability of standard parenteral nutritions for neonates[☆]Lucie Bouchoud^{a,b,*}, Farshid Sadeghipour^a, Martin Klingmüller^c, Caroline Fonzo-Christe^a, Pascal Bonnabry^{a,b}^a Pharmacy, Geneva University Hospitals, Gabrielle-Perret-Gentil 4, 1211 Geneva 14, Switzerland^b School of Pharmaceutical Sciences, University of Geneva, University of Lausanne, Geneva, Switzerland^c Ecotox, Industriefhof 3, Oldenburg, Germany

ARTICLE INFO

Article history:

Received 12 January 2010

Accepted 20 April 2010

Keywords:

Parenteral nutrition

Lipid emulsion

Vitamins

Physico-chemical stability

Neonates

SUMMARY

Background & aims: Two ready-to-use parenteral nutritions (PN) have been developed, for the first days of life of the premature newborn, along with syringes of lipid emulsion with or without vitamins. Long-term physico-chemical stability for storage in wards was assessed.

Methods: Physico-chemical stability of PN: visual inspection, particle size, pH, osmolarity measurement, amino acids, glucose, and electrolytes dosages.

Physico-chemical stability of lipid emulsion: visual inspection, globule size, peroxide level and vitamins A, E, and C dosages. Stability was studied for 12 weeks on refrigerated (2–8 °C) and room temperature (30 ± 2 °C) samples.

Results: No precipitation was detected in any PN. A brown coloration was observed in PN stored for four weeks at room temperature but not in the refrigerator. Concentrations of all the nutrients remained constant over the 12 week-study period.

Phase separation of the lipid emulsion occurred after three weeks, but particle size complied with the USP limits for 12 weeks. Peroxide content increased only in the samples without vitamins at room temperature. Vitamins remained stable for one week under refrigeration.

Conclusion: The PN did not present a detectable change of the tested properties when refrigerated for 12 weeks. The lipid emulsion with vitamins is stable for one week when refrigerated.

© 2010 Elsevier Ltd and European Society for Clinical Nutrition and Metabolism. All rights reserved.

1. Introduction

Providing ready-to-use parenteral nutrition (PN) in a single container is a safe, economic and ergonomic way of delivering it.¹ Due to the multi-composition nature of PN, its stability can be easily disturbed by physicochemical factors. Instability can result in the formation of precipitates, chemical reactions of components as well as degradation of nutrient concentration, and emulsion coalescence.²

Abbreviations: PN, parenteral nutrition; STD PN, standard parenteral nutrition; D0, day 0 (day of birth); D1–4, day 1 to 4 after birth; F, fridge; RT, room temperature; USP, United States Pharmacopeia.

[☆] Conference presentation: This work was presented as a poster on September 2008 at the 30th Congress of the European Society for Parenteral and Enteral Nutrition (ESPEN) in Florence, Italy.

* Corresponding author at: Pharmacy, Geneva University Hospitals, Gabrielle-Perret-Gentil 4, 1211 Geneva 14, Switzerland. Tel.: +41 22 382 39 68; fax: +41 22 382 39 90.

E-mail address: lucie.bouchoud@hcuge.ch (L. Bouchoud).

Lipid emulsions are thermodynamically unstable and the two phases tend to separate over time. A visible phase separation can be reversible when the emulsion is agitated if there has not happened a coalescence of the lipid globules, whereas growth of the lipid droplets into large fat globules (>5 µm) is irreversible, and could be dangerous if administered.³ This instability is mainly favoured by low pH, high concentration of positively-charged ions, and trace elements.⁴ In the presence of oxygen, UV-light or high temperature, lipids can be oxidised and can form lipid peroxides being converted to reactive species as free radicals. A few studies in humans, especially in preterm newborns, assessed the extent of peroxidation in parenteral fat emulsions and showed the potential toxic risk of degraded components *in vivo*.⁵ Peroxidation could possibly be responsible for the development of complications typically occurring in premature infants, including bronchopulmonary dysplasia and retinopathy.⁶ To avoid such degradation some authors recommend administering vitamins in lipid emulsion, to benefit from the anti-oxidative activity of vitamin C and E.⁷ Beside the deterioration of the lipid emulsion, several additional physical

and chemical effects can occur. Amino acids and glucose can interact together forming Maillard reaction products. This chemical reaction appears when an amine function (such as the amine function from amino acids) and a reducing sugar (as glucose) react together and form a variety of brown-coloured products. Precipitation of calcium phosphate can also happen, but can be overcome by using organic salts.⁸ Trace elements are catalytic in a majority of oxidation reactions, and are best added to PN just before administration. Vitamins are the less stable elements of PN, particularly vitamin C, which oxidises very quickly when oxygen is present. To combat this problem, they too need to be added just prior to administration and a light protection system is used during infusion (via a dark infusion tube) to limit loss of light sensitive vitamins.⁷ To negate all the physicochemical problems encountered with ternary PN, commercialized PN are packaged in two or three-compartment bags allowing the separation of amino acids, glucose and lipid emulsion until the time of administration. In hospitals, individual PNs are generally prepared in one compartment bag and the pharmacist is responsible for guaranteeing its stability until the end of the administration.

In our hospital, the pharmacy is responsible for providing PN to pediatric patients, particularly during the first days of life of the premature newborns. As no PN are registered in Switzerland for this population, tailored-made PN are compounded daily. A retrospective study on PN prescriptions revealed that few premature newborns could benefit from PN since their first day of life (internal data). Generally, for organisational reasons, they receive only glucose for one to three days, and need to wait to receive the appropriate PN. This creates a lack of amino acid supplies for these infants. To improve the nutritional care of premature newborns in our institution, we decided to provide ready-to-use standard (STD) PN which can be stored in the wards and administered when needed. In cooperation with the neonatologist, two formulae of STD PN were formulated, containing a high concentration of amino acids, in accordance with ESPGHAN/ESPEN guidelines.⁹ The first formula without electrolytes was designed for the day of birth (D0) of premature newborns (amino acids 3%, glucose 10.8% and heparin 0.5 UI/mL), and the second one for the four following days (D1–4) (amino acids 3%, glucose 10.8%, Na 20 mmol/L, K 10 mmol/L, Ca 11 mmol/L, PO₄ 8.6 mmol/L and heparin 0.5 UI/mL). As the stability of the lipid emulsion is the most critical point for long shelf-life, we decided to provide individual syringes of lipid emulsion (including vitamins or not) apart from STD PN. The volumes of PN administered are dependent on the premature newborns' weight, so each formula was developed in two volumes: syringes of 60 mL and bags of 150 mL.

These STD PN should be stored in the wards to really be effective so they can be used as soon as needed; therefore, the shelf-life should be as long as possible, to facilitate the logistic process. As limited data on the long-term stability of binary PN and lipid emulsion with vitamins in syringes are available, we have decided to carry out a stability study of the STD PN considering the stability of all the nutrients.

The aim of this study is to evaluate the physicochemical stability of both STD PN formulae as well as the lipid emulsion, with or without vitamins, over a period of 12 weeks.

2. Material and methods

2.1. Preparation of PN admixture

Both STD PN and lipid emulsion syringes were aseptically compounded at the pharmacy in a horizontal laminar airflow hood (ISO 4.8 or Grade A GMP) located in a grade B GMP (ISO 5) clean room. PN were prepared in two different volumes. PN of 150 mL

were prepared in a multilayered (ML) plastic bag (Nutripoche S71, Stedim, France) and 60 mL PN into polypropylene (PP) syringes (Plastipack, Becton-Dickinson, England) using an automated filling system: Baxa MicroMacro 12 (Baxa Corporation, Englewood, CO, USA). Lipid emulsions (with or without vitamins) were filled into PP syringes (10 and 20 mL) (Plastipack, Becton-Dickinson, England). The composition and presentation of STD PN and lipid syringes are presented in Tables 1 and 2, respectively.

2.2. Storage

STD PN admixtures and syringes of the lipid emulsion were protected from light and stored at two different temperatures: in an incubator between 30 ± 2 °C corresponding to the room temperature (RT) in neonatal wards, and in the refrigerator (F), between 2 °C and 8 °C.

2.3. Study protocol

2.3.1. STD PN

Physical stability was assessed by visual inspection and by measuring particle contamination, pH and osmolarity. Chemical stability was evaluated by the quantitative analyses of amino acids, glucose, and electrolytes (calcium, potassium, sodium, phosphate). Two samples of both STD PN (D0 and D1–4), in each container (syringe and bag) at both temperatures were analysed at starting time (just after mixing) and after 1, 2, 3, 4, 6, 8 and 12 weeks. Results are expressed as the average value of the results obtained from the two parallel samples.

2.3.2. Lipid emulsion syringes

Droplet size distribution and peroxide content were assessed at commencement (just after filling) and later, after 1, 2, 3, 4, 6, 8 and 12 weeks. Vitamin stability was assessed by quantitatively determining vitamin A, C and E levels at the same time intervals, until the concentration of one ingredient fell below 90% of the initial concentration. Two samples of lipid emulsion without vitamins and two samples with vitamins were analysed at both temperatures.

3. Analyses of STD PN

3.1. Physical stability

Samples were visually inspected using the European Pharmacopoeia (EP) visual inspection conditions against a black and white contrast background for signs of precipitation. Particle size was assessed in clear samples as recommended by EP (chapter 2.9.19) with a Hiac/Royco 90/64 laser light extinction particle counter

Table 1
Composition of STD PN.

Components of STD PN	D0 syringe, 60 mL	D0 bag, 150 mL	D1–4 syringe, 60 mL	D1–4 bag, 150 mL
Glucose 70% ^a (mL)	9.3	23.3	9.3	23.3
Amino acids ^b (mL)	27.6	69	27.6	69
NaCl 11.7% ^c (mL)	0	0	0.1	0.3
KCl 7.5% ^c (mL)	0	0	0.6	1.5
Ca glutubionate ^c 10% (mL)	0	0	4.1	10.3
PO ₄ ^d (mL)	0	0	1.6	4
Heparin 50 UI/mL ^e (mL)	0.6	1.5	0.6	1.5

^a Fresenius Kabi, Germany.

^b Vaminolact[®] (Fresenius Kabi, Switzerland).

^c Bichsel AG, Switzerland.

^d Phocytan[®] (glucose-1-phosphate, Aguetant, France).

^e Internal production, HUG pharmacy, Switzerland.

Table 2
Composition of syringe of lipid emulsion.

	Lipid emulsion without vitamins	Lipid emulsion with vitamins
Lipid emulsion (MCT/LCT) ^a	10 mL	10 mL
Vitamins ^b	–	1 vial ^c

^a Lipofundin® MCT/LCT 20% (B/Braun, Switzerland).

^b Cernevit® (Baxter, Switzerland).

^c Reconstitution with lipid emulsion.

(Pacific Scientific, USA) placed in a horizontal laminar airflow hood to avoid particle contamination. The test complied with the EP requirements when not more than 25 particles/mL were equal to or larger than 10 µm in size, and 3 particles/mL were bigger in size than or equal to 25 µm. The pH measurements were performed using a calibrated pH-meter (Mettler Toledo, Switzerland). Osmolarities were measured using a calibrated osmometer (Advanced™ Osmometer 3D3, USA).

3.2. Chemical stability

Amino acids were analysed with reversed phase HPLC and UVD detection after precolumn derivatization as described by Godel et al.,¹⁰ (HPLC pump: L6200, UVD: L-4000, Autosampler: AS2000A, Integrator: D-2500, Degasser: ERC3493, column LiChrospher 100RP18 125–4, all by Merck Hitachi).

Glucose concentration was determined spectrophotometrically at 340 nm by the hexokinase method. The method was performed with Gluco-quant® (Roche Diagnostics®, Mannheim, Germany) test tube, according to the manufacturer's guidelines¹¹ (spectrophotometer: Perkin-Elmer Lambda 16).

Calcium, potassium and sodium were measured with an ion specific electrode (Wissenschaftlich-Technische Werkstätten (WTW), Weilheim, Germany) and a reference electrode (Multimeter: WTW pH340i, Weilheim, Germany).

Total phosphate concentration was assessed spectrophotometrically (Pharmacia Ultrospec III, detection at 830 nm) by colour reaction with vanadate/molybdate/ascorbic acid reagent, after thermal acidic degradation with potassium peroxodisulfate and sulfuric acid.

For all the analytes measured, stability was defined by concentration remaining superior to 90% of the initial concentration.

Heparin activity was assessed with tests usually used on plasma (activity measured over time using an antifactor Xa assay). As the STD PN solutions matrix is very different from plasma, the results obtained can only be considered as semi-quantitative. Measurements have been taken soon after mixing and after 12 weeks of storage.

4. Analyses of lipid emulsion syringes

4.1. Physical stability

All the samples were visually inspected throughout the study for evidence of phase separation.

The mean droplet size (MDS) diameter was determined by using dynamic light scattering (Nicomp 380, Particle Sizing Systems, Santa Barbara, CA, USA). Samples have been prediluted 1:10 with filtered water. Additional automatic dilution to a photopulse rate of 250–350 kHz was done using the test system. Mean lipid droplet size was calculated, based on the intensity-weighted data.

Light obscuration was used to assess the large-diameter tail of droplet size distribution (AccuSizer 780 APS, Particle Sizing Systems, Santa Barbara, CA, USA), after automatic dilution of the

sample with filtered water. Overall, the dilution of the sample was 1:1800.

To be considered stable, MDS must not exceed 500 nm and the volume-weight percentage of fat > 5 µm (PFAT₅) must not exceed 0.05%, as recommended by the USP.¹²

4.2. Chemical stability

Peroxide concentration was measured by spectrophotometry at 560 nm by the FOX method as described by Gräflein et al.¹³ Results are expressed as mmol of tert-butyl hydroperoxide (TBH) equivalent/L. No limit of acceptance could be determined as no specifications are listed in any pharmacopoeia. Concentrations of vitamins A and E were measured together by HPLC with UV detection, following the method described by Dupertuis et al.,¹⁴ and vitamin C by HPLC with amperometric detection.¹⁵ The stability of vitamins was determined by a final concentration of more than 90% of the initial concentration.

5. Results

5.1. STD PN

5.1.1. Physical stability

Refrigerated STD PN remained clear throughout the study period, whereas a brown coloration appeared in the STD PN stored at RT, after four weeks of storage. No precipitate was identified in any STD PN. Particle count remained within the EP specifications for all the samples. The formula D0 presented a pH of 5.1 and an osmolarity of 950 mosm/L. The formula D1–4 presented a pH of 5.8 and an osmolarity of 1000 mosm/L.

5.1.2. Chemical stability

No significant loss was determined in any sample (bags or syringe, F or RT, D0 or D1–4) of any nutrient tested. Amino acids, glucose and electrolytes concentrations did not fall below 90% of the initial concentration, throughout the study period as illustrated in Figs. 1 and 2 for amino acids and glucose. Heparin activity hovers between 80 and 110% of the targeted activity.

5.2. Lipid emulsion syringes

5.2.1. Physical stability

Phase separation was visually observed in lipid syringes since the third week of storage and increased until the end of the study. No significant changes occurred in the mean diameter of fat globules or in the PFAT₅ throughout the study period, and these parameters complied with the USP limits for 12 weeks (Table 3).

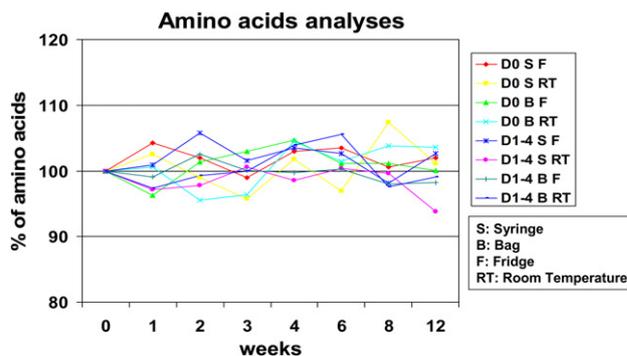


Fig. 1. Stability of amino acids in standard parenteral nutritions for 12 weeks.

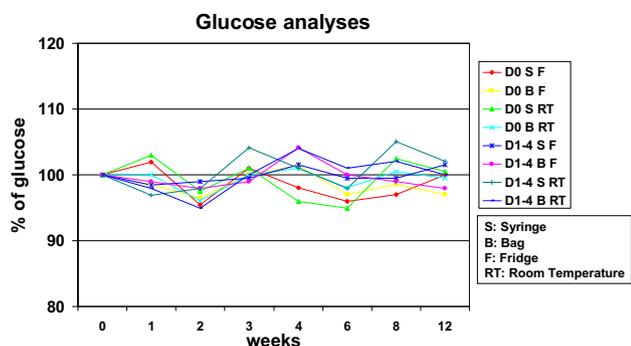


Fig. 2. Stability of glucose in standard parenteral nutritions for 12 weeks.

5.2.2. Chemical stability

Peroxide concentration in the lipid emulsion without vitamins rose from 0.21 to 2.1 mmol/L of TBH equivalent when stored at RT. The peroxide concentration increased only slightly over the storage period in refrigerated samples or containing vitamins, as presented in Fig. 3.

Vitamin C concentration fell below 90% after two weeks of storage. Vitamin A and E concentrations remained above 90% after two weeks storage. The study was then interrupted after two weeks due to vitamin C instability (Table 4).

6. Discussion

The objective of developing STD PN was to ensure an appropriate nutritional support to neonates since the first day of life, by providing safe ready-to-use compounded products. A high concentration of amino acids was chosen to increase the amount of proteins administered during the first days of life of premature newborns, as recommended by ESPGHAN/ESPEN guidelines.⁹

Our study confirmed the stability of the formulations developed, as we observed not more than 10% loss of any nutrient, irrespective of the formula, container, or temperature, over 12 weeks of storage. Significant coloration appeared in STD PN stored at RT since the fourth week of storage, which was probably due to Maillard reaction. Reaction rate is temperature dependent,¹⁶ explaining the lack of coloration in the refrigerated STD PN. Quantitative analyses did not show any significant decrease in glucose or amino acid concentrations; however, the administration of coloured solutions is not recommended.

No loss or change of electrolytes was noted throughout the study. Calcium and phosphate concentrations remained stable

Table 3 Physical stability of lipid emulsion (protected from light).

Time (week)	Lipids without vitamins				Lipids with vitamins			
	Storage at RT		Storage in the F		Storage at RT		Storage in the F	
	MDS (mm)	PFAT ₅ (%)	MDS (mm)	PFAT ₅ (%)	MDS (mm)	PFAT ₅ (%)	MDS (mm)	PFAT ₅ (%)
0	281	0.01	282	0.01	279	0.01	279	0.01
1	278	0.02	277	0.015	275	0.01	274	0.01
2	278	0.01	279	0.02	273	0.005	276	0.01
3	285	0.01	280	0.01	278	0.01	274	0.01
4	276	0.01	280	0.01	266	0.01	271	0.01
6	269	0.01	272	0.01	275	0.01	268	0.01
8	277	0.01	277	0.02	256	0.005	271	0.01
12	270	0.01	276	0.01	268	0.01	277	0.01

PFAT₅: percentage of fat globule > 5 μm related to the total lipid volume, MDS: mean size droplet diameter, RT: room temperature, F: fridge.

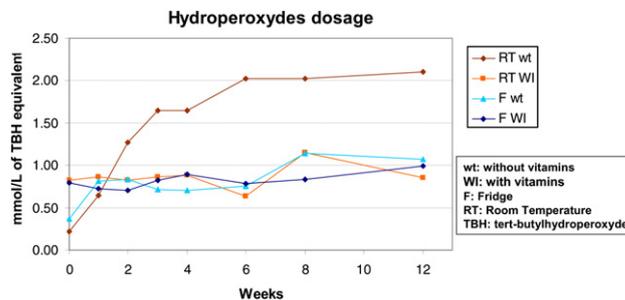


Fig. 3. Lipid peroxidation in standard parenteral nutritions for 12 weeks.

during the study period with no increase in particulate matter, indicating an absence of calcium phosphate precipitation.

STD PN stability is optimal when they are stored in the refrigerator. No coloration appeared at this temperature and all parameters remained stable. However, based on the data presented, STD PN can be stored for a few weeks at RT. This indication can be useful when the PN bags are neglected outside the refrigerator or when the refrigerator breaks down. Under such conditions, our data guaranteed the quality of STD PN stored at RT up to three weeks.

Only limited data have been published regarding the long-term stability of the binary PN. Most studies focused on the lipid emulsion stability in ternary STD PN,^{17–21} because lipids were suspected to be the most sensitive component of total PN. For a long storage period, the stability of all nutrients must be ensured. A study showed that amino acids in the refrigerated PN solution (glucose, amino acids, electrolytes and trace elements) stored in PVC bags decreases in concentration by more than 10% after two months.²² In our study, we used multilayer bags, to restrict oxygen permeation, and increase the stability of amino acids and other nutrients sensitive to oxygen. Consequently, we found no loss of amino acids after 12 weeks, confirming the efficient protection provided by the multilayers.

Degradation of vitamins can also markedly decrease the shelf-life of a PN. In a stability study of ternary PN, the two PN formulae tested were physically stable up to seven days, although the concentration of vitamin E decreased after 24 h, limiting the period of storage to 1 day.²³ These PN were compounded in ethylvinyl acetate (EVA) bags, highly permeable to oxygen. In our study, the syringes used as primary packaging material for the lipid emulsion with or without vitamins, were made of PP (almost impermeable to oxygen) probably resulting in an acceptable stability of the vitamins tested.

Droplet size measurement showed no coalescence of the emulsion, as MDS and PFAT₅ remained stable throughout the study period. However, phase separation was visually observed since the third week of storage, and although this is a reversible phenomenon, it is not recommended to deliver such preparations to the wards. For safety reasons, we decided to limit the shelf-life of the lipid emulsions to two weeks.

Table 4 Stability of vitamins in lipid emulsion (protected from light).

Time (week)	Lipid emulsion stored at RT			Lipid emulsion stored F		
	Vitamins			Vitamins		
	A	E	C	A	E	C
0	100%	100%	100%	100%	100%	100%
1	90%	100%	80%	103%	100%	101%
2	96%	102%	77%	109%	100%	88%
3	—	—	79%	—	—	82%
4	—	—	47%	—	—	72%

RT: room temperature, F: refrigerated.

At commencement, the hydroperoxide content of the samples with vitamins was higher than in those without vitamins. The reason of this observation may be an interaction of the applied FOX test with vitamins.

No significant increased level of peroxide equivalents occurred in the refrigerated emulsion samples with or without vitamins. The emulsion used in this study is a mix of medium- and long-chain triglycerides (MCT/LCT). MCT/LCT emulsions contain much fewer polyunsaturated fatty acids that are at high-risk of peroxidising compared with emulsions containing only LCT (31% vs 61%), decreasing the risk of peroxidation. The quantities of peroxide equivalents in samples without vitamins stored at RT increased by 10 times over the 12 weeks storage period, illustrating both the impact of the temperature on the reaction, and the protective role played by vitamins, as observed by other authors.⁷

Vitamin degradation was limited in the emulsion. More than 80% of the initial value of vitamin C content was still present after two weeks of storage. In a study evaluating the vitamin stability in the refrigerated PN stored in EVA bags, the authors measured only around 20% of the initial vitamin C concentration after 24 h.¹⁴ Lipid emulsion and containers like a syringe in PP, which are quite impermeable to oxygen, protect vitamins from oxidation. Several studies encourage administering lipid emulsion and vitamins together to limit vitamin degradation over 24 h.^{7,24} Our study confirms that vitamin stability is guaranteed over one week in refrigerated syringes.

The heparin activity measured in this study had not been performed applying an appropriate method. Consequently, the results obtained are only semi-quantitative, although they show that there is a detectable activity even after 12 weeks of storage.

Based on our data, we fixed the shelf life for STD PN and lipid emulsion with vitamins at 12 weeks and at one week, respectively, under refrigeration. This is sufficient for batch production and to allow storage of STD PN and lipid emulsion syringes directly in the wards. This logistic organisation guarantees the possibility of using them as soon as required, without any delay, which is definitely a major advantage over tailor-made PN.

These STD PN are available in the wards since February 2009. It would be therefore interesting to evaluate the clinical impact of administering these STD PN, very rich in amino acids, since the day of birth of premature newborns, compared with the normal practice with glucose and tailored PN.

Conflict of interest

The study was supported by a financial grant from B/Braun.

Acknowledgement

Statement of authorship: LB was involved from the conception of the study, performed the physical stability analyses on STD PN as vitamin dosage and drafted the manuscript; CFC and FS were involved in designing the study, in interpreting the data and producing the manuscript. MK conducted the analyses, mostly on lipid emulsion and chemical analyses on STD PN. PB supervised the design and the execution of the study, and contributed toward writing the manuscript. All authors read and approved the final version of the manuscript.

References

- Genton L, Muhlebach S, Dupertuis YM, Pichard C. Ergonomic and economic aspects of total parenteral nutrition. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2006;**9**:149–54.
- Muhlebach S. Practical aspects of multichamber bags for total parenteral nutrition. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2005;**8**:291–5.
- Driscoll DF, Ling PR, Quist WC, Bistrrian BR. Pathological consequences from the infusion of unstable lipid emulsion admixtures in guinea pigs. *Clin Nutr* 2005;**24**:105–13.
- Barnett MI, Cosslett AG, Duffield JR, Evans DA, Hall SB, Williams DR. Parenteral nutrition. Pharmaceutical problems of compatibility and stability. *Drug Saf* 1990;**5**(Suppl 1):101–6.
- Helbock HJ, Motchnik PA, Ames BN. Toxic hydroperoxides in intravenous lipid emulsions used in preterm infants. *Pediatrics* 1993;**91**:83–7.
- Krohn K, Koletzko B. Parenteral lipid emulsions in paediatrics. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2006;**9**:319–23.
- Silvers KM, Sluis KB, Darlow BA, McGill F, Stocker R, Winterbourn CC. Limiting light-induced lipid peroxidation and vitamin loss in infant parenteral nutrition by adding multivitamin preparations to Intralipid. *Acta Paediatr* 2001;**90**:242–9.
- Prinzivalli M, Ceccarelli S. 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.
- Koletzko B, Goulet O, Hunt J, Krohn K, Shamir R. 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.
- Godel H, Graser T, Foldi P, Pfaender P, Furst P. Measurement of free amino acids in human biological fluids by high-performance liquid chromatography. *J Chromatogr* 1984;**297**:49–61.
- Glucostat. Roche Diagnostics GmbH: 68298 Mannheim, Germany; 2008.
- United States Pharmacopeia. Chapter <729>. Globule Size Distribution in Lipid Emulsions, 2007, USP30.
- Gräflin C. Parenterale Ernährung mit stabilitätsgeprüften, modularen Standardnährlösungen in der Neonatologie. Zürich: Basel; 2004.
- Dupertuis YM, Morch A, Fathi M, Sierro C, Genton L, Kyle UG, 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.
- Dupertuis YM, Ramseyer S, Fathi M, Pichard C. 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.
- Fry LK, Stegink LD. Formation of Maillard reaction products in parenteral alimentation solutions. *J Nutr* 1982;**112**:1631–7.
- Desport JC, Hoedt B, Pelagatti VV, Lagarde A, Lorieu F, Chalmel D, et al. Twenty-nine day study of stability for six different parenteral nutrition mixtures. *Crit Care* 1997;**1**:41–4.
- Lee MD, Yoon JE, Kim SI, Kim IC. Stability of total nutrient admixtures in reference to ambient temperatures. *Nutrition* 2003;**19**:886–90.
- Rey JB, Faure C, Brion F. Stability of all-in-one standard formulae for paediatric parenteral nutrition. *PDA J Pharm Sci Technol* 2005;**59**:206–20.
- Driscoll DF, Silvestri AP, Nehne J, Klutsch K, Bistrrian BR, Niemann W. Physicochemical stability of highly concentrated total nutrient admixtures for fluid-restricted patients. *Am J Health Syst Pharm* 2006;**63**:79–85.
- Driscoll DF, Parikh M, Silvestri AP, Klutsch K, Bistrrian BR, Nehne J. Establishing a stability window for medium- and long-chain-triglyceride lipid-based total nutrient admixtures using USP standards. *Am J Health Syst Pharm* 2006;**63**:2135–43.
- Nordfjeld K, Rasmussen M, Jensen VG. Storage of mixtures for total parenteral nutrition—long-term stability of a total parenteral nutrition mixture. *J Clin Hosp Pharm* 1983;**8**:265–74.
- Skouroliaikou M, Matthaïou C, Chiou A, Panagiotakos D, Gounaris A, Nunn T, et al. Physicochemical stability of parenteral nutrition supplied as all-in-one for neonates. *J Parenter Enteral Nutr* 2008;**32**:201–9.
- Silvers KM, Darlow BA, Winterbourn CC. Lipid peroxide and hydrogen peroxide formation in parenteral nutrition solutions containing multivitamins. *J Parenter Enteral Nutr* 2001;**25**:14–7.

Chapitre 3.4

**Impact of Standard Parenteral
Nutritions on Nutritional Intake and
Growth of Preterm Infants**

Impact of Standard Parenteral Nutritions on Nutritional Intake and Growth of Preterm Infants

Authors

Lucie Bouchoud PhD^{1,4}, Caroline Fonzo-Christe PhD¹, Christelle Martin PharmD¹, Christophe Combescure PhD³, Riccardo Pfister PhD², Pascal Bonnabry PhD^{1,4}

Authors' institution

¹Pharmacy

²Neonatal unit and Neonatal Intensive Care Unit

³Clinical Research Center and Division of Clinical Epidemiology, Department of Health and Community Medicine,

Geneva University Hospitals, Gabrielle-Perret-Gentil 4, 1211 Geneva 14, Switzerland

⁴School of pharmaceutical sciences, University of Geneva, University of Lausanne, Switzerland

Address for correspondence

Lucie Bouchoud

Service of pharmacy, Geneva University Hospitals (HUG)

Gabrielle-Perret-Gentil 4, 1211 Geneva 14, Switzerland

Tel. +4122/382.39.80., Fax : +4122/382.39.90

lucie.bouchoud@hcuge.ch

Key words: premature, parenteral nutrition, amino acids, growth

Abbreviations:

PN: parenteral nutrition

STD PN: standard parenteral nutrition

IND PN: individualised parenteral nutrition

Article under submission to *Archives of Pediatrics and Adolescent Medicine*

ABSTRACT

Purpose : Early and aggressive amino acid supplementation (3 g/kg/day since birth) with adequate energy associated is recommended in preterm infants. Ready-to-use standard parenteral nutritions (STD PN) for the first 5 days of life were developed. The objective was to evaluate their impact on the growth and the nutritional intake, compared to the traditional individual approach (IND PN).

Methods : Retrospective case (STD PN) - control (IND PN) study. Inclusion criteria: preterm infants with birth weight ≤ 1500 g and gestational age ≤ 32 weeks. Outcomes: growth (time to recover birth weight, maximum weight loss and weight loss intensity), cumulative amino acids and energy intakes during the first 5 days of life.

Results: 65 infants were included (STD 24, IND 41). No differences were observed in time to recover birth weight (7.41 ± 0.69 vs 8.44 ± 0.61 day), maximal weight loss (7.4 ± 3.6 vs 8.8 ± 4.5 %) and intensity of weight loss (0.29 ± 0.19 vs 0.39 ± 0.36 day ($p > 0.05$)). Cumulative amino acids intake was significantly higher during the first 5 days of life in the STD group ($p < 0.001$ for all days). Intake of 3 g/kg/day was reached at day 4 in both groups (3.1 ± 0.7 vs 3.2 ± 1.0 , $p = 0.47$).

Conclusion: Improvement on growth parameters was not statistically significant during the first 15 days of life, despite a consistent trend for all parameters tested. Cumulative amino acids intake was significantly increased in preterm babies with STD PN. Thus STD PN may be considered as beneficial for nutritional care in the early life of preterm infants.

INTRODUCTION

Postnatal growth failure is commonly observed in preterm infants and is due, at least in part, to inadequate early nutritional intake[1]. The consequences of suboptimal nutrition in this critical period of growth have yet to be determined with certainty, but there is considerable evidence that early growth failure has long term negative effects on later growth and neurodevelopment[2-3]. Dietary energy and protein requirements are at their highest during the postnatal period of the preterm infant to support both maintenance and the high rate of tissue formation. Moreover, diseases and medical care lead to very high turnover rates making the infants prone to suboptimal nutrient administration. Both, fat and glycogen stores are limited. Without exogenous nutrient supplies, protein breakdown will increase, resulting in a catabolic state[4]. A protein intake of 1 to 1.5 g/kg/day with a minimum of 40 to 60 kcal/kg/day is currently recognized to prevent catabolism and a supply of 90 kcal/kg/day and 3 to 4 g/kg/day of protein are recommended to maintain the growth rate[5-8]. There is now evidence that preterm infants can tolerate such high amino acids intake even during the first day of life[9].

At our institution, individualized parenteral nutritions (IND PN) are prepared daily for preterm infants since the middle of the 1970's. For organizational reasons (delivery to the wards before 6 pm), computerized prescriptions must be sent to the Pharmacy before 1 pm. The availability of IND PN during the first day of life of premature infants is therefore limited by this time constraint. We confirmed that these infants often only receive parenteral glucose during the first 24 to 48 hours, until IND PN are prescribed. To improve the early nutritional support, ready-to-use binary standard parenteral nutrition (STD PN) were developed in collaboration with the neonatologist and implemented in February 2009. STD PN can be stored directly on the wards and are administered when needed[10]. The developed formula contains a high amino acid concentration (3%) to reach the current recommendations. Syringes with lipids and vitamins were also compounded to supply energy and essential fatty acids. Some studies suggest that standardizing the PN process may improve nutritional intake. For example Eleni-dit-Trolli et al. demonstrated a significant increase in protein and energy intake during the first week of life in preterm infants after implementation of a computerized ordering process[11]. Lenclen et al. and Yeung et al. showed that STD PN provided higher and early intakes of amino acids and energy[12-13].

The aim of this study was to evaluate the impact of STD PN on growth and nutritional intake in preterm infants during the first days of life, and to compare it with previous practice using IND PN.

MATERIAL AND METHOD

Retrospective case-control study of preterm infants born between February 2008 and February 2010, included at birth (D0) and followed up day 14 (D14). The study was approved by the Ethics Committee of the Geneva University Hospitals (HUG).

Subjects

Inclusion criteria: infants born and hospitalized in the Neonatal Intensive Care Unit (NICU) of HUG with a birth weight \leq 1500g and a gestational age \leq 32 weeks who receive exclusive or partial PN during the first five days of life.

Case group (STD): infants born between the 1st of February 2009 and the 28th of February 2010 receiving STD PN for the first five days of life.

Control group (IND): infants born between the 1st of February 2008 and the 31th of January 2009 who received at least one day of IND PN during the first five days of life.

Exclusion criteria: infants with birth weight $>$ 1500g or gestational age $>$ 32 weeks, infants deceased or discharged from NICU during the first 15 days of life and infants who did not received any PN during the first five days of life.

Treatment

STD group: physicians prescribed STD PN directly available in the ward at any time of the day. Two formula of STD PN were available (Table 1). The first (called STD PN D0) was conceived for the day of birth and the second (called STD PN D1-4) for the 4 following days. Both STD PN have an osmolarity above 950 mosm/L and were to be administered by a central venous access.

Table 1: Composition of STD PN

Components	D0 bag, Per 100 mL	D1-4 bag, Per 100 mL
Glucose ^a (g)	10.8	10.8
Amino acids ^b (g)	3	3
NaCl ^c (mmol)	0	2
KCl ^c (mmol)	0	1
Ca glubionate ^c (mmol)	0	1.1
PO ₄ ^d (mmol)	0	0.86
Heparin ^e (UI/mL)	0.5	0.5
Energy without protein	43 kcal	43 kcal
Total energy	55 kcal	55 kcal

D0 : day of birth / D1-4 : day 1 to 4 after birth / ^aGlucose 70% ^bVaminolact[®], Fresenius Kabi, Switzerland, ^cBichsel AG, Switzerland ^dPhocytan (glucose-1-phosphate, Aguettant, France), ^eInternal production, HUG pharmacy, Switzerland

IND group: physicians prescribed the IND PN with a homemade computerized physician order entry (CPOE) system dedicated to PN prescription before 1 pm[14]. This CPOE system suggested a range for each nutrient depending on the weight of premature infant (Table 2). The pharmacy compounded the IND PN during the afternoon to ensure availability at 6 pm in the ward.

Table 2: Prescription ranges suggested by the CPOE system for infants ≤ 1.5kg

	Units	Infants < 1kg		Infants 1 - 1.5 kg	
		Min	Max	Min	Max
Lipids	g/kg/d	0	4	3	4
Amino acids	g/kg/d	0	3.5	3	3.5
Glucose	mg/kg/min	3.5	7	3.5	7
Sodium	mmol/kg/d	2	4	2	4
Kalium	mmol/kg/d	2	3	2	3
Magnesium	mmol/kg/d	0.2	0.45	0.2	0.45
Calcium	mmol/kg/d	1.5	2.25	1.5	2.25
Phosphates	mmol/kg/d	1.5	2.25	1.5	2.25
Acetate	mmol/kg/d	2	4	2	4
Vitamins (Cernevit [®]) ^a	mL	1	1.5	1	3.5
Trace elements (Tracutil [®]) ^b	mL	0.5	0.66	0.5	0.66
Heparin	UI/mL	0.5	1	0.5	1

^aBaxter, Volketswil, Switzerland; ^bB/Braun, Sempach, Switzerland

Study End Points

The primary outcomes were related to growth and assessed by 3 different measurements: 1) the number of days to recover birth weight, 2) the maximal weight loss and 3) the intensity of weight loss during the first 15 days of life determined by the area under the curve (AUC) of weight over time. The AUC was calculated as the sum of all trapezes under the weight curve from birth to the day of recovery of this weight. It is a measure of the percentage of weight loss, 100% being the weight at birth. This parameter has the advantage to combine the range of weight loss as well as the duration underweight (cumulative loss over time) [15].

Secondary outcomes were daily and cumulative parenteral amino acids (g/kg/day) and energy (kcal/kg/day) intakes during the first five days of life.

Data collection

All data were collected from the electronic patient record system according to an extraction model. Weight was noted every day. Length and head circumference were logged only for the day of birth. The daily parenteral intakes of glucose, amino acids and lipids were calculated from the CPOE system (amounts administered by nurses). Apart from PN, glucose intakes were taken into account when it was administered as a nutrient, but not when it was used as a diluent for medications. Enteral intakes were not taken into account in this study as they are marginal compared to parenteral intakes during the first five days of life.

Statistical analysis

Mean and standard deviation (or standard error for Kaplan-Meier analyses) or percentage were used to describe the two groups. Comparison of the characteristics of the infants between the 2 groups were performed by using a Mann-Whitney test (for continuous factors) and by a Fisher exact test (for categorical factors).

A survival analysis was conducted to compare the number of days to recover birth weight between IND and STD groups: first, Kaplan-Meier survival curves were assessed and compared (log-rank test), second a multivariate analysis was performed (Cox regression model) with a selection of the confounders (factor with a p-value less than 0.20 in a

univariate Cox model). Results were expressed as hazards ratio (HR) and CI95%. The intensity of weight loss expressed by the area under the curve (AUC) was compared between groups by using a Mann-Whitney test. A linear multivariate model was also performed with a selection of the confounders (factor with a p-value less than 0.20 in a univariate linear model or in a Mann-Whitney test). The maximal loss of weight expressed as a percentage was analyzed in similar way than the AUC.

Statistical significance was considered for a p value < 0.05. Excel® 2007 and SPSS® statistic version 17 were used for the analyses.

RESULTS

Between February 2008 and February 2010, 65 preterm newborns were included in the study: 24 in the STD group, 41 in the IND group. Thirty-six infants who received only 1 to 3 days of STD PN were excluded. Gestational age, gender ratio and length were similar between the two groups, but weight and head circumference were higher in the STD group compared to IND (Table 3).

Table 3: Descriptive data of population

		IND	STD	p-value
Gender, N (%)	F	22.0 (53.7)	9.0 (37.5)	0.09
	M	19.0 (46.3)	15.0 (62.5)	
Gest. Age, mean (SD)	Weeks	29.0 (2.2)	29.6 (1.3)	0.27
Weight, mean (SD)	Kg	1.0 (0.2)	1.2 (0.2)	0.01
Height, mean (SD)	cm	36.5 (3.1)	38.0 (1.8)	0.1
Head cir., mean (SD)	Cm	25.0 (2.4)	26.4 (1.1)	0.004

F: female, M: male / cir.: circumference

For 1 infant in the IND group and 1 in the STD group, the data could not be collected on the entire period (18 days). They were followed 14 and 10 days respectively and did not recover birth weight during this time. In the survival analysis for the number of days to recover birth weight, they were considered as censored data. The survival curves (Figure 1) showed a trend favoring STD but were not statistically significant between STD and IND groups. The mean duration to recovering birth weight was 8.4 ± 0.6 days for the IND and 7.4 ± 0.7 days for STD. In a univariate Cox model, gestational age, gender and head circumference had a p-value below 0.20 and were introduced in the multivariate model. Only gestational age had a significant impact on the recovery (HR 1.19 [1.02-1.39] per week, $p=0.03$), indicating that more mature preterm babies recover birth weight faster.

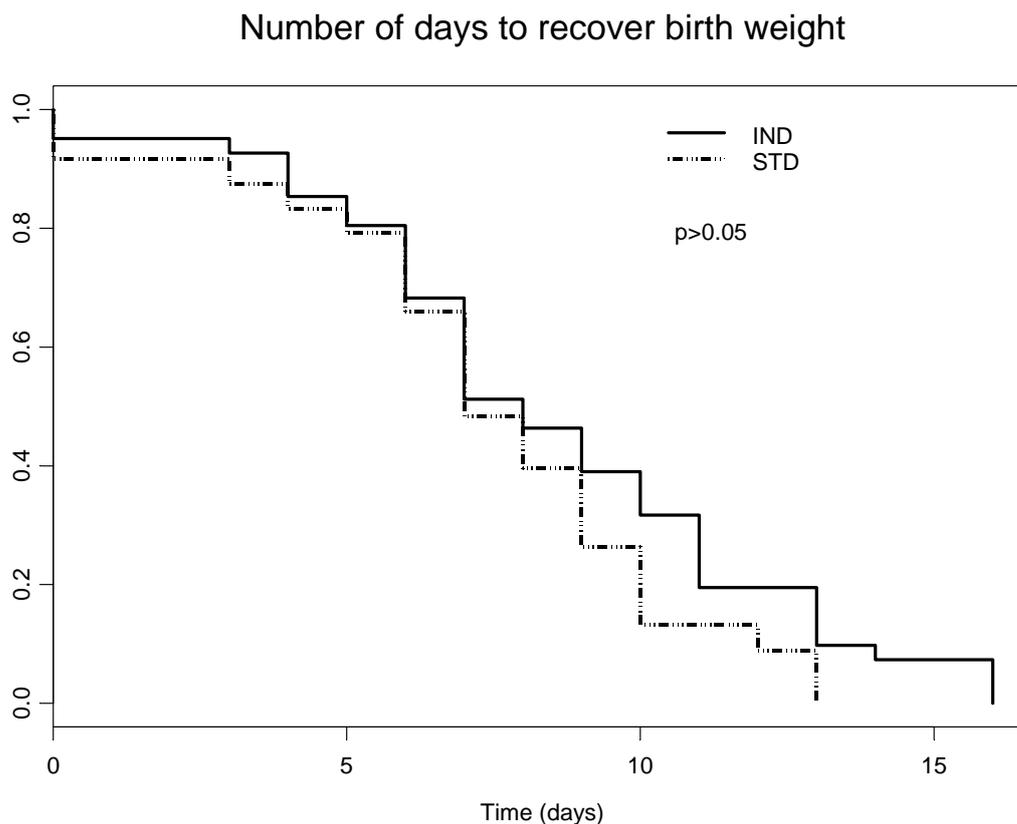


Figure 1: time to recover birth weight

As for the number of days to recover weight loss and maximal weight loss, the intensity of weight loss expressed by the AUC again showed a trend favoring STD but was not statistically different between groups ($p > 0.05$) (Table 4). Gestational age and gender were introduced as confounders in the multivariate analysis but no significance was reached in the multivariate model.

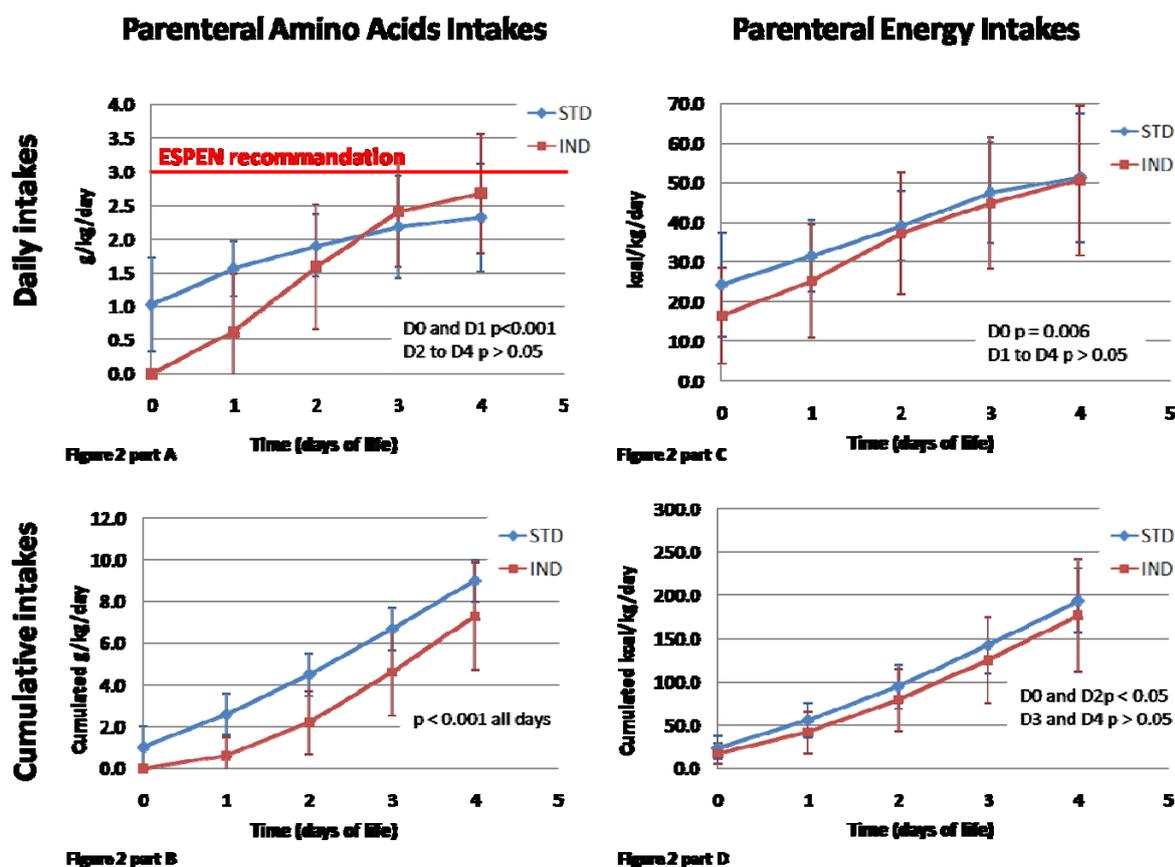
Table 4: Number of days to recover birth weight (see also Figure 1), AUC of weight loss and % of maximal weight loss

Groups	Number of days to recover birth weight		AUC of weight loss		Maximal weight loss [%]*	
	N	Mean (SD)	N	Mean (SD)	N	Mean (SD)
IND	40	8.44 (0.61)	41	0.39 (0.36)	41	8.8 (4.5)
STD	23	7.41 (0.69)	24	0.29 (0.19)	24	7.4 (3.6)
Comparison of IND vs STD		$p=0.18$	$p=0.44$		$p=0.29$	

* % of weight loss compared to birth weight AUC: area under the curve

The maximal weight loss during the period of 18 days was on average 8.8% of birth weight in the IND PN group compared to 7.4% in the STD PN, but the difference was not significant ($p > 0.05$) (Table 4). In the univariate analysis, the head circumference was moderately associated to the maximal loss of weight (correlation = -0.20, $p = 0.04$), but in the multivariate analysis (with gender, gestational age and head circumference as confounders), no significant association was observed.

Daily parenteral amino acids and energy intakes were higher in the STD group during the first two days of life (Figure 2). An Intake of 3 g/kg/day was nearly reached by day 4 in both groups (2.7 ± 0.9 in the IND vs 2.3 ± 0.8 in the STD $p = 0.12$). Cumulative parenteral amino acids intake during the first 5 days of life was significantly higher in the STD group (Figure 2). The excess of 1.6 g/kg/day observed at day 1 in the STD group did not change during study period (no day effect, $p = 0.70$) (Figures 2). Energy intake was significantly higher in STD group for day 0 ($p < 0.006$), but no statistical difference was found thereafter (Figure 2).



IND : Individual, STD : Standard

Figure 2: Parenteral Amino Acids and Energy Intakes

DISCUSSION

The aim of this study was to evaluate the impact of STD PN on growth and nutritional intake of preterm infants during the first days of life compared to IND PN.

Administration of STD PN enhanced cumulative amino acid and energy intakes during the first five days of life compared to IND PN. This results from a higher intake in the STD group during days 0 and 1. Protein intakes were similarly provided by the use of IND PN and STD PN from day 2 to day 4.

The earlier supply in amino acids led only to a trend but not statistically significant improvement in growth parameters examined: earlier recovering of birth weight or less intense weight loss (AUC). However, without reaching statistical significance, all three parameters recorded suggested a positive impact of STD. The limited number of eligible patients at our hospital didn't adequately power the study to detect small differences between groups (power: 34%). A minimum of 211 infants in the STD and 422 in the IND groups would have been required to reach a power of 80%, an unreachable challenge with our patient population. A larger difference was at the onset of the study hypothesized. As physicians used to prescribe IND PN since years may already have been targeting high protein intake the main difference was probably only present during the first two days of life. Therefore, the implementation of STD PN in the small population of our study was not able to statistically correlate it with growth parameters. In addition, 36 patients had to be excluded from the analysis as they only received STD PN for some of the first 5 days. These exclusions emphasize the difficulty of a single formula to fit all patients and the necessity of a central venous catheter.

There is strong evidence on a beneficial effect of rapid initiation of high amino acids intakes in preterm infants[16]. Several recent studies showed that high supplies of amino acids within 24h after birth have a positive impact on nitrogen balance and improve anabolism[4, 9, 17]. Most studies on early and high doses of amino acids were able to demonstrate improved growth[18-22], in spite of others that did not[23-24]. Authors of these last studies, similarly to our work, mentioned an inadequate power to prone a positive effect. Early intake seems to have a long-term benefit. Stephens et al. showed that first-week energy and

protein intakes were strongly associated with 18-months developmental outcomes in extremely low birth weight infants[25]. Taking into account these previous studies and our evidence that nutritional intakes were improved by STD PN during the first days of life we may conclude that STD PN were beneficial for our patients.

Infants in our study had a mean amino acids intake of 1.0 g/kg/day on their birth day and 1.6 g/kg/day the day after. European guidelines and several studies indicate that an intake of 3 g/kg/day is well tolerated and beneficial and the European Guidelines recommend it today from the first day of birth. The main reason why we did not reach the targeted amino acids intakes from the first day of life was related to fluid restriction. During the first postnatal day, infants only tolerated 60 mL/kg/day, before progressive increments to 120mL/kg/day[6]. Fluid restriction during the first few days of life and “non-nutritional” fluid intakes through medications limit PN volumes. Increasing concentrations of amino acids and glucose in the STD PN could improve protein and energy intakes, even if the recommended rate may not be easily reached.

In addition to the clinical aspects, STD PN may also improve the logistic process of parenteral nutrition. It not only facilitates an adequate nutritional support from the first days of life with the ready-to-use solutions on ward stock, but it also improves the production process. Indeed, STD PN can be batch-produced and are therefore easier to manage in term of production scheduling compared to daily compounding of IND PN.

Our study demonstrated the feasibility of STD PN during the first few days of life in preterm infants and the improved protein and energy intakes with this strategy. Although all clinical parameters showed an improvement in trend, a statistical significance was not reached. Early STD PN was found to be safe and efficient on the short term. Therefore STD PN may be considered beneficial for preterm nutritional care. An adaptation of the proposed STD formula should be considered to reach earlier higher protein intakes.

REFERENCES

1. Thureen P and Heird WC. Protein and energy requirements of the preterm/low birthweight (LBW) infant. *Pediatr Res.* 2005; 57: 95R-98R.
2. Lucas A, Morley R, Cole TJ, et al. Early diet in preterm babies and developmental status at 18 months. *Lancet.* 1990; 335: 1477-81.
3. Levitsky DA and Strupp BJ. Malnutrition and the brain: changing concepts, changing concerns. *J Nutr.* 1995; 125: 2212S-2220S.
4. Te Braake FW, van den Akker CH, Wattimena DJ, et al. Amino acid administration to premature infants directly after birth. *J Pediatr.* 2005; 147: 457-61.
5. Thureen PJ and Hay WW, Jr. Early aggressive nutrition in preterm infants. *Semin Neonatol.* 2001; 6: 403-15.
6. Koletzko B, Goulet O, Hunt J, 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.
7. Adamkin DH. Pragmatic approach to in-hospital nutrition in high-risk neonates. *J Perinatol.* 2005; 25 Suppl 2: S7-S11.
8. Adamkin DH. Nutrition Management of the very Low-birthweight Infant. *NeoReviews.* 2006; 7: e602-7.
9. Ibrahim HM, Jeroudi MA, Baier RJ, et al. Aggressive early total parental nutrition in low-birth-weight infants. *J Perinatol.* 2004; 24: 482-6.
10. Bouchoud L, Sadeghipour F, Klingmuller M, et al. Long-term physico-chemical stability of standard parenteral nutritions for neonates. *Clin Nutr.* 2010; 29: 808-12.
11. Eleni-Dit-Trolli S, Kermorvant-Duchemin E, Huon C, et al. Early individualised parenteral nutrition for preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2008.
12. Lenclen R, Crauste-Manciet S, Narcy P, 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.
13. Yeung MY, Smyth JP, Maheshwari R, 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.

14. Fonzo-christe C, Sadeghipour F, Ing H, et al. Development and Evaluation of a Computerized Program for a One-step Prescribing and Compounding of Paediatric Parenteral Nutrition. *Clin Nutr.* 2005; 24: 693.
15. Kleinman KP, Oken E, Radesky JS, et al. How should gestational weight gain be assessed? A comparison of existing methods and a novel method, area under the weight gain curve. *Int J Epidemiol.* 2007; 36: 1275-82.
16. van den Akker CH, Vlaardingbroek H and van Goudoever JB. Nutritional support for extremely low-birth weight infants: abandoning catabolism in the neonatal intensive care unit. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2010; 13: 327-35.
17. Thureen PJ, Melara D, Fennessey PV, et al. Effect of low versus high intravenous amino acid intake on very low birth weight infants in the early neonatal period. *Pediatr Res.* 2003; 53: 24-32.
18. Poindexter BB, Langer JC, Dusick AM, et al. Early provision of parenteral amino acids in extremely low birth weight infants: relation to growth and neurodevelopmental outcome. *J Pediatr.* 2006; 148: 300-305.
19. Dinerstein A, Nieto RM, Solana CL, et al. Early and aggressive nutritional strategy (parenteral and enteral) decreases postnatal growth failure in very low birth weight infants. *J Perinatol.* 2006; 26: 436-42.
20. Geary CA, Fonseca RA, Caskey MA, et al. Improved growth and decreased morbidities in <1000 g neonates after early management changes. *J Perinatol.* 2008; 28: 347-53.
21. Collins CT, Gibson RA, Miller J, et al. Carbohydrate intake is the main determinant of growth in infants born <33 weeks' gestation when protein intake is adequate. *Nutrition.* 2008; 24: 451-7.
22. Radmacher PG, Lewis SL and Adamkin DH. Early amino acids and the metabolic response of ELBW infants (< or = 1000 g) in three time periods. *J Perinatol.* 2009; 29: 433-7.
23. Clark RH, Chace DH and Spitzer AR. Effects of two different doses of amino acid supplementation on growth and blood amino acid levels in premature neonates admitted to the neonatal intensive care unit: a randomized, controlled trial. *Pediatrics.* 2007; 120: 1286-96.
24. Trintis J, Donohue P and Aucott S. Outcomes of early parenteral nutrition for premature infants. *J Perinatol.* 2010; 30: 403-7.

25. Stephens BE, Walden RV, Gargus RA, et al. First-week protein and energy intakes are associated with 18-month developmental outcomes in extremely low birth weight infants. *Pediatrics*. 2009; 123: 1337-43.

Chapitre 3.5

**Maximizing Calcium and Phosphate
Content in Neonatal Parenteral
Nutrition Solutions Using Organic
Calcium and Phosphate Salts**

Maximizing Calcium and Phosphate Content in Neonatal Parenteral Nutrition Solutions Using Organic Calcium and Phosphate Salts

Lucie Bouchoud, PharmD^{1,2}; Caroline Fonzo-Christe, PhD¹;
Farshid Sadeghipour, PhD¹; and Pascal Bonnabry, PhD^{1,2}

Financial disclosure: none declared.

Background: The provision of high amounts of calcium and phosphate in parenteral nutrition (PN) solution for neonates is important for bone mass accretion. Because of the risk of calcium phosphate precipitation, a well-documented incompatibility for inorganic salts, the concentrations of these electrolytes in PN are generally limited to 5 mmol/L. The aim of this study was to assess the risk of precipitation of calcium phosphate when organic calcium and phosphate salts are used instead of inorganic salts. **Methods:** Precipitation curves were determined for inorganic and organic calcium and phosphate salts in a PN solution favorable to precipitation (low concentration of amino acids and glucose) using visual inspection and particle counts.

Results: The use of organic phosphate salt was associated with a decreased risk of precipitation of calcium phosphate. No precipitation occurred up to a concentration of 50 mmol/L of calcium and phosphate. In contrast, organic calcium salt only slightly decreased the risk of precipitation. **Conclusion:** Up to 50 mmol/L of organic calcium and phosphate salts can be safely mixed in PN, even in unstable conditions, making it possible to follow the current European recommendations for requirements in neonates. (*JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2010;34:542-545)

Keywords: calcium; phosphate; organic; inorganic; precipitation; parenteral nutrition

Precipitation of calcium phosphate is the most important physical incompatibility in parenteral nutrition (PN), particularly for preterm infants who require high concentrations of these electrolytes. Indeed, premature neonates have very high calcium (Ca) and phosphate (PO₄) requirements for bone mineralization and are often restricted in fluid intake. Ca and PO₄ tend to form an insoluble precipitate that may result in catheter occlusion or more serious clinical complications such as microvascular pulmonary emboli.¹

Factors affecting calcium phosphate solubility include concentrations of the 2 electrolytes, composition and concentration of amino acids and glucose, temperature, pH of the final solution, presence of other electrolytes, length of storage, nature of salts used (inorganic or organic Ca and PO₄ salts), and order of mixing.²⁻⁴ The

nature of Ca and PO₄ salts directly influences the solubility of calcium phosphate. Given the differences in dissociation characteristics, the relative concentrations of Ca or PO₄ available for precipitation are higher when inorganic salts are used. Organic Ca salts such as calcium glubionate (Ca-glu) are widely used, whereas the availability of organic PO₄ salts such as sodium glucose-1-phosphate (G1P) or sodium glycerophosphate is more limited because they are not registered and approved for use in every country.

Since 2001, pediatric PN has been prescribed in our institution with an integrated software developed to provide, guide, and promote safety limits to the prescribing physician. At the time the software was implemented, Ca-glu injection and an admixture of sodium and potassium PO₄ were used to produce PN. In accordance with the precipitation curve described by Henry et al,⁵ Ca and PO₄ concentrations in our PN admixtures were limited to a maximum of 5 mmol/L. In 2005, the inorganic phosphate salts were replaced by G1P in our institution. Different studies have shown that higher amounts of Ca and PO₄ organic salts could be mixed without precipitation. These studies were performed in definite standard PN solutions, differing from the PN solutions produced in our institution, which cover a wide range of concentrations

From ¹Pharmacy, Geneva University Hospitals, Geneva, Switzerland; and ²the School of Pharmaceutical Sciences, University of Geneva, University of Lausanne, Geneva, Switzerland.

Received for publication September 4, 2009; accepted for publication November 4, 2009.

Address correspondence to: Lucie Bouchoud, Pharmacy, Geneva University Hospitals, Gabrielle Perret-Gentil 4, 1211 Geneva 14, Switzerland; e-mail: lucie.bouchoud@hcuge.ch.

Table 1. Composition of the Raw Materials Used for the Parenteral Nutrition Solutions

Additives	Products	Initial Concentrations	Manufacturer	Final Concentrations in Solution
Amino acids	Vaminolact	6.53%	Fresenius Kabi, Stans, Switzerland	0.4%
Dextrose	Dextrose 70%	70%	Fresenius Kabi, Stans, Switzerland	3%
Sodium	NaCl 11.7%	Na, 2 mmol/mL	Bichsel, Interlaken, Switzerland	80 mmol/L
Potassium	KCl 7.5%	K, 1 mmol/mL	Sintetica-Bioren, Couvet, Switzerland	30 mmol/L
Trace elements	Tracutyl ^a	800 mcg/mL	BBraun, Sempach, Switzerland	2400 mcg/mL
Heparin	Heparin 50 international units/mL	50 international units/mL	Internal production	0.5 international units/mL
Inorganic calcium	Calcium chloride (CaCl ₂)	Ca, 0.16 mmol/mL	Fagron, Colombes, France	Variable
Organic calcium	Calcium glubionate (Ca-glu)	Ca, 0.16 mmol/mL	Bichsel, Interlaken, Switzerland	Variable
Inorganic phosphate	Dibasic sodium phosphate (Na ₂ HPO ₄)	PO ₄ , 0.33 mmol/mL; Na, 0.66 mmol/mL	Hänseler, Herisau, Switzerland	Variable
Organic phosphate	Disodic glucose-1-phosphate (G1P) (Phocytan)	PO ₄ , 0.33 mmol/mL; Na, 0.66 mmol/mL	Aguettant, Lyon, France	Variable

^aFe 195 mcg/mL, Zn 327 mcg/mL, Mn 55 mcg/mL, Cu 76 mcg/mL, Cr 1 mcg/mL, Mo 1 mcg/mL, Se 2 mcg/mL, F 57 mcg/mL, I 13 mcg/mL, Na 71 mcg/mL, K 3 mcg/mL

of each nutrient. At this time, we decided not to increase limits of prescription for Ca and PO₄ until a structured evaluation of the risk in our usual conditions was conducted.

The ESPGHAN/ESPEN guidelines recommend the administration of 1.3–3 mmol/kg/d of Ca and 1–2.3 mmol/kg/d of PO₄ for growing newborn infants.⁶ Unfortunately, these requirements are seldom met in our institution because of the limits imposed in prescribing Ca and PO₄. On average, the prescriptions of Ca and PO₄ are, respectively, 0.6 ± 0.4 mmol/kg/d and 0.7 ± 0.4 mmol/kg/d for low birth weight infants (internal data). It seems therefore important to increase Ca and PO₄ amounts in PN for our neonates.

The aim of this study was to assess the risk of precipitation when high concentrations of Ca and PO₄ organic salts are mixed in a formulation with high risk of instability. The goal was to safely increase the limits of Ca and PO₄ in our electronic prescription software, thereby permitting better compliance with international recommendations.

Methods

A PN mixture that was favorable to precipitation was determined (Table 1) based on a retrospective analysis of

the PN prescriptions made between 2003 and 2006 in the neonatal and pediatric intensive care units of our hospital. The lowest concentrations of glucose and amino acids were chosen at 3% and 0.4%, respectively, because they are more favorable to calcium phosphate precipitation. Average concentrations of electrolytes, trace elements, and heparin were used. Acetate, which was seldom prescribed, and magnesium were not included in the tested PN admixtures. Magnesium sulfate was not included because the concentrations of this electrolyte used in our PN solutions are too low to form a calcium sulfate precipitate. Two calcium and 2 phosphate salts were tested (Table 1).

All PN solutions were aseptically prepared in a class A horizontal laminar-airflow hood, located in a GMP class B clean room, with the help of an automated compounding machine (BAXA MM12).

To simulate clinical conditions, all samples were stored for 48 hours at 4°C and for 24 hours at 32°C prior to analysis. At the end of the storage period, the samples were visually inspected against a black-and-white contrast background for evidence of precipitation. Particles were counted in clear samples (after the samples were gently mixed to ensure that no particles adhered to the surface) as recommended by the European Pharmacopeia (EP) with a Hiac/Royco 90/64 laser light extinction particle counter (Pacific Scientific, USA) placed in a horizontal laminar

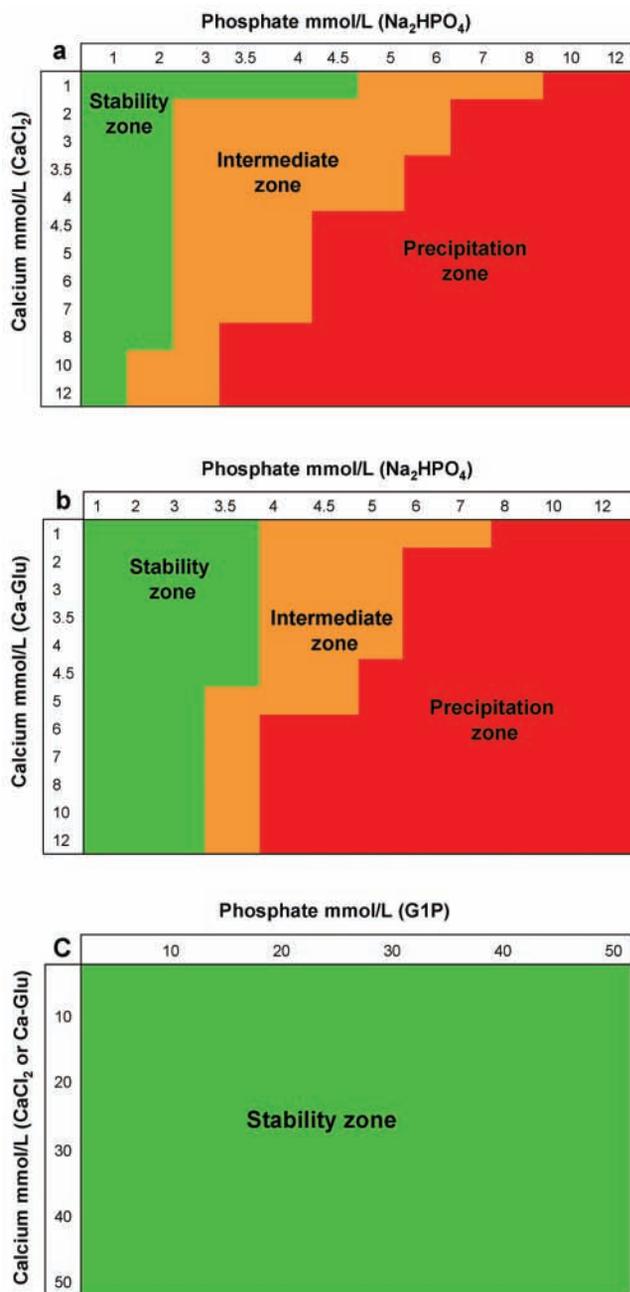


Figure 1. Precipitation curves with inorganic and organic calcium and phosphate salts.

airflow hood to avoid particle contamination. Particle counts were assessed by a mean of 4 counts of 10 mL of PN solution for each sample. The solutions fulfilled the EP limits when no more than 25 particles $\geq 10 \mu\text{m/mL}$ and 3 particles $\geq 25 \mu\text{m/mL}$ were determined. Measurements of pH were performed using a validated pH meter (Mettler Toledo GmbH, Switzerland).

Results were classified in 3 categories according to the results: “stability zone” for clear samples and particle

counts within the EP limits, “intermediate zone” for clear samples but number of particles above the EP limits, and “precipitation zone” when visible particles or precipitates were detected.

Calcium phosphate precipitation curves were established by increasing step by step quantities of calcium and phosphate in the 4 different combinations in a concentrations ranging from 1 to 50 mmol/L. When inorganic phosphate salt was used, concentrations were increased by steps of 1 mmol/L for each salt (Ca and PO₄), beginning at 1 mmol/L and continuing to 12 mmol/L. When particles counts of samples were in the intermediate zone, 2 more steps at ± 0.5 mmol/L were added to refine the curve. When organic phosphate salt was used, steps between 2 concentrations were 10 mmol/L of each salt, beginning at 10 mmol/L and continuing to 50 mmol/L.

Results

Precipitation occurred at low concentrations of calcium and phosphate when inorganic salts were used in studied PN admixtures (Figure 1a). Precipitation appeared immediately on mixing or developed during the storage period. The pH of the PN solutions remained stable in all samples between 4.9 and 6.9.

The combination of Na_2HPO_4 and Ca-glu instead of CaCl_2 in studied PN admixtures allowed an increase of only 1–2 mmol/L of these electrolytes concentrations without any precipitation (Figure 1b) compared with the combination of both inorganic salts. The pH of all samples was between 6 and 7.2.

When G1P was used, associated with CaCl_2 or the organic calcium, concentrations of each electrolyte could be increased up to 50 mmol/L without any precipitation (Figure 1c). Solutions with organic phosphate never presented a precipitate or a number of particles above the EP limits. The pH of all samples was between 5 and 7.5, the highest pH corresponding to solutions with the highest amount of PO₄.

Discussion

Maximizing Ca and PO₄ concentrations without increasing the risk of precipitation is an ongoing challenge in the manufacturing of PN solutions, particularly in the neonatal population. In this study, we have provided experimental information useful to optimize the manufacturing of PN solutions containing calcium and phosphate. Although different studies pointed out that the solubility of calcium phosphate depends on several variables such as pH or concentration of amino acids and glucose,^{2-4,7} this study demonstrates that the most relevant factor is the nature of the salt. Moreover, organic PO₄ salt provided the greatest

benefit over organic Ca salt to avoid calcium phosphate precipitation. When G1P was used, solutions remained clear with particle counts within EP limits after addition of either CaCl₂ or Ca-glu. When Na₂PO₄ was used, concentration of Ca without precipitation was increased only 1–2 mmol/L with Ca-glu instead of CaCl₂.

To the best of our knowledge, this study is the first performed in conditions particularly prone to precipitation (low concentration of amino acids and glucose) and not in usual PN (usual concentrations of amino acids [2%–4%] and glucose [8%–12%]). Our data provide evidence that even in these worst-case conditions, a wide range of PN admixtures with up to 50 mmol/L of Ca-glu and G1P are stable for 2 days at 4°C, followed by 1 day at 32°C, a value corresponding to the ambient temperature in a neonatology unit. Consequently, limits included in our prescribing software were increased, allowing the prescription of Ca and PO₄ up to 50 mmol/L for each electrolyte. Physicians are no longer limited in Ca and PO₄ prescription and are able to follow the current European guidelines for neonates.

Given that organic salts of Ca and PO₄ are 5–10 times more expensive than inorganic salts, the combination of organic PO₄ salts with CaCl₂ would be economically advantageous. However, CaCl₂ is completely dissociated in aqueous solution, and high concentration of divalent cations could be detrimental to the stability of the lipid emulsion administered simultaneously at Y-site injection. The use of Ca-glu thus retains its interest in PN at high concentration of calcium to ensure compatibility with the lipid emulsion. Although the cost of organic solutions is higher, the avoidance of catheter occlusion and the administration of adequate amounts of Ca and PO₄ for optimal mineralization might make their use cost-effective, although no studies have demonstrated this.

Our findings are in agreement with previous studies that recommended the use of organic Ca and PO₄ salts to avoid calcium phosphate precipitation in highly concentrated PN.^{8–10} Some authors recommend microscopic detection of calcium phosphate, which could precipitate at high concentrations (40 mmol/L) and not be detected with particles counts.¹⁰ However, the method used by these authors to count particles (laser diffraction) is a less sensitive method than the one we used (laser light extinction). The EP recommends determining particle count with laser light extinction in intravenous solutions rather than microscopy. Therefore, our results can be considered

as valid and our conclusions may be drawn from these measurements.

In conclusion, the use of Ca and PO₄ organic salts overcome the problem of precipitation up to a concentration of 50 mmol/L of each mineral in a wide range of PN solutions even in the worst-case situations. The allowed concentrations of Ca and PO₄ in the PN for premature infants could be increased by a factor of 10 compared with the limits in use prior to this study. Current European recommendations for neonates regarding the amounts of Ca and PO₄ in PN can be followed safely when using organic salts without risk of calcium phosphate precipitation.

References

1. Reedy JS, Kuhlman JE, Voytovich M. 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;115:892-895.
2. Driscoll DF, Newton DW, Bistrrian BR. Precipitation of calcium phosphate from parenteral nutrient fluids. *Am J Hosp Pharm*. 1994;51:2834-2836.
3. Allwood MC, Kearney MC. Compatibility and stability of additives in parenteral nutrition admixtures. *Nutrition*. 1998;14:697-706.
4. Parikh MJ, Dumas G, Silvestri A, Bistrrian BR, Driscoll DF. Physical compatibility of neonatal total parenteral nutrient admixtures containing organic calcium and inorganic phosphate salts. *Am J Health Syst Pharm*. 2005;62:1177-1183.
5. Henry RS, Jurgens RW Jr, Sturgeon R, Athanikar N, Welco A, Van Leuven M. Compatibility of calcium chloride and calcium gluconate with sodium phosphate in a mixed TPN solution. *Am J Hosp Pharm*. 1980;37:673-674.
6. Koletzko B, Goulet O, Hunt J, Krohn K, Shamir R. 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-S87.
7. Newton DW, Driscoll DF. Calcium and phosphate compatibility: revisited again. *Am J Health Syst Pharm*. 2008;65:73-80.
8. Raupp P, von Kries R, Pfahl HG, Manz F. Glycero- vs glucose-phosphate in parenteral nutrition of premature infants: a comparative in vitro evaluation of calcium/phosphorus compatibility. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 1991;15:469-473.
9. Prinzivalli M, Ceccarelli S. Sodium d-fructose-1,6-diphosphate vs. sodium monohydrogen phosphate in total parenteral nutrition: a comparative in vitro assessment of calcium phosphate compatibility. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 1999;23:326-332.
10. Chaieb SD, Chaumeil J, Jebnoun S, Khrouf N, Hedhili A, Sfar S. Calcium and phosphate compatibility and stability studies in different neonatal parenteral nutrition mixtures. *Eur J Hosp Pharm-Sci*. 2006;12:35-40.

Chapitre 3.6

**Compatibility of intravenous drugs with
Total Parenteral Nutrition:
in vitro evaluation**

Compatibility of intravenous drugs with Total Parenteral Nutrition: in vitro evaluation

Authors

Lucie Bouchoud PharmD^{1,2}, Caroline Fonzo-Christe PhD¹, Martin Klingmüller PhD³, Pascal Bonnabry PhD^{1,2}

Authors' institution

¹Pharmacy, Geneva University Hospitals

Gabrielle-Perret-Gentil 4, 1211 Geneva 14, Switzerland

²School of pharmaceutical sciences, University of Geneva, University of Lausanne, Switzerland

³Ecotox, Industriehof 3, Oldenburg, Germany

Conflict of interest: The study was financially supported by B/Braun Switzerland

Article Submitted to *American Journal of Health System Pharmacy*

Abstract

Purpose: Hospitalised patients requiring parenteral nutrition (PN) often need to receive intravenous drugs as well. Y-site administration is often necessary, but physicochemical incompatibilities can occur between the drugs and PN. The aim of the present study was to assess the physical compatibility between 25 frequently co-administered intravenous drugs and a commercially available total PN.

Methods: PN (Nutriflex® Lipid Special, B/Braun) and drugs were mixed in 1:1 proportions and the stability was assessed at the time of mixing, after 1 and 4 hours. The stability of fat emulsion was observed by laser light dynamic diffusion and light obscuration. The binary mixture of PN (without fat emulsion) and drugs were used to observe the visual coloration and precipitates and count the non-visible particles.

Results: Two drugs were incompatible with the fat emulsion (albumin 20% and tropisetron), two showed signs of degradation (coloration) over time (esomeprazole and pantoprazole) and one precipitated (fluorouracil). The other 20 drugs were considered as compatible when administered by Y-site.

Conclusion: The present study validated the compatibility between a commercially available total PN and 20 drugs. The obtained results offer new solutions to help implement complex therapeutic schemes in the practice, when the avoidance of Y-site co-administration is impossible.

Introduction

Hospitalised patients requiring parenteral nutrition (PN) often need to receive intravenous medications as well. In the presence of complex therapeutic schemes, the recommendation of strictly avoiding the co-administration of the drugs and PN is sometimes impossible to apply, even if multiple lumen catheters are used. Y-site administration of the drugs and PN is often required in critical care settings, such as cancer treatment or intensive care due to the high number of parenteral drugs prescribed for a single patient. All-in-One solutions constitute the standard for PN, but are complex admixtures with a high number of chemically reactive components, formulated as a fat emulsion, which is a thermodynamically unstable form. The physicochemical stability of this mixture is of paramount safety. Classical physicochemical incompatibilities involve precipitation, emulsion damage and coloration of the solution. These reactions mainly depend on the physicochemical properties of the mixed drugs, but are also related to co-factors, such as concentration, temperature, light exposure, the presence of catalysts (trace element), etc. These reactions can lead to catheter occlusion (precipitate), modifying bioavailability of the nutrient or drug, and in the most critical cases to microvascular pulmonary emboli¹. The stability of the emulsion is a critical parameter which is difficult to evaluate. Neither the European nor the Swiss Pharmacopoeias propose globule size limits for injectable fat emulsion. On the contrary, the United State Pharmacopeia (USP) provides two limits for the globule size distribution: one concerning the mean droplet size (MDS) of the globules which should not exceed 500 nm and the other regarding the percentage of the volume of the large-in-diameter tail of the lipid droplet distribution related to the total lipid volume. This proportion is expressed as PFAT₅ (volume of all lipid droplets greater than or equal to 5 µm), which should not exceed 0.05%² for pure lipid emulsions. Moreover, the instability of a fat emulsion is justified as evident when the PFAT₅ exceeds 0.4%³.

To avoid clinical problems resulting from incompatibility between the drugs and PN, the European Society of Parenteral and Enteral Nutrition edited an educational paper, which recommends to administer the drugs intermittently with PN (with sufficient rinsing fluid) when possible and add the drugs via a Y-site injection only if sufficient stability is reported (literature, experimental analyses)⁴. Some authors evaluated the compatibility between PN

and the medications in a static way⁵⁻⁷ or by simulating Y-site administration⁸. However, literature about the PN and drugs compatibilities is sparse and sometimes contradictory. In addition, the studies have been conducted more than 10 years before^{9,10} and since that time the PN technology and drugs have significantly evolved.

The objective of the present study was to evaluate the physicochemical compatibilities of Nutriflex[®] Lipid Special (PN used in our institution) with 25 drugs frequently prescribed to patients under PN. The aim was to generate sufficient data to improve the safety of Y-site administration of drugs with the PN used by the patients. The present study was designed to simulate the worst case conditions with a static contact time between the drugs and PN up to 4 hours and was inspired by the method used by Trissel¹⁰.

Materials and Methods

Selection of the drugs

Nurses responsible for the 12 wards most frequently administering PN in our institution were interviewed by a standardized questionnaire. The nurses were asked about the drugs most frequently co-administered with PN and/or the most difficult to manage (i.e. administration upon 24h or repeated administration). The 25 first drugs issued from the interviews were chosen for the present study. The concentrations tested were the maximal concentrations recommended for IV administration (internal data, Table 1).

The PN used in the present study was Nutriflex[®] Lipid Special (B/Braun, Switzerland) (Table 2).

Table 1: Drugs tested for incompatibility with Nutriflex® Lipid Special

Drug Substance	Brand names and presentation	Manufacturer	Batch No.	Concentration of the drug substance prior to mixing with NuTRiflex®	Diluent / Solvent
Albumin	Albumin <i>fiol</i> 20% CSL ^a	CSL Behring	4307500013	200 mg/mL	undiluted
Amoxicillin/Ac. clav.	Co-Amoxicilline Sandoz® <i>powder 1g Amox. 0.2g Ac Clav</i> ^b .	Sandoz	147894	50 mg/mL (amox.) 10 mg/mL (ac. clav.)	NaCl 0.9%
Calcium chloride	Calcium chlorure amp 75 mg/mL ^c	Internal production	PDS/9-62974	0.13 mmol/mL Ca	NaCl 0.9%
Cefepim	Cefepime Orpha® <i>powder 1g</i> ^d	Orpha Pharma	OPMID8001	100 mg/mL	NaCl 0.9%
Cyclosporine	Sandimmun® <i>sol. 50mg=1mL</i> ^e	Novartis	S0034	2.5 mg/mL	NaCl 0.9%
Esomeprazole	Nexium® <i>powder 40mg</i> ^f	AstraZeneca	KE1688	0.8 mg/mL	NaCl 0.9%
Fentanyl	Synthenyl® 0.5mg=10mL ^g	Sintetica-Bioren	10069	0.05 mg/mL	undiluted
Fluorouracil	Fluoro-uracil TEVA®	TEVA Pharma	09A05OB	50mg/mL	undiluted
Fluorouracil	Fluoro-uracil TEVA®	TEVA Pharma	09A05OB	1.06/3.125/6.25/12.5 mg/mL	NaCl 0.9%
Furosemide	Lasix® <i>sol. 250mg=25mL</i> ⁱ	Sanofi-Aventis	B149	10 mg/mL	undiluted
Potassium phosphate	Kaliumphosphat amp 1.36mg=10mL ^j	B/Braun Medical AG	9353C33	0.12 mmol/L PO ₄	NaCl 0.9%
Magnesium sulphate	Magnésium sulphate 10% 10mL ^k	Bichsel AG	A05079	0.4 mmol/mL Mg	undiluted
Meropenem	Meronem® <i>powder 1g</i> ^f	AstraZeneca	08288D	50 mg/mL	NaCl 0.9%
Metoclopramide	Paspertin® amp 10mg=2mL	Abbott Pharma	111647	5 mg/mL	undiluted
Metronidazole	Métronidazole® <i>sol. 50mg=10mL</i> ⁶	Sintetica-Bioren	08092204	5 mg/mL	undiluted
Midazolam	Dormicum® <i>sol. 50mg=10mL</i> ⁹	Roche Pharma	F0013	2.5 mg/mL	NaCl 0.9%
Morphine sulphate	Morphine sulphate fiol 100mg=2.5mL	Sintetica-Bioren	08115082	5 mg/mL	NaCl 0.9%
Noradrenaline	Noradrenaline amp 10mg=10mL	Sintetica-Bioren	09081	1 mg/mL	undiluted
Piperacillin/tazobactam	Piperazillin/tazobactam 4g + 500mg	TEVA Pharma	AM4262	80 mg/mL (piper.)	NaCl 0.9%
Tacrolimus	Prograf® amp 5mg=1mL	Astellas Pharma	5A3170G	0.1 mg/mL	NaCl 0.9%
Tropisetron	Navoban® amp 5mg=5mL	Novartis	S0078, S0067	1 mg/mL	undiluted
Octreotide	Sandostatin® <i>sol. 1mg=5mL</i> ³	Novartis	S0028	25 µg/mL	NaCl 0.9%

Ondansetron	Zofran® <i>sol. 8mg=4mL</i> ¹⁰	GlaxoSmithKline	8007	2 mg/mL	undiluted
Pantoprazole	Pantozol® <i>fiol sec 40mg</i>	Nycomed Pharma	388756	0.8 mg/mL	NaCl 0.9%
Paracetamol	Perfalgan® <i>sol. 1g=100mL</i> ⁷	Bristol-Myers Squibb	8G32978	10 mg/mL	undiluted
Vancomycin	Vancocin® <i>powder 500mg</i> ⁸	TEVA Pharma	8746	10 mg/mL	NaCl 0.9%

Table 2: Composition of NuTRiflex[®] Lipid Special (B/Braun Medical)

Components	Per 1000 mL	
Amino acids	56	g
Lipids ^a	40	g
Glucose	144	g
Sodium	54	mmol
Potassium	38	mmol
Calcium	4.2	mmol
Magnesium	4.2	mmol
Phosphate	16	mmol
Chlorure	48	mmol
Acetate	48	Mmol
Zinc	0.03	Mmol
Osmolarity	2090	mosm/L
pH	5-6	

^amix of LCT/MCT

Compatibility tests

Compatibility was evaluated by the three main criteria: lipid emulsion stability, visual aspect (coloration, precipitate) and particle count. The status of the lipid emulsion was determined on the ternary PN (glucose, amino acids and lipid emulsion plus injectable drug). Binary mixtures without lipids (glucose and amino acids plus injectable drug) were tested for the particle count and were visually inspected.

The admixtures were tested according to the Trissel method¹⁰, on a static mixture of drug and PN with a ratio of 1+1. Compatibility tests were performed on duplicate samples at the time of mixing (T0) and after 1 (T1) and 4 hours (T4) of contact. Drugs needing a reconstitution step were mixed to PN after total solubilisation of the drug (no more visible particle). The samples were stored at room temperature and daylight in the laboratory.

Fat emulsion stability

At each test point, the samples were visually controlled to observe the emulsion damage and/or oil separation. The pH was measured and a microscopic investigation of the lipid emulsion was done. Globule size distribution was determined on every sample:

- Mean droplet sizes (MDS) by using photon correlation spectroscopy.
- PFAT₅ was tested by light obscuration (Accusizer 780/APS).

To be considered as compatible, the following criteria had to be met:

- visual inspection not conspicuous, no oil separation, no phase separation
- change of the pH value not more than ± 0.2 pH units during storage
- no lipid droplets $> 15 \mu\text{m}$ visible under the microscope, not more than 90 lipid droplets from $2 \mu\text{m}$ to $15 \mu\text{m}$ in size in 5 microscopic images
- MDS from 200 nm to 350 nm, less than 10% change of the MDS during storage
- PFAT₅ $< 0.4\%$

The background for the lipid droplet specification has been explained in the introduction. Limits for the pH value consider possible hydrolysis of the drug substance, which could result in a detectable pH shift. An emulsion presenting oil separation on visual inspection, which cannot be re-emulsified any more, is not acceptable. An emulsion presenting lipid droplets under the microscope exceeding the defined limits can be justified as significantly damaged.

Visual aspect and particle counts

At each time of analysis, the samples were visually inspected against a black and white contrast background for evidence of precipitation. Particles were counted in clear samples as recommended by the United States Pharmacopeia (USP) with a Hiac/Royco 90/64 laser light extinction particle counter (Pacific Scientific, USA) placed in a horizontal laminar airflow hood to avoid particle contamination. Particle counts were assessed by a mean of 3 counts of 5 mL of solution for each sample. The solutions fulfilled the USP limits for injectable solutions when no more than 25 particles $\geq 10 \mu\text{m}$ per mL and 3 particles $\geq 25 \mu\text{m}$ per mL were determined for drugs administered in volume $\geq 100\text{mL}$ and 6000 particles $\geq 10 \mu\text{m}$ per mL and 600 particles $\geq 25 \mu\text{m}$ per mL for drugs administered in volume $< 100\text{mL}$. These limits were applied in the present study, according to the volume administered for one adult dose of the drug concerned. The obtained results were expressed as the mean of duplicate.

If the particle counts were above the USP limits, the test was repeated with the drug diluted 1:1 with NaCl 0.9% to determine if the result was a consequence of an incompatibility (particles formed in contact with Nutriflex[®] Lipid Special) or if the drug itself was contaminated by the particles. This was particularly important for drugs which needed a reconstitution step.

If the coloration changed, a mixture PN:drug was compared to a NaCl:drug reference sample at T0, T1 and T4. Coloration of these solutions was evaluated with a colorimeter LICO 400 (Hach Lange, Germany). The samples were automatically compared to the colour index of the European Pharmacopeia.

Results

Tests on lipid emulsion

23 of the 25 samples met the specification with regard to lipid emulsion, while two did not (albumin 20% and tropisetron, table 3). Albumin 20% added to PN presented a phase separation after 10 min. PFAT₅ of tropisetron samples was elevated (> 0.6%) starting from T0, but no phase separation was visible. The pH of the mixtures was stable within ± 0.05 pH units over time, except for the mixtures containing amoxicilline, which presented pH values of 7.9 at T0, 7.8 at T1, and 7.6 at T4 (table 3). The mean droplet sizes were around 300 nm for all the samples (table 4) throughout the overall study period (minimum 282 nm, maximum 312 nm).

Table 3: Volume-weighted percentage of fat >5 μm (PFAT₅) and pH of samples

Drug Substance	PFAT ₅ (%) (limit < 0.4%)			pH limit : change during storage < 0.2 units	
	T0	T1	T4	T0	T4
Albumin		Phase separation		6.3	6.3
Amoxicillin/Ac. clav.	0.05	0.03	0.03	7.9	7.6
Calcium chloride	0.02	0.02	0.01	5.4	5.4
Cefepim	0.03	0.01	0.01	4.9	4.9
Cyclosporine	0.04	0.03	0.03	5.6	5.6
Esomeprazole	0.02	0.02	0.02	5.7	5.7
Fentanyl	0.03	0.05	0.07	5.5	5.5
Fluorouracil (1+1)	0.04	0.04	0.04	8.3	8.3
Furosemide	0.01	0.01	0.01	5.7	5.7
Potassium phosphate	0.05	0.03	0.03	5.3	5.3
Magnesium sulphate	0.02	0.02	0.02	5.3	5.3
Meropenem	0.07	0.04	0.09	7.3	7.3
Metoclopramide	0.03	0.03	0.02	5.5	5.5
Metronidazole	0.02	0.01	0.02	5.5	5.5
Midazolam	0.06	0.05	0.05	5.3	5.3
Morphine sulphate	0.03	0.05	0.14	5.5	5.5
Noradrenaline	0.04	0.02	0.04	5.2	5.2
Piperacillin/tazobactam	0.14	0.25	0.11	5.6	5.6
Tacrolimus	0.16	0.11	0.09	5.5	5.5
Tropisetron	0.5	1.41	0.42	5.3	5.3
Octreotide	0.02	0.02	0.04	5.5	5.5
Ondansetron	0.1	0.05	0.03	5.3	5.3
Pantoprazole	0.15	0.1	0.09	5.6	5.6
Paracetamol	0.03	0.02	0.03	5.6	5.6
Vancomycin	0.05	0.05	0.06	5.5	5.5

Table 4: Mean Diameter Size (MDS) of lipid droplets in samples

Drugs	MDS (nm) (limits 200 to 350 nm)		
	T0	T1	T4
Albumin		Phase separation	
Amoxicillin/Ac. clav.	293	289	289
Calcium chloride	300	300	300
Cefepim	293	292	289
Cyclosporine	295	293	292
Esomeprazole	291	290	290
Fentanyl	310	306	307
Fluorouracil	299	299	300
Furosemide	286	285	282
Potassium phosphate	299	295	300
Magnesium sulphate	300	302	303
Meropenem	292	292	291
Metoclopramide	299	299	298
Metronidazole	289	290	288
Midazolam	285	287	286
Morphine sulphate	311	308	305
Noradrenaline	297	297	297
Piperacillin/tazobactam	300	299	297
Tacrolimus	303	303	303
Tropisetron	299	298	297
Octreotide	292	292	288
Ondansetron	290	288	287
Pantoprazole	302	299	298
Paracetamol	290	289	288
Vancomycin	288	288	296

Visual aspect and particle counts

Precipitation was visually detected only in the samples containing fluorouracil. The precipitation grew over time from slight clouds at T0 to a dense white precipitate at T4.

Additional tests had been initiated with fluorouracil solution diluted with sodium chloride solution 0.9% to 25 mg/mL, 12.5 mg/mL, 6.25 mg/mL, 3.125 mg/mL and 1.06 mg/mL and these dilutions were mixed with Nutriflex Lipid Special without emulsion (1:1) The 25mg/mL presented visible turbidity after 30 minutes contact time. All the other samples remained visually clear and the particles counts within the USP (Table 5).

Table 5: Particle counts in samples

	Particles/mL $\geq 10 \mu\text{m}$			Particles/mL $\geq 25 \mu\text{m}$		
	T0	T1	T4	T0	T1	T4
Albumin	10	11	5	1	0	0
Amoxicillin/Ac. clav.	60	53	66	5	3	5
Calcium chloride	8	5	2	1	0	0
Cefepim	56	42	31	5	1	1
Cyclosporine	366	344	218	15	8	3
Esomeprazole	9	6	4	0	0	0
Fentanyl	11	9	3	0	0	0
Fluorouracil 50 mg/mL	turbidity			turbidity		
Fluorouracil 25 mg/mL	turbidity			turbidity		
Fluorouracil 12.5mg/mL	6	2	2	0	1	0
Fluorouracil 6.25 mg/mL	9	6	3	1	1	0
Fluorouracil 3.125 mg/mL	9	5	4	1	0	0
Fluorouracil 1.06 mg/mL	7	5	4	1	0	0
Furosemide	14	5	4	1	0	0
Potassium phosphate	11	4	3	2	0	0
Magnesium sulphate	5	2	1	0	0	0
Meropenem	121	75	11	8	1	0
Metoclopramide	16	20	6	0	0	0
Metronidazole	5	3	2	1	0	0
Midazolam	15	12	5	1	1	0
Morphine sulfate	33	37	31	2	1	2
Noradrenaline	19	14	12	1	0	1
Piperacillin/tazobactam	186	91	44	28	2	2
Tacrolimus	62	47	30	11	1	1
Tropisetron	5	9	9	0	0	1
Octreotide	9	7	2	0	0	0
Ondansetron	7	6	1	0	1	0
Pantoprazole	18	12	6	0	0	0
Paracetamol	8	6	6	0	0	0
Vancomycin	110	74	19	1	0	0

Limits for volumes $\leq 100\text{mL}$: 6000 part/container $\geq 10\mu\text{m}$ and 600 part/container $\geq 25\mu\text{m}$

Limits for volumes $> 100\text{mL}$: 25 part/mL $\geq 10\mu\text{m}$ and 3 part/mL $\geq 25\mu\text{m}$

The particle counts were above the USP Limits for volume $\geq 100\text{mL}$ for the reconstituted drugs (amoxicillin/clavulanic acid, cefepim, meropenem and vancomycin), morphine, cyclosporine and tacrolimus solutions, whatever solutions were mixed with PN or NaCl 0.9%. The number of particles tended to diminish along the time (table 5). All the particle counts fulfilled the USP limits for volume $< 100 \text{ mL}$.

Coloration developed with 4 drugs (amoxicillin/clavulanic acid, cefepim, esomeprazole and pantoprazole). When the mixture drugs:PN was compared to the reference mixture

drug:NaCl, coloration for amoxicillin/clavulanic acid and cefepim were similar for both the mixtures during the first hour (T1) (pale yellow) and became darker after 4 hours (T4) for the mixture drug:PN. For esomeprazole and pantoprazole, a brown coloration appeared at T1 only in the mixture drug:PN, whereas the mixture drug:NaCl remained clear for the four hours.

Table 6: Overall physicochemical compatibility data of the 25 tested admixtures

Drugs	Tested concentrations	Contact 1:1 compatibility with PN after 1 hour	Contact 1:1 compatibility with PN after 4 hours
Albumin	200 mg/mL	I	I
Amoxicillin/Ac. clav.	50 mg/mL (amox.) 10 mg/mL (ac. clav.)	C	I
Calcium chloride	0.13 mmol/mL Ca	C	C
Cefepim	100 mg/mL	C	I
Cyclosporine	2.5 mg/mL	C	C
Esomeprazole	0.8 mg/mL	I	I
Fentanyl	0.05 mg/mL	C	C
Fluorouracil	25 and 50mg/mL	I	I
Fluorouracil	<12.5 mg/mL	C	C
Furosemide	10 mg/mL	C	C
Potassium phosphate	0.12 mmol/L PO ₄	C	C
Magnesium sulphate	0.4 mmol/mL Mg	C	C
Meropenem	50 mg/mL	C	C
Metoclopramide	5 mg/mL	C	C
Metronidazole	5 mg/mL	C	C
Midazolam	2.5 mg/mL	C	C
Morphine sulfate	5 mg/mL	C	C
Noradrenaline	1 mg/mL	C	C
Piperacillin/tazobactam	80 mg/mL (piper.)	C	C
Tacrolimus	0.1 mg/mL	C	C
Tropisetron	1 mg/mL	I	I
Octreotide	25 µg/mL	C	C
Ondansetron	2 mg/mL	C	C
Pantoprazole	0.8 mg/mL	I	I
Paracetamol	10 mg/mL	C	C
Vancomycin	10 mg/mL	C	C

I = incompatible, C = compatible

Discussion

The aim of the present study was to determine the compatibility between the parenteral nutrition used in our institution and 25 frequently co-administered drugs.

An increase in the PFAT₅ is the most relevant parameter to determine a destabilisation of an injectable fat emulsion. However, there is a discussion on the limit to apply: the USP specification with a PFAT₅ < 0.05% or the < 0.4% used by the pharmaceutical industry to register fat emulsion. The second limit was chosen for two reasons: Firstly, the manufacturer of Nutriflex[®] Lipid Special uses this limit to control the stability of its PN and some commercialised native PN in Europe presented PFAT₅ between 0.05% and 0.23%^{11,12}. The results of the present study also confirm that the < 0.05% limit is very difficult to reach. Secondly, there is no clear evidence of clinical damage of administering fat emulsion with PFAT₅ < 0.4%. Some animal studies indicate possible liver injury with unstable emulsions¹³⁻¹⁵, but only the development of PFAT₅ > 0.4% during infusion appears to be clearly correlated with hepatic injury¹⁶. Thus, for the present study it was decided that if PFAT₅ increased over time and exceeded 0.4%, the drug was determined to be incompatible with PN.

Two drugs presented an incompatibility with the emulsion. A phase separation was observed with albumin 20% a few minutes after mixing. This finding is in accordance with another study, which indicated destabilisation of emulsion when concentrated albumin 20% was added to PN¹⁷. Tropisetron showed an increasing PFAT₅ beyond the pharmaceutical limit even at T0, without any change observed visually. In conclusion, both drugs were considered incompatible.

Colorations observed over time in the Nutriflex[®] Lipid Special samples with esomeprazole or pantoprazole were different from those observed in samples after mixing with NaCl 0.9%. This colour change was considered to be an indicator of an incompatibility between the proton pump inhibitors (PPI) and PN. Thus, these drugs were determined to be incompatible. It is well-known that PPIs are prone to degradation in an acidic solution¹⁸. In these conditions, pantoprazole is more stable than esomeprazole¹⁸. However, in the present study both PPIs showed degradation signs. Conversely, cefepim and amoxicillin/clavulanic acid were considered compatible, as the colorations also appeared in the control samples where the drugs were mixed with NaCl 0.9%. The observed phenomenon is not an incompatibility

but a degradation of the drugs that occurs no matter what the solvent is. The compatibility was validated only for 1 hour, because the stability of the reconstituted drugs is 1 hour according to the manufacturers' official recommendations.

Precipitation was detected only with fluorouracil. This is explained by the change of pH occurring after the mixing. To increase the fluorouracil solubility, the pharmaceutical formulations should be basic (approximately pH 9). As PN is acidic, fluorouracil precipitates even if the final pH of samples were still basic (pH 8.3). Thus, this drug was determined to be incompatible. Nevertheless, the concomitant administration of PN and fluorouracil over several days is often necessary in cancer patients. Precipitation could be avoided by diluting fluorouracil with sodium chloride at a maximal concentration of 12.5 mg/mL. However, the obtained results point to a possible risk when administering fluorouracil and PN at Y-site. Separated administration through different lines is recommended if the fluorouracil concentration is above 12.5mg/mL.

The number of particles counted was sometimes beyond the USP limits for volumes \geq 100mL, but was always in the USP limits for volumes < 100mL. This was the case for the lyophilised drugs needing a reconstitution step, as well as in the morphine, cyclosporine and tacrolimus solutions. The two latest drugs contain castor oil, which is used for solubilisation. As an emulsifying agent, castor oil is also prone to form bubbles, which could be wrongly counted as particles. For lyophilised drugs, the number of particles decreased over the test period, indicating that a certain time is needed for a complete solubilisation of the drug and suggesting that it was not related to an incompatibility with the PN. For the immunosuppressive drugs and morphine, other tests were done with drugs mixed with NaCl 0.9% instead of PN. An identical number of particles were found. This indicated that the particles were due to the formulation itself and not to an incompatibility with PN. All these drugs were considered as compatible as a similar phenomenon occurred in samples with NaCl 0.9% (solvent recommended by manufacturers for administration).

The major limitation of the present study is that the results are based on physical reactions and the drug concentration was not determined. Secondly, the results concerned the specific PN used, and extrapolation to other commercialised parenteral nutrition should be made with caution.

The present study confirms some data already published for albumin 20% and provides new ones. These results should facilitate Y-site administration of drugs to the patients under parenteral nutrition with Nutriflex[®] Lipid Special as the study provides much more new information on compatibility. This information would help implement complex therapeutic schemes in the practice, when the avoidance of Y-site co-administration is impossible. However, results are valid only for the drug concentrations tested, as this parameter is an important factor for pharmaceutical stability and compatibility.

References

1. Hill SE, Heldman LS, Goo ED, et al. Fatal microvascular pulmonary emboli from precipitation of a total nutrient admixture solution. *J Parenter Enteral Nutr.* 1996; 20: 81-7.
2. Globule size distribution in lipid injectable emulsions. Chapter <729> in: *United States Pharmacopeia 31/National Formulary 26*. Vol 1. Tockville, MD United States Pharmacopeial Convention;2008: 285-287.
3. Driscoll DF, Bhargava HN, Li L, Zaim RH, et al. Physicochemical stability of total nutrient admixtures. *Am J Health Syst Pharm.* 1995; 52: 623-34.
4. Mühlebach S, Basics in Clinical Nutrition: Drugs and Nutritional Admixtures. *Clin Nutr Metab.* 2009; 4: e134-6.
5. Husson E, Crauste-Manciet S, Hadj-Salah E, et al. Compatibility of Parenteral Drugs with Commercialized Total Parenteral Admixtures: Injection of drug Inside the Amixtures. *Nutr Clin Metab.* 2003; 17: 8-14.
6. MacKay M, Rusho W, Jackson D, et al. Physical and chemical stability of iron sucrose in parenteral nutrition. *Nutr Clin Pract.* 2009; 24: 733-7.
7. Tounian P, Jehl F, Pauliat F, et al. Stability and compatibility of teicoplanin in parenteral nutrition solutions used in pediatrics. *Clin Nutr.* 1999; 18: 159-65.
8. Husson E, Crauste-Manciet S, Hadj-Salah E, et al. Compatibility of Parenteral Drugs with Commercialized Total Parenteral Admixtures During Simulated Y-site Infusion. *Nutr Clin Metab.* 2003; 17: 72-79.
9. Trissel LA, Gilbert DL, Martinez JF, et al. Compatibility of parenteral nutrient solutions with selected drugs during simulated Y-site administration. *Am J Health Syst Pharm.* 1997; 54: 1295-300.
10. Trissel LA, Gilbert DL, Martinez JF, et al. Compatibility of medications with 3-in-1 parenteral nutrition admixtures. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 1999; 23: 67-74.
11. Driscoll FF, Thoma A, Franke R, et al. Lipid globule size in total nutrient admixtures prepared in three-chamber plastic bags. *Am J Health Syst Pharm.* 2009; 66: 649-56.
12. Driscoll DF, Globule-size distribution in injectable 20% lipid emulsions: Compliance with USP requirements. *Am J Health Syst Pharm.* 2007; 64: 2032-6.

13. Driscoll DF, Ling PR, Andersson C et al., Hepatic indicators of oxidative stress and tissue damage accompanied by systemic inflammation in rats following a 24-hour infusion of an unstable lipid emulsion admixture. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2009; 33: 327-35.
14. Driscoll DF, Ling PR and Bistran BR, Pathological consequences to reticuloendothelial system organs following infusion of unstable all-in-one mixtures in rats. *Clin Nutr.* 2006; 25: 842-50.
15. Driscoll DF, Ling PR, Quist WC et al. Pathological consequences from the infusion of unstable lipid emulsion admixtures in guinea pigs. *Clin Nutr.* 2005; 24: 105-13.
16. Driscoll DF, Ling PR, Silvestri AP et al. Fine vs. coarse complete all-in-one admixture infusions over 96 hours in rats: fat globule size and hepatic function. *Clin Nutr.* 2008; 27: 889-94.
17. Ambados F, Destabilization of Fat Emulsion in Total Nutrient Admixtures by Concentrated Albumin 20% infusions. *Aust J Hosp Pharm.* 1999; 29: 210-2.
18. Tutunji MF, Qaisi AM, El-Eswed B et al. An in vitro investigation on acid catalyzed reactions of proton pump inhibitors in the absence of an electrophile. *Int J Pharm.* 2006; 323: 110

4. Conclusion

Cette thèse de doctorat portant sur le thème de la nutrition parentérale s'est focalisée sur deux axes principaux : la standardisation des NP pour la néonatalogie et l'amélioration de la sécurité d'utilisation des NP, que ce soit au niveau de la formulation (précipitation du phosphate de calcium) ou de l'administration (incompatibilité entre médicaments et NP).

Ce travail a permis de mettre en place des nutriments parentéraux standards pour les premiers jours de vie des prématurés et ainsi d'améliorer leur prise en charge nutritionnelle. Cette démarche s'est déroulée en plusieurs étapes. En premier lieu, une enquête dans différents pays européens a mis en évidence que les NP pédiatriques étaient principalement destinées aux prématurés et que parmi les formules standards utilisées, une formule dédiée au premier jour de vie était très courante. L'hétérogénéité des formules ainsi que la difficulté de couvrir les besoins spécifiques individuels de cette population (ajouts fréquents dans les unités de soins) a également été mis en lumière. Cette enquête, couplée à l'analyse des prescriptions des NP IND sur 4 ans aux HUG, a permis de cibler la population la plus pertinente pour développer des NP STD. En se basant également sur les recommandations internationales, deux formules standards binaires accompagnées de seringues de lipides et vitamines destinées aux 5 premiers jours de vie des prématurés ont été développées.

Ces formules ont fait l'objet d'une étude de stabilité afin de pouvoir garantir leur qualité sur une période prolongée. Des stabilités sur 12 semaines au frigo pour les NP STD binaires et de 1 semaine au frigo pour les seringues de lipides avec vitamines ont été déterminées. Ce délai permet de produire les NP STD par lot et de les stocker directement dans les unités de soins. Leur utilisation dès les premières heures de vie est ainsi facilitée.

La mise à disposition des NP STD a été évaluée cliniquement sur un collectif de patients. Une étude cas-contrôle sur des enfants nés prématurément de moins de 1500 g et 32 semaines de gestation (cas N=24, contrôle N=41) a mis en évidence que les apports nutritionnels parentéraux ont été améliorés avec l'administration des NP STD, principalement par une augmentation des apports protéiques et caloriques les deux premiers jours de vie. Une amélioration de la croissance des enfants n'a pas pu être démontrée en raison d'un manque

de puissance de l'étude lié au faible nombre de patients pouvant être inclus. Toutefois, l'amélioration de la prise en charge nutritionnelle des premiers jours et l'amélioration de l'organisation logistique suffit à justifier l'emploi de ces NP STD.

Le second volet de cette thèse a porté sur la sécurité d'administration des NP. Une étude sur divers sels de calcium et phosphates a montré que l'emploi de sels organiques permettait de s'affranchir des risques de précipitation jusqu'à des concentrations de 50 mmol/L des deux électrolytes, même dans des conditions favorisant la précipitation. Les teneurs en calcium et phosphate des NP pédiatriques ont pu être augmentées dans le programme de prescription permettant des apports en adéquation avec les besoins des nouveau-nés sans risque de précipitation.

Finalement, une étude de compatibilité entre 25 médicaments et la NP STD utilisée chez l'enfant de plus de 2 ans et l'adulte aux HUG a apporté des informations concrètes, directement applicables par les soignants. Elles facilitent la gestion de l'administration de médicaments et de nutrition parentérale en parallèle et améliorent ainsi la sécurité pour le patient.

De manière générale, les travaux effectués dans cette thèse apportent des plus-values clinique (NP STD) et pharmaceutique (incompatibilité) dans le domaine de la nutrition parentérale. Les NP STD améliorent la prise en charge nutritionnelle des prématurés et les études de compatibilités fournissent des données améliorant la sécurité de fabrication et d'administration des NP.

5. Perspectives

Ce travail de thèse ouvre différentes perspectives dans le domaine de la prise en charge nutritionnelle et de la sécurité d'administration des nutriments parentéraux.

Dans le domaine de la pédiatrie :

- Une adaptation de la formulation des NP STD, en priorité un enrichissement en acides aminés (des solutions plus concentrées sont aujourd'hui disponibles), mais également une réévaluation des apports en électrolytes (calcium et phosphates principalement) pourrait être envisagée toujours dans l'optique de se rapprocher des recommandations européennes. Ceci nécessiterait de refaire les études de stabilité avec les nouvelles formules.
- Ce travail a montré que les NP STD amélioraient la prise en charge nutritionnelle des prématurés par rapport à une NP IND mais ne permettaient pas de suivre les recommandations européennes les plus récentes les premiers jours de vie. Le constat que de nombreux patients n'ont pas reçu de NP sur 5 jours mais que partiellement pourrait expliquer ce résultat. Une analyse des facteurs limitant la prescription de NP (STD ou IND) les premiers jours de vie (problème médical ? organisationnel ?) serait intéressante pour évaluer ce qui peut être amélioré dans le système et s'il est possible d'atteindre ces recommandations les premiers jours de vie.
- Un certain nombre de patients ne peuvent pas bénéficier des NP STD, en l'absence de voie veineuse centrale, en raison de leur osmolarité. Des données de la littérature ont montré que le risque de phlébites ne semblait pas augmenté lors d'osmolarité de 1000 mOsm/L. Il serait intéressant d'évaluer par une étude prospective contrôlée si les NP STD actuelles peuvent être administrées sans risque par voie veineuse périphérique. Ceci permettrait de faire bénéficier plus de patients d'une nutrition parentérale dès les premiers jours de vie.
- L'implémentation des NP STD a été appréciée de la part du corps médical et infirmier. Le développement de nouvelles formules destinées à d'autres patients plus âgés ou pour prendre le relais des NP STD actuelles pourrait être envisagé. Il

pourrait s'agir soit de NP destinées à une administration particulière (voie périphérique, fin de nutrition parentérale), soit à un groupe de patients avec des besoins particuliers (en attente de greffe hépatique par exemple).

- L'impact économique en termes de charge de travail pour la pharmacie en comparaison avec le nombre d'enfants traités par NP STD ou IND n'a pas été évalué. Un point intéressant serait de mettre en évidence si les bénéfices cliniques mis en avant dans ce travail sont corrélés avec une réduction de la charge de travail pour la pharmacie.
- L'impact de l'augmentation des limites de prescription du calcium et phosphates n'a pas été évalué. Il serait intéressant de voir si ce changement a permis de modifier les pratiques et d'améliorer les apports aux prématurés.

Dans le domaine de la stabilité des NP STD

- La stabilité des NP STD pourrait certainement être augmentée en utilisant des poches à 2 compartiments avec un mélange extemporané avant utilisation. La stabilité des nutriments seraient à confirmer dans ce type de poches.

Dans le cadre de la sécurité d'administration des NP

- Les données obtenues dans l'étude d'incompatibilité médicaments-NP pourraient être complétées avec d'autres médicaments. La liste obtenue auprès du personnel soignant étaient de près de 50 médicaments administrés fréquemment avec la nutrition parentérale et seule la moitié ont pu être étudié dans ce travail. La pérennité de ces données devra être établie, notamment lors de négociation des contrats avec les fabricants par la commission des médicaments. Un changement de produit pour les HUG pourrait rendre ces données caduques, nécessitant de nouvelles analyses.
- Il est toujours délicat d'extrapoler les résultats obtenus avec une NP à d'autre NP comprenant d'autres concentrations en nutriments et d'autres types d'émulsion. Une étude de stabilité de plusieurs émulsions dans différentes conditions pourrait amener des éléments de réponse quant à l'extrapolation des données obtenues d'une condition à une autre.

Annexe 1

Questionnaire : nutritons 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 :

- Le laboratoire de la pharmacie Un autre laboratoire de l'hôpital
 Un laboratoire indépendant 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 : _____