



**HAL**  
open science

# Nutrition parentérale et médicaments intraveineux au CHU de Nancy: enquête transversale sur la prescription, les modes d'administration et la comptabilité

Chloé Steckmeyer

## ► To cite this version:

Chloé Steckmeyer. Nutrition parentérale et médicaments intraveineux au CHU de Nancy: enquête transversale sur la prescription, les modes d'administration et la comptabilité. Sciences pharmaceutiques. 2007. hal-01738750

**HAL Id: hal-01738750**

**<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01738750>**

Submitted on 20 Mar 2018

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

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



## AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : [ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr](mailto:ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr)

## LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

[http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg\\_droi.php](http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php)

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>





**MEMOIRE**  
**DU DIPLOME D'ETUDES SPECIALISEES DE**  
**PHARMACIE HOSPITALIERE ET DES COLLECTIVITES**

Soutenu publiquement devant le Jury Interrégional  
Le 22 octobre 2007

Par Chloé STECKMEYER  
Née le 10 Janvier 1979 à Caen (14)

Conformément aux dispositions du Décret du 4 octobre 1988 tient lieu de :

**THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**NUTRITION PARENTERALE ET MEDICAMENTS**  
**INTRAVEINEUX AU CHU DE NANCY :**

**ENQUETE TRANSVERSALE SUR LA PRESCRIPTION,**  
**LES MODES D'ADMINISTRATION**  
**ET LA COMPATIBILITE**

JURY

Président : Monsieur S. Gibaud, Maître de Conférence, Faculté de Pharmacie de Nancy  
Juges : Monsieur J.C. Koffel, Professeur, Faculté de Pharmacie de Strasbourg  
Monsieur D. Quilliot, Maître de Conférence, Faculté de Médecine de Nancy  
Monsieur J. Vigneron, Pharmacien Praticien hospitalier, CHU de Nancy







**MEMOIRE**  
**DU DIPLOME D'ETUDES SPECIALISEES DE**  
**PHARMACIE HOSPITALIERE ET DES COLLECTIVITES**



Soutenu publiquement devant le Jury Interrégional  
Le 22 octobre 2007

Par Chloé STECKMEYER  
Née le 10 Janvier 1979 à Caen (14)

Conformément aux dispositions du Décret du 4 octobre 1988 tient lieu de :

**THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

---

**NUTRITION PARENTERALE ET MEDICAMENTS**  
**INTRAVEINEUX AU CHU DE NANCY :**

**ENQUETE TRANSVERSALE SUR LA PRESCRIPTION,**  
**LES MODES D'ADMINISTRATION**  
**ET LA COMPATIBILITE**

---

JURY

Président : Monsieur S. Gibaud, Maître de Conférence, Faculté de Pharmacie de Nancy  
Juges : Monsieur J.C. Koffel, Professeur, Faculté de Pharmacie de Strasbourg  
Monsieur D. Quilliot, Maître de Conférence, Faculté de Médecine de Nancy  
Monsieur J. Vigneron, Pharmacien Praticien hospitalier, CHU de Nancy

UNIVERSITE Henri Poincaré, NANCY 1  
FACULTE DE PHARMACIE

**DOYEN**

Chantal FINANCE

**Vice-Doyen**

Francine PAULUS

**Président du Conseil de la Pédagogie**

Pierre LABRUDE

**Responsable de la Commission de la Recherche**

Jean-Claude BLOCK

**Directeur des Etudes**

Gérald CATAU

**Responsable de la Commission des Relations Internationales**

Janine SCHWARTZBROD

**Responsable de la Communication**

Francine KEDZIEREWICZ

**Responsable de la Commission Hygiène Sécurité**

Laurent DIEZ

**Responsable de la filière Officine :** Gérald CATAU

**Responsable de la filière Industrie :** Isabelle LARTAUD,  
Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

**Responsable du CEPH:** Jean-Michel SIMON  
(Collège d'Enseignement Pharmaceutique Hospitalier)

**DOYEN HONORAIRE**

Claude VIGNERON

**PROFESSEURS EMERITES**

Roger BONALY

Maurice HOFFMAN

Gérard SIEST

**PROFESSEURS HONORAIRES**

Thérèse GIRARD

Michel JACQUE

Pierre LECTARD

Vincent LOPPINET

Marcel MIRJOLET

François MORTIER

Maurice PIERFITTE

Louis SCHWARTZBROD

**MAITRES DE CONFERENCES  
HONORAIRES**

Marie-Claude FUZELLIER

Marie-Andrée IMBS

Marie-Hélène LIVERTOUX

Jean-Louis MONAL

Marie-France POCHON

Anne ROVEL

Maria WELLMAN-ROUSSEAU

# ENSEIGNANTS

## PROFESSEURS



Alain ASTIER .....	Pharmacie clinique
Jeffrey ATKINSON .....	Pharmacologie
Gilles AULAGNER .....	Pharmacie clinique
Alain BAGREL .....	Biochimie
Jean-Claude BLOCK .....	Santé publique
Christine CAPDEVILLE-ATKINSON .....	Pharmacologie cardiovasculaire
Chantal FINANCE .....	Virologie, Immunologie
Pascale FRIANT-MICHEL .....	Mathématiques, Physique, Audioprothèse
Marie-Madeleine GALTEAU .....	Biochimie clinique
Christophe GANTZER .....	Microbiologie environnementale
Max HENRY .....	Botanique, Mycologie
Jean-Yves JOUZEAU .....	Bioanalyse du médicament
Pierre LABRUDE .....	Physiologie, Orthopédie, Maintien à domicile
Dominique LAURAIN-MATTAR .....	Pharmacognosie
Isabelle LARTAUD .....	Pharmacologie
Pierre LEROY .....	Chimie physique générale
Philippe MAINCENT .....	Pharmacie galénique
Alain MARSURA .....	Chimie thérapeutique
Jean-Louis MERLIN .....	Biologie cellulaire oncologique
Alain NICOLAS .....	Chimie analytique
Jean-Bernard REGNOUF de VAINS .....	Chimie thérapeutique
Bertrand RIHN .....	Biochimie, Biologie moléculaire
Janine SCHWARTZBROD .....	Bactériologie, Parasitologie
Jean-Michel SIMON .....	Economie de la santé, législation pharmaceutique
Claude VIGNERON .....	Hématologie, Physiologie

## MAITRES DE CONFERENCES

Monique ALBERT .....	Bactériologie, Virologie
Sandrine BANAS .....	Parasitologie
Mariette BEAUD .....	Biologie cellulaire
Emmanuelle BENOIT .....	Communication et santé
Michel BOISBRUN .....	Chimie thérapeutique
Catherine BOITEUX .....	Biophysique, Audioprothèse
François BONNEAUX .....	Chimie thérapeutique
Cédric BOURA .....	Physiologie
Gérald CATAU .....	Pharmacologie
Jean-Claude CHEVIN .....	Chimie générale et minérale
Igor CLAROT .....	Chimie analytique
Jocelyne COLLOMB .....	Parasitologie, organisation animale
Joël COULON .....	Biochimie
Sébastien DADE .....	Bio-informatique
Bernard DANGIEN .....	Botanique, Mycologie
Dominique DECOLIN .....	Chimie analytique
Béatrice DEMORE .....	Pharmacie clinique
Joël DUCOURNEAU .....	Biophysique, audioprothèse, acoustique

Florence DUMARCAY .....	Chimie thérapeutique
François DUPUIS.....	Pharmacologie
Raphaël DUVAL .....	Microbiologie clinique
Béatrice FAIVRE .....	Hématologie
Luc FERRARI .....	Toxicologie
Stéphane GIBAUD .....	Pharmacie clinique
Françoise HINZELIN .....	Mycologie, Botanique
Thierry HUMBERT .....	Chimie organique
Frédéric JORAND .....	Santé et environnement
Francine KEDZIEREWICZ .....	Pharmacie galénique
Alexandrine LAMBERT .....	Informatique, Biostatistiques
Brigitte LEININGER-MULLER .....	Biochimie
Stéphanie MARCHAND .....	Chimie physique
Faten MEHRI-SOUSSI.....	Hématologie biologique
Patrick MENU .....	Physiologie
Christophe MERLIN .....	Microbiologie environnementale et moléculaire
Blandine MOREAU .....	Pharmacognosie
Dominique NOTTER .....	Biologie cellulaire
Francine PAULUS .....	Informatique
Christine PERDICAKIS .....	Chimie organique
Caroline PERRIN-SARRADO .....	Pharmacologie
Virginie PICHON .....	Biophysique
Anne SAPIN .....	Pharmacie galénique
Marie-Paule SAUDER .....	Mycologie, Botanique
Nathalie THILLY .....	Santé publique
Gabriel TROCKLE .....	Pharmacologie
Mohamed ZAIYOU .....	Biochimie et Biologie moléculaire
Colette ZINUTTI .....	Pharmacie galénique

## **PROFESSEUR ASSOCIE**

Anne MAHEUT-BOSSER .....

Sémiologie

## **PROFESSEUR AGREGE**

Christophe COCHAUD .....

Anglais

## **ASSISTANTS**

Annie PAVIS .....

Bactériologie

## **SERVICE COMMUN DE DOCUMENTATION DE L'UNIVERSITE (SCD)**

Anne-Pascale PARRET.....

Directeur

Jean-Michel THEODORE .....

Responsable de la section Pharmacie-Odontologie



# SERMENT DES APOTHICAIRES



**Je jure, en présence des maîtres de la Faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :**

**De honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.**

**De exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.**

**De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.**

**Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.**

**Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.**



« LA FACULTE N'ENTEND DONNER AUCUNE APPROBATION,  
NI IMPROBATION AUX OPINIONS EMISES DANS LES  
THESES, CES OPINIONS DOIVENT ETRE CONSIDEREES  
COMME PROPRES A LEUR AUTEUR ».

# REMERCIEMENTS :



**Monsieur le Docteur Stéphane GIBAUD**

Maître de Conférence Universitaire de Pharmacie Clinique

Pharmacien Praticien hospitalier, Chef de service de la Pharmacie du Centre Hospitalier de Neufchâteau

Vous m'avez fait l'honneur d'accepter la présidence de cette thèse,  
Veuillez trouver ici l'assurance de ma respectueuse gratitude.

**Monsieur le Professeur Jean-Claude KOFFEL**

Professeur de Chimie Thérapeutique

Pharmacien Praticien hospitalier à la Pharmacie de l'Hôpital Hautepierre des Hôpitaux  
Universitaires de Strasbourg

Vous m'avez fait l'honneur d'accepter de siéger dans ce jury,  
Soyez assuré de ma gratitude et de mon profond respect.

**Monsieur le Docteur Didier QUILLIOT**

Maître de Conférence Universitaire de Nutrition

Hépatogastro-entérologue Praticien hospitalier dans le service de Diabétologie, Maladies métaboliques et Nutrition de l'Hôpital Jeanne d'Arc du Centre Hospitalier de Nancy

Vous m'avez proposé ce sujet et encadré dans la réalisation de ce travail, pour lequel vous avez manifesté un intérêt soutenu.

Vos directives et votre disponibilité m'ont été d'un soutien précieux.

Permettez-moi de vous exprimer ma profonde reconnaissance.

**Monsieur le Docteur Jean VIGNERON**

Pharmacien Praticien hospitalier à la Pharmacie de l'Hôpital Brabois Adultes du Centre Hospitalier de Nancy

Vous m'avez fait l'honneur d'accepter de faire partie de ce jury,  
Veuillez trouver ici le témoignage de ma sincère reconnaissance.



**A Monsieur le Docteur André GIESENFELD**

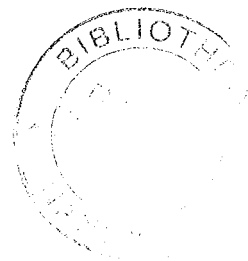
Pour vos conseils, vos connaissances et votre gentillesse.

**A tous les Pharmaciens hospitaliers qui ont participé à ma formation**

**A ma famille et mes amis**

Pour leur immense soutien tout au long de mon parcours,  
Que ce travail soit le témoignage de mon affection.

# LISTES DES ABREVIATIONS UTILISEES :



ATC = Anatomic Therapeutic Chemical

CAN = Critical Agregation Number

CGU = Chirurgie Générale et Urgences - Chirurgie thoracique

CHU = Centre Hospitalier Universitaire

CLAN = Comité de Liaison Alimentation Nutrition

COMEDIMS = Commission des MEDicaments et des Dispositifs Médicaux Stériles

DE = Dépense Energétique

DEB = Dépense Energétique de Base

DER = Dépense Energétique de Repos

EVA = EthylVinylAcétate

HGE = Hépto-Gastro-Entérologie

HPLC = Chromatographie Liquide en Phase Gazeuse

IMC = Indice de Masse Corporelle

IVD = Intra Veineuse Directe

NP = Nutrition Parentérale

NRI = Indice de Risque Nutritionnel

PVC = PolyVinylChlorure

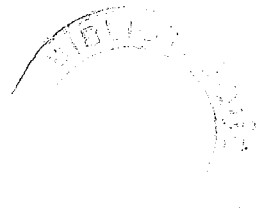
RBP = Retinol Binding Protein

UTN = Unité Transversale de Nutrition

VVC = Voie Veineuse Centrale

VVP = Voie Veineuse Périphérique

# **PLAN NON PAGINE :**



## **INTRODUCTION**

### **PARTIE 1**

#### **A - BASES THEORIQUES**

- I - DEFINITION ET OBJECTIFS
- II - INDICATIONS ET CONTRE-INDICATIONS
- III - PHYSIOPATHOLOGIE
- IV - NUTRIMENTS UTILISES
- V - LES TECHNIQUES D'ADMINISTRATION
- VI - LA SURVEILLANCE
- VII - LES COMPLICATIONS

#### **B - STABILITE ET COMPATIBILITE DES MELANGES BINAIRES ET TERNAIRES**

- I - DEFINITIONS
- II - STABILITE DE LA PHASE AQUEUSE
- III - STABILITE DE L'EMULSION LIPIDIQUE

### **PARTIE 2**

#### **A - OBJECTIFS**

#### **B - MATERIEL ET METHODES**

- I - MATERIEL
- II - METHODE

#### **C - RESULTATS**

- I - PATIENTS
- II - PRESCRIPTIONS
- III - ADMINISTRATION
- IV - COMPATIBILITE

## **DISCUSSION**

#### **A - RESULTATS**

#### **B - PROPOSITIONS**

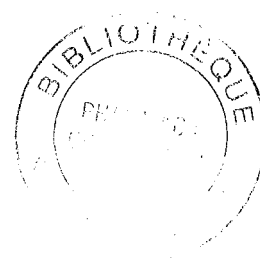
## **CONCLUSION**

# **INTRODUCTION**

La création du comité de liaison alimentation nutrition (CLAN), au centre hospitalier universitaire (CHU) de Nancy, suite à la parution de la circulaire DHOS/E 1 n° 2002-186 du 29 mars 2002, relative à l'alimentation et à la nutrition dans les établissements de santé [1], a permis la mise en place d'une unité transversale de nutrition (UTN). L'action de l'UTN doit permettre d'optimiser la prise en charge nutritionnelle des malades.

Les membres de cette unité, formée de médecins nutritionnistes et de diététiciens, sont appelés à se déplacer dans les différents services du CHU où leur expertise est requise. A la faveur de leurs visites, ils ont pu constater les pratiques en terme de nutrition artificielle et notamment de nutrition parentérale (NP). Deux points particuliers ont été retenus : les problèmes d'administration concomitante de médicaments avec les solutions de NP d'une part et la non adéquation entre les quantités de poches délivrées par la pharmacie et le nombre de flacons de vitamines et oligo-éléments délivrés d'autre part. En effet, dans les services hospitaliers, la prescription de NP est fréquemment associée à d'autres médicaments injectables. Leurs administrations sont souvent simultanées et se font parfois par les mêmes lignes de perfusion, sans connaissance des problèmes de compatibilité entre les mélanges nutritionnels et ces molécules.

Nous avons effectué une recherche sur la compatibilité des médicaments administrés en présence de la NP. Il s'agit d'un domaine de recherche peu développé, la plupart des études de compatibilité s'attardent sur les interactions des médicaments entre eux, laissant de côté les solutés de NP. A la demande du CLAN, nous avons également réalisé une évaluation de la prescription et de l'administration des solutés de NP.





# **PARTIE 1**

# **A - BASES THEORIQUES :**

## **I - DEFINITION ET OBJECTIFS :**

La NP est une technique d'alimentation artificielle. Elle consiste en l'administration de nutriments par toute voie autre que digestive, le plus souvent par voie veineuse centrale ou périphérique. Cette assistance nutritive peut être exclusive ou complémentaire. Le but de la nutrition artificielle est non seulement d'obtenir une (re)prise de poids, mais aussi de contribuer à restaurer les fonctions vitales nutrition dépendantes compromises par le type et le degré de dénutrition ou de privation nutritionnelle d'un patient donné.

Pour atteindre ces buts, il faut apporter les nutriments nécessaires pour permettre un anabolisme supérieur ou égal au catabolisme. Cela nécessite de connaître :

- les indications et contre-indications de la NP,
- les besoins des malades,
- les divers nutriments utilisables, et les présentations disponibles,
- les modalités de mise en oeuvre de la NP,
- et les complications possibles.

## **II - INDICATIONS ET CONTRE-INDICATIONS :**

### **II.1 - LES INDICATIONS :**

La voie parentérale est indiquée pour la nutrition devant la conjonction de deux situations : d'une part l'existence d'une indication pour la nutrition artificielle (du fait d'une dénutrition établie ou d'un risque prévisible de dénutrition), et d'autre part, l'impossibilité de mettre en place une nutrition orale ou entérale, son insuffisance ou sa mauvaise tolérance.

La majorité des experts s'accordent ainsi à dire que la nutrition orale ou entérale ne sont impossibles que dans trois situations :

- malabsorption sévère anatomique (résection intestinale étendue) ou fonctionnelle (colites inflammatoires chroniques en poussées, pancréatites aiguës, fistules digestives chroniques),
- obstruction intestinale aiguë ou chronique,
- échec d'une nutrition entérale bien conduite.

En dehors de ces trois indications, la NP n'a pas sa place. En effet, pour une efficacité nutritionnelle identique, elle est associée à une morbidité plus importante [2]. De plus, elle n'a pas l'effet trophique de la nutrition entérale sur la muqueuse digestive et elle est plus onéreuse. Cependant, en pratique, la NP est souvent utilisée dans des situations où la nutrition entérale devrait l'être. Cela s'explique par :

- les habitudes de travail prises lors de l'essor de la NP dans les années 1980 avec la commercialisation de soluté d'acides aminés et des émulsions lipidiques,

- l'aspect pratique de la NP notamment depuis le développement des mélanges ternaires reconstituables qui facilitent la prescription. De plus, en oncologie, les patients sont souvent déjà porteurs d'un dispositif veineux implantable pour l'administration des chimiothérapies, qu'il peut être tentant d'utiliser pour l'administration de la NP (même si cette pratique favorise le développement d'infections bactériennes),

- le concept de « support nutritif par voie périphérique » (dont l'efficacité n'a jamais été démontrée),

- par l'occultation de la possibilité de pose d'une stomie d'alimentation (recommandée dès que la NP va se prolonger au-delà de deux ou trois semaines) [3] et la mise en avant des inconvénients de la nutrition entérale :

- la sonde naso-gastrique gênerait le malade (attention aux diamètres utilisés),
- elle serait responsable de diarrhées (bien que les vraies diarrhées sous nutrition entérale soient rares),
- elle serait source de risque de fausses-routes,
- elle empêcherait le malade de manger (au contraire elle stimule la prise alimentaire par rapport à la NP),
- le patient n'assimilerait pas la nutrition entérale en cas de gastrectomie ou de problème pancréatique (en réalité, seules les résections intestinales très étendues ou les malabsorptions sévères entraînent des problèmes d'assimilation de la nutrition entérale).

La NP doit être réservée aux malades présentant de réels problèmes digestifs. Cependant, l'association de nutrition entérale et NP est possible chez les malades qui ne peuvent recevoir un apport protéino-énergétique suffisant par la seule voie entérale.

## **II.2 - LES CONTRE-INDICATIONS :**

Les contre-indications réelles de la NP sont rares. Elles sont spécifiques de certains types de NP. Ainsi la NP cyclique sera contre-indiquée en cas d'insuffisance cardiaque ou rénale (sauf si des dialyses fréquentes sont réalisées), du fait de la surcharge hydrique que suppose la perfusion, sur douze heures, de volumes pouvant atteindre 2500 à 3000 mL.

Par contre, les non-indications sont nombreuses. Ainsi, la NP n'est pas justifiée :

- si la durée d'hospitalisation prévue ne dépasse pas une semaine,
- en période périopératoire, essentiellement s'il n'existe pas de dénutrition sévère (perte de poids par rapport au poids usuel de moins de 10%), ou si la renutrition orale doit survenir dans la semaine qui suit l'intervention,
- si le patient la refuse, après avoir été informé,
- à la phase initiale d'un état d'agression sévère ("flow phase"). L'important est alors de sauver la vie du patient par des mesures d'urgence.

## **III - PHYSIOPATHOLOGIE :**

### **III.1 - EVALUATION DE L'ETAT NUTRITIONNEL :**

#### **III.1.1 - EVALUATION CLINIQUE :**

L'évaluation de l'état nutritionnel devrait être systématiquement incluse dans l'examen clinique du patient hospitalisé. Son évolution devrait être suivie pendant la durée de l'hospitalisation. Il n'existe pas de signe clinique spécifique de la dénutrition. Seule leur convergence est évocatrice de la dénutrition.

### III.1.1.1 - INTERROGATOIRE :

L'interrogatoire du patient est orienté pour repérer les signes fonctionnels, conséquences de la dénutrition, tels que l'altération des capacités de mémorisation et de concentration, l'installation d'une asthénie en milieu de journée, la diminution des capacités physiques... Une perte d'intérêt pour les activités courantes ainsi qu'un hypogonadisme sont souvent retrouvés.

### III.1.1.2 - EXAMEN CLINIQUE :

#### **a - Poids et taille :**

La mesure de ces deux paramètres doit faire partie de l'évaluation minimale de tout patient hospitalisé.

#### **- Le poids :**

La perte de poids et la rapidité de l'amaigrissement sont des éléments fondamentaux de l'évaluation nutritionnelle. Chez des patients de plus de 18 ans (et de taille comprise entre 140 et 220 cm), le poids idéal est calculé suivant la formule de Lorentz (poids en kg et taille en cm) :

- pour les femmes :

$$\text{Poids idéal} = \text{Taille} - 100 - (\text{Taille} - 150) / 2,5$$

- pour les hommes :

$$\text{Poids idéal} = \text{Taille} - 100 - (\text{Taille} - 150) / 4$$

Le déficit pondéral est calculé par rapport au poids idéal mais également par rapport au poids de forme ou poids antérieur du patient.

La perte 5% de la masse corporelle en un mois, ou de 10% en six mois, ou un poids inférieur de 20% au poids idéal est un signe de dénutrition validé [4].

#### **- La taille :**

Elle doit être mesurée à l'aide d'une toise. Chez les patients présentant des troubles de la statique dorsale, il est recommandé de l'estimer à partir de la taille de la jambe, en utilisant la formule de Chumléa *et al.* [4].

### **- L'indice de masse corporelle [5] :**

L'indice de Quételet ou indice de masse corporelle (IMC, ou BMI : Body Mass Index) est fréquemment utilisé pour évaluer une dénutrition ou un surpoids. Il est obtenu à partir de la formule suivante (poids en kg et taille en m) :

$$\text{IMC} = \text{Poids} / \text{Taille}^2$$

Les valeurs normales, données par l'Organisation Mondiale de la Santé se situent entre 18,5 et 24,9 kg.m<sup>-2</sup> [4]. Mais toutefois, une valeur normale d'IMC n'exclut en rien une dénutrition.

### ***b* - Inspection :**

L'examen clinique doit évaluer le degré de fonte musculaire (au niveau des membres, des quadriceps, des deltoïdes et des golfes temporaux). Il doit également rechercher les signes dont l'association oriente le diagnostic vers la dénutrition : anomalies cutanées (perte d'élasticité, pigmentation), anomalies des phanères, des muqueuses, la survenue d'oedèmes... Il n'est pas rare de mettre en évidence une hypotension artérielle ou une bradycardie. L'existence d'une tachycardie étant un signe de décompensation et de gravité dans les états cachectiques des dénutritions évoluées.

## **III.1.2 - MARQUEURS BIOLOGIQUES DE L'ETAT NUTRITIONNEL :**

### **III.1.2.1 - MARQUEURS BIOLOGIQUES SANGUINS :**

Les marqueurs biologiques sanguins du statut nutritionnel sont des protéines sériques dont la concentration varie en fonction de leur synthèse, de leur répartition dans l'organisme et de leur dégradation. Leur taux sérique est donc le reflet de la synthèse hépatique. Sa diminution révèle un défaut d'apport en acides aminés ; son augmentation, la reprise de la synthèse lors d'une renutrition.

Le dosage de protéines de demi-vies différentes permet de suivre la cinétique de la synthèse hépatique.



### **a - Albumine :**

L'albumine est la protéine sérique la plus abondante. Cette protéine de transport est responsable pour 80% de la pression oncotique. Sa concentration normale est comprise entre 35 et 50 g.L<sup>-1</sup>. L'albumine sérique est le marqueur biologique le plus utilisé et le mieux validé pour évaluer l'état nutritionnel. C'est aussi le seul marqueur biologique fiable retenu par la Conférence de consensus « Nutrition artificielle périopératoire en chirurgie programmée de l'adulte » [6]. Une albuminémie inférieure à 30 g.L<sup>-1</sup> signe une dénutrition protéique sévère associée à une surmortalité. Sa demi-vie de 20 jours fait d'elle un marqueur des évolutions à long terme mais ne permet pas de suivre les situations rapidement fluctuantes. Son emploi est recommandé par la Haute Autorité de Santé [4] et peut-être enrichi par l'utilisation de la transthyréline.

Un syndrome inflammatoire, une insuffisance hépatocellulaire, des fuites glomérulaires ou digestives peuvent générer une hypoalbuminémie. L'albuminémie garde cependant sa valeur pronostic dans ces situations.

### **b - Transthyréline et Rétinol Binding Protein (RBP) :**

La transthyréline (anciennement pré-albumine), est une protéine vectrice des hormones thyroïdiennes et du rétinol. Sa concentration sérique normale est comprise entre 250 et 350 mg.L<sup>-1</sup> avec d'importantes variations physiologiques liées au sexe et à l'âge. C'est un marqueur sensible de la dénutrition protéino-énergétique mais sa spécificité est faible car sa concentration diminue dans les insuffisances hépatiques et les syndromes inflammatoires, et augmente au cours de l'insuffisance rénale. Cependant, sa demi-vie de deux jours en fait un bon marqueur des fluctuations rapides du statut nutritionnel.

### **c - Les autres marqueurs :**

#### **- Le Retinol Binding Protein (RBP) :**

La concentration sérique normale de la RBP est comprise entre 45 et 70 mg.L<sup>-1</sup> avec d'importantes variations physiologiques liées au sexe et à l'âge. Sa demi-vie est de 12 heures. C'est un marqueur de faible spécificité. Une concentration normale en RBP est synonyme d'un apport équilibré en tryptophane, zinc et rétinol.

#### **- La transferrine :**

La transferrine est une protéine de transport du fer, mais également du cuivre, du zinc et du manganèse. Sa demi-vie est de dix jours. C'est un marqueur très sensible mais peu spécifique de la dénutrition car sa concentration augmente dans les carences martiales et les syndromes inflammatoires. Elle ne peut donc être utilisée isolément pour un bilan nutritionnel.

#### **- Les autres protéines :**

D'autres protéines telles que la somatomédine C (ou insulin-like growth factor I) sont utilisées car corrélées à la balance azotée et aux protéines nutritionnelles.

### **III.1.2.2 - MARQUEURS BIOLOGIQUES URINAIRES :**

Les marqueurs biologiques urinaires sont le reflet indirect du catabolisme protéique. Ils sont peu utilisés en pratique.

#### ***a* - Evaluation de la masse musculaire :**

L'élimination urinaire de la créatinine chez les sujets à fonction rénale normale reflète assez bien l'importance de la masse musculaire et de l'hypercatabolisme. Les valeurs attendues de la créatininurie des 24 heures sont validées chez le sujet normal mais pas pour les situations pathologiques (brûlés, cancéreux...). Ce dosage présente comme autres inconvénients d'être difficile à mettre en place (recueil des urines sur 24 heures) et d'être dépendant de l'apport carné. Pour normaliser cette méthode, il est intéressant de rapporter la créatininurie des 24 heures à la taille ou au poids du patient.

#### ***b* - Evaluation du catabolisme musculaire :**

La 3-méthyl-histidine issue de la méthylation de l'histidine des protéines musculaires est libérée par le muscle, non réutilisée du fait de sa méthylation et excrétée dans les urines sans réabsorption. Elle reflète ainsi la production musculaire. Son élimination doit être rapportée à la créatininurie des 24 heures. Mais l'évaluation du catabolisme musculaire par le dosage de

la 3-méthyl-histidine, est coûteux et difficile à mettre en place (régime alimentaire non carné pendant les 48 heures précédents le dosage), cette technique est donc peu employée.

### **c - Le bilan azoté :**

Le bilan azoté est la différence entre d'une part l'azote issu des apports et du catabolisme et d'autre part, les sorties et l'azote utilisé pour la synthèse protéique. Un bilan positif signe un état anabolique, un bilan négatif, un état catabolique.

En pratique, les pertes azotées sont le plus souvent calculées à partir des résultats d'urée urinaire selon différentes formules :

$$\text{Pertes azotées} = \text{Urée (mmol/24h)} \times 0,036$$

$$\text{Pertes azotées} = \text{Urée (mmol/24h)} \times 0,024 + 4$$

C'est une évaluation nécessaire de la thérapeutique nutritionnelle.

### **III.1.2.3 - COMPTAGE DES LYMPHOCYTES :**

L'évaluation de l'état nutritionnel peut être complétée par l'évaluation des fonctions immunologiques. Un taux de lymphocytes circulants inférieur à 1500  $\text{mm}^{-3}$  (normales comprises entre 2000 et 3500  $\text{mm}^{-3}$ ) est en faveur d'une dénutrition. Cependant, la lymphopénie n'est pas spécifique de la dénutrition.

### **III.1.3 - INDEX MULTIPARAMETRIQUES :**

L'insuffisance des méthodes précédemment décrites prises isolément a conduit à l'établissement d'indices multiparamétriques. Ils sont nombreux, mais seul l'indice de risque nutritionnel de Buzby et l'appréciation globale subjective de l'état nutritionnel de Detsky sont actuellement utilisés en pratique courante.

### **III.1.3.1 - INDICE DE RISQUE NUTRITIONNEL :**

L'indice de risque nutritionnel (Nutritional Risk Index, NRI) développé par l'équipe de Buzby prend en compte l'albumine sérique (en g.L<sup>-1</sup>) et les variations de poids :

$$\text{NRI} = 1,519 \times \text{albuminémie} + 0,417 \times (100 \times (\text{poids actuel} / \text{poids usuel}))$$

L'indice de Buzby permet de classer les patients selon quatre catégories : patients non dénutris (NRI > 100), patients faiblement dénutris (100 > NRI > 97,5), patients modérément dénutris (97,5 > NRI > 83,5) et patients sévèrement dénutris (NRI > 83,5).

Une perte de poids masquée par des oedèmes mais associée d'une hypoalbuminémie inférieure à 30 g.L<sup>-1</sup> classera le patient dans la même catégorie de dénutrition qu'une perte de poids sévère sans hypoalbuminémie. Cet indice a été retenu pour l'évaluation nutritionnelle préopératoire [6].

### **III.1.3.2 - APPRECIATION GLOBALE SUBJECTIVE DE L'ETAT NUTRITIONNEL DE DETSKY :**

L'appréciation subjective globale de l'état nutritionnel (Subjective Global Assessment, SGA) proposée par Baker et Detsky repose sur une approche purement clinique de l'état nutritionnel. Elle conduit à classer le patient dans l'une des trois catégories suivantes : l'état nutritionnel normal, modérément dénutri ou sévèrement dénutri. L'intérêt de cette évaluation simple réside dans le fait qu'elle semble relativement bien identifier le groupe de malades qui pourrait bénéficier de la nutrition préopératoire [7].

### **III.1.4.3 - AUTRES INDICES MULTIPARAMETRIQUES :**

D'autres indices ont été développés tels que l'indice pronostique inflammatoire et nutritionnel (Prognostic Inflammatory Nutritional Index, PINI) qui intègre à la fois l'état nutritionnel et l'état inflammatoire du patient, la classification de McClave *et al.* qui distingue deux types de dénutrition, l'indice nutritionnel pronostique (Prognostic Nutritional Index), l'index de Maastricht ou encore le Sadan.

## **III.2 - BESOINS NUTRITIONNELS DU SUJET ADULTE :**

L'instauration d'une NP commence par l'évaluation qualitative et quantitative des apports nutritionnels. Une estimation préalable des besoins est donc nécessaire.

### **III.2.1 - APPORTS ENERGETIQUES NON PROTEIQUES :**

Les apports énergétiques non protéiques sont la somme des apports lipidiques et des apports glucidiques.

#### **III.2.1.1 - DEFINITION DES BESOINS ENERGETIQUES :**

La dépense énergétique de base (DEB) ou de repos (DER) correspond à l'énergie dépensée au repos chez un individu sain, éveillé, dans une situation de relâchement musculaire, à jeun depuis quatorze heures, ayant une température corporelle normale, après huit heures de sommeil, dans une pièce dont la température est comprise entre 20 et 25°C. Les apports énergétiques doivent être adaptés à la dépense énergétique du patient.

Les besoins énergétiques peuvent être approchés par deux méthodes : estimés selon des formules et des tables ou encore mesurés par calorimétrie.

##### **a - Formule empirique :**

Les experts s'accordent à penser que les besoins énergétiques de base chez l'adulte, sont de l'ordre de 25 à 35 kcal.kg<sup>-1</sup>.j<sup>-1</sup>, selon le degré d'agression. Dans certaines situations pathologiques (infection sévère, pancréatite aiguë grave, crise thyrotoxique, brûlures étendues...) ces besoins peuvent s'élever jusqu'à 40 à 50 kcal.kg<sup>-1</sup>.

### **b - Formules de Harris et Benedict (1919) :**

Les formules de Harris et Benedict permettent de calculer la dépense énergétique de repos à partir de l'âge, du poids (kg), de la taille (m) et du sexe du patient.

$$\text{DER Femme} = 66.47 + (13.75 \times \text{Poids}) + (5 \times \text{Taille}) - 6,76 \times \text{Age}$$

$$\text{DER Homme} = 655,10 + (9,56 \times \text{Poids}) + (1,85 \times \text{Taille}) - 4,68 \times \text{Age}$$

En 1984, les formules de Harris et Benedict ont été recalculées par Roza et Shizgal [8] :

$$\text{DER Femme} = 667,051 + 9,740 \times \text{Poids} + 172,9 \times \text{Taille} - 4,737 \times \text{Age}$$

$$\text{DER Homme} = 77,607 + 13,707 \times \text{Poids} + 492,3 \times \text{Taille} - 6,673 \times \text{Age}$$

Les dépenses énergétiques à prendre en considération doivent tenir compte du niveau d'activité et de l'état morbide du patient. Pour cela, deux facteurs de correction doivent être appliqués : le facteur d'activité (Tableau I) et le facteur d'hypermétabolisme (Tableau II).

**Tableau I - Valeurs du facteur d'activité en fonction du type d'activité**

<b>Activité</b>	<b>Facteur d'activité</b>
Repos au lit	1,0
Ambulatoire hospitalier	1,2
Activité faible	1,6

**Tableau II - Valeurs du facteur d'hypermétabolisme en fonction de la situation clinique**

<b>Situation clinique</b>	<b>Facteur d'hypermétabolisme</b>
Fièvre par degré supérieur à 37°C	1,13
Chirurgie mineure	1,2
Polytraumatisé	1,35
Infections sévères	1,6
Brûlures étendues	2

La dépense énergétique est obtenue après application de ces deux facteurs correcteurs :

$$\text{DE} = \text{DER} \times \text{FA} \times \text{FH}$$



### **c - Calorimétrie indirecte :**

La calorimétrie indirecte est une technique simple et fiable. Elle permet de calculer la dépense énergétique réelle au lit du malade à partir de la mesure, sur une période donnée, des gaz inspirés et expirés et de l'élimination d'azote urinaire sur 24 heures. La consommation d'oxygène ( $VO_2$ ) et la production de  $CO_2$  ( $VCO_2$ ) sont mesurées et permettent de déterminer le quotient respiratoire selon la formule suivante :

$$QR = VCO_2 / VO_2$$

Les mesures sont réalisables chez les patients sous ventilation artificielle. Cependant, l'état des patients doit être stabilisé, ce qui n'est pas le cas lors de nombreuses pathologies.

### **III.2.1.2 - BESOINS ENERGETIQUES :**

La connaissance du pouvoir énergétique des nutriments permet d'adapter les apports à la dépense énergétique du patient, ainsi : 1 g de glucides apporte 4 kcal, 1 g de lipides apporte 9 kcal et 1 g de protéines apporte 4 kcal.

Cependant, en NP, l'énergie issue des protéines n'est pas comptabilisée, car les acides aminés sont supposés être utilisés pour la construction ou la réparation tissulaire. Les apports énergétiques sont donc assurés par le glucose et par les lipides.

#### **a - Besoins glucidiques :**

Les besoins glucidiques sont estimés entre 3 et 4  $g.kg^{-1}.j^{-1}$  sans dépasser 5  $g.kg^{-1}.j^{-1}$ . En respectant un apport 150 à 200  $g.j^{-1}$ . Au delà, la part de glucose oxydée n'augmente plus et le surplus est orienté vers la glycogénogénèse et la lipogénèse.

#### **b - Besoins lipidiques :**

Les besoins en lipides sont estimés entre 1 et 2  $g.kg^{-1}.j^{-1}$ . Chez l'adulte, l'apport de lipides ne doit pas dépasser 30 à 35% de l'apport calorique non protidique total. La proportion de lipides est diminuée en cas d'hyperlipémie ou d'agression sévère.

## **III.2.2 - APPORTS PROTEIQUES :**

### **III.2.2.1 - DEFINITION DES BESOINS AZOTES :**

On parle habituellement des besoins azotés. Il est à noter qu'1 g d'azote = 6,25 g de protéines soit environ 30 g de masse maigre (muscles + viscères + eau + os).

Ces besoins varient en fonction de l'âge, de l'état nutritionnel antérieur, du niveau d'agression et du niveau des apports énergétiques. Ils peuvent être obtenus selon trois méthodes différentes.

#### ***a* - Formule empirique :**

Chez l'adulte souffrant d'une pathologie simple, les pertes azotées sont de l'ordre de 200 à 250 mg d'azote par kilo et par jour. Elles montent jusqu'à 300 ou 400 mg d'azote par kilo et par jour lors d'une affection sévère.

#### ***b* - Bilan azoté :**

En nutrition entérale, 80% de l'azote urinaire est sous forme uréique, cette valeur est plus basse en NP, elle serait de l'ordre de 50% [9]. Le bilan azoté consiste à calculer, sur une journée, la différence entre les entrées d'azote (apports nutritifs entéraux et / ou parentéraux) et les sorties d'azote (pertes urinaires + pertes extra-urinaires). Le bilan azoté est normalement nul ou proche de zéro, c'est à dire que catabolisme et anabolisme sont équilibrés.

Cette formule doit être corrigée en cas d'insuffisance rénale. S'il y a des pertes extra-urinaires intenses telles qu'une fistule digestive, la perte d'azote doit être dosée et ajoutée à la perte rénale. Lors d'une affection cachectisante, le bilan azoté peut se négativer de l'ordre de 2 à 15 g d'azote par 24 heures, selon la gravité de l'affection, ce qui correspond à des pertes d'environ 10 à 25 g d'azote par jour.

### **c - Dosage de l'azote total urinaire :**

L'azote total urinaire peut être dosé au laboratoire de manière plus précise que par le bilan azoté, en particulier par la méthode de chémoluminescence quand elle est disponible. La mesure directe de l'azote urinaire par la méthode de Kjeldhal, longue et difficile, est peu usitée.

### **III.2.2.2 - BESOINS PROTEIQUES :**

Les apports protéiques doivent être de l'ordre de 0,20 à 0,25 g d'azote par kilogramme et par jour soit 1,2 à 1,5 g de protéines par kilogramme et par jour, sans dépasser 5 g de protéines par kilogramme et par jour. Le rapport calorico-azoté à respecter pour obtenir une assimilation complète de la ration azotée est de 150 à 200 kcal par gramme d'azote.

### **III.2.3 - APPORTS HYDRIQUES :**

Les apports hydriques dépendent de façon importante de l'état d'hydratation du patient. En l'absence de toute perturbation de celui-ci, telles que des oedèmes ou une déshydratation, et en l'absence de pertes cutanées pathologiques (brûlures), la ration hydrique chez un adulte non fébrile est de  $40 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{j}^{-1}$ .

### III.2.4 - APPORTS EN ELECTROLYTES :

Les besoins en électrolytes sont fonction de l'âge, de la pathologie, des pertes digestives et urinaires. Ils sont en pratique appréciés par les ionogrammes sanguins et urinaires. En moyenne, on peut retenir les apports journaliers recommandés indiqués dans le Tableau III.

**Tableau III - Apports journaliers moyens en électrolytes**

<b>Electrolyte</b>	<b>Apport journalier moyen</b>
Sodium	1 à 1,4 mmol.kg <sup>-1</sup> .j <sup>-1</sup>
Potassium	0,7 à 0,9 mmol.kg <sup>-1</sup> .j <sup>-1</sup>
Chlorure	1,3 à 1,9 mmol.kg <sup>-1</sup> .j <sup>-1</sup>
Calcium	0,1 mmol.kg <sup>-1</sup> .j <sup>-1</sup>
Magnésium	0,1 mmol.kg <sup>-1</sup> .j <sup>-1</sup>
Phosphore	0,5 mmol.kg <sup>-1</sup> .j <sup>-1</sup>

Pour maintenir un ionogramme stable, il faut au moins apporter autant que ce qui a été perdu dans les 24 heures précédentes.

### III.2.5 - BESOINS EN MICRONUTRIMENTS :

Le groupe des micronutriments est constitué par les oligo-éléments et les vitamines.

#### III.2.5.1 - BESOINS EN OLIGO-ELEMENTS :

Ils ont un rôle important, en particulier pour le zinc et le sélénium quant à l'immunité ou la fonction myocardique. Les besoins quotidiens en oligo-éléments sont fonction de l'état pathologique. Le niveau d'apport optimum pour chaque oligo-élément n'est pas encore fixé. Les recommandations proposent une fourchette d'apports minimum à majorer en fonction de la situation pathologique. Pour un état stable, les apports conseillés sont répertoriés dans le Tableau IV [10].

**Tableau IV - Apports journaliers recommandés en oligo-éléments**

Oligo-éléments	Apports journaliers recommandés
Fer	10 à 15 mg
Zinc	12 à 14 mg
Cuivre	1,5 à 2 mg
Manganèse	1 à 2,5 mg
Fluor	2 à 2,5 mg
Cobalt	0,15 µg
Iode	150 µg
Sélénium	1 µg.kg <sup>-1</sup>
Molybdène	30 à 100 µg
Chrome	50 à 70 µg

### III.2.5.2 - BESOINS EN VITAMINES :

Il n'y a pas de consensus international définissant les apports pour les différentes vitamines. Cependant, les experts apportent des éléments indicatifs [11, 12].

**Tableau V - Apports journaliers conseillés en vitamines chez le sujet sain et au cours de la nutrition parentérale**

Vitamines		Apports journaliers conseillés	
		Sujet sain	NP stable
<b>liposolubles</b>	A	600 à 800 ER (1980 à 2640 UI)	3300 UI
	D	5 µg (200 UI)	5 µg (200 UI)
	E	12 mg (18 UI)	10 UI
	K	45 µg	2 à 4 mg/semaine
<b>hydrosolubles</b>	B1	1,1 à 1,3 mg	3 mg
	B2	1,5 à 1,6 mg	3,6 mg
	B3 (PP)	11 à 14 mg	40 mg
	B5	5 mg	15 mg
	B6	1,5 à 1,8 mg	4 mg
	B8	50 µg	60 µg
	B9	300 à 330 µg	400 µg
	B12	2,4 µg	5 µg
C	110 mg	100 mg	

ER = Equivalent Rétinol

- la vitamine B12, dont le stock corporel est important, est apportée à raison d'une ampoule de 1000 unités par mois. Le stock est tel que les signes de carence n'apparaissent qu'au bout de plusieurs années après l'arrêt des apports.

- la vitamine K est apportée à raison de 10 à 40 mg par voie orale ou IV une fois par semaine.

## **IV - NUTRIMENTS UTILISES :**

Les nutriments doivent être choisis en fonction de leur composition qualitative et quantitative. Ils doivent être perfusés en quantité suffisante pour couvrir les besoins, mais non excessive pour éviter les effets délétères. Ils doivent aussi être apportés sous une forme chimique permettant leur assimilation par l'organisme. Il est indispensable d'apporter tous les éléments nutritifs nécessaires à l'organisme pour ses différents métabolismes [10] :

- substrats énergétiques : solutions de glucose et émulsions lipidiques,
- substrats azotés : solutions d'acides aminés,
- apport hydrique,
- apport d'électrolytes,
- apport d'oligo-éléments,
- apport de vitamines hydrosolubles et liposolubles.

### **IV.1 - LES GLUCIDES :**

En NP, les sources de glucides utilisées sont les solutés de glucose. Premier nutriment énergétique, le glucose est apporté en quantités variables lors de toute NP. Il influe fortement sur l'osmolarité du mélange. Les concentrations des solutions glucosées varient de 20% (soit 200 g.L<sup>-1</sup> pour 800 kcal.L<sup>-1</sup> et une osmolarité de 1110 à 1130 mOsmol.L<sup>-1</sup>) à 70% (soit 700 g.L<sup>-1</sup> pour 2800 kcal.L<sup>-1</sup> et une osmolarité d'environ 3880 mOsmol.L<sup>-1</sup>). Au-delà de 15%, l'osmolarité est telle que le produit doit être amené par voie centrale, de manière à éviter une toxicité pour la paroi veineuse.

Des solutions glucosées incluant des électrolytes sont également commercialisées (cf § IV.4).

## IV.2 - LES LIPIDES :

Les acides gras constituent le second nutriment énergétique utilisé en NP. Ils sont apportés sous forme d'émulsion lipidique (triglycérides émulsifiés par des phospholipides). L'apport lipidique doit être choisi en fonction des critères quantitatifs (respect des posologies recommandées) et qualitatifs (choix de l'émulsion en fonction de sa composition). Toutes les émulsions lipidiques injectables contiennent la même quantité d'émulsifiant ( $12 \text{ g.L}^{-1}$ ) et ce quelque soit leur concentration en triglycérides (10%, 20% ou 30%). L'excès de phospholipides, à l'origine d'effets secondaires (apparition d'une lipoprotéine anormale, et d'une hypercholestérolémie), est maximal pour les émulsions à 10%. Il est donc recommandé de n'utiliser que les solutés à 20 et 30% [10].

Les émulsions lipidiques sont généralement composées de triglycérides à chaînes longues (à 16 ou 18 carbones). Elles contiennent une certaine proportion d'acides gras « essentiels » tels que l'acide linoléique et l'acide linoléique.

Certaines émulsions (Médialipide<sup>®</sup> et Structolipide<sup>®</sup>) contiennent à part égale des triglycérides à chaîne longue et des triglycérides à chaîne moyenne dont l'hydrolyse est plus rapide. Mais leur bénéfice clinique n'a pas été établi.

## IV.3 - LES ACIDES AMINES :

De nombreuses solutions d'acides aminés sont commercialisées. Elles se distinguent par leur concentration en azote, mais aussi par leur proportion d'acides aminés essentiels et par la répartition des autres acides aminés. Toutes ont une osmolarité élevée qui nécessite l'emploi d'une voie veineuse centrale pour l'administration.

Les solutions d'acides aminés présentent une concentration en azote allant de 9 à  $30 \text{ g.L}^{-1}$ . Toutes apportent les huit acides aminés dits essentiels mais en proportions variables de 43 à 48% sauf pour l'Hyperamine<sup>®</sup> et la Nutrilamine<sup>®</sup> qui en contiennent 38%.

Il faut en plus tenir compte de l'apport en certains acides aminés qui peuvent devenir essentiels dans certaines situations pathologiques. Certains d'entre eux comme l'histidine et l'arginine sont présents dans toutes les solutions. D'autres, en particulier la glutamine, reconnue essentielle lors des situations cataboliques (patients agressés...), en sont toujours absents pour des raisons galéniques. Un apport spécifique peut désormais être réalisé sous forme de dipeptide d'alanyl-glutamine (Dipeptiven<sup>®</sup>).

#### **IV.4 - LES APPORTS EN ELECTROLYTES :**

Les électrolytes peuvent être apportés sous forme de mélanges de composition prédéfinie comprenant l'ensemble des électrolytes : Ionitan<sup>®</sup> et Standard III<sup>®</sup>. Ces solutions sont hyperosmolaires et doivent être diluées avant emploi. Pour un apport en électrolytes adapté aux besoins spécifiques du patient, on utilisera des solutions ne renfermant qu'un seul électrolyte : sodium, potassium, calcium, phosphore ou magnésium. Par exemple, le Phocytan<sup>®</sup> permet un apport de phosphates sous forme de glucose-1-phosphate de sodium, ce qui augmente la solubilité des sels formés avec le calcium [13].

Un apport en électrolytes peut également être effectué à l'aide de solutions « polyioniques ». Il s'agit de solutés de glucose (à 5 ou 10%) renfermant certains électrolytes (sodium, potassium et parfois calcium) en diverses proportions.

#### **IV.5 - LES APPORTS EN OLIGO-ELEMENTS :**

Les apports en oligo-éléments sont réalisés l'aide de mélanges complets prêts l'emploi. Quatre formulations sont actuellement commercialisées pour l'adulte : le Nonan<sup>®</sup>, le Decan<sup>®</sup>, le Tracitrans<sup>®</sup> et le Tracutil<sup>®</sup>. Si besoin, des apports spécifiques en zinc, molybdène et sélénium sont possibles grâce à des ampoules séparées.

#### **IV.6 - LES APPORTS EN VITAMINES :**

Les besoins en vitamines sont couverts par l'administration de mélanges polyvita-miniques, prêts à l'emploi, élaborés selon les recommandations internationales. Trois spécialités sont commercialisées : Cernevit<sup>®</sup>, Soluvit<sup>®</sup> et Vitalipide<sup>®</sup> adultes.

Des apports complémentaires sont possibles grâce à des ampoules séparées :

- folates (apport quotidien ou hebdomadaire),
- vitamine B1 et B6 (apport quotidien),
- vitamine B12 (apport mensuel),
- vitamine C (apport quotidien),
- vitamine E (en cas de perfusion d'émulsion lipidique à chaînes longues),
- vitamine K1 (apport hebdomadaire).



## V - LES TECHNIQUES D'ADMINISTRATION :

### V.1 - LES ABORDS VASCULAIRES :

#### V.1.1 - LE CHOIX DE LA VOIE D'ADMINISTRATION :

La NP peut être administrée par voie veineuse périphérique ou par voie veineuse centrale. Le choix est fonction de la durée prévisible de la NP, de l'osmolarité des solutions perfusées et de l'état du réseau veineux du patient. Le réseau veineux périphérique tolère des solutions ne dépassant pas 800 à 900 mOsm.L<sup>-1</sup>, avec cependant des variations individuelles.

La nutrition sur voie veineuse périphérique est réservée à l'initiation d'une NP chez un patient hospitalisé, en attendant la mise en place d'une voie veineuse centrale, ou à la réalisation d'une NP complémentaire d'une durée prévisible inférieure à 20 jours et non hyperosmolaire. Pour des durées prévisibles supérieures à trois semaines, la NP sera administrée par voie centrale.

La voie sous-cutanée a longtemps été employée pour des apports à osmolarité basse, essentiellement constitués de glucides et d'électrolytes. Elle est encore très utile en gériatrie.

#### V.1.2 - LES MATERIAUX CONSTITUTIFS DES CATHETERS :

La qualité de l'abord vasculaire joue un rôle prédominant dans la tolérance d'une NP. La nature du cathéter en est un élément important. Les composants plastiques utilisés pour la fabrication des cathéters doivent être biocompatibles, chimiquement et physiquement stables et bien tolérés par l'organisme (cf Tableau VI). Les matériaux ne respectant pas ces caractéristiques favorisent les complications en particulier thrombotiques.

**Tableau VI - Caractéristiques des matériaux utilisés pour la fabrication des cathéters**

	<b>Inertie chimique</b>	<b>Bio-compatibilité</b>	<b>Hémato-compatibilité</b>	<b>Performance mécanique</b>	<b>Bio-stabilité</b>
<b>Téflon</b>	+++	+++	+	++	+++
<b>Silicone</b>	+++	+++	++	+	+++
<b>Polyuréthane</b>	++	+++	++	+++	

A l'heure actuelle, le polyuréthane est le matériau le plus couramment utilisé en raison de sa bonne tolérance tissulaire et de ses remarquables performances mécaniques.

### **V.1.3 - LES ABORDS VEINEUX PERIPHERIQUES :**

La NP peut être réalisée sur voie veineuse périphérique avec des mélanges ternaires, prêts à l'emploi, de faible osmolarité ( $< 800\text{mOsm.L}^{-1}$ ). Cette technique réduit l'incidence des complications septiques graves ainsi que le coût de la NP [14]. Elle doit être limitée à des nutritons de courte durée ( $< 7$  jours) chez des patients ne disposant pas de voie centrale.

Le changement de veine doit être effectué toutes les 48 heures au minimum. Le capital veineux doit être géré de façon méthodique. Les veines les plus distales des avant-bras doivent être utilisées en premier lieu. Les veines des membres inférieurs sont déconseillées en raison du risque important de complications septiques et thrombotiques. L'utilisation de cathéters de petit diamètre réduit l'irritation mécanique de l'endothélium veineux et allonge la durée de vie de la perfusion. En pratique, chez l'adulte, ce sont des cathéters d'un diamètre de 18 à 22 Gauge (soit environ 1,2 à 0,7 mm) à qui sont posés.

Dans certaines situations, des cathéters pédiatriques peuvent être mis en place chez des adultes : au niveau de la partie brachiale de la veine basilique ou de la veine céphalique. Il s'agit d'une technique, décrite par Kohlhardt [15], intermédiaire entre une administration périphérique et une administration centrale. Ces cathéters sont fins ce qui leur permet de flotter dans un vaisseau de gros calibre, assurant ainsi une meilleure tolérance [16].

### **V.1.4 - LES ABORDS VEINEUX CENTRAUX :**

#### **V.1.4.1 - LES CATHETERS VEINEUX CENTRAUX :**

Les abords veineux centraux sont indiqués pour les nutritons parentérales prolongées ou en cas de NP temporaire chez un patient ne possédant pas d'accès périphérique exploitable.

En NP temporaire, les cathéters veineux centraux sont implantés au niveau des veines les plus profondes.

Sont ainsi utilisés [10] :

- l'abord sous-clavier qui permet les meilleurs soins de nursing mais expose, lors de la pose, au risque de pneumothorax,
- l'abord jugulaire interne, facilement accessible mais qui comporte un risque septique plus important et dont les pansements sont plus difficiles à réaliser,
- l'abord brachial par la veine basilique ou la veine céphalique pour lequel les difficultés de pose et les risques d'infection sont plus élevés qu'avec l'abord sous-clavier,
- l'abord axillaire indiqué en cas d'échec de pose de voie sous-clavière ou jugulaire ou chez les patients pour lesquels les autres voies ne sont plus utilisables (brûlés...),
- l'abord fémoral à fort risque septique et thrombotique, mais que l'usage d'une tunnelisation longue pourrait revaloriser.

En NP de longue durée, les cathéters centraux doivent tous être tunnelisés. Ils sont implantés au bloc opératoire et leur trajet est contrôlé par radiographie. La partie proximale émerge dans la région pectorale, à la partie moyenne du thorax. Elle est fixée à la peau par deux points de suture au fil non résorbable.

#### **V.1.4.2 - LES CHAMBRES IMPLANTABLES :**

Les chambres implantables, initialement conçues pour l'administration des chimiothérapies anti-cancéreuses, peuvent également être utilisées pour l'administration d'une NP. Elles sont mises en place chirurgicalement, en salle d'opération, le plus souvent dans la région sous-clavière. Radio-opaques, leur positionnement est vérifié par un contrôle radiologique per et post-opératoire.

Le risque septique serait moindre, mais leur prix est 10 à 20 fois plus élevé que celui d'un cathéter normal. Elles sont à réserver aux nutriments parentéraux de longue durée.

## **V.2 - LES SYSTEMES DE PERFUSION :**

### **V.2.1 - LES LIGNES DE PERFUSION :**

Les lignes de perfusion utilisées pour la NP sont semblables à celles utilisées pour l'administration des autres thérapeutiques intraveineuses. Leur remplacement est habituellement effectué toutes les 24 heures si les mélanges perfusés contiennent des lipides, toutes les 72 à 96 heures dans le cas contraire. Cependant, l'intérêt de cette périodicité n'est à l'heure actuelle pas encore démontré [17].

L'emploi de filtres anti-particulaires d'un diamètre de 1,2  $\mu\text{m}$  est recommandé par la société américaine de NP [18], mais leur efficacité reste discutée. Des filtres anti-bactériens ont été proposés, mais leur diamètre de 0,22  $\mu\text{m}$  empêche leur emploi avec des mélanges lipidiques car les chylomicrons artificiels ont un diamètre de l'ordre de 0,3  $\mu\text{m}$ .

### **V.2.2 - LES POMPES DE PERFUSION :**

L'administration d'une NP sur un cathéter central peut être réalisée l'aide d'une pompe de perfusion. Son bon fonctionnement dépendra de la perméabilité du cathéter et des caractéristiques physico-chimiques du mélange nutritif, de sa viscosité en particulier, et du passage simultané éventuel d'autres perfusions.

## **V.3 - LES MODES D'ADMINISTRATION :**

### **V.3.1 - METHODE DES FLACONS SEPARES :**

La NP peut être assurée par l'administration séquentielle ou simultanée des différents constituants : glucides, lipides et acides aminés. Cette méthode est peu coûteuse. Cependant, elle nécessite de nombreuses manipulations, de la ligne de perfusion, consommatrices en temps infirmier et qui multiplient le risque septique. Cette méthode ne devrait plus être pratiquée.

### **V.3.2 - MELANGES NUTRITIFS EN POCHE :**

Les différents constituants d'une NP peuvent aussi être administrés sous forme de mélanges binaires (glucides + acides aminés) ou ternaires (glucides + lipides + acides aminés) prêts à l'emploi ou à reconstituer. Ils sont fabriqués et commercialisés par l'industrie pharmaceutique et font l'objet d'une autorisation de mise sur le marché. Leur composition est standard mais ils ne contiennent ni vitamines, ni oligo-éléments qui doivent être administrés séparément.

Des mélanges nutritifs peuvent aussi être préparés extemporanément « à la carte » en pharmacie hospitalière ou commandés chez un façonnier. Ils ont alors le statut de préparations magistrales.

### **V.4 - LES TYPES DE NUTRITION PARENTERALE :**

La NP est exclusive si elle couvre la totalité des besoins du patient, ou complémentaire quand elle complète une nutrition orale ou entérale insuffisante.

### **V.5 - LES RYTHMES D'ADMINISTRATION :**

#### **V.5.1 - NUTRITION PARENTERALE CONTINUE :**

L'administration continue d'une NP consiste à réaliser la perfusion 24 heures sur 24, sans interruption. C'est le mode habituellement choisi chez le patient en soins intensifs, en réanimation ou présentant une insuffisance cardiaque. Il assure une délivrance continue des nutriments, évite les pics glycémiques et lipidiques et permet une répartition des apports hydriques sur le nyctémère.

## **V.5.2 - NUTRITION PARENTERALE CYCLIQUE :**

Lors d'une administration cyclique, la perfusion des nutriments s'étale sur 8 à 12 heures, en général la nuit, pour libérer le patient de toute dépendance de sa NP pendant la journée. Surtout indiqué chez les malades ambulatoires, ou sous NP prolongée à domicile. Ce mode, en respectant l'alternance jeûne / alimentation, est plus proche de l'apport physiologique et son efficacité nutritionnelle serait meilleure. Cependant, cette technique nécessite plus de manipulations et ne permet pas d'administrer des volumes dépassant 3500 mL par jour [10].

## **VI - LA SURVEILLANCE :**

La surveillance d'une NP porte sur trois aspects : la ligne veineuse, le dépistage des complications liées aux apports nutritionnels et l'efficacité de la nutrition.

### **VI.1 - LA LIGNE VEINEUSE :**

La ligne veineuse sera surveillée par :

- le contrôle radiologique de la position du cathéter après la pose (et au moindre doute de déplacement), avec auscultation d'emblée s'il y a un doute sur un éventuel pneumothorax,
- la surveillance de la courbe thermique : toute fièvre inexplicquée devra entraîner l'ablation immédiate du cathéter,
- l'examen du site d'insertion cutanée du cathéter,
- la vérification quotidienne de la présence d'un reflux sanguin à la mise en déclive de la perfusion.

## **VI.2 - LA SURVEILLANCE BIOLOGIQUE :**

La surveillance biologique d'un patient sous NP comprend [10] :

- le contrôle pluriquotidien de la glycémie capillaire en début de NP (quatre fois par jour),
- la recherche d'une glycosurie dans les urines de 24 heures,
- un ionogramme sanguin et urinaire quotidien au moins au début,
- la triglycémie et les enzymes hépatiques doivent être vérifiées toutes les semaines.

## **VI.3 - LA SURVEILLANCE DE L'ETAT NUTRITIONNEL :**

Une évaluation de l'état nutritionnel clinique et / ou biologique doit être réalisée tous les dix à quinze jours.

## **VII - LES COMPLICATIONS :**

### **VII.1 - LES COMPLICATIONS MECANIQUES OU DE PONCTION :**

Les complications mécaniques peuvent survenir au moment de la pose ou plus tardivement. Extravasation et migration d'un fragment de cathéter veineux périphérique sont envisageables avec un abord veineux périphérique.

Avec un abord veineux central, des complications secondaires à la ponction ou au cathétérisme sont possibles : plaies artérielles ou veineuses, mauvais positionnement du cathéter, hémithorax, pneumothorax. Les embolies et ruptures de cathéter sont essentiellement dues à sa rupture entre la clavicule et la première côte lorsqu'il est posé en sous-clavière.

L'embolie gazeuse sera évitée notamment par la pose et le retrait du cathéter en décubitus dorsal [10].

Une fausse route, rupture ou obstruction doivent être suspectées si le reflux sanguin sur quelques centimètres dans la tubulure à la mise en déclive du flacon n'est pas obtenu, ou si le trajet sur la radio est anormal. Le retrait du cathéter s'impose.

Les complications spécifiques des chambres implantables concernent la zone cutanée en regard de la chambre : ulcérations, nécrose cutanée.

## **VII.2 - LES COMPLICATIONS THROMBOTIQUES :**

La thrombose veineuse superficielle est la complication la plus fréquente de l'abord veineux périphérique : incidence de 2,3% à 70% à la 72<sup>ème</sup> heure et à 100% cinq jours [19]. Son diagnostic sera posé en présence de deux des quatre signes suivants : érythème cutané, inflammation sous-cutanée péri-veineuse, œdème et douleur locale. Dès les premiers signes, le cathéter devra être retiré.

Dans les abords veineux centraux, la thrombose est au contraire la moins fréquente des complications. Sa symptomatologie clinique est rare mais évocatrice : lourdeur du membre supérieur, douleur de l'épaule, cyanose, œdème ferme de la main... Le retrait du cathéter n'est pas obligatoire si celui-ci est fonctionnel, mais une décoagulation doit être débutée rapidement et poursuivie pendant trois mois.

Le risque thrombotique est également très lié au risque infectieux.

## **VII.3 - LES COMPLICATIONS INFECTIEUSES :**

Les infections liées aux cathéters sont la troisième cause d'infection nosocomiale [20]. Elles sont liées à une contamination cutanée au niveau du point d'insertion du cathéter lors de la mise en place ou à une colonisation à partir du point d'insertion cutanée, ou encore, à la manipulation septique de la ligne de perfusion.

L'emploi de la voie veineuse périphérique réduit l'incidence des complications septiques graves ainsi que le coût de la NP [14].

A noter qu'il existe de cathéters mieux tolérés, en silicone, qui sont tunnelisés sous 30 à 40 cm de peau, et dont le risque septique pourrait être moindre. Ils doivent être posés au bloc opératoire sous anesthésie locale.



## **VII.4 - LES COMPLICATIONS METABOLIQUES :**

Cette forme d'alimentation, à la différence de la nutrition entérale, ne permet pas de préserver la physiologie du tube digestif et des organes associés et peut entraîner une atrophie du tube digestif.

Les complications métaboliques sont liées :

- à l'apport glucidique : hyperglycémie, hypoglycémie,
- à l'apport lipidique : carence en acides gras essentiels par insuffisance de l'apport (apparaît au bout de quatre à six semaines),
- à l'apport azoté : apports insuffisants (bilan azoté négatif, déficit de synthèse protéique), apports excessifs (augmentation de l'excrétion urinaire d'azote, de l'urée sanguine),
- à l'apport hydro-électrolytique troubles de l'hydratation et du sodium, de la kaliémie, phosphorémie, calcémie, magnésémie, apports en vitamines, oligo-éléments.

## **VII.5 - LES COMPLICATIONS HEPATO-BILIAIRES :**

Il existe des complications métaboliques plus particulières à la NP au long cours. Elles sont représentées surtout par la stéatose (surtout liée à un excès d'apport glucidique et à l'osmolarité élevée des solutions), la cholestase (fréquente après trois semaines de NP).

# **B - STABILITE ET COMPATIBILITE DES MELANGES BINAIRES ET TERNAIRES**

## **I - DEFINITIONS :**

La « stabilité chimique » d'une solution est définie, après mesure de la concentration par une méthode analytique validée, si celle-ci reste supérieure ou égale à 90% de la concentration initiale [21].

L'« instabilité » est donc liée à la diminution de cette concentration initiale sous l'effet de réactions chimiques continues, irréversibles. Elles aboutissent à la formation de composés de dégradation, chimiquement différents de la molécule initiale, qui peuvent être inactifs ou potentiellement toxiques [21].

Les incompatibilités courantes sont souvent catégorisées en « chimique » ou « physique » bien que toutes les incompatibilités aient un fondement chimique.

Lorsque ces réactions entraînent des changements visibles tels que la formation d'un précipité, un trouble, un changement de couleur ou de viscosité, un dégagement gazeux, le terme « physiquement incompatible », ou plus précisément « visuellement incompatible » est employé. Les incompatibilités physiques correspondent essentiellement à des problèmes de solubilité ou d'interaction avec le contenant.

La plupart des « incompatibilités chimiques » ne génèrent pas de modifications visibles, mais des changements moléculaires ou des réarrangements entre les différentes entités chimiques. Les molécules peuvent être dégradées par bien des réactions, on peut citer : l'hydrolyse, l'oxydation-réduction, la photolyse, la racémisation.

## **II - STABILITE DE LA PHASE AQUEUSE :**

### **II.1 - LES GLUCIDES : REACTION DE MAILLARD :**

La réaction de Maillard se produit entre le glucose et les acides aminés, plus particulièrement entre un aldéhyde ou une cétone et une fonction amine lorsque la température est supérieure à 30°C. C'est la raison pour laquelle les mélanges nutritifs destinés à la voie injectable ne peuvent être stérilisés par la chaleur. Cette réaction a pour conséquence la formation de pigments bruns (mélanoidines) [22].

La valeur nutritive des mélanges s'en trouve altérée : la concentration et la biodisponibilité des acides aminés diminuent. De plus, les produits de dégradation générés sont néfastes pour l'organisme (nécroses hépatiques, réactions allergiques, ...) [23].

### **II.2 - LES ACIDES AMINES :**

Les acides aminés présents dans les mélanges nutritifs sont relativement stables. Toutefois, une dégradation de certains acides aminés peut se produire après un stockage prolongé. Les pertes les plus importantes interviennent, pour les acides aminés sensibles à l'oxydation (alanine, proline, thréonine, méthionine, glycine et arginine) contenus dans des poches en PolyVinylChlorure (PVC) [24]. Le PVC étant perméable à l'oxygène.

Certains acides aminés (glycine, leucine et tryptophane) sont sensibles à l'exposition à une intense luminosité qui accélère leur dégradation [25]. Les mélanges ternaires sont moins sujets à ce phénomène, du fait de leur opacité.

Les sulfites sont utilisés dans certaines solutions d'acides aminés pour leurs propriétés anti-oxydantes. Mais ils provoquent une dégradation rapide du tryptophane et peuvent être à l'origine de rares chocs anaphylactiques.

### II.3 - LES OLIGO-ELEMENTS :

Les oligo-éléments sont ajoutés en faible quantité aux mélanges nutritifs. Ils n'entraînent généralement pas de problèmes d'incompatibilité importants. Cependant des réactions entre le zinc, le cuivre, le fer et certains acides aminés ont pu être rapportées.

Par exemple, zinc ajouté en excès peut entraîner la formation d'un précipité par complexation avec les acides aminés [26].

### II.4 - LES ELECTROLYTES :

Le problème d'incompatibilité le plus fréquemment rencontré concerne l'interaction calcium / phosphore. Le calcium, en présence d'ions phosphates, forme un précipité de phosphate dibasique de calcium ( $\text{CaHPO}_4$ ). Les facteurs favorisant la formation de ce précipité sont les variations de pH, le type de sel de calcium employé, l'ordre d'introduction, la température et le temps de contact [26].

Ce sel est très peu soluble (solubilité :  $2,1 \text{ mmol.L}^{-1}$ ). On peut éviter sa formation en maintenant un  $\text{pH} < 7,2$ , diminuant la concentration des ions phosphates divalents au profit des ions phosphates monovalents, le sel monobasique de phosphate de calcium ( $\text{Ca}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2$ ) étant 60 fois plus soluble ( $130 \text{ mmol.L}^{-1}$ ) ce qui est souvent obtenu grâce à la présence de glucose [26]. Le pH intervient également en ionisant les acides aminés qui forment alors des complexes solubles avec les ions calcium et phosphates, diminuant la quantité d'ions libres qui pourraient réagir entre eux, donc le risque de précipitation.

L'augmentation de la température favorise la dissociation du sel de calcium et les ions calcium libérés peuvent alors se complexer avec les ions phosphates.

L'introduction du sel de phosphate en premier est favorable. L'utilisation de gluconate de calcium est préférable à celle du chlorure de calcium. De même l'emploi de phosphate sous forme de glucose-1-phosphate (Phocytan<sup>®</sup>) supprime le problème de compatibilité calcium / phosphate en augmentant la solubilité des sels formés avec le calcium [13, 27].

## **II.5 - LES VITAMINES :**

Les vitamines peuvent être dégradées par la lumière et la température. Elles peuvent aussi être absorbées par le PVC. Certaines vitamines y sont très sensibles et leur concentration diminue en quelques heures dans les mélanges nutritifs. C'est pourquoi, les vitamines doivent être ajoutées au mélange juste avant son administration. L'emploi de poches en EthylVinylAcétate (EVA) limite ce phénomène d'adsorption. Les mélanges nutritifs doivent être conservés à l'abri de la lumière et à une température de 4°C pour limiter ces pertes.

## **III - STABILITE DE L'EMULSION LIPIDIQUE :**

### **III.1 - DEFINITION D'UNE EMULSION :**

Une émulsion est par définition un mélange de deux liquides non miscibles, l'un étant dispersé dans l'autre sous forme de fines gouttelettes. Sa stabilité est limitée dans le temps. Des agents stabilisants peuvent être employés pour maintenir l'intégrité de la dispersion. Il existe deux formes d'émulsion : les émulsions eau dans huile et les émulsions huile dans eau pour lesquelles la phase dispersée est lipophile et la phase dispersante est hydrophile, c'est le cas des mélanges ternaires. Dans les émulsions lipidiques pour mélange nutritif, le stabilisant utilisé est un émulsifiant phospholipidique issu du jaune d'oeuf : la lécithine. Les phospholipides sont des composés amphotères. Ils possèdent une région hydrophile et une région hydrophobe. Ils s'adsorbent à la surface des gouttelettes lipidiques, c'est-à-dire à l'interface huile / eau et s'orientent selon les affinités de ces deux régions.

### **III.2 - PRINCIPALES FORMES D'INSTABILITE D'UNE EMULSION :**

La rupture d'une émulsion est définie par la séparation complète des deux phases qui la compose. En temps normal, la région hydrophile de l'agent émulsifiant est chargée négativement. Le potentiel zéta, potentiel de surface, représente la valeur relative des charges négatives de l'agent émulsifiant. Ces charges entraînent la répulsion des gouttelettes

lipidiques, empêchant leur fusion et assurant donc la dispersion au sein du mélange. La force de répulsion dépend de la valeur du potentiel zéta de la particule, de la taille de la particule et de la distance séparant les particules.

Si le potentiel zéta est modifié, l'émulsion en sera déstabilisée. Dans un premier temps, les globules de la phase dispersée vont s'agréger, c'est la phase de floculation. Ces agrégats vont ensuite migrer à la surface de l'émulsion. Ce phénomène, appelé crémage, est théoriquement réversible. Une agitation modérée doit permettre la redistribution homogène des gouttelettes au sein de la phase dispersante.

Par contre, si la floculation est suivie d'une coalescence (diminution du nombre de gouttelettes et augmentation de leur taille), la rupture de l'émulsion est irréversible.

### **III.3 - METHODES D'EVALUATION DE LA STABILITE D'UNE EMULSION :**

La stabilité de l'émulsion sera évaluée par différentes techniques.

#### **III.3.1 - ANALYSE MACROSCOPIQUE :**

Toute modification de l'aspect d'un mélange ternaire peut être considérée comme un signe d'instabilité physique. Cependant, l'absence de changement perçu à l'œil nu ne préjuge pas de la stabilité de l'émulsion. En effet, l'observation macroscopique ne permet pas de voir des globules lipidiques de taille inférieure à 50  $\mu\text{m}$ .

Les observations doivent être effectués avant toute homogénéisation. On recherchera la présence ou l'absence de crémage, la couleur et homogénéité du mélange (normalement blanc laiteux et homogène), présence de traces sur le contenant. La réversibilité de ces phénomènes est vérifiée par agitation.

Au-delà de l'aspect global du mélange, on peut effectuer le test au Soudan III (un colorant liposoluble) qui met en évidence la présence d'éléments gras à la surface de l'émulsion.

### **III.3.2 - ANALYSE MICROSCOPIQUE :**

L'analyse microscopique d'une émulsion permet de déceler rapidement tout phénomène de déstabilisation tels que la floculation ou le grossissement des particules lipidiques. Mais ce procédé ne permet pas de connaître la répartition des gouttelettes lipidiques en fonction de leur dimension.

Pour le contrôle particulière des émulsions, on peut utiliser un procédé électrique, le compteur Coulter<sup>®</sup>, ou des procédés optiques tels que la diffractométrie laser.

Ces outils permettent d'obtenir la répartition granulométrique et le diamètre moyen des globules lipidiques. Ces renseignements sont indispensables sachant que le pourcentage de globules de diamètre supérieur ou égal à 5  $\mu\text{m}$  est un facteur limitant puisqu'il n'est pas compatible avec l'administration clinique (risques d'embolies pulmonaires) [28].

### **III.3.3 - LE pH :**

Le pH est un paramètre important dans la stabilité des émulsions nutritives, son contrôle est donc nécessaire. Un mélange acide présente moins de risques d'incompatibilité calcium / phosphore, mais est plus sujet aux phénomènes de déstabilisation de l'émulsion. D'un autre côté, un pH plus proche de la neutralité, voire alcalin, est synonyme d'une meilleure stabilité de l'émulsion, mais il est en théorie favorable à la contamination microbologique.

### **III.3.4 - LE POTENTIEL ZETA :**

La valeur du potentiel zéta est modifiée par de nombreux composants des mélanges nutritifs : les électrolytes, les acides aminés et les oligo-éléments. Sa mesure permet d'appréhender le comportement des émulsions nutritives dans le temps. Par exemple, une chute rapide du potentiel zéta (en particulier en dessous de -20mV) est prédictive d'une évolution très défavorable du mélange à court terme. Mais l'interprétation de la valeur du potentiel zéta est délicate et doit prendre en compte de nombreux paramètres qui interviennent sur la qualité de la mesure : le pH du mélange, la dilution, la taille des particules...

## **III.4 - FACTEURS INFLUENCANT LA STABILITE DE L'EMULSION :**

### **III.4.1 - LE pH :**

Le potentiel de surface des gouttelettes d'une émulsion est fonction de l'état d'ionisation de l'agent émulsifiant, qui dépend lui-même du pH. Une baisse de pH va neutraliser l'agent émulsifiant, les gouttelettes lipidiques auront tendance à flocculer. Tandis qu'une augmentation du pH aura tendance à retarder le processus de floculation.

### **III.4.2 - LE GLUCOSE :**

L'ajout d'une solution de glucose, en particulier de glucose hypertonique, aux mélanges nutritifs en diminue le pH, ce qui accentue donc le processus de floculation. Mais l'action du glucose sur la stabilité de l'émulsion sera fonction de sa concentration et de la présence ou non d'acides aminés.

### **III.4.3 - LES LIPIDES :**

Le potentiel de surface des gouttelettes lipidiques est un facteur essentiel de la stabilité de l'émulsion. Plus il est élevé (en valeur absolue) et moins le phénomène de floculation se produit.

Le rapport glucides / lipides le plus faible possible est en faveur d'une meilleure stabilité du mélange ternaire.

### **III.4.4 - LES ACIDES AMINES :**

A l'inverse, les solutions d'acides aminés vont avoir un effet tampon sur le pH des mélanges nutritifs ternaires. Les acides aminés ont ainsi une influence sur la stabilité physique de l'émulsion. Cette action est fonction de la nature de l'acide aminé : l'interaction acide aminé / lipide est pH-dépendante.



Si le point isoélectrique de l'acide aminé est supérieur au pH du mélange ( $pI > 7$ ) l'acide aminé est chargé positivement. Il peut réagir avec les particules lipidiques chargées négativement et par l'encombrement stérique, protégeant ainsi les globules d'une éventuelle floculation. C'est le cas des acides aminés basiques : arginine, lysine, histidine.

A l'inverse, si le point isoélectrique de l'acide aminé est inférieur au pH du mélange, il se charge négativement. Un phénomène de répulsion avec les globules lipidiques entre en jeu. Les cations divalents peuvent alors exercer leur rôle neutralisant des charges négatives de l'émulsifiant d'où une chute du potentiel de surface et une diminution de la répulsion électrostatique entre les globules huileux.

### **III.4.5 - LES ELECTROLYTES :**

L'introduction de quantités élevées de cations dans une émulsion, notamment de cations divalents tels que le calcium et le magnésium, peut diminuer la charge négative de surface des globules (donc le potentiel zéta). Les globules lipidiques auront plus tendance à s'agréger [29].

La concentration en cations capable de déstabiliser une émulsion peut être prédite en calculant le nombre critique d'agrégation (CAN, Critical Aggregation Number) grâce à l'équation de Schultz et Hardy :

$$CAN = a + 64b + 729c$$

Avec a, b et c les concentrations (en  $\text{mmol.L}^{-1}$ ) des cations respectivement mono, di et trivalents.

Le CAN de l'émulsion Intralipide<sup>®</sup> 20% a été défini par Burnham à 130, valeur au-delà de laquelle les risques de floculation du mélange sont importants [30].

### **III.4.6 - L'ORDRE DE MELANGE DES NUTRIMENTS :**

L'ordre d'introduction est choisi afin de limiter les phénomènes d'incompatibilité entre les constituants du mélange. Il est important d'éviter le contact direct entre l'émulsion lipidique et des solutions acides comme le glucose. Un pré-mélange de la phase aqueuse sera nécessaire avant d'ajouter en dernier les lipides et les vitamines liposolubles.

### **III.4.7 - LA TEMPERATURE :**

Une température élevée, et en particulier les chocs thermiques accélèrent le processus de déstabilisation des émulsions nutritives [31]. Au-delà des problèmes de contamination microbiologique, c'est une raison pour ne pas prolonger leur perfusion au-delà de 24 heures.

## **PARTIE 2**

## **A - OBJECTIFS :**

Ce travail a pour objectif l'étude des pratiques de prescription et d'administration de la NP chez les patients, de services de courts séjours, qui bénéficient simultanément d'autres thérapeutiques intraveineuses. Il s'agit d'identifier les différentes combinaisons nutriment / médicament qui se forment dans les lignes de perfusion, et de rechercher, pour chacune d'entre elles, les données disponibles quant à leur compatibilité physico-chimique.

Nous ne nous sommes pas intéressés aux interactions médicament / médicament.

# B - MATERIEL ET METHODES :

## I - MATERIEL :

### I.1 - CHOIX DES SERVICES ETUDIES :

En premier lieu, les services les plus prescripteurs de NP sur le CHU de Nancy ont été identifiés. Les 40 services consommateurs de NP en 2006 ont été classés selon leur consommation journalière de mélanges ternaires. Le tableau VII représente la consommation journalière en Oliclinomel<sup>®</sup>, toutes formulations confondues, Cernevit<sup>®</sup> et Décan<sup>®</sup>, des services ayant consommé, en moyenne, un minimum d'une poche de mélange ternaire par jour sur l'année 2006.

**Tableau VII – Classement des services en fonction de leur consommation de mélanges ternaires et de micronutriments en 2006**

SERVICES	CONSOMMATION JOURNALIERE		
	OLI-CLINOMEL <sup>®</sup>	CERNEVIT <sup>®</sup>	DECAN <sup>®</sup> (40 mL)
<b>Hématologie - Médecine interne</b>	<b>7,5</b>	<b>12,4</b>	<b>12,2</b>
<b>Chir. générale et urgences Chir thoracique</b>	<b>7,1</b>	<b>3,7</b>	<b>3,6</b>
<b>Pneumologie</b>	<b>6,7</b>	<b>3,7</b>	<b>3,4</b>
Gériatrie A	5,3	5,6	5,6
Chirurgie digestive et générale	4,8	6,3	6,3
Réanimation chirurgicale JM.Picard	4,8	5,1	5,1
Chirurgie cardio-vasc. Transplantation	4,2	3,8	6,5
Réanimation médicale	3,5	8,4	8,4
<b>Hépto-gastro-entérologie</b>	<b>3,5</b>	<b>2,3</b>	<b>2,3</b>
Transplantation médullaire - Allogreffes	1,9	6,2	5,1
Réanimation chirurgicale	1,9	0,6	0,6
Maladies infectieuses et tropicales	1,8	1,2	1,0
Neurologie	1,4	0,4	0,2
Néphrologie	1,4	0,0	0,0
Réanimation médicale polyvalente lourde	1,3	1,5	1,5

L'étude a été centrée sur les services d'adultes. Les services de réanimation et de transplantation, plus difficiles d'accès, ont été exclus. Les trois services les plus

consommateurs de NP ont été sélectionnés. Le dernier service sélectionné est un consommateur plus modeste, ce qui permet d'étudier les prescriptions et l'administration dans un service moins rodé à la manipulation de la NP. Les quatre services sélectionnés présentent un décalage entre les demandes d'Oliclinomel<sup>®</sup> et les suppléments en vitamines et oligo-éléments. En Hématologie - Médecine interne environ 1,6 flacons de Cernevit<sup>®</sup> ou de Décan<sup>®</sup>, sont consommés pour une poche d'Oliclinomel<sup>®</sup> alors que pour les trois autres services sélectionnés, la tendance est inversée.

## **I.2 - DESCRIPTION DES SERVICES :**

Le service d'Hématologie - Médecine interne est divisé en quatre secteurs : deux secteurs d'hospitalisation de 20 lits chacun, sur lesquels a porté l'étude, ainsi qu'un secteur « protégé » et un secteur d'hospitalisation jour.

Le service de Chirurgie générale et urgences - Chirurgie thoracique (CGU) comprend cinq secteurs de douze chambres individuelles dont un secteur de soins continus.

Dans le service de Pneumologie, deux secteurs sur quatre ont été étudiés.

Enfin, dans le service d'Hépatogastro-entérologie (HGE), quatre secteurs sont à dénombrer : deux secteurs d'hospitalisation de 20 lits chacun, sur lesquels a porté l'étude ainsi qu'un secteur de soins intensifs et un secteur d'hospitalisation jour.

## **II - METHODE :**

### **II.1 - RECUEIL DE DONNEES :**

Un recueil prospectif d'une durée de trois semaines a été effectué, par un observateur externe, interne en pharmacie, dans chacun des quatre services sélectionnés. L'observateur s'est déplacé dans les services pour relever les prescriptions des patients et interroger les infirmières sur leurs pratiques d'administration. Les observations ont été notées sur une fiche de recueil créée pour cette occasion (cf Annexe 1). Dans chaque service, le premier jour du recueil, un relevé a été effectué pour chacun des patients présents sous NP. Les jours suivants, un relevé a été effectué pour toute mise en route d'une NP (patient entrant ou patient déjà présent) dans le service. Les transferts entre secteurs d'un même service ont été considérés comme des entrées.

### **II.2 - RECHERCHE SUR LA COMPATIBILITE :**

Pour chacun des médicaments intraveineux administrés simultanément à la NP, la compatibilité nutriments / médicament a été recherchée à partir de quatre sources bibliographiques : le résumé des caractéristiques du produit du dictionnaire Vidal 2007 [32], la 12<sup>ème</sup> édition du Handbook of injectable drugs de LA Trissel [21], la base de données sur la stabilité et la compatibilité des médicaments injectables Stabilis 3 [33] et le moteur de recherche PubMed. Pour cette dernière recherche, nous avons utilisé des combinaisons de mots clés définies au préalable : « nom de la molécule » + « stability » ou « compatibility » + « parenteral nutrition » ou « TPN » (pour Total Parenteral Nutrition), ou « parenteral nutrient », ou « parenteral admixture » ou encore « 3 in 1 ».

Les données rassemblées ont été classées en quatre catégories : compatible, incompatible, non documentée ou avis divergent de la littérature.

# C - RESULTATS :

## I - PATIENTS :

Sur les quatre services étudiés, 75 relevés ont été effectués, pour un total de 64 patients. Les différences correspondent pour dix d'entre elles à des transferts de patients entre services, ou entre secteurs d'un même service et pour une, à la ré-entrée d'un patient sorti quelques jours auparavant. Les relevés se distribuent de façon équitable entre les deux sexes à raison de 52% de femmes et 48% d'hommes. L'âge moyen est de 57,6 ans  $\pm$  17,0 ans (avec un âge minimum de 17 ans et un âge maximum de 90 ans).

Les relevés réalisés en CGU représentent 38,0% de la totalité des recueils (27 sur 75) ; 28,0% ont été effectués en Hématologie, 25,3% proviennent du service de Pneumologie et 10,7% d'HGE. La répartition par service et par secteur est reportée sur la Figure 1.

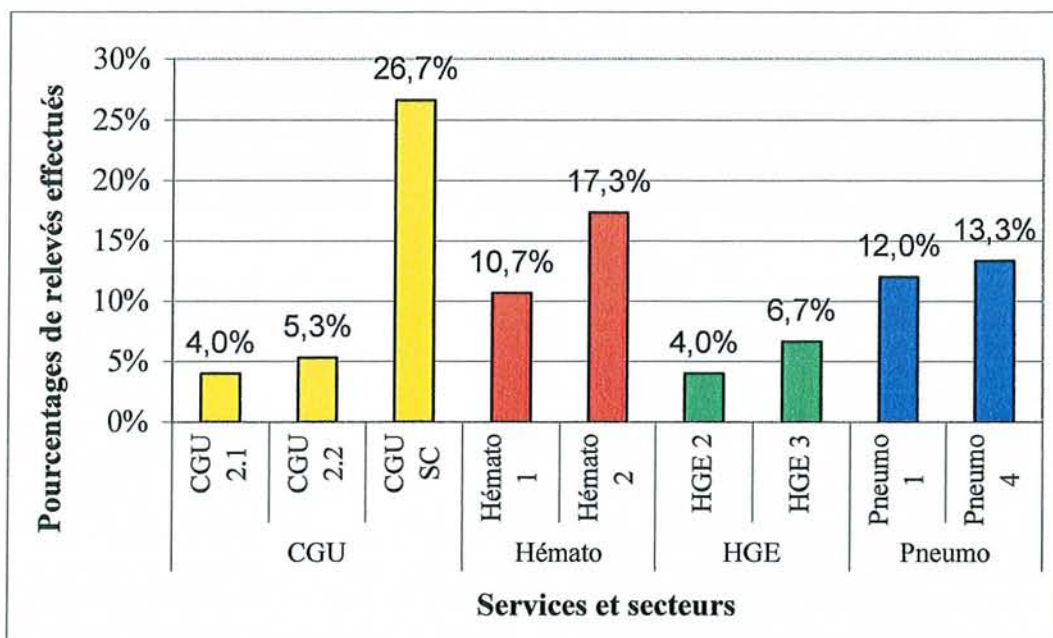


Figure 1 - Répartition par service et par secteur des relevés effectués

En ce qui concerne la mesure de la taille et du poids des patients, paramètres de base de l'évaluation nutritionnelle des patients, les données étaient manquantes dans un tiers des cas pour la taille et dans 17,3% des dossiers pour le poids.

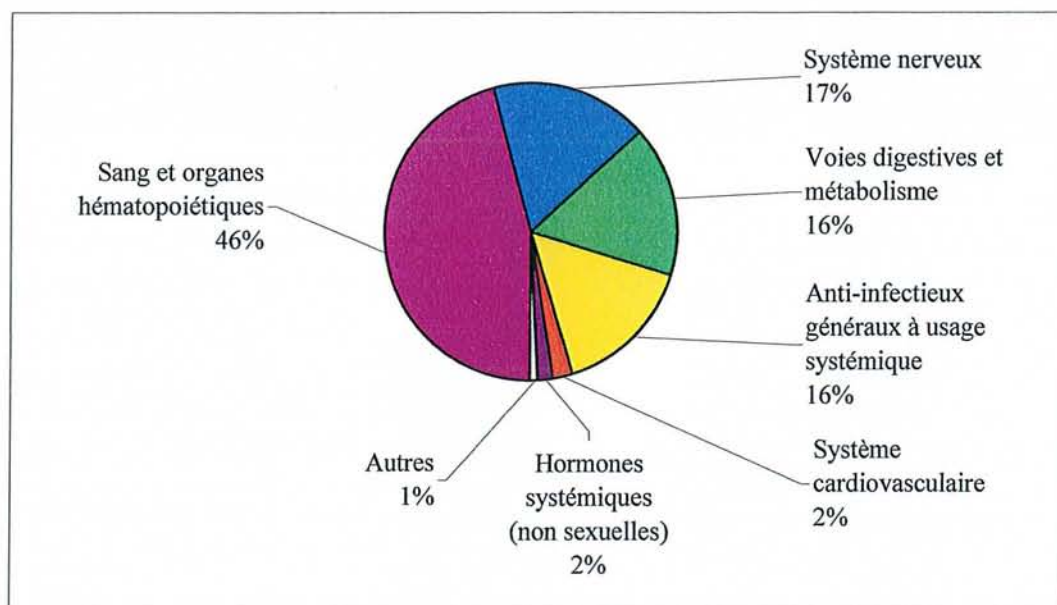


## II - PRESCRIPTIONS :

### II.1 - GENERALITES :

Les 75 mises en route ou poursuite de NP sont toutes accompagnées par la prescription d'autres traitements intraveineux. Au total 653 lignes de prescription ont été relevées. Elles comprennent les solutés pour NP, les compléments nutritionnels, les solutés de perfusion et les autres médicaments intraveineux. Quarante-et-une spécialités différentes ont été identifiées. Elles se répartissent de la manière suivante : 3 mélanges nutritifs, 10 compléments de la NP (vitamines, oligo-éléments et électrolytes), 8 solutés de perfusion (glucose, Ringer lactate, ...), 63 autres médicaments intraveineux et 1 concentré de globules rouges. Le nombre moyen de produits injectables intraveineux prescrits par patient est de  $8,7 \pm 3,3$ .

Les 653 lignes de prescriptions se répartissent en 54 classes thérapeutiques différentes. Regroupées selon la classification ATC (Anatomic Therapeutic Chemical), six classes principales sont retrouvées (cf Figure 2).



**Figure 2 - Répartition des lignes de prescription en fonction de la classe ATC**

## II.2 - LA NUTRITION PARENTERALE :

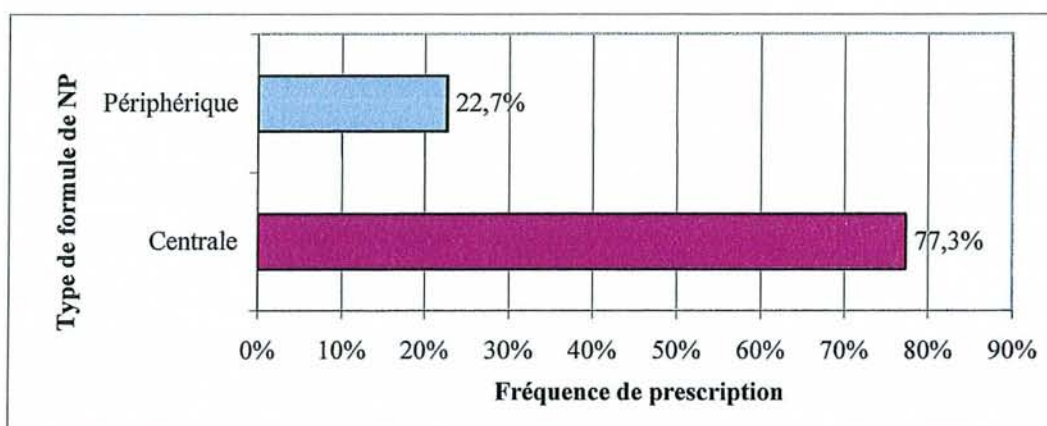
Près d'un tiers des patients sont sous NP exclusive, les autres sous NP mixte (cf Tableau VIII). Dans ce dernier cas, la NP vient en complément de la prise d'un plateau repas et / ou de compléments nutritionnels hypercaloriques type Renutril®.

**Tableau VIII - Répartition du type de nutrition en fonction du service**

SERVICE	TYPE DE NUTRITION		
	Exclusive	Mixte	Totaux
CGU	18	9	27
Hématologie	1	20	21
HGE	0	8	8
Pneumologie	5	14	19
<b>Totaux</b>	<b>24</b>	<b>51</b>	<b>75</b>

Un mélange ternaire, Oliclinomel®, était prescrit chez la plupart des patients (97,3%) sous NP. Seuls trois patients ont reçu un mélange binaire, Aminomix®, dont un qui recevait en même temps un mélange ternaire.

Sur les 75 prescriptions de NP, 58 patients, soit 77,3%, recevaient un mélange nutritif dont l'osmolarité exigeait une perfusion par voie centrale (cf Figure 3).



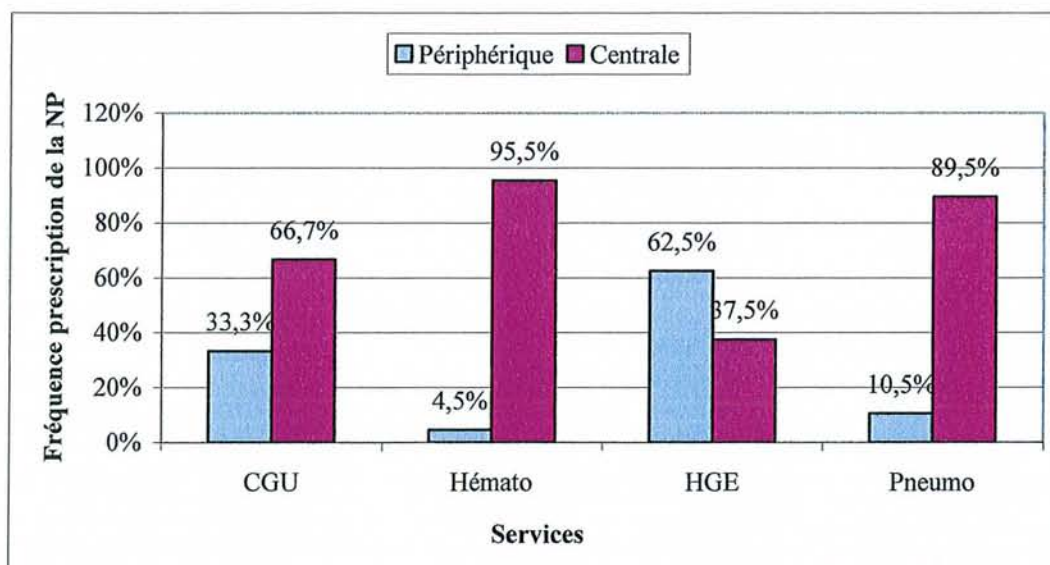
**Figure 3 - Fréquence de prescription des différents types de formule des mélanges nutritifs**

La prescription des solutés nutritifs de forte osmolarité (Aminomix<sup>®</sup> 500E et Oliclinomel<sup>®</sup> N7-1000E) se fait uniquement chez les patients porteurs d'une voie centrale, tandis que la prescription d'Oliclinomel<sup>®</sup> N4-550E de faible osmolarité se fait sur une voie périphérique ou bien par voie centrale (cf Tableau IX).

**Tableau IX - Répartition des formules nutritives périphériques et centrales en fonction du site de perfusion**

MELANGE NUTRITIF	FORMULE	SITE DE PERFUSION	
		VVC	VVP
Aminomix	500E (centrale)	3	0
Oliclinomel	N4-550E (périphérique)	9	8
	N7-1000E (centrale)	56	0
Totaux		68	8

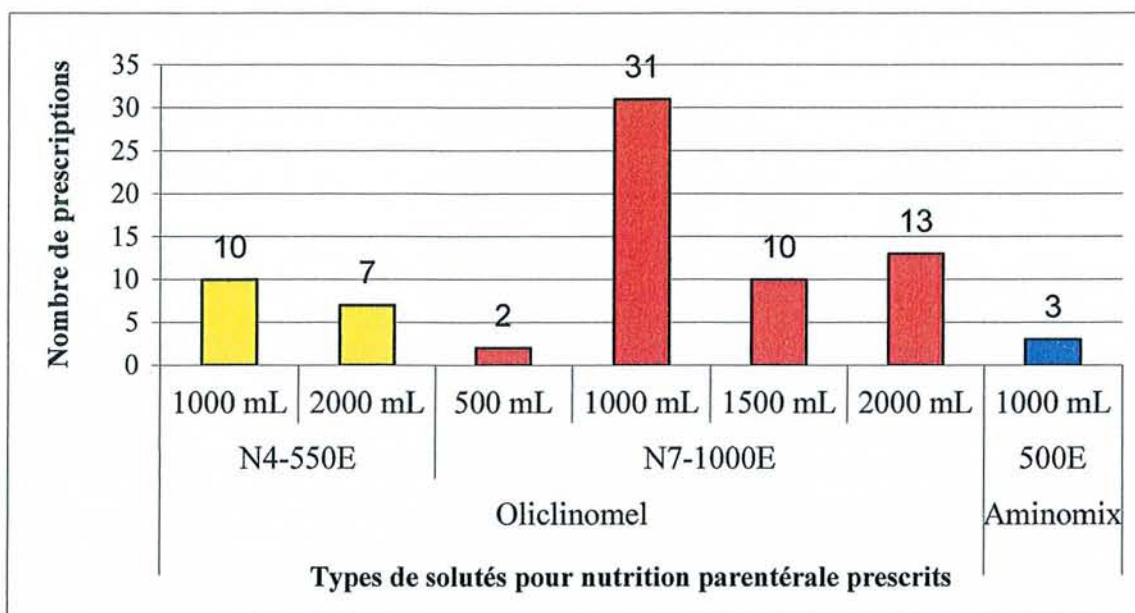
La répartition des patients sous NP de formule périphérique ou de formule centrale varie d'un service à l'autre (cf Figure 4).



**Figure 4 - Fréquence de prescription des 2 types de formule de NP en fonction du service**

Le mélange de NP le plus prescrit est l'Oliclinomel<sup>®</sup> N7-1000E (73,7%). L'Oliclinomel<sup>®</sup> N7-1000E d'un volume d'1 litre représente à lui seul 31 des 76 prescriptions de solutés pour NP, soit 40,8% (cf Figure 5).





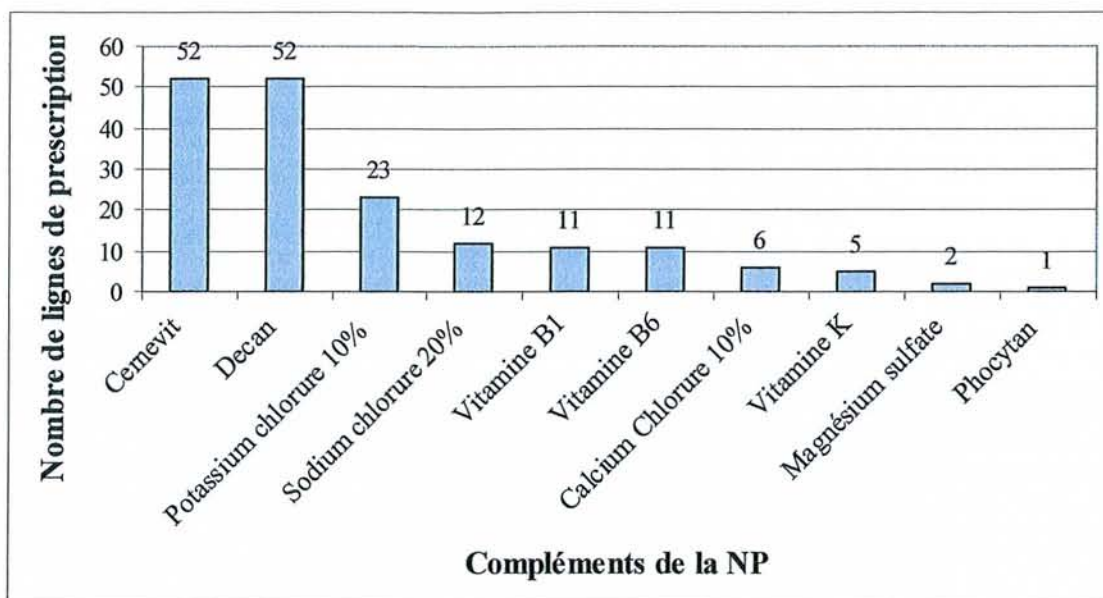
**Figure 5 - Nombre de prescriptions pour chaque mélange nutritif**

L'Oliclinomel® N7-1000E en 500 mL n'est pas un volume commercialisé, mais il correspond à la prescription d'une poche d'1 L à administrer sur 48 heures.

### II.3 - LES COMPLEMENTS NUTRITIONNELS :

Des compléments nutritionnels (vitamines, oligo-éléments et électrolytes) ont été prescrits dans 78,7% des cas, tous services confondus. Lorsqu'ils sont prescrits, ils sont en moyenne au nombre de  $3 \pm 1,4$  par patients, soit un total de 175 lignes.

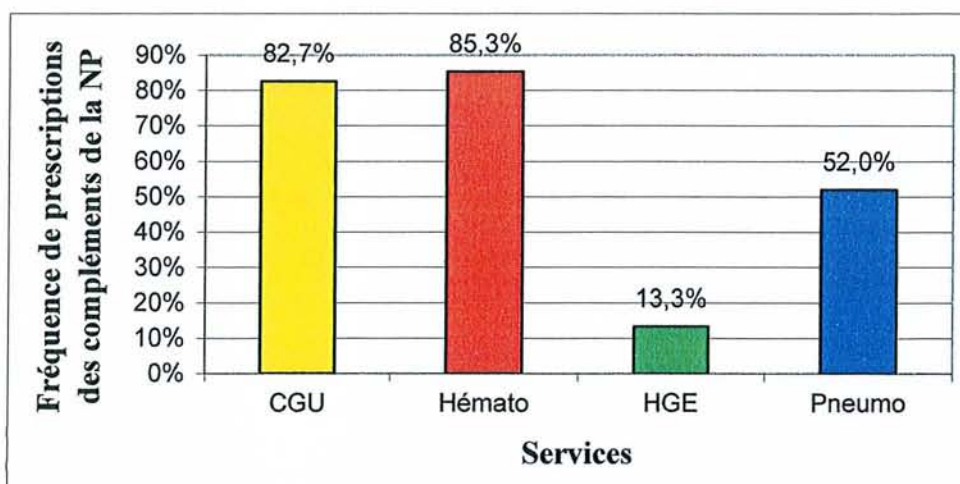
Au total, dix spécialités différentes ont été prescrites. Elles sont classées selon leur occurrence d'apparition dans les prescriptions (Figure 6).



**Figure 6 - Prescription des compléments à la NP**

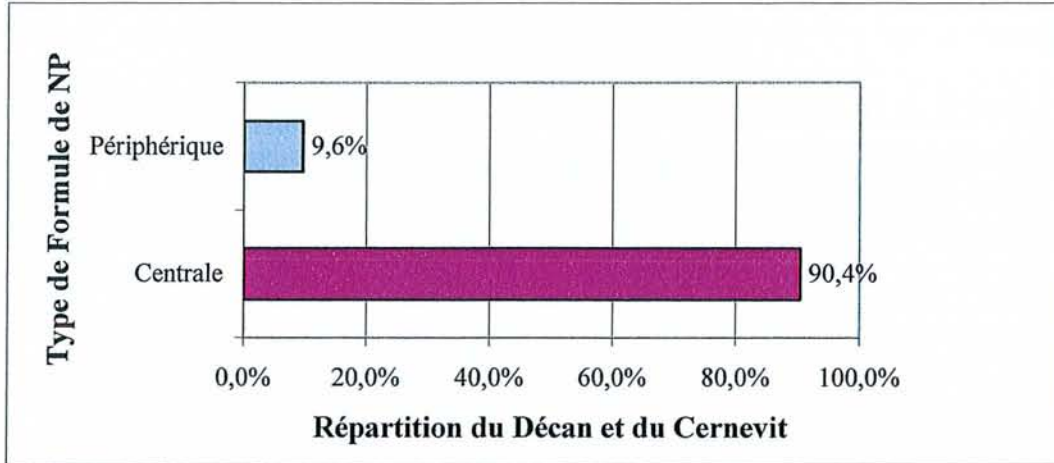
Cinquante-deux patients ont reçus une supplémentation en vitamines et oligo-éléments, soit 68% d'entre eux. Lorsque le Cernevit® ou le Décan® sont prescrits, ils le sont toujours en binôme. Il en est de même avec la thiamine (vitamine B1) et la pyridoxine (vitamine B6).

Tous les services ne prescrivent pas autant de compléments nutritionnels. La figure 7 représente le taux de prescription de compléments de NP, chez les patients sous NP, par service.



**Figure 7 - Fréquence de prescription des compléments de la NP en fonction du service**

Le Décan<sup>®</sup> et le Cernevit<sup>®</sup> sont en large majorité (47 cas sur 52 soit 90,4%) prescrits dans le cadre d'une NP centrale (cf Figure 8). Lorsque la NP est périphérique, les vitamines et oligo-éléments sont peu ou pas prescrits.



**Figure 8 - Répartition de la prescription de Décan<sup>®</sup> et de Cernevit<sup>®</sup> en fonction de la formule de la NP**

La thiamine et la pyridoxine sont presque exclusivement prescrites dans le service de CGU (9 cas sur les 11 prescriptions recensées), Les deux autres lignes étant attribuées l'une au service de Pneumologie, l'autre à l'HGE.

## II.4 - LES AUTRES MEDICAMENTS INTRAVEINEUX :

En dehors des mélanges nutritifs, des compléments de la NP (vitamines, oligo-éléments et électrolytes), des solutés de perfusion (glucose, Ringer lactate, ...) et de la transfusion de concentrés de globules rouges, 63 médicaments différents ont été identifiés, soit 341 administrations (cf Annexe 2).

Le nombre moyen de médicaments injectables prescrits par patient est de  $4,6 \pm 2,6$ .

## III - ADMINISTRATION :

La NP est presque toujours (90,7% des cas) prescrite pour être administrée en continu sur 24 heures, dans les 7 autres cas, le prescripteur a précisé qu'il souhaitait une administration cyclique sur 12 heures pendant la nuit.

L'administration des solutés de NP s'effectue par voie centrale dans 89,3% des cas (soit 67 sur 75) et par voie périphérique pour les 8 cas restants (cf Tableau IX). La Figure 9 représente la distribution par service du type de sites utilisés pour la perfusion de la NP et des autres médicaments intraveineux.

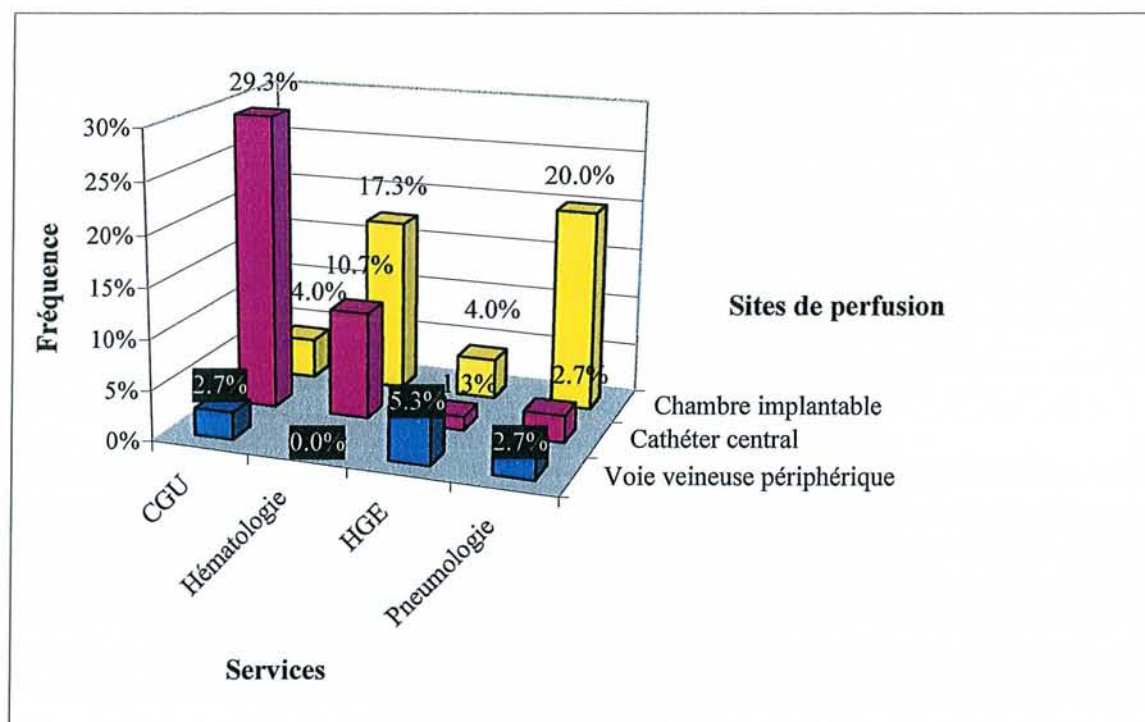
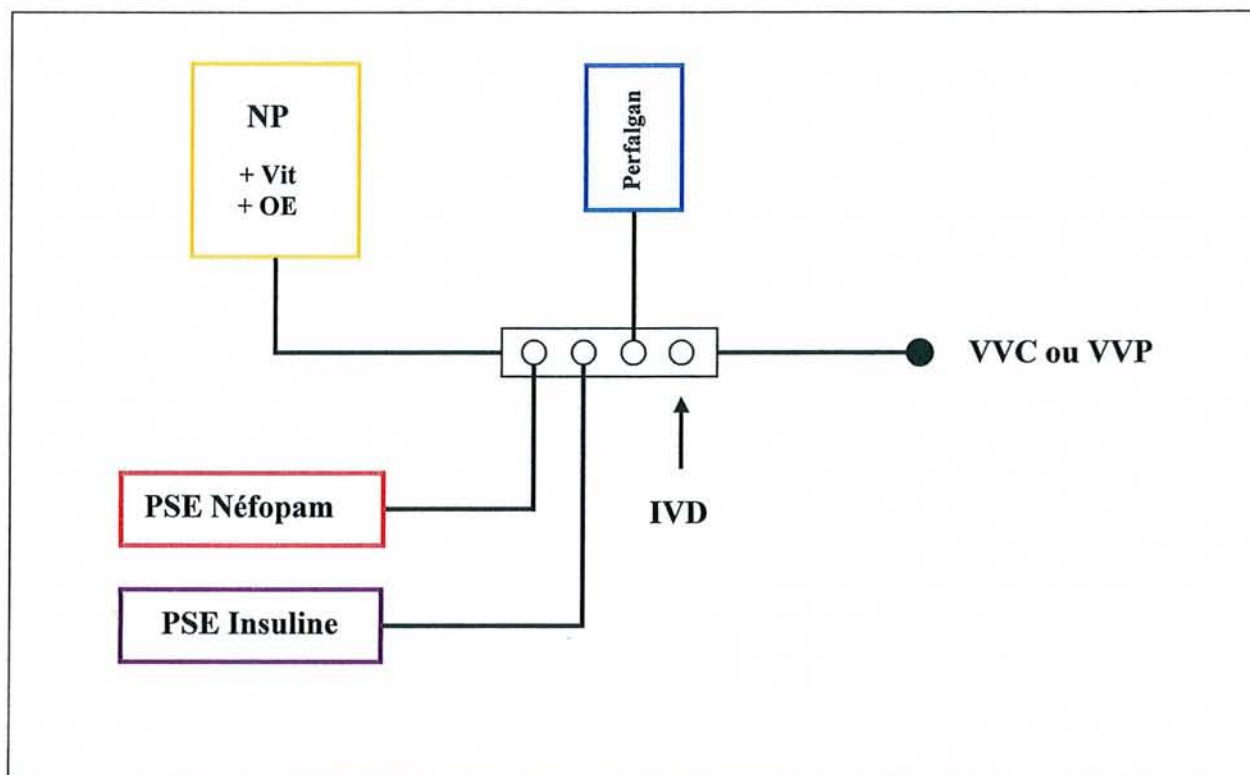


Figure 9 - Taux d'utilisation des différents sites de perfusion en fonction du service



Le schéma général de la ligne de perfusion utilisée est à peu près semblable pour tous les services visités, même si des différences ont pu être notés entre les services, entre les secteurs, voire au sein d'un même secteur entre les infirmier(ère)s. La Figure 10 représente un exemple de schéma de montage des tubulures de perfusion.



**Figure 10 - Exemple de ligne de perfusion**

La poche de nutrition était connectée à l'extrémité d'une rampe de robinets, ou en dérivation sur le premier robinet de celle-ci. Un régulateur de débit est parfois employé.

Les 577 produits intraveineux (supplémentations, solutés de perfusion et autres médicaments) prescrits en sus des mélanges de NP sont pour la plupart (77,5%) administrés en dérivation sur l'un des autres robinets de la rampe. L'arrêt de la NP pendant le passage des autres produits injectables est rare. Il n'y a pas de règle. La pratique diffère selon les infirmier(ère)s. En l'absence de procédure validée, la NP est généralement arrêtée, lors de la perfusion des chimiothérapies anticancéreuses, des médicaments dérivés du sang (albumine), de l'hydroxyéthylamidon (Voluven®) ou encore la transfusion de concentrés de globules rouges. Une nouvelle voie est parfois, posée sur un autre bras. Certains personnels connaissent de façon empirique quelques incompatibilités physico-chimiques notamment entre la NP et



certaines antibiotiques : téicoplanine, ceftazidime. Ils arrêteront la perfusion de la NP pendant le passage de ces thérapeutiques.

Les autres produits intraveineux (22,5%) sont administrés directement dans la poche contenant le mélange. Il s'agit presque toujours des compléments : vitamines, oligo-éléments ou encore électrolytes ; sauf dans un cas : 5 mg d'halopéridol ont été administrés par l'intermédiaire de la poche de NP.

La monographie du dictionnaire Vidal [32] des poches d'Oliclinomel<sup>®</sup> précise que des électrolytes peuvent être ajoutés directement dans le mélange reconstitué : la stabilité ayant été démontrée jusqu'à une quantité totale de 150 mmol de sodium, 150 mmol de potassium, 5,6 mmol de magnésium et 5 mmol de calcium par litre de mélange ternaire. Pour le phosphate organique la stabilité a été démontrée pour une addition allant jusqu'à 22 mmol par poche. En ce qui concerne les oligo-éléments et les vitamines, la stabilité a été démontrée jusqu'à la dose journalière recommandée.

## **IV - COMPATIBILITE :**

Les 63 thérapeutiques intraveineuses prescrites, c'est à dire en dehors des mélanges pour NP, des compléments (vitamines, oligo-éléments et électrolytes) et des solutés pour perfusion ont toutes été administrées au moins une fois simultanément et dans les mêmes tubulures que la NP. Les produits sont donc entrés en contact dans la ligne de perfusion pendant une durée plus ou moins longue selon la durée des perfusions et leurs débits respectifs.

Pour chacune de ces 63 spécialités la compatibilité nutriments / médicament a été recherchée dans la littérature. Nous avons retrouvé 5 incompatibilités (soit 7,9%) avec la NP, 15 molécules compatibles (23,8%), 18 (28,6%) avaient fait l'objet d'études de stabilité dont les conclusions divergeaient, et enfin, la compatibilité de 25 spécialités (39,7%) n'avait pas été étudiée en présence de soluté de NP.

### **IV.1 - MOLECULES INCOMPATIBLES :**

Le détail des situations étudiées est recensé dans le tableau de l'Annexe 3.

La légende des annexes est la suivante :

- C : Compatible
- I : Incompatible
- NT : Non Testé
- PZ : Potentiel Zéta

#### **IV.1.1 - ACICLOVIR :**

Cinq études sur la compatibilité de l'aciclovir en présence de mélanges de NP ont été menées, toutes concluent à l'incompatibilité de ces deux entités. Les trois tests de compatibilité physique par un contact statique ont aboutit à la formation immédiate d'un précipité blanc en présence de mélanges binaires [34, 35] et de mélanges ternaires [36]. Husson et al. ont effectué des tests de compatibilité de l'aciclovir administré directement dans les poches de nutrition [37] et des simulations dynamiques de perfusion [38] avec des NP ternaires (dont

Oliclinomel<sup>®</sup> N7-1000). Dans les deux cas, une incompatibilité physique, précipitation a été retrouvée. Pour la simulation de perfusion en Y, en plus du précipité, l'analyse a mis en évidence une modification du potentiel zéta et de la granulométrie du mélange pour les débits de perfusion de 100 mL/h et de 180 mL/h. En perfusion lente (80 mL/h) le précipité d'aciclovir ne se forme pas.

#### **IV.1.2 - AMPHOTERICINE B :**

Des nombreuses études ont été réalisées sur la compatibilité de l'amphotéricine B en présence de mélanges de NP. Dès 1979, Athanikar *et al.* avaient observé une incompatibilité physique entre une solution d'amphotéricine B et la poche de mélange nutritif binaire dans laquelle elle avait été introduite [39]. Les études postérieures ont confirmé ces premiers résultats. La mise en contact de cette molécule avec des mélanges nutritifs binaires de compositions variées, provoque la formation immédiate d'un précipité de couleur jaune [35]. Dans les émulsions lipidiques, l'introduction d'amphotéricine B induit également la formation d'un précipité [40-42] et un déphasage de l'émulsion [43]. Ericsson *et al.* mettent en évidence incompatibilité chimique avec une perte de 44% de la dose initialement introduite dans la poche d'émulsion lipidique après dosage par chromatographie liquide haute performance [42]. Ce résultat n'est pas confirmé par Owens *et al.* qui n'obtiennent pas de perte du principe actif [43]. Enfin, les observations visuelles pratiquées après mise en contact avec des mélanges nutritifs ternaires par mettent en évidence, comme avec les émulsions lipidiques seules, la formation d'un immédiate d'un précipité jaune [36] et un déphasage de l'émulsion avec crémage [44].

#### **IV.1.3 - LES AUTRES MOLECULES :**

L'acide zolédronique et le voriconazole sont d'après le résumé des caractéristiques du produit sur le Dictionnaire Vidal 2007 [32], respectivement incompatibles l'un avec toute solution contenant du calcium (ce qui inclus certaines solutions de NP), l'autre avec les solutions de NP. Selon la même source, la caspofungine n'est pas stable dans les solutions de glucose, élément de base des mélanges nutritifs binaires et ternaires. Aucune autre donnée de la littérature concernant la compatibilité de ces trois molécules en présence de NP n'a été retrouvée.

## **IV.2 - MOLECULES COMPATIBLES :**

Les résultats des études sur les molécules compatibles avec la NP sont regroupés dans le tableau de l'Annexe 4.

## **IV.3 - MOLECULES DE COMPATIBILITE VARIABLE :**

Les résultats des études sur la compatibilité des molécules avec la NP dont les conclusions divergent sont regroupés dans l'Annexe 5.

## **IV.4 - MOLECULES DE COMPATIBILITE NON ETUDIEE :**

Pour 25 des 63 molécules, nous n'avons retrouvé aucune donnée de compatibilité. Ces molécules sont listées dans l'Annexe 6.

# **DISCUSSION**

## A - RESULTATS :

Cette enquête sur la prescription, les modes d'administration et la compatibilité des médicaments intraveineux chez les patients sous NP nous a permis d'étudier 653 lignes de prescription pour 75 relevés. Quarante-et-quatre spécialités ont été identifiées. Les 577 lignes de prescription en sus des mélanges nutritifs sont administrées, dans 77,5% des situations, en dérivation par rapport à la ligne de perfusion contenant la NP. La NP est majoritairement prescrite pour être administrée en continu sur 24 heures (90,7% des cas), ce qui ne laisse pas de fenêtre pour une administration des médicaments en dérivation sans contact avec la NP à moins d'arrêter temporairement la perfusion nutritive.

Dans les autres situations (22,5%), les produits sont introduits directement dans la poche de nutrition, il s'agit, hormis un cas, de suppléments en vitamines, oligo-éléments et électrolytes, autorisés dans une certaine limite.

Parmi les produits administrés simultanément et sur les mêmes lignes de perfusion que la NP, nous avons identifié 63 médicaments qui ne sont ni des compléments, ni des solutés de perfusion. Cinq d'entre eux (soit 7,9%), étaient incompatibles avec la NP. L'aciclovir et l'amphotéricine B précipitent en présence de mélanges nutritifs. La formation de précipités dans les mélanges nutritifs est responsable d'un risque d'embolie pulmonaire pour le patient [45]. Nous avons également recensé 15 molécules compatibles (23,8%). Dix-huit spécialités (28,6%) présentaient une compatibilité variable avec la NP en fonction des conditions expérimentales (type de mélange nutritif (binaire ou ternaire), concentrations étudiées...). Nos recherches bibliographiques sont restées infructueuses pour 25 spécialités (39,7%).

Les incompatibilités NP / médicament citées par les infirmier(ère)s n'ont pas toujours été retrouvées dans la littérature. Il s'agit certainement d'incompatibilités relevées avec d'autres produits que la NP. C'est le cas par exemple du ceftazidime, compatible avec les mélanges nutritifs, selon toutes les études publiées (physiquement et chimiquement avec les mélanges binaires, physiquement avec les mélanges ternaires), mais qui présente de nombreuses interactions avec d'autres molécules (ex : vancomycine, midazolam, propofol ... [46]). Les interactions connues des infirmier(ère)s correspondent à des incompatibilités physiques qu'elles ont rencontrées mais ne tiennent pas compte des interactions chimiques, non visibles.

La question de la compatibilité des molécules en présence de mélanges pour NP est complexe. Chaque situation est différente et toutes les combinaisons de concentration, de débit de perfusion... ne peuvent être testées. Les principales études publiées reposent sur des travaux effectués aux Etats-Unis, les produits testés ne sont pas toujours les mêmes que ceux disponibles en France. L'exemple le plus démonstratif est celui de la morphine qui est utilisée essentiellement sous forme de sulfate aux Etats-Unis et sous forme de chlorhydrate en France. L'extrapolation des résultats obtenus avec le sulfate est difficilement envisageable.

Les conditions de mise en contact sont variables d'une étude à l'autre (statique / dynamique). Selon *Allen et al.*[47, 48], le mélange, dans un tube à essai, d'un même volume de deux solutions à tester (ratio 1 :1) simule une perfusion en Y (simulation statique). On peut se demander si des tests dynamiques ne permettraient pas d'obtenir des données de compatibilité de valeur pronostique plus fiables.

De plus, la majorité des études se cantonnent à l'évaluation de la stabilité physique et n'analysent pas la compatibilité chimique du mélange, qui nécessite, il est vrai, des moyens matériels importants (ex : chromatographie liquide haute performance (HPLC)). Il est cependant nécessaire de s'assurer de la stabilité chimique des principes actifs. L'absence de changement visible ne garantit en aucune façon la conservation chimique de la molécule. Des dérivés inactifs voire toxiques peuvent se former sans répercussion sur l'aspect du mélange.

La seconde difficulté de l'analyse de la compatibilité est liée au grand nombre de molécules, pour lesquelles aucun travail ne s'est intéressé à la compatibilité en présence d'une NP. Par exemple, la compatibilité du paracétamol injectable en présence d'une NP, produit le plus prescrit dans cette étude, n'est pas abordée dans la littérature.

Le deuxième axe de cette enquête nous a permis de mettre en évidence des manquements dans la démarche d'évaluation de l'état nutritionnel des patients : les éléments de base (taille et poids) ne sont pas toujours connus des prescripteurs. La prépondérance de la NP mixte (2/3 des NP) laisse à penser que la préférence n'est pas donnée à la nutrition entérale.

Les services d'Hématologie et de Pneumologie prescrivent essentiellement des NP centrales : les indications dans ces services de cancérologie sont liées au fait que les patients sont déjà porteurs de chambres implantables respectivement 61,9% et 78,9% pour administration des chimiothérapies. Le service de CGU, dont le secteur de Soins Continus est le plus important représentant, consomme également une majorité de mélange nutritif pour voie centrale. La

majeure partie des patients dispose d'une voie veineuse centrale (81,5%) posée au bloc opératoire.

Le service d'HGE prescrit proportionnellement plus de NP périphérique (62,5%), mais la proportion de patients avec une voie veineuse périphérique est élevée dans ce service (57,1%).

Un parallèle peut être fait entre le type de NP prescrite et le nombre de compléments prescrits par service. En HGE il y a peu de supplémentations en vitamines et oligo-éléments (13,3% des prescriptions de NP). Mais ces patients ont rarement une NP exclusive. La NP périphérique est utilisée comme support nutritionnel chez des patients pouvant se restaurer par voie orale mais dont l'appétit n'est pas suffisant pour l'ingestion de la quantité d'aliments nécessaire pour couvrir la DEB. Néanmoins, il faut noter que lorsque les apports caloriques oraux sont inférieurs à 1500 kcal, les apports en vitamines et oligo-éléments, ne sont pas couverts. On peut se demander quelle est la place de la NP et si des compléments nutritionnels hypercaloriques (normo ou hyper-protidiques) et le cas échéant, une supplémentation vitaminique orale n'auraient pas leur place. Dans les services de CGU et d'Hématologie, la prescription de suppléments est plus conforme aux recommandations, elle atteint respectivement 82,7% et 85,3% des prescriptions de NP.

La voie d'administration des produits était adaptée. En ce qui concerne l'administration des mélanges nutritifs, les formulations pour voie centrale sont bien administrées comme attendues, de façon centrale.

Des fiches explicatives sur les apports à réaliser dans le cadre d'une NP exclusive ont été rédigées par le groupe de travail « Nutrition » de la Commission des médicaments et des dispositifs médicaux stériles (COMEDIMS) et diffusées au sein du CHU de Nancy. Ces fiches ont pour but de guider les médecins pour la prescription de NP. Il y est rappelé que les apports nutritifs à administrer en cas de NP exclusive, la nécessité d'une supplémentation en vitamines et oligo-éléments et la composition des différents mélanges nutritifs disponibles au CHU.



## **B - PROPOSITIONS :**

Cette enquête a mis en évidence la nécessité d'améliorer les conditions d'administration des médicaments intraveineux chez les patients sous NP. Pour éviter les interactions entre la NP et les autres médicaments intraveineux, il faut limiter les contacts entre ces produits. L'utilisation de cathéters double voire triple lumière avec une voie réservée à la NP et le développement de la NP cyclique sont des mesures qui vont dans ce sens. Les recommandations existantes sur la NP [6, 49] n'abordent pas l'aspect de l'administration en pratique. Mais à défaut de séparation physique des flux par des cathéters adaptés, nous suggérons l'arrêt de la perfusion de NP et le rinçage de la tubulure avant l'administration d'un autre produit par la même voie.

En ce qui concerne les pratiques de prise en charge des patients nécessitant une NP au CHU de Nancy. Le développement du contrat de bon usage [50] pourrait servir de cadre à ces remaniements. Dans un premier temps, un groupe de travail pour « l'amélioration de la prise en charge des patient sous NP » pourra être mis en place au sein du CLAN pour développer les solutions proposées.

La sensibilisation des différents intervenants aux problèmes de la NP (adéquation des mélanges nutritifs prescrits aux besoins caloriques du patient, compatibilité avec les autres médicaments intraveineux...) est un élément majeur pour réussir à faire évoluer les pratiques professionnelles. La sensibilisation des médecins pourrait permettre de conformer les prescriptions aux réelles indications de la NP et en améliorer la qualité (supplémentation en vitamines et oligo-éléments systématique). Il faudra insister auprès des prescripteurs sur l'intérêt de réaliser systématiquement une évaluation initiale de l'état nutritionnel des patients. La mesure de la taille et du poids devrait être effectuée chez tous les patients hospitalisés. Même si se pose parfois la question des moyens, notamment pour les patients alités pour lesquels des pese-personnes particuliers sont requis.

Un guide de bonnes pratiques de NP sera formalisé et diffusé par le CLAN. Des outils de ce type ont déjà été développés dans d'autres centres (ex : CHU de Nice). Il reprendra des fiches informatives, à destination des prescripteurs et des infirmier(ère)s, sur la compatibilité des mélanges (listes positive et négative des médicaments compatibles ou non avec la NP,

précisant dans quelles conditions : dans la poche, en perfusion sur site en Y). Il est à noter que des fiches sur les apports nécessaires chez l'adulte et chez l'enfant sous NP exclusive ont déjà été réalisées par la COMEDIMS. Malgré leur accessibilité sur le site de la COMEDIMS, ces documents restent peu connus.

Afin d'éviter la mise en route de NP non justifiées (durée inférieure à 7 jours, tube digestif fonctionnel...), des actions sont nécessaires à l'étape de la prescription. Celle-ci pourrait être systématiquement validée par un médecin référent en nutrition.

Une prescription nominative établie sur un modèle spécifique d'ordonnance pré-remplie pourrait être mise en place pour aider à la prescription de la NP. Toute commande de mélange nutritif binaire ou ternaire à la pharmacie hospitalière devrait être accompagnée de cette ordonnance. C'est d'ailleurs déjà le cas pour les demandes émanant des services de l'hôpital d'enfants.

# **CONCLUSION**

Cette étude des pratiques de prescription et d'administration de la NP chez les patients, de services de courts séjours, a mis en évidence les améliorations à apporter pour une meilleure prise en charge des patients sous NP. Elles concernent essentiellement la sécurisation des administrations vis-à-vis du risque d'incompatibilités. La question des indications et de la prescription de la NP a été effleurée.

Le premier champ d'action porte sur le développement de moyens matériels pour l'administration de la NP liés à la difficulté de garantir la compatibilité des produits entre eux du fait de la variabilité des résultats expérimentaux en fonction du type de nutrition, des concentrations des produits en présence, des conditions de pH, de température, de temps de contact...

Le second s'articule autour de l'évaluation initiale de l'état nutritionnel du patient par le prescripteur pour définir les besoins, de la bonne indication de la NP et de la prescription de tous les éléments nutritifs nécessaires au patient. Une nouvelle étude, comme celle de Asnafi-Farhang *et al.* [51] pourrait être menée afin de mieux cerner les indications de la NP et l'adéquation des apports aux besoins nutritionnels des patients.

Ce travail souligne l'intérêt de l'implication des structures transversales, telles que le CLAN, pour l'amélioration du bon usage des médicaments.

# BIBLIOGRAPHIE :



1 Circulaire DHOS/E1 n° 2002-186 du 29 mars 2002 relative à l'alimentation et à la nutrition dans les établissements de santé.

BO n°2002-16.

2 Zaloga GP.

Parenteral nutrition in adult inpatients with functioning gastrointestinal tracts: assessment of outcomes.

Lancet 2006; 367:1101-11.

3 Loser C, Aschl G, Hebuterne X, *et al.*

ESPEN guidelines on artificial enteral nutrition--percutaneous endoscopic gastrostomy (PEG).

Clin Nutr 2005; 24:848-61.

4 ANAES.

Evaluation diagnostique de la dénutrition protéino-énergétique des adultes hospitalisés. Service des recommandations professionnelles.

Septembre 2003; 15 p.

5 Bailey KV, Ferro-Luzzi A.

Use of body mass index of adults in assessing individual and community nutritional status.

Bull World Health Organ 1995; 73:673-80.

6 SFAR.

Conférence de consensus. Nutrition artificielle périopératoire en chirurgie programmée de l'adulte : Recommandations du Jury.

Nutr Clin Metabol 1995; 9(Suppl 1):13-22.

7 Perioperative total parenteral nutrition in surgical patients. The Veterans Affairs Total Parenteral Nutrition Cooperative Study Group.  
N Engl J Med 1991; 325:525-32.

8 Roza AM, Shizgal HM.  
The Harris Benedict equation reevaluated: resting energy requirements and the body cell mass.  
Am J Clin Nutr 1984; 40:168-82.

9 Messing B, Bernier JJ.  
Effects of two energy: nitrogen ratios in patients with gastroenterological disease and malnutrition.  
J Parenter Enteral Nutr 1980; 4:272-6.

10 Cano N, Barnoud D, Schneider SM, *et al.*  
Traité de nutrition artificielle de l'adulte. 3ème ed.  
Paris: Springer 2007; 1189 p.

11 Heyland DK, Dhaliwal R, Suchner U, *et al.*  
Antioxidant nutrients: a systematic review of trace elements and vitamins in the critically ill patient.  
Intensive Care Med 2005; 31:327-37.

12 Safe Practices for Parenteral Nutrition Formulations. National Advisory Group on Standards and Practice Guidelines for Parenteral Nutrition.  
J Parenter Enteral Nutr 1998; 22:49-66.

13 Korb V, Berger S, Spiesser L, *et al.*  
Optimisation des apports phosphocalciques dans les solutions de nutrition parentérale pédiatrique.  
Nutr Clin Métab 2006; 20:5-9.

- 14 Hansell DT.  
Intravenous nutrition: The central or peripheral route ?  
Intensive Therapy and Clinical Monitoring 1989; 10:184-90.
- 15 Kohlhardt SR, Smith RC.  
Fine bore silicone catheters for peripheral intravenous nutrition in adults.  
B M J 1989; 299:1380-1.
- 16 Madan M, Alexander DJ, McMahon MJ.  
Influence of catheter type on occurrence of thrombophlebitis during peripheral intravenous nutrition.  
Lancet 1992; 339:101-3.
- 17 Gillies D, O'Riordan L, Wallen M, *et al.*  
Optimal timing for intravenous administration set replacement.  
Cochrane Database Syst Rev 2005:CD003588.
- 18 Mirtallo J, Canada T, Johnson D, *et al.*  
Safe practices for parenteral nutrition.  
J Parenter Enteral Nutr 2004; 28:S39-70.
- 19 Mansfield PF, Hohn DC, Fornage BD, *et al.*  
Complications and failures of subclavian-vein catheterization.  
N Engl J Med 1994; 331:1735-8.
- 20 Barr LH, Dunn GD, Brennan MF.  
Essential fatty acid deficiency during total parenteral nutrition.  
Ann Surg 1981; 193:304-11.
- 21 Trissel LA.  
Handbook on injectable drugs. 12<sup>th</sup> ed.  
Bethesda, MD: American Society of Health-system Pharmacists 2003; 1522 p.

- 22 Adrian J.  
Nutritional and physiological consequences of the Maillard reaction.  
World Rev Nutr Diet 1974; 19:71-122.
- 23 Adrian J, Susbielle H.  
Maillard reaction. 10. Effects of premelanoidins on reproduction in rats.  
Ann Nutr Aliment 1975; 29:151-8.
- 24 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.
- 25 Allwood MC.  
Compatibility and stability of TPN mixtures in big bags.  
J Clin Hosp Pharm 1984; 9:181-98.
- 26 Earnshaw M.  
Mixtures and compatibilities in total parenteral nutrition solutions.  
Acta Chir Scand Suppl 1981; 507:364-70.
- 27 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.
- 28 Driscoll DF, Bhargava HN, Li L, *et al.*  
Physicochemical stability of total nutrient admixtures.  
Am J Health Syst Pharm 1995; 52:623-34.
- 29 Driscoll DF, Baptista RJ, Bistrain BR, *et al.*  
Practical considerations regarding the use of total nutrient admixtures.  
Am J Hosp Pharm 1986; 43:416-9.



- 30 Burnham WR, Hansrani PK, Knott CE, *et al.*  
Stability of fat emulsion based intravenous feeding mixture.  
Int J Pharm 1983; 13:9-22.
- 31 Li LC, Sampogna TP.  
A factorial design study on the physical stability of 3-in-1 admixtures.  
J Pharm Pharmacol 1993; 45:985-7.
- 32 Dictionnaire Vidal.  
2007.
- 33 Vigneron J, Gindre I, Daouphars M, *et al.*  
Stabilis 3. Stabilité et compatibilités des médicaments injectables.  
CD-Rom; 2006.
- 34 Veltri M, Lee CK.  
Compatibility of neonatal parenteral nutrient solutions with selected intravenous drugs.  
Am J Health Syst Pharm 1996; 53:2611-3.
- 35 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.
- 36 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.
- 37 Husson E, Crauste-Manciet S, Hadj-Salah E, *et al.*  
Stabilité galénique de mélanges commercialisés de nutrition parentérale en présence de médicaments : médicaments dans le mélange.  
Nutr Clin Metab 2003; 17:8-14.

- 38 Husson E, Crauste-Manciet S, Hadj-Salah E, *et al.*  
Stabilité galénique de mélanges commercialisés de nutrition parentérale en présence de médicaments. (ii) : médicaments perfusés en Y.  
Nutr Clin Metab 2003; 17:72-9.
- 39 Athanikar N, Boyer B, Deamer R, *et al.*  
Visual compatibility of 30 additives with a parenteral nutrient solution.  
Am J Hosp Pharm 1979; 36:511-3.
- 40 Trissel LA.  
Amphotericin B does not mix with fat emulsion.  
Am J Health Syst Pharm 1995; 52:1463-4.
- 41 Lopez RM, Ayestaran A, Pou L, *et al.*  
Stability of amphotericin B in an extemporaneously prepared i.v. fat emulsion.  
Am J Health Syst Pharm 1996; 53:2724-7.
- 42 Ericsson O, Hallmen AC, Wikstrom I.  
Amphotericin B is incompatible with lipid emulsions.  
Ann Pharmacother 1996; 30:298.
- 43 Owens D, Fleming RA, Restino MS, *et al.*  
Stability of amphotericin B 0.05 and 0.5 mg/mL in 20% fat emulsion.  
Am J Health Syst Pharm 1997; 54:683-6.
- 44 Cleary JD.  
Amphotericin B formulated in a lipid emulsion.  
Ann Pharmacother 1996; 30:409-12.
- 45 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.

46 Servais H, Tulkens PM.

Stability and compatibility of ceftazidime administered by continuous infusion to intensive care patients.

Antimicrob Agents Chemother 2001; 45:2643-7.

47 Allen LV, Levinson RS, Phisutsinhop D.

Compatibility of various admixtures with secondary additives at Y-injection sites of intravenous administration sets.

Am J Hosp Pharm 1977; 34:939-43.

48 Allen LV, Stiles ML.

Compatibility of various admixtures with secondary additives at Y-injection sites of intravenous administration sets. Part 2.

Am J Hosp Pharm 1981; 38:380-1.

49 SFNEP.

Nutrition de l'agressé. Conférence de Consensus.

1997.

50 Décret n° 2005-1023 du 24 août 2005 relatif au contrat de bon usage des médicaments et des produits et prestations mentionné à l'article L. 162-22-7 du code de la sécurité sociale (troisième partie : Décrets).

JO n°198 du 26 août 2005.

51 Asnafi-Farhang S, Harcouët L, Monchi M, *et al.*

Évaluation de la prise en charge nutritionnelle des patients par un mélange ternaire extemporané.

J Pharm Clin 2002; 21:14-23.

52 Gonzalo L, Del Pozo A, Masso-Muniesa J, *et al.*

Compatibility of drugs with total nutrient admixtures (TNA) using a centrifugation method.

Clin Nutr 2000; 19(Suppl 1):57.

53 Fox AS, Boyer KM, Sweeney HM.

Antibiotic stability in a pediatric parenteral alimentation solution.

J Pediatr 1988; 112:813-7.

54 Kanke M, Jay M, DeLuca P.

Binding of insulin to a continuous ambulatory peritoneal dialysis system.

Am J Hosp Pharm 1986; 43:81-8.

55 Goldstein K, Colding H, Andersen GE.

Stability of ampicillin, piperacillin, cefotaxime, netilmicin and amikacin in an L-amino acid solution prepared for total parenteral nutrition of newborn infants.

A P M I S 1988; 96:329-32.

56 de Juana P, Bermejo T, Areas V, *et al.*

The stability of antibiotics administered in "and" with a parenteral nutrition mixture enriched with branched-chain amino acids. II. The cephalosporins.

Nutr Hosp 1993; 8:479-88.

57 Watson D.

Piggyback compatibility of antibiotics with pediatric parenteral nutrition solutions.

J Parenter Enteral Nutr 1985; 9:220-4.

58 Gilbar PJ, Groves CF.

Visual compatibility of total parenteral nutrition solution (Synthamin 17 premix) with selected drugs during simulated Y-site injection.

Aust J Hosp Pharm 1994; 24:167-70.

59 Wade CS, Lampasona V, Mullins RE, *et al.*

Stability of ceftazidime and amino acids in parenteral nutrient solutions.

Am J Hosp Pharm 1991; 48:1515-9.

- 60 Nahata MC.  
Stability of ceftriaxone sodium in intravenous solutions.  
Am J Hosp Pharm 1983; 40:2193-4.
- 61 Baptista RJ, Lawrence RW.  
Compatibility of total nutrient admixtures and secondary antibiotic infusions.  
Am J Hosp Pharm 1985; 42:362-3.
- 62 Niemiec PW, Vanderveen TW.  
Compatibility considerations in parenteral nutrient solutions.  
Am J Hosp Pharm 1984; 41:893-911.
- 63 Couch P, Jacobson P, Johnson CE.  
Stability of fluconazole and amino acids in parenteral nutrient solutions.  
Am J Hosp Pharm 1992; 49:1459-62.
- 64 Baxter.  
Compatibilité des médicaments en Y avec Oliclinomel. Compatibilité des médicaments en ajout dans la poche Oliclinomel reconstituée.  
2005; 2 p.
- 65 Gillies IR.  
Physical stability of Intralipid following drug addition.  
Aust J Hosp Pharm 1980; 10:118-20.
- 66 Gellis C, Sautou-Miranda V, Arvouet A, *et al.*  
Stability of methylprednisolone sodium succinate in pediatric parenteral nutrition mixtures.  
Am J Health Syst Pharm 2001; 58:1139-42.
- 67 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.

- 68 Schilling CG, Watson DM, McCoy HG, *et al.*  
Stability and delivery of vancomycin hydrochloride when admixed in a total parenteral nutrition solution.  
J Parenter Enteral Nutr 1989; 13:63-4.
- 69 Nahata MC.  
Stability of vancomycin hydrochloride in total parenteral nutrient solutions.  
Am J Hosp Pharm 1989; 46:2055-7.
- 70 Montoro JB, Pou L, Salvador P, *et al.*  
Stability of famotidine 20 and 40 mg/L in total nutrient admixtures.  
Am J Hosp Pharm 1989; 46:2329-32.
- 71 Schilling CG.  
Compatibility of drugs with a heparin-containing neonatal total parenteral nutrient solution.  
Am J Hosp Pharm 1988; 45:313-4.
- 72 Martins AM, McDougal A, Hamilton D, *et al.*  
In vitro assessment of vancomycin HCl compatibility after coinfusion with a specialized amino acid formulation.  
J Parenter Enteral Nutr 1991; 15:536-9.
- 73 Vasmant D.  
Vancomycine et nutrition parentérale.  
Arch Fr Pédiatr 1982; 39:405-7.
- 74 Yao JD, Arkin CF, Karchmer AW.  
Vancomycin stability in heparin and total parenteral nutrition solutions: novel approach to therapy of central venous catheter-related infections.  
J Parenter Enteral Nutr 1992; 16:268-74.

75 Ambados F.

Destabilization of fat emulsion in total nutrient admixtures by concentrated albumin 20% infusion.

Aust J Hosp Pharm 1999; 29:210-2.

76 McLeod HL, McGuire TR, Yee GC.

Stability of cyclosporine in dextrose 5%, NaCl 0.9%, dextrose/amino acid solution, and lipid emulsion.

Ann Pharmacother 1992; 26:172-5.

77 Jacobson PA, Maksym CJ, Landvay A, *et al.*

Compatibility of cyclosporine with fat emulsion.

Am J Hosp Pharm 1993; 50:687-90.

78 Balet A, Cardona D, Pastor C, *et al.*

In vitro stability of amikacin and ciprofloxacin administered through a Y-shaped catheter connection with 2 total parenteral nutrition formulations with different pH.

Nutr Hosp 1990; 5:108-11.

79 Percy LA, Rho JP.

Visual compatibility of ciprofloxacin with selected components of total parenteral nutrient solutions during simulated Y-site injection.

Am J Hosp Pharm 1993; 50:715-6.

80 Schuetz DH, King JC.

Compatibility and stability of electrolytes, vitamins and antibiotics in combination with 8% amino acids solution.

Am J Hosp Pharm 1978; 35:33-44.

81 Colding H, Andersen GE.

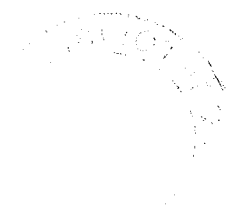
Stability of antibiotics and amino acids in two synthetic L-amino acid solutions commonly used for total parenteral nutrition in children.

Antimicrob Agents Chemother 1978; 13:555-8.

- 82 Bullock L, Clark JH, Fitzgerald JF, *et al.*  
The stability of amikacin, gentamicin, and tobramycin in total nutrient admixtures.  
J Parenter Enteral Nutr 1989; 13:505-9.
- 83 Kamen BA, Gunther N, Sowinsky N, *et al.*  
Analysis of antibiotic stability in a parenteral nutrition solution.  
Pediatr Infect Dis 1985; 4:387-9.
- 84 Matthews H.  
Heparin anticoagulant activity in intra-venous fluids utilising a chromagenic substrate  
assaymethod.  
Aust J Hosp Pharm 1982; 12:S17-S22.
- 85 Hensrud DD, Burritt MF, Hall LG.  
Stability of heparin anticoagulant activity over time in parenteral nutrition solutions.  
J Parenter Enteral Nutr 1996; 20:219-21.
- 86 Najari Z, Rusho WJ.  
Compatibility of commonly used bone marrow transplant drugs during Y-site delivery.  
Am J Health Syst Pharm 1997; 54:181-4.
- 87 Silvers KM, Darlow BA, Winterbourn CC.  
Pharmacologic levels of heparin do not destabilize neonatal parenteral nutrition.  
J Parenter Enteral Nutr 1998; 22:311-4.
- 88 Zaccardelli DS, Krcmarik CS, Wolk R, *et al.*  
Stability of imipenem and cilastatin sodium in total parenteral nutrient solution.  
J Parenter Enteral Nutr 1990; 14:306-9.
- 89 Pesko LJ, Arend KA, Hagman DE, *et al.*  
Physical compatibility and stability of metoclopramide injection.  
Parenterals 1988; 5:1-3, 6-8.

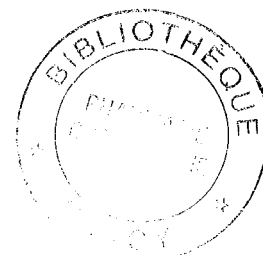


- 90 Bhatt-Mehta V, Rosen DA, King RS, *et al.*  
Stability of midazolam hydrochloride in parenteral nutrient solutions.  
Am J Hosp Pharm 1993; 50:285-8.
- 91 Macias JM, Martin WJ, Lloyd CW.  
Stability of morphine sulfate and meperidine hydrochloride in a parenteral nutrient formulation.  
Am J Hosp Pharm 1985; 42:1087-94.
- 92 Pugh CB, Pabis DJ, Rodriguez C.  
Visual compatibility of morphine sulfate and meperidine hydrochloride with other injectable drugs during simulated Y-site injection.  
Am J Hosp Pharm 1991; 48:123-5.
- 93 Kirkham JC, Rutherford ET, Cunningham GN, *et al.*  
Stability of ondansetron hydrochloride in a total parenteral nutrient admixture.  
Am J Health Syst Pharm 1995; 52:1557-8.
- 94 Perry M, Khalidi N, Sanders CA.  
Stability of penicillins in total parenteral nutrient solution.  
Am J Hosp Pharm 1987; 44:1625-8.



# LISTE DES TABLEAUX :

Tableau I - Valeurs du facteur d'activité en fonction du type d'activité .....	14
Tableau II - Valeurs du facteur d'hypermétabolisme en fonction de la situation clinique .....	14
Tableau III - Apports journaliers moyens en électrolytes .....	18
Tableau IV - Apports journaliers recommandés en oligo-éléments .....	19
Tableau V - Apports journaliers conseillés en vitamines chez le sujet sain et au cours de la nutrition parentérale.....	19
Tableau VI - Caractéristiques des matériaux utilisés pour la fabrication des cathéters .....	23
Tableau VII - Classement des services en fonction de leur consommation de mélanges ternaires et de micronutriments en 2006.....	43
Tableau VIII - Répartition du type de nutrition en fonction du service .....	48
Tableau IX - Répartition des formules nutritives périphériques et centrales en fonction du site de perfusion .....	49

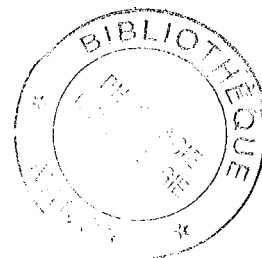


# LISTE DES FIGURES :

Figure 1 - Répartition par service et par secteur des relevés effectués.....	46
Figure 2 - Répartition des lignes de prescription en fonction de la classe ATC .....	47
Figure 3 - Fréquence de prescription des différents types de formule des mélanges nutritifs .	48
Figure 4 - Fréquence de prescription des 2 types de formule de NP en fonction du service ...	49
Figure 5 - Nombre de prescriptions pour chaque mélange nutritif.....	50
Figure 6 - Prescription des compléments à la NP.....	51
Figure 7 - Fréquence de prescription des compléments de la NP en fonction du service .....	51
Figure 8 - Répartition de la prescription de Décan <sup>®</sup> et de Cernevit <sup>®</sup> en fonction de la formule de la NP .....	52
Figure 9 - Taux d'utilisation des différents sites de perfusion en fonction du service .....	53
Figure 10 - Exemple de ligne de perfusion.....	54

# LISTE DES ANNEXES :

ANNEXE 1 – Fiche de recueil .....	I
ANNEXE 2 – Liste des 63 spécialités administrées avec la nutrition parentérale.....	III
ANNEXE 3 – Molécules incompatibles avec une nutrition parentérale.....	V
ANNEXE 4 – Molécules compatibles avec une nutrition parentérale.....	VIII
ANNEXE 5 – Molécules de compatibilité variable avec une nutrition parentérale.....	XVI
ANNEXE 6 – Liste des molécules dont la compatibilité avec la nutrition parentérale n’est pas documentée.....	XXVIII



# TABLE DES MATIERES :



<b>INTRODUCTION</b> .....	<b>1</b>
<b>PARTIE 1</b> .....	<b>3</b>
<b>A - BASES THEORIQUES :</b> .....	<b>4</b>
<b>I - DEFINITION ET OBJECTIFS :</b> .....	<b>4</b>
<b>II - INDICATIONS ET CONTRE-INDICATIONS :</b> .....	<b>4</b>
II.1 - LES INDICATIONS : .....	4
II.2 - LES CONTRE-INDICATIONS : .....	6
<b>III - PHYSIOPATHOLOGIE :</b> .....	<b>6</b>
III.1 - EVALUATION DE L'ETAT NUTRITIONNEL : .....	6
III.1.1 - EVALUATION CLINIQUE : .....	6
III.1.1.1 - INTERROGATOIRE : .....	7
III.1.1.2 - EXAMEN CLINIQUE : .....	7
<i>a</i> - Poids et taille : .....	7
<i>b</i> - Inspection : .....	8
III.1.2 - MARQUEURS BIOLOGIQUES DE L'ETAT NUTRITIONNEL : .....	8
III.1.2.1 - MARQUEURS BIOLOGIQUES SANGUINS : .....	8
<i>a</i> - Albumine : .....	9
<i>b</i> - Transthyrétine et Rétinol Binding Protein (RBP) : .....	9
<i>c</i> - Les autres marqueurs : .....	9
III.1.2.2 - MARQUEURS BIOLOGIQUES URINAIRES : .....	10
<i>a</i> - Evaluation de la masse musculaire : .....	10
<i>b</i> - Evaluation du catabolisme musculaire : .....	10
<i>c</i> - Le bilan azoté : .....	11
III.1.2.3 - COMPTAGE DES LYMPHOCYTES : .....	11
III.1.3 - INDEX MULTIPARAMETRIQUES : .....	11
III.1.3.1 - INDICE DE RISQUE NUTRITIONNEL : .....	12
III.1.3.2 - APPRECIATION GLOBALE SUBJECTIVE DE L'ETAT NUTRITIONNEL DE DETSKY : .....	12
III.1.4.3 .....	12
III.2 - BESOINS NUTRITIONNELS DU SUJET ADULTE : .....	13
III.2.1 - APPORTS ENERGETIQUES NON PROTEIQUES : .....	13
III.2.1.1 - DEFINITION DES BESOINS ENERGETIQUES : .....	13
<i>a</i> - Formule empirique : .....	13
<i>b</i> - Formules de Harris et Benedict (1919) : .....	14
<i>c</i> - Calorimétrie indirecte : .....	15
III.2.1.2 - BESOINS ENERGETIQUES : .....	15
<i>a</i> - Besoins glucidiques : .....	15
<i>b</i> - Besoins lipidiques : .....	15
III.2.2 - APPORTS PROTEIQUES : .....	16
III.2.2.1 - DEFINITION DES BESOINS AZOTES : .....	16

<i>a</i> - Formule empirique : .....	16
<i>b</i> - Bilan azoté : .....	16
<i>c</i> - Dosage de l'azote total urinaire : .....	17
III.2.2.2 - BESOINS PROTEIQUES : .....	17
III.2.3 - APPORTS HYDRIQUES : .....	17
III.2.4 - APPORTS EN ELECTROLYTES : .....	18
III.2.5 - BESOINS EN MICRONUTRIMENTS : .....	18
III.2.5.1 - BESOINS EN OLIGO-ELEMENTS : .....	18
III.2.5.2 - BESOINS EN VITAMINES : .....	19
<b>IV - NUTRIMENTS UTILISES : .....</b>	<b>20</b>
IV.1 - LES GLUCIDES : .....	20
IV.2 - LES LIPIDES : .....	21
IV.3 - LES ACIDES AMINES : .....	21
IV.4 - LES APPORTS EN ELECTROLYTES : .....	22
IV.5 - LES APPORTS EN OLIGO-ELEMENTS : .....	22
IV.6 - LES APPORTS EN VITAMINES : .....	22
<b>V - LES TECHNIQUES D'ADMINISTRATION : .....</b>	<b>23</b>
V.1 - LES ABORDS VASCULAIRES : .....	23
V.1.1 - LE CHOIX DE LA VOIE D'ADMINISTRATION : .....	23
V.1.2 - LES MATERIAUX CONSTITUTIFS DES CATHETERS : .....	23
V.1.3 - LES ABORDS VEINEUX PERIPHERIQUES : .....	24
V.1.4 - LES ABORDS VEINEUX CENTRAUX : .....	24
V.1.4.1 - LES CATHETERS VEINEUX CENTRAUX : .....	24
V.1.4.2 - LES CHAMBRES IMPLANTABLES : .....	25
V.2 - LES SYSTEMES DE PERFUSION : .....	26
V.2.1 - LES LIGNES DE PERFUSION : .....	26
V.2.2 - LES POMPES DE PERFUSION : .....	26
V.3 - LES MODES D'ADMINISTRATION : .....	26
V.3.1 - METHODE DES FLACONS SEPARES : .....	26
V.3.2 - MELANGES NUTRITIFS EN POCHE : .....	27
V.4 - LES TYPES DE NUTRITION PARENTERALE : .....	27
V.5 - LES RYTHMES D'ADMINISTRATION : .....	27
V.5.1 - NUTRITION PARENTERALE CONTINUE : .....	27
V.5.2 - NUTRITION PARENTERALE CYCLIQUE : .....	28
<b>VI - LA SURVEILLANCE : .....</b>	<b>28</b>
VI.1 - LA LIGNE VEINEUSE : .....	28
VI.2 - LA SURVEILLANCE BIOLOGIQUE : .....	29
VI.3 - LA SURVEILLANCE DE L'ETAT NUTRITIONNEL : .....	29
<b>VII - LES COMPLICATIONS : .....</b>	<b>29</b>
VII.1 - LES COMPLICATIONS MECANIKES OU DE PONCTION : .....	29
VII.2 - LES COMPLICATIONS THROMBOTIQUES : .....	30
VII.3 - LES COMPLICATIONS INFECTIEUSES : .....	30
VII.4 - LES COMPLICATIONS METABOLIQUES : .....	31
VII.5 - LES COMPLICATIONS HEPATO-BILIAIRES : .....	31
<b>B - STABILITE ET COMPATIBILITE DES MELANGES BINAIRES ET TERNAIRES.....</b>	<b>32</b>
<b>I - DEFINITIONS : .....</b>	<b>32</b>

<b>II - STABILITE DE LA PHASE AQUEUSE :</b>	<b>33</b>
II.1 - LES GLUCIDES : REACTION DE MAILLARD :	33
II.2 - LES ACIDES AMINES :	33
II.3 - LES OLIGO-ELEMENTS :	34
II.4 - LES ELECTROLYTES :	34
II.5 - LES VITAMINES :	35
<b>III - STABILITE DE L'EMULSION LIPIDIQUE :</b>	<b>35</b>
III.1 - DEFINITION D'UNE EMULSION :	35
III.2 - PRINCIPALES FORMES D'INSTABILITE D'UNE EMULSION :	35
III.3 - METHODES D'EVALUATION DE LA STABILITE D'UNE EMULSION :	36
III.3.1 - ANALYSE MACROSCOPIQUE :	36
III.3.2 - ANALYSE MICROSCOPIQUE :	37
III.3.3 - LE pH :	37
III.3.4 - LE POTENTIEL ZETA :	37
III.4 - FACTEURS INFLUENCANT LA STABILITE DE L'EMULSION :	38
III.4.1 - LE pH :	38
III.4.2 - LE GLUCOSE :	38
III.4.3 - LES LIPIDES :	38
III.4.4 - LES ACIDES AMINES :	38
III.4.5 - LES ELECTROLYTES :	39
III.4.6 - L'ORDRE DE MELANGE DES NUTRIMENTS :	39
III.4.7 - LA TEMPERATURE :	40
<b>PARTIE 2</b>	<b>41</b>
<b>A - OBJECTIFS :</b>	<b>42</b>
<b>B - MATERIEL ET METHODES :</b>	<b>43</b>
<b>I - MATERIEL :</b>	<b>43</b>
I.1 - CHOIX DES SERVICES ETUDIES :	43
I.2 - DESCRIPTION DES SERVICES :	44
<b>II - METHODE :</b>	<b>45</b>
II.1 - RECUEIL DE DONNEES :	45
II.2 - RECHERCHE SUR LA COMPATIBILITE :	45
<b>C - RESULTATS :</b>	<b>46</b>
<b>I - PATIENTS :</b>	<b>46</b>
<b>II - PRESCRIPTIONS :</b>	<b>47</b>
II.1 - GENERALITES :	47
II.2 - LA NUTRITION PARENTERALE :	48
II.3 - LES COMPLEMENTES NUTRITIONNELS :	50
II.4 - LES AUTRES MEDICAMENTS INTRA VEINEUX :	53
<b>III - ADMINISTRATION :</b>	<b>53</b>
<b>IV - COMPATIBILITE :</b>	<b>56</b>
IV.1 - MOLECULES INCOMPATIBLES :	56
IV.1.1 - ACICLOVIR :	56
IV.1.2 - AMPHOTERICINE B :	57
IV.1.3 - LES AUTRES MOLECULES :	57

IV.2 - MOLECULES COMPATIBLES :.....	58
IV.3 - MOLECULES DE COMPATIBILITE VARIABLE : .....	58
IV.4 - MOLECULES DE COMPATIBILITE NON ETUDIEE :.....	58
<b>DISCUSSION .....</b>	<b>59</b>
<b>A - RESULTATS :.....</b>	<b>60</b>
<b>B - PROPOSITIONS :.....</b>	<b>63</b>
<b>CONCLUSION.....</b>	<b>65</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE : .....</b>	<b>67</b>
<b>LISTE DES TABLEAUX : .....</b>	<b>80</b>
<b>LISTE DES FIGURES : .....</b>	<b>81</b>
<b>LISTE DES ANNEXES :.....</b>	<b>82</b>
<b>TABLE DES MATIERES :.....</b>	<b>83</b>
<b>ANNEXES.....</b>	<b>87</b>



# **ANNEXES**

**ANNEXE 1 – Fiche de recueil**

**Fiche de Recueil des Traitements  
Nutrition Parentérale et autres Médicaments Injectables**

<b>SERVICE :</b>	<b>DATE :</b>
------------------	---------------

<b>PATIENT</b>	
INITIALES :	AGE :
POIDS :	TAILLE :
RAISON HOSPITALISATION :	

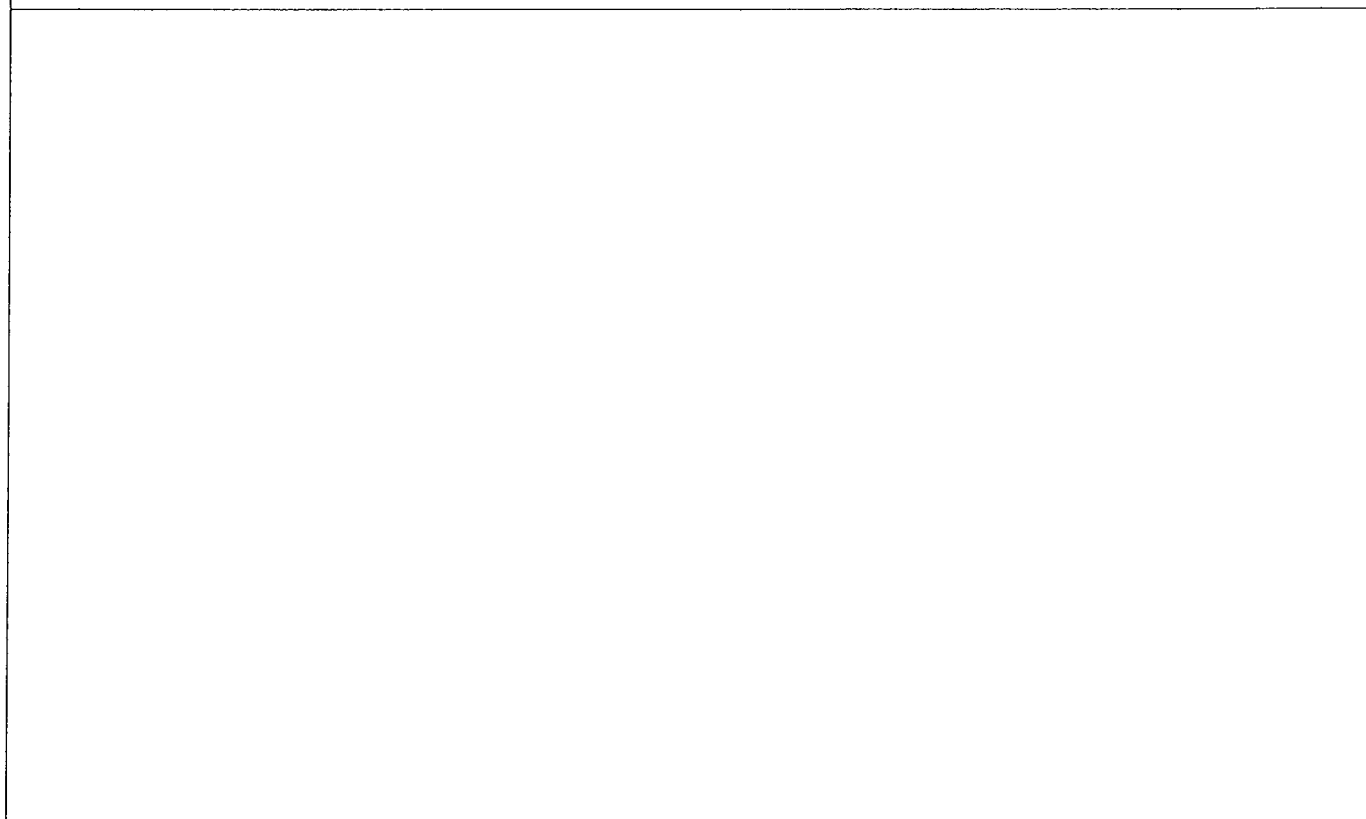
<b>NUTRITION PARENTERALE</b>	
INDICATION :	
TYPE :	<input type="checkbox"/> exclusive <span style="margin-left: 200px;"><input type="checkbox"/> mixte</span>
TUBE DIGESTIF FONCTIONNEL :	<input type="checkbox"/> oui <span style="margin-left: 200px;"><input type="checkbox"/> non</span>
SITE(S) DE PERFUSION	Nb = ..... <input type="checkbox"/> VVP <input type="checkbox"/> VVC <input type="checkbox"/> KT <input type="checkbox"/> Ch.Impl.
MODE DE PERFUSION	<input type="checkbox"/> continu <input type="checkbox"/> discontinu

<b>SOLUTES DE NUTRITION PARENTERALE</b>				
NOM	VOLUME	Poche / SE	HORAIRE / DUREE	DEBIT
1-				
2-				
3-				

<b>COMPLEMENTS NP (vitamines...)</b>							
NOM	DOSE	SOLVANT	CONC° / DILUTION	DILUANT	Poche / SE	HORAIRE / DUREE	DEBIT
1-							
2-							
3-							
4-							
5-							
6-							
7-							
8-							
9-							
10-							
11-							
12-							

**AUTRES MEDICAMENTS INJECTABLES**

NOM	DOSE	SOLVANT	CONC° / DILUTION	DILUANT	Poche / SE	HORAIRE / DUREE	DEBIT
1-							
2-							
3-							
4-							
5-							
6-							
7-							
8-							
9-							
10-							
11-							
12-							
13-							
14-							
15-							

**REPRESENTATION SCHEMATIQUE DES LIGNES DE PERFUSION**

**ANNEXE 2 – Liste des 63 spécialités administrées avec la nutrition parentérale**

DCI	SPECIALITES	NOMBRE DE PRESCRIPTIONS
Paracétamol	Perfalgan	46
Esoméprazole sodique	Inexium	33
Tramadol chlorhydrate	Contramal	19
Morphine chlorhydrate	Morphine	18
Néfopam chlorhydrate	Acupan	18
Phloroglucinol	Spasfon	16
Pipéracilline + Tazobactam	Tazocilline	13
Alizapride chlorhydrate	Plitican	11
Ciprofloxacine	Ciflox	11
Méthylprednisolone h succinate	Solumédrol	10
Ondansétron chlorhydrate	Zophren	10
Téicoplanine	Targocid	10
Insuline humaine recombinante	Actrapid	7
Urapidil	Eupressyl	7
Vancomycine chlorhydrate	Vancomycine	7
Céfotaxime sodique	Claforan	5
Ceftriaxone sodique	Rocéphine	5
Clorazépate dipotassique	Tranxène	5
Lévofloxacine	Tavanic	5
Métoclopramide chlorhydrate	Primpéran	5
Albumine humaine	Vialebex 20%	4
Ceftazidime	Fortum	4
Fluconazole	Triflucan	4
Furosémide	Lasilix	4
HydroxyEthylAmidon	Voluven	4
Métronidazole	Flagyl	4
Aciclovir	Zovirax	3
Gentamicine sulfate	Gentalline	3
Imipénème + cilastatine sodique	Claventin	3
Ofloxacine	Oflocet	3
Rifampicine sodique	Rifadine	3
Ticarilline + clavulanate potassique	Tienam	3
Voriconazole	Vfend	3
Citalopram	Séropram	2
Ertapénème sodique	Invanz	2
Fosfomycine sodique	Fosfocine	2
Héparine sodique	Héparine	2
Midazolam chlorhydrate	Hypnovel	2
Acide tranexamique	Exacyl	1
Acide zoledronique	Zometa	1
Amiodarone chlorhydrate	Cordarone	1
Amitriptyline chlorhydrate	Laroxyl	1
Amoxicilline	Clamoxyl	1
Amphotéricine B	Ambisome	1
Caspofungine acétate	Cancidas	1
Ciclosporine	Sandimmun	1
Dexchlorphéniramine maléate	Polaramine	1
Diazépam	Valium	1

<b>DCI</b>	<b>SPECIALITES</b>	<b>NOMBRE DE PRESCRIPTIONS</b>
Dopamine chlorhydrate	Dopamine	1
Dropéridol	Droleptan	1
Erythromycine lactobionate	Erythrocline	1
Etamsylate	Dicynone	1
Ethambutol chlorhydrate	Myambutol	1
Folinate calcique	Folinate calcique	1
Halopéridol	Haldol	1
Hydrocortisone hémisuccinate	Hydrocortisone	1
Isoniazide	Rimifon	1
Linézolide	Zyvoxid	1
Métopimazine	Vogalène	1
Nicardipine chlorhydrate	Loxen	1
Ornidazole	Tibéral	1
Pipéracilline sodique	Pipéracilline	1
Trimébutine maléate	Débridat	1

### ANNEXE 3 – Molécules incompatibles avec une nutrition parentérale

DCI	TYPE NP	FORMULE NP	TYPE DE CONTACT	CONC ou DOSE TESTEE	RAPPORT NP / MED	CONC FINALE	CONDITIONS EXPERIMENTALES	TESTS EFFECTUES	RESULTATS	COMP. Physique	COMP. Chimique	REFERENCE
Aciclovir	Ternaire	3 périphériques, 3 centraux, 3 pour transplantation médullaire	Simulation statique de perfusion en Y	7 mg/mL	1:1	3,5 mg/mL	4h à 23°C	Observation visuelle après mise en contact, 1h et 4h	Formation immédiate d'un précipité dans tous les mélanges	non	NT	[36]
	Binaire	1 périphérique, 1 centrale héparinée	Simulation statique de perfusion en Y	7 mg/mL	1:1	3,5 mg/mL	2h à 23°C	Observation visuelle après mise en contact, à 1h et à 2h	Formation d'un précipité blanc	non	NT	[34]
	Binaire	2 périphériques et 2 centraux	Simulation statique de perfusion en Y	7 mg/mL	1:1	3,5 mg/mL	4h à 23°C	Observation visuelle après mise en contact, 1h et 4h	Formation immédiate d'un précipité dans tous les mélanges	non	NT	[35]
	Emulsion lipidique	1 mélange à 3,62% TCM/TCL	Simulation statique de perfusion en Y		1:1			Observation visuelle, centrifugation	Formation d'un précipité	non	NT	[52]
	Ternaire	1 périphérique, 2 centraux	Simulation dynamique de perfusion en Y	0,350 à 2,25 g	1:1	0,8 à 6,8 mg/mL	60 min à un débit de 80, 100 ou 180 mL/h pou la NP	Observation visuelle, mesure du PZ, analyse granulométrique, mesure du pH	Formation d'un précipité blanc en présence des fortes doses avec les débits moyen et élevé, augmentation significative du pH, modification de la granulométrie pour les hauts débits	non	NT	[38]
	Ternaire	1 périphérique, 2 centraux	Introduction dans poche de NP	2,25 g	5:95	1,096 à 1,500 mg/mL	à J0, J1, J3 et J7 conservation à +4°C	Observation visuelle, mesure du PZ, analyse granulométrique, mesure du pH	Formation d'un précipité blanc macroscopiquement visible, augmentation significative du pH, pas de modification granulométrique, ni du PZ	non	NT	[37]

DCI	TYPE NP	FORMULE NP	TYPE DE CONTACT	CONC ou DOSE TESTEE	RAPPORT NP / MED	CONC FINALE	CONDITIONS EXPERIMENTALES	TESTS EFFECTUES	RESUTATS	COMP. Physique	COMP. Chimique	REFE-RENCE
Acide zoledronique									"Incompatibilités avec les solutions contenant du calcium "			[32]
Amphotéricine B	Lipides 10 et 20 %		Introduction dans poche	0,6 g				Observation visuelle	Formation immédiate d'un précipité, opacification de l'émulsion	non	NT	[40]
	Binaire	1 formule	Introduction dans poche				22h à 4°C puis 2h à TA	Observation visuelle et pH après mélange, puis après 25h	Décoloration, formation d'un précipité, peu de variation du pH	non	NT	[39]
	Emulsion lipidique 20%	90 mg	Introduction dans poche				2h	Observation visuelle et HPLC	Formation d'un précipité jaune, perte de 44% de la dose	non	non	[42]
				10, 50, 100 et 500 mg, 1 et 5 g			4h à 27°C ou à 8°C	Observation visuelle	Déphasage rapide de l'émulsion et crémage	non	NT	[44]
				500 mg, 1 et 2 g			4h	Observation visuelle	Formation d'un précipité	non	NT	[41]
	Lipide 20%	Intralipid	Dans poche	50 mg		0,05 mg/mL	24h	Observation visuelle et HPLC après mélange puis à 4h, 8h et 24h	Déphasage facilement réversible à l'agitation sans perte de produit à l'HPLC	non	oui	[43]
	Lipide 20%	Intralipid	Dans poche	500 mg		0,5 mg/mL	24h	Observation visuelle et HPLC après mélange puis à 4h, 8h et 24h	Déphasage facilement réversible à l'agitation sans perte de produit à l'HPLC	non	oui	[43]
	Ternaire	3 périphériques, 3 centraux, 3 pour transplantation médullaire	Simulation statique de perfusion en Y	0,6 mg/mL	1:1	0,3 mg/mL		Observation visuelle après mise en contact, 1h et 4h	Formation immédiate d'un précipité jaune dans tous les mélanges	non	NT	[36]
	Binaire	2 périphériques et 2 centraux	Simulation statique de perfusion en Y	0,6 mg/mL	1:1	0,3 mg/mL	4h à 23°C	Observation visuelle après mise en contact, 1h et 4h	Formation immédiate d'un précipité dans tous les mélanges	non	NT	[35]

DCI	TYPE NP	FORMULE NP	TYPE DE CONTACT	CONC ou DOSE TESTEE	RAPPORT NP / MED	CONC FINALE	CONDITIONS EXPERIMENTALES	TESTS EFFECTUES	RESUTATS	COMP. Physique	COMP. Chimique	REFE-RENCE
Caspofungine acétate	Glucose								"Pas stable dans glucose. En l'absence d'études, ce médicament ne doit pas être mélange avec d'autres médicaments"			[32]
Voriconazole				10 mg/mL					"Ce médicament ne peut pas être perfusé via le même cathéter ou la même canule en même temps que ... la nutrition parentérale." "La perfusion de nutrition parentérale totale peut être simultanée à la perfusion de voriconazole mais pas par le même cathéter ou canule."			[32]



#### ANNEXE 4 – Molécules compatibles avec une nutrition parentérale

DCI	TYPE NP	FORMULE NP	TYPE DE CONTACT	CONC / DOSE TESTEE	RAPPORT NP / MED	CONC FINALE	CONDITIONS EXPERIMENTALES	TESTS EFFECTUES	RESUTATS	COMP Physique	COMP Chimique	REFE-RENCE
Céfotaxime sodique	Binaire	1 formule	Introduction dans poche de NP	1 mg/mL			24h à 21°C	Observation visuelle et stabilité chimique (essai microbiologique)		oui	oui	[53]
	Ternaire	3 périphériques, 3 centraux, 3 pour transplantation médullaire	Simulation statique de perfusion en Y	20 mg/mL	1:1	10 mg/mL	4h à 23°C	Observation visuelle après mise en contact, 1h et 4h	Pas de changement visuel (intégrité de l'émulsion conservée, pas de précipité)	oui	NT	[36]
	Binaire	1 formule	Simulation statique de perfusion en Y	200 mg/0,7 mL et 1,2 g/4mL	1:1			Observation visuelle	Physiquement compatible	oui	NT	[54]
	Binaire	1 formule	Introduction dans poche de NP				24h à 29°C	Essai microbiologique	Stabilité de l'activité antibiotique	NT	oui	[55]
	Binaire							Observation visuelle, mesure du pH et de l'osmolarité, HPLC et essai microbiologique	Pas de modification visuelle ni des autres paramètres	oui	oui	[56]
	Binaire		Simulation statique de perfusion en Y	300 mg/mL				Observation visuelle		oui	NT	[57]
	Binaire	1 formule	Simulation statique de perfusion en Y	200 mg/mL	1:1		2h à 23°C	Observation visuelle	Compatibilité visuelle	oui	NT	[58]
	Binaire	1 périphérique, 1 centrale héparinée	Simulation statique de perfusion en Y	60 mg/mL	1:1	30 mg/mL	2h à 23°C	Observation visuelle après mise en contact, à 1h et à 2h	Pas de changement visuel (couleur, précipité, dégagement gazeux)	oui	NT	[34]
	Binaire	2 périphériques et 2 centraux	Simulation statique de perfusion en Y	20 mg/mL	1:1	10 mg/mL	4h à 23°C	Observation visuelle après mise en contact, 1h et 4h	Pas de changement visuel (couleur, précipité, dégagement gazeux)	oui	NT	[35]

DCI	TYPE NP	FORMULE NP	TYPE DE CONTACT	CONC / DOSE TESTEE	RAPPORT NP / MED	CONC FINALE	CONDITIONS EXPERIMENTALES	TESTS EFFECTUES	RESUTATS	COMP Physique	COMP Chimique	REFE-RENCE
Ceftazidime	Binaire	1 formule	Introduction dans poche	1 mg/mL			24h à 21°C	Observation visuelle et stabilité chimique (essai microbiologique)	Physiquement compatible et activité maintenue	oui	oui	[53]
	Binaire	3 formulations	Introduction dans poche de NP	1 et 6 mg/mL			24h à 22°C et 3 jours à 4°C	Observation visuelle, HPLC à 6h, 24h et 72h	Visuellement compatible, pertes limitées variables selon la concentration	oui	oui	[59]
	Binaire	3 formulations	Simulation statique de perfusion en Y	10 et 20 mg/mL	1:1		2h à 22°C	Observation visuelle, HPLC après mélange et à 1h et 2h	Visuellement compatible, pertes limitées révélées par l'HPLC	oui	oui	[59]
	Ternaire	3 périphériques, 3 centraux, 3 pour transplantation médullaire	Simulation statique de perfusion en Y	40 mg/mL	1:1	20 mg/mL	4h à 23°C	Observation visuelle après mise en contact, 1h et 4h	Pas de changement visuel (intégrité de l'émulsion conservée, pas de précipité)	oui	NT	[36]
	Binaire							Observation visuelle, mesure du pH et de l'osmolarité, HPLC et essai microbiologique	Pas de modification visuelle ni des autres paramètres	oui	oui	[56]
	Binaire	1 formule	Simulation statique de perfusion en Y	200 mg/mL	1:1		24h à 22°C	Observation visuelle	Compatibilité visuelle	oui	NT	[58]
	Binaire	1 périphérique, 1 centrale héparinée	Simulation statique de perfusion en Y	60 mg/mL	1:1	30 mg/mL	2h à 23°C	Observation visuelle après mise en contact, à 1h et à 2h	Pas de changement visuel (couleur, précipité, dégagement gazeux)	oui	NT	[34]
	Binaire	2 périphériques et 2 centraux	Simulation statique de perfusion en Y	40 mg/mL	1:1	20mg/mL	4h à 23°C	Observation visuelle après mise en contact, 1h et 4h	Pas de changement visuel (couleur, précipité, dégagement gazeux)	oui	NT	[35]

DCI	TYPE NP	FORMULE NP	TYPE DE CONTACT	CONC / DOSE TESTEE	RAPPORT NP / MED	CONC FINALE	CONDITIONS EXPERIMENTALES	TESTS EFFECTUES	RESUTATS	COMP Physique	COMP Chimique	REFE-RENCE
<b>Ceftriaxone sodique</b>	Binaire		Introduction dans poche	10 mg/mL			72h à 4°C et 20°C	Stabilité chimique	Peu de perte (7% perte en 48h et 12% en 72h à 20°C, 2% perte en 48h et 10% à 72h à 4°C)	NT	oui	[60]
	Binaire	1 formule	Introduction dans poche de NP	1 mg/mL			24h à 21°C	Observation visuelle et stabilité chimique (essai microbiologique)	Physiquement compatible et activité maintenue	oui	oui	[53]
	Ternaire	3 périphériques, 3 centraux, 3 pour transplantation médullaire	Simulation statique de perfusion en Y	20 mg/mL	1:1	10 mg/mL	4h à 23°C	Observation visuelle après mise en contact, 1h et 4h	Pas de changement visuel (intégrité de l'émulsion conservée, pas de précipité)	oui	NT	[36]
	Binaire							Observation visuelle, mesure du pH et de l'osmolarité, HPLC et essai microbiologique	Pas de modification visuelle ni des autres paramètres	oui	oui	[56]
	Binaire	1 formule	Simulation statique de perfusion en Y	100 mg/mL	1:1		24h à 22°C	Observation visuelle	Compatibilité visuelle	oui	NT	[58]
	Binaire	2 périphériques et 2 centraux	Simulation statique de perfusion en Y	20 mg/mL	1:1	10 mg/mL	4h à 23°C	Observation visuelle après mise en contact, 1h et 4h	Pas de changement visuel (couleur, précipité, dégagement gazeux)	oui	NT	[35]
<b>Diazépam</b>	Binaire	1 formule	Simulation statique de perfusion en Y		1:1		24h à 22°C	Observation visuelle	Compatibilité visuelle	oui	NT	[58]
<b>Erythromycine lactobionate</b>	Ternaire	1 formule	Simulation statique de perfusion en Y	1 g/50mL	1:1		4h à 25°C	Observation visuelle	Physiquement compatible	oui	NT	[61]
	Binaire	1 formule	Simulation statique de perfusion en Y	50 mg/mL	1:1			Observation visuelle	Physiquement compatible	oui	NT	[57]
	Binaire		Introduction dans poche de NP	1 g/L			24h à 4°C ou à TA	Observation visuelle	Pas de changement visible	oui	NT	[62]

DCI	TYPE NP	FORMULE NP	TYPE DE CONTACT	CONC / DOSE TESTEE	RAPPORT NP / MED	CONC FINALE	CONDITIONS EXPERIMENTALES	TESTS EFFECTUES	RESUTATS	COMP Physique	COMP Chimique	REFE-RENCE
<b>Erythromycine lactobionate (suite)</b>	Binaire	1 formule	Introduction dans poche de NP	1 g/L			22h à 4°C puis 2h à TA	Observation visuelle et pH après mélange, puis après 25h	Physiquement stable	oui	NT	[39]
	Binaire	1 formule	Simulation statique de perfusion en Y	300 mg/6mL	1:1			Observation visuelle	Physiquement compatible	oui	NT	[54]
	Binaire	1 formule	Simulation statique de perfusion en Y	10 mg/mL	1:1		24h à 22°C	Observation visuelle	Compatibilité visuelle	oui	NT	[58]
<b>Fluconazole</b>	Ternaire	3 périphériques, 3 centraux, 3 pour transplantation médullaire	Simulation statique de perfusion en Y	2 mg/mL	1:1	1 mg/mL	4h à 23°C	Observation visuelle après mise en contact, 1h et 4h	Pas de changement visuel (intégrité de l'émulsion conservée, pas de précipité)	oui	NT	[36]
	Binaire	3 formulations (3 concentrations d'acides aminés)	Simulation statique de perfusion en Y	2 mg/mL 0,5 et 1,75mg/mL	1:1	0,5 et 1,75 mg/mL	2h à 24°C	Observation visuelle, mesure du pH et HPLC	Pas de modification visible, ni du pH, pas de perte de produit	oui	oui	[63]
	Binaire	2 périphériques et 2 centraux	Simulation statique de perfusion en Y	2 mg/mL	1:1	1 mg/mL	4h à 23°C	Observation visuelle après mise en contact, 1h et 4h	Pas de changement visuel (couleur, précipité, dégagement gazeux)	oui	NT	[35]
<b>Folinate calcique</b>	Ternaire	Oliclinomel	Simulation dynamique de perfusion en Y	2 mg/mL	1:1		4h					[64]
<b>Hydrocortisone hémisuccinate</b>	Emulsion lipidique	Emulsion lipidique 10%	Introduction dans poche de NP	200 mg			24 h à 8°C ou à 25°C	Observation visuelle	Compatibilité physique	oui	NT	[65]
	Ternaire	3 périphériques, 3 centraux, 3 pour transplantation médullaire	Simulation statique de perfusion en Y	1 mg/mL	1:1	0,5 mg/mL	4h à 23°C	Observation visuelle après mise en contact, 1h et 4h	Pas de changement visuel (intégrité de l'émulsion conservée, pas de précipité)	oui	NT	[36]
	Binaire	1 formule	Simulation statique de perfusion en Y	50 mg/mL	1:1		24h à 22°C	Observation visuelle	Compatibilité visuelle	oui	NT	[58]

DCI	TYPE NP	FORMULE NP	TYPE DE CONTACT	CONC / DOSE TESTEE	RAPPORT NP / MED	CONC FINALE	CONDITIONS EXPERIMENTALES	TESTS EFFECTUES	RESUTATS	COMP Physique	COMP Chimique	REFE-RENCE
<b>Hydrocortisone hémisuccinate (suite)</b>	Binaire	2 périphériques et 2 centraux	Simulation statique de perfusion en Y	1 mg/mL	1:1	0,5 mg/mL	4h à 23°C	Observation visuelle après mise en contact, 1h et 4h	Pas de changement visuel (couleur, précipité, dégagement gazeux)	oui	NT	[35]
<b>Méthylprednisolone hydrogène succinate</b>	Ternaire	1 formule	Introduction dans poche de NP	25, 63 et 125 mg			7 jours à 4°C puis 24h à TA	Analyse granulométrique et colorimétrique, HPLC	Pas de changement substantiel de la taille des particules lipidiques, autres résultats variables avec moins de 10% de baisse de la concentration par HPLC et moins de 8% de changement de la composition par colorimétrie	oui	oui	[66]
	Binaire	1 formule	Introduction dans poche de NP	25, 63 et 125 mg			7 jours à 4°C puis 24h à TA	Analyse granulométrique et colorimétrique, HPLC	Résultats variables, mais toujours moins de 10% de perte par HPLC et moins de 12% de changement de la composition par colorimétrie	oui	oui	[66]
	Ternaire	1 périphérique, 2 centraux	Simulation dynamique de perfusion en Y	120 mg	1:1		60 min à un débit de 80, 100 ou 180 mL/h pou la NP	Observation visuelle, mesure du PZ, analyse granulométrique, mesure du pH	Pas de changement visuel, ni du pH, ni de la granulométrie, ni du PZ	oui	NT	[38]
	Ternaire	1 périphérique, 2 centraux	Introduction dans poche de NP	120 mg		0,058 à 0,080 mg/mL	à J0, J1, J3 et J7 conservation à +4°C	Observation visuelle, mesure du PZ, analyse granulométrique, mesure du pH	Pas de changement visuel, ni du pH, ni de la granulométrie, ni du PZ	oui	NT	[37]
	Binaire	1 formule	Introduction dans poche			0,25 mg/mL	22h à 4°C puis 2h à TA	Observation visuelle et pH après mélange, puis après 25h	Compatibilité physique	oui	NT	[39]
	Ternaire	3 périphériques, 3 centraux, 3 pour transplantation médullaire	Simulation statique de perfusion en Y	5 mg/mL	1:1	2,5 mg/mL	4h à 23°C	Observation visuelle après mise en contact, 1h et 4h	Pas de changement visuel (intégrité de l'émulsion conservée, pas de précipité)	oui	NT	[36]

DCI	TYPE NP	FORMULE NP	TYPE DE CONTACT	CONC / DOSE TESTEE	RAPPORT NP / MED	CONC FINALE	CONDITIONS EXPERIMENTALES	TESTS EFFECTUES	RESUTATS	COMP Physique	COMP Chimique	REFE-RENCE
<b>Méthylprednisolone hydrogénée succinate(suite)</b>	Binaire	2 périphériques et 2 centraux	Simulation statique de perfusion en Y	5 mg/mL	1 :1	2,5 mg/mL	4h à 23°C	Observation visuelle après mise en contact, 1h et 4h	Pas de changement visuel (couleur, précipité, dégagement gazeux)	oui	NT	[35]
<b>Métronidazole</b>	Ternaire	3 périphériques, 3 centraux, 3 pour transplantation médullaire	Simulation statique de perfusion en Y	5 mg/mL	1 :1	2,5 mg/mL	4h à 23°C	Observation visuelle après mise en contact, 1h et 4h	Pas de changement visuel (intégrité de l'émulsion conservée, pas de précipité)	oui	NT	[36]
	Binaire	1 formule	Simulation statique de perfusion en Y	5 mg/mL	1 :1		24h à 22°C	Observation visuelle	Compatibilité visuelle	oui	NT	[58]
	Ternaire	Oliclinomel	Simulation dynamique de perfusion en Y	5 mg/mL	1 :6		30 minutes					[64]
	Binaire	1 périphérique, 1 centrale héparinée	Simulation statique de perfusion en Y	5 mg/mL	1 :1	2,5 mg/mL	2h à 23°C	Observation visuelle après mise en contact, à 1h, à 2h	Pas de changement visuel (couleur, précipité, dégagement gazeux)	oui	NT	[34]
	Binaire	2 périphériques et 2 centraux	Simulation statique de perfusion en Y	5 mg/mL	1 :1	2,5 mg/mL	4h à 23°C	Observation visuelle après mise en contact, 1h et 4h	Pas de changement visuel (couleur, précipité, dégagement gazeux)	oui	NT	[35]
<b>Nicardipine chlorhydrate</b>	Ternaire	Oliclinomel N7 1,5L	Introduction dans poche de NP	24 mg		0,016 mg/mL	7 jours entre +2 et +8°C					[64]
<b>Ofloxacin</b>	Ternaire	3 périphériques, 3 centraux, 3 pour transplantation médullaire	Simulation statique de perfusion en Y	4 mg/mL	1 :1	2 mg/mL	4h à 23°C	Observation visuelle après mise en contact, 1h et 4h	Pas de changement visuel (intégrité de l'émulsion conservée, pas de précipité)	oui	NT	[36]
	Binaire	2 périphériques et 2 centraux	Simulation statique de perfusion en Y	4 mg/mL	1 :1	2 mg/mL	4h à 23°C	Observation visuelle après mise en contact, 1h et 4h	Pas de changement visuel (couleur, précipité, dégagement gazeux)	oui	NT	[35]

DCI	TYPE NP	FORMULE NP	TYPE DE CONTACT	CONC / DOSE TESTEE	RAPPORT NP / MED	CONC FINALE	CONDITIONS EXPERIMENTALES	TESTS EFFECTUES	RESUTATS	COMP Physique	COMP Chimique	REFE-RENCE
<b>Pipéracilline / Tazobactam</b>	Ternaire	3 périphériques, 3 centraux, 3 pour transplantation médullaire	Simulation statique de perfusion en Y	40 / 5 mg/mL	1:1	20 / 2,5 mg/mL	4h à 23°C	Observation visuelle après mise en contact, 1h et 4h	Pas de changement visuel (intégrité de l'émulsion conservée, pas de précipité)	oui	NT	[36]
	Binaire	2 périphériques et 2 centraux	Simulation statique de perfusion en Y	40 / 5 mg/mL	1:1	20 / 2,5 mg/mL	4h à 23°C	Observation visuelle après mise en contact, 1h et 4h	Pas de changement visuel (couleur, précipité, dégagement gazeux)	oui	NT	[35]
<b>Téicoplanine</b>	Binaire	3	Introduction dans poche de NP	75, 100 et 143 mg/mL			24h à 25°C, ou 24h entre +2 et +8°C puis 24h à 25°C ou 6 jours entre +2 et +8°C puis 24h à 25°C	HPLC	Pas de modification significative de la concentration	NT	oui	[67]
<b>Vancomycine chlorhydrate</b>	Binaire	6 formules	Introduction dans poche de NP	0,4 mg/mL			8 jours entre +2 et +8°C ou à TA	Observation visuelle et stabilité chimique juste après mélange, puis à 24h, 96h, et 192h	Perte en concentration inférieure à 5% avec ou sans réfrigération	oui	oui	[68]
	Binaire	2 formulations	Introduction dans poche de NP	1 à 6 g			4h à 22°C	Observation visuelle, HPLC	Pas de modification de l'aspect, peu ou pas de perte en concentration	oui	oui	[69]
	Binaire	1 formule	Introduction dans poche de NP	200 mg			24h à 21°C	Observation visuelle et stabilité chimique (essai microbiologique)	Pas de modification de l'aspect, pas de perte d'activité	oui	oui	[53]
	Binaire	1 formule	Introduction dans poche de NP	50 mg et 1 g			25 jours à 4°C puis 2h à 22°C	Observation visuelle et stabilité chimique (bioessai et immunoessai)	Compatibilité visuelle et maintien de l'activité	oui	oui	[70]
	Ternaire	3 périphériques, 3 centraux, 3 pour transplantation médullaire	Simulation statique de perfusion en Y	10 mg/mL	1:1	5 mg/mL	4h à 23°C	Observation visuelle après mise en contact, 1h et 4h	Pas de changement visuel (intégrité de l'émulsion conservée, pas de précipité)	oui	NT	[36]
	Binaire	1 formulation	Simulation statique de perfusion en Y	50 mg/mL	1:1			Observation visuelle	Pas de changement visuel	oui	NT	[54]

DCI	TYPE NP	FORMULE NP	TYPE DE CONTACT	CONC / DOSE TESTEE	RAPPORT NP / MED	CONC FINALE	CONDITIONS EXPERIMENTALES	TESTS EFFECTUES	RESUTATS	COMP Physique	COMP Chimique	REFE-RENCE
<b>Vancomycine chlorhydrate (suite)</b>	Binaire	1 périphérique, 1 centrale héparinée	Simulation statique de perfusion en Y	5 mg/mL	1:1	2,5 mg/mL	2h à 23°C	Observation visuelle après mise en contact, à 1h, à 2h	Pas de changement visuel (couleur, précipité, dégagement gazeux)	oui	NT	[34]
	Binaire	1 formule	Simulation statique de perfusion en Y	30 mg/mL	1:1			Observation visuelle	Compatibilité visuelle	oui	NT	[71]
	Binaire	1 formule	Simulation statique de perfusion en Y	10 mg/mL	1:1		24h à 22°C	Observation visuelle	Compatibilité visuelle			[58]
	Binaire	Vamine A	Introduction dans poche de NP				24h à diverses températures	Observation visuelle (couleur, précipité), mesure du pH, HPLC	Pas de précipité, pas de changement notable de la coloration, ni de la concentration	oui	oui	[72]
	Binaire	1 formule		0,24 mg/mL			48h	Stabilité chimique	Chimiquement stable	NT	oui	[73]
	Ternaire	1 périphérique, 2 centraux	Simulation dynamique de perfusion en Y	2 g	1:1		60 min à un débit de 80, 100 ou 180 mL/h pour la NP	Observation visuelle, mesure du PZ, analyse granulométrique, mesure du pH	Pas de changement visuel, ni du pH, ni de la granulométrie, ni du PZ	oui	NT	[38]
	Ternaire	1 périphérique, 2 centraux	Introduction dans poche de NP	2 g		0,974 à 1,333 mg/mL	à J0, J1, J3 et J7 conservation à +4°C	Observation visuelle, mesure du PZ, analyse granulométrique, mesure du pH	Pas de changement visuel, ni du pH, ni de la granulométrie, ni du PZ	oui	NT	[37]
	Binaire		Simulation statique de perfusion en Y	50 mg/mL	1:1			Observation visuelle	Compatibilité visuelle	oui	NT	[57]
	Binaire		Introduction dans poche de NP			0,5 et 1 mg/mL	35 jours à 4°C puis 24h à 22°C		Pas de modification significative de la concentration		oui	[74]
	Binaire	2 périphériques et 2 centraux	Simulation statique de perfusion en Y	10 mg/mL	1:1	5 mg/mL	4h à 23°C	Observation visuelle après mise en contact, 1h et 4h	Pas de changement visuel (couleur, précipité, dégagement gazeux)	oui	NT	[35]



## ANNEXE 5 – Molécules de compatibilité variable avec une nutrition parentérale

DCI	TYPE NP	FORMULE NP	TYPE DE CONTACT	CONC / DOSE TESTEE	RAPPORT NP / MED	CONC FINALE	CONDITIONS EXPERIMENTALES	TESTS EFFECTUES	RESUTATS	COMP Physique	COMP Chimique	REFE-RENCE
<b>Albumine humaine</b>	Ternaire	4 formulations	Introduction dans poche de NP	9,5 et 18,2 g/L			48h à TA	Observation visuelle et granulométrie	Rupture microscopique de l'émulsion ou déphasage avec crémage, augmentation de la taille des globules	non	NT	[75]
	Emulsion lipidique	Intralipid 20%	Simulation statique de perfusion en Y		1:1		48h à TA	Observation visuelle et granulométrie	Déstabilisation immédiate de l'émulsion	non	NT	[75]
	Binaire		Simulation statique de perfusion en Y	12,5 à 37,5 g/L			24h	Observation visuelle	Pas de changement visible	oui	NT	[62]
<b>Amoxicilline</b>	Binaire	1 formule	Simulation statique de perfusion en Y	50 mg/mL	1:1	25 mg/mL	24h à 22°C	Observation visuelle	Compatibilité visuelle	oui	NT	[58]
									"Incompatible avec solutions d'AA, hydrolysats protéines, émulsions lipidiques... Ne pas mélanger à autre médicament dans même contenant"			[32]
<b>Ciclosporine</b>	Binaire	2 formules	Introduction dans poche	400 mg/mL			72h à 21°C	HPLC	Pas de perte	NT	oui	[76]
	Emulsion lipidique 10 et 20 %		Introduction dans poche	400 mg/mL			72h à 21°C	HPLC	Pas de perte	NT	oui	[76]
	Emulsion lipidique 10 et 20 %		Introduction dans poche	0,5 et 2 mg/mL			48h à 24°C	Observation visuelle, granulométrie et HPLC	Physiquement compatible, pas de perte	oui	oui	[77]

DCI	TYPE NP	FORMULE NP	TYPE DE CONTACT	CONC / DOSE TESTEE	RAPPORT NP / MED	CONC FINALE	CONDITIONS EXPERIMENTALES	TESTS EFFECTUES	RESUTATS	COMP Physique	COMP Chimique	REFE-RENCE
<b>Ciclosporine (suite)</b>	Ternaire	3 périphériques, 3 centraux, 3 pour transplantation médullaire	Simulation statique de perfusion en Y	5 mg/mL	1 : 1	2,5 mg/mL	4h à 23°C	Observation visuelle après mise en contact, 1h et 4h	Faible précipité immédiat pour 2 mélanges, dans les 7 autres cas, pas de changement visuel (intégrité de l'émulsion conservée, pas de précipité)	oui / non	NT	[36]
	Binaire	2 périphériques et 2 centraux	Simulation statique de perfusion en Y	5 mg/mL	1 : 1	2,5 mg/mL	4h à 23°C	Observation visuelle après mise en contact, 1h et 4h	Formation d'un faible précipité en 4h avec les mélanges centraux, pas de changement visuel (intégrité conservée, pas de précipité) avec les mélanges périphériques	oui / non	NT	[35]
<b>Ciprofloxacine</b>	Ternaire	3 périphériques, 3 centraux, 3 pour transplantation médullaire	Simulation statique de perfusion en Y	1 mg/mL	1 : 1	0,5 mg/mL	4h à 23°C	Observation visuelle après mise en contact, 1h et 4h	Pas de changement visuel (intégrité de l'émulsion conservée, pas de précipité)	oui	NT	[36]
	Binaire	2 formulations de pH différents						Observation visuelle, microscopie, granulométrie et HPLC	Pas de perte, pas de déstabilisation de l'émulsion et pas de particule > 6µm	oui	oui	[78]
	Ternaire		Simulation statique de perfusion en Y	2 mg/mL	1 : 1	1 mg/mL	2h à 25°C	Observation visuelle et mesure du pH après mélange avec chaque constituant de la NP après mise en contact, puis à 5, 15, 30, 60 et 120 minutes	Pas de modification visible, variation du pH en présence du sulfate de magnésium	oui	NT	[79]
	Binaire	2 périphériques et 2 centraux	Simulation statique de perfusion en Y	1 mg/mL	1 : 1	0,5 mg/mL	4h à 23°C	Observation visuelle après mise en contact, 1h et 4h	Formation de décolorations ambres en 1 à 4h	non	NT	[35]

DCI	TYPE NP	FORMULE NP	TYPE DE CONTACT	CONC / DOSE TESTEE	RAPPORT NP / MED	CONC FINALE	CONDITIONS EXPERIMENTALES	TESTS EFFECTUES	RESUTATS	COMP Physique	COMP Chimique	REFERENCE
Dopamine chlorhydrate	Ternaire	1 formule	Simulation statique de perfusion en Y	80 mg/50 mL	1:1		4h à 25°C	Observation visuelle	Physiquement compatible	oui	NT	[61]
	Ternaire	3 périphériques, 3 centraux, 3 pour transplantation médullaire	Simulation statique de perfusion en Y	3,2 mg/mL	1:1	1,6 mg/mL	4h à 23°C	Observation visuelle après mise en contact, 1h et 4h	Formation immédiate d'un précipité avec 2 des 3 formules centrales, sinon, pas de changement visuel (intégrité de l'émulsion conservée, pas de précipité)	non	NT	[36]
	Binaire	1 formule	Introduction dans poche de NP	400 mg/mL			22h à 4°C puis 2h à TA	Observation visuelle et pH après mélange, puis après 25h	Physiquement stable	oui	NT	[39]
	Binaire	1 formule	Simulation statique de perfusion en Y	1,6 mg/mL	1:1		24h à 22°C	Observation visuelle	Compatibilité visuelle	oui	NT	[58]
	Ternaire	Oliclinomel 1L	Introduction dans poche de NP	200 mg		0,2 mg/mL	48h à TA					[64]
	Binaire	1 périphérique, 1 centrale héparinée	Simulation statique de perfusion en Y	3,2 mg/mL	1:1	1,6 mg/mL	24h à 23°C	Observation visuelle après mise en contact, à 1h, à 2h, à 4h et à 24h	Pas de changement visuel (couleur, précipité, dégagement gazeux)	oui	NT	[34]
	Binaire	2 périphériques et 2 centraux	Simulation statique de perfusion en Y	3,2 mg/mL	1:1	1,6 mg/mL	4h à 23°C	Observation visuelle après mise en contact, 1h et 4h	Pas de changement visuel (couleur, précipité, dégagement gazeux)	oui	NT	[35]
Dropéridol	Ternaire	3 périphériques, 3 centraux, 3 pour transplantation médullaire	Simulation statique de perfusion en Y	0,4 mg/mL	1:1	0,2 mg/mL	4h à 23°C	Observation visuelle après mise en contact, 1h et 4h	Déphasage avec crémage en 1 à 4h dans tous les mélanges	non	NT	[36]
	Binaire	2 périphériques et 2 centraux	Simulation statique de perfusion en Y	0,4 mg/mL	1:1	0,2 mg/mL	4h à 23°C	Observation visuelle après mise en contact, 1h et 4h	Pas de changement visuel (couleur, précipité, dégagement gazeux)	oui	NT	[35]

DCI	TYPE NP	FORMULE NP	TYPE DE CONTACT	CONC / DOSE TESTEE	RAPPORT NP / MED	CONC FINALE	CONDITIONS EXPERIMENTALES	TESTS EFFECTUES	RESUTATS	COMP Physique	COMP Chimique	REFE-RENCE
<b>Furosémide</b>	Ternaire	1 formule	Simulation statique de perfusion en Y	165 mg/50mL	1:1		4h à 25°C	Observation visuelle	Physiquement compatible	oui	NT	[61]
	Ternaire	3 périphériques, 3 centraux, 3 pour transplantation médullaire	Simulation statique de perfusion en Y	3 mg/mL	1:1	1,5 mg/mL	4h à 23°C	Observation visuelle après mise en contact, 1h et 4h	Pas de changement visuel (intégrité de l'émulsion conservée, pas de précipité)	oui	NT	[36]
	Ternaire	Oliclinomel	Simulation dynamique de perfusion en Y	1,5 mg/mL	1:1		4h					[64]
	Binaire	1 formule	Introduction dans poche de NP	à 40 mg/L			22h à 4°C puis 2h à TA	Observation visuelle et pH après mélange, puis après 25h	Physiquement stable	oui	NT	[39]
	Binaire	1 formule	Simulation statique de perfusion en Y	10 mg/mL	1:1		24h à 22°C	Observation visuelle	Visuellement compatible	oui	NT	[58]
	Binaire	1 périphérique, 1 centrale héparinée	Simulation statique de perfusion en Y	10 mg/mL	1:1	5 mg/mL	2h à 23°C	Observation visuelle après mise en contact, à 1h, à 2h	Pas de changement visuel (couleur, précipité, dégagement gazeux)	oui	NT	[34]
	Binaire	2 périphériques et 2 centraux	Simulation statique de perfusion en Y	3 mg/mL	1:1	1,5 mg/mL	4h à 23°C	Observation visuelle après mise en contact, 1h et 4h	Formation d'un faible précipité en 4h	non	NT	[35]
<b>Gentamicine sulfate</b>	Emulsion lipidique	Emulsion lipidique 10%	Introduction dans poche de NP	160 mg			24h à 8°C ou à 25°C	Observation visuelle	Coalescence microscopique des globules	non	NT	[65]
	Binaire	10 formules	Introduction dans poche de NP	80 mg			24h à 22°C	Observation visuelle	Formation d'un précipité en 8 à 24h dans la moitié des cas. Maintient de l'activité antibiotique au moins 12h à 22°C	oui / non	oui	[80]
	Binaire	1 formule	Introduction dans poche de NP	80 mg/L			22h à 4°C puis 2h à TA	Observation visuelle et pH après mélange, puis à 25h	Compatibilité visuelle	oui	NT	[39]

DCI	TYPE NP	FORMULE NP	TYPE DE CONTACT	CONC / DOSE TESTEE	RAPPORT NP / MED	CONC FINALE	CONDITIONS EXPERIMENTALES	TESTS EFFECTUES	RESUTATS	COMP Physique	COMP Chimique	REFE-RENCE
<b>Gentamicine sulfate (suite 1)</b>	Binaire	2 formulations	Introduction dans poche de NP	50 mg/mL		0,05 mg/mL	24h à 29°C	Observation visuelle et stabilité chimique (essai microbiologique)	Visuellement compatible sans perte d'activité	oui	oui	[81]
	Binaire	1 formule	Introduction dans poche de NP	75 mg			24h à 21°C	Observation visuelle et stabilité chimique (essai microbiologique)	Visuellement compatible sans perte d'activité	oui	oui	[53]
	Ternaire	1 formule	Simulation statique de perfusion en Y	80mg/50mL	1:1		4h à 25°C	Observation visuelle	Physiquement compatible	oui	NT	[61]
	Ternaire	8 formulations	Simulation statique de perfusion en Y	40 mg/mL	1:1		6h à TA	Observation visuelle, mesure du pH, granulométrie, stabilité chimique à 1h et 2h	Visuellement compatible sans perte d'activité	oui	oui	[82]
	Ternaire	3 périphériques, 3 centraux, 3 pour transplantation médullaire	Simulation statique de perfusion en Y	5 et 20 mg/mL	1:1	2,5 et 10 mg/mL	4h à 23°C	Observation visuelle après mise en contact, 1h et 4h	Pas de changement visuel (intégrité de l'émulsion conservée, pas de précipité)	oui	NT	[36]
	Binaire							Observation visuelle et stabilité chimique (essai microbiologique)	Stabilité physique et chimique	oui	oui	[57]
	Binaire	1 formule	Simulation statique de perfusion en Y	13 et 20 mg/mL			6h à 22°C	Observation visuelle et stabilité chimique (essai microbiologique)	Pas de changement visuel et maintien de l'activité antibiotique	oui	oui	[83]
	Binaire	1 formule	Simulation statique de perfusion en Y	12,5 mg/1,25mL et 75 mg/1,9mL	1:1			Observation visuelle	Physiquement compatible	oui	NT	[54]

DCI	TYPE NP	FORMULE NP	TYPE DE CONTACT	CONC / DOSE TESTEE	RAPPORT NP / MED	CONC FINALE	CONDITIONS EXPERIMENTALES	TESTS EFFECTUES	RESUTATS	COMP Physique	COMP Chimique	REFERENCE
<b>Gentamicine sulfate (suite 2)</b>	Binaire	1 formule	Simulation statique de perfusion en Y	5 mg/mL	1:1			Observation visuelle	Physiquement compatible	oui	NT	[71]
	Binaire	1 formule	Simulation statique de perfusion en Y	1 mg/mL	1:1		24h à 22°C	Observation visuelle	Compatibilité visuelle	oui	NT	[58]
	Binaire	1 périphérique, 1 centrale héparinée	Simulation statique de perfusion en Y	10 mg/mL	1:1	5 mg/mL	2h à 23°C	Observation visuelle après mise en contact, à 1h et à 2h	Pas de changement visuel (couleur, précipité, dégagement gazeux)	oui	NT	[34]
	Binaire	2 périphériques et 2 centraux	Simulation statique de perfusion en Y	5 mg/mL	1:1	2,5 mg/mL	4h à 23°C	Observation visuelle après mise en contact, 1h et 4h	Pas de changement visuel (couleur, précipité, dégagement gazeux)	oui	NT	[35]
<b>Halopéridol</b>	Ternaire	3 périphériques, 3 centraux, 3 pour transplantation médullaire	Simulation statique de perfusion en Y	0,2 mg/mL	1:1	0,1 mg/mL	4h à 23°C	Observation visuelle après mise en contact, 1h et 4h	Déphasage immédiat avec crémage	non	NT	[36]
	Binaire	1 formule	Simulation statique de perfusion en Y	10 mg/mL	1:1		24h à 22°C	Observation visuelle	Compatibilité visuelle	oui	NT	[58]
	Binaire	2 périphériques et 2 centraux	Simulation statique de perfusion en Y	0,2 mg/mL	1:1	0,1 mg/mL	4h à 23°C	Observation visuelle après mise en contact	Pas de changement visuel (couleur, précipité, dégagement gazeux)	oui	NT	[35]
<b>Héparine sodique</b>	Binaire	4 formulations	Introduction dans poche de NP	35000 UI			24h à 25°C	Activité anti-Xa	Maintient de l'activité de l'héparine pendant 24h à 25°C (mais diminution significative après 24h)	NT	oui	[84]
	Binaire	1 formulation	Introduction dans poche de NP	3000 à 20000 UI			28 jours à 4°C	Activité anti-Xa	Maintient de l'activité		oui	[85]
	Ternaire	3 périphériques, 3 centraux, 3 pour transplantation médullaire	Simulation statique de perfusion en Y	100 UI/mL	1:1	50 UI/mL	4h à 23°C	Observation visuelle après mise en contact, 1h et 4h	Déphasage immédiat avec crémage	non	NT	[36]

DCI	TYPE NP	FORMULE NP	TYPE DE CONTACT	CONC / DOSE TESTEE	RAPPORT NP / MED	CONC FINALE	CONDITIONS EXPERIMENTALES	TESTS EFFECTUES	RESUTATS	COMP Physique	COMP Chimique	REFERENCE
Héparine sodique (suite)	Ternaire	1 périphérique, 2 centraux	Simulation dynamique de perfusion en Y	42000 UI	1:1	9,2 à 19,4 UI/mL	60 min à un débit de 80, 100 ou 180 mL/h pou la NP	Observation visuelle, mesure du PZ, analyse granulométrique, mesure du pH	Pas de changement visuel, ni du pH, ni de la granulométrie, ni du PZ	oui	NT	[38]
	Ternaire	1 périphérique, 2 centraux	Introduction dans poche de NP	42000 UI		20,458 à 28,000 UI/mL	à J0, J1, J3 et J7 conservation à +4°C	Observation visuelle, mesure du PZ, analyse granulométrique, mesure du pH	Pas de changement visuel, ni du pH, ni de la granulométrie, ni du PZ	oui	NT	[37]
	Ternaire		Simulation dynamique de perfusion en Y	100 UI/mL	1:1		24h à TA	Observation visuelle après mélange puis à 1h, 4h et 24h	Pas de formation de précipité	oui	NT	[86]
	Binaire		Introduction dans poche de NP					Observation visuelle	Pas de changement visible	oui	NT	[62]
	Binaire	1 formule	Introduction dans poche			2000 UI/L	22h à 4°C puis 2h à TA	Observation visuelle et pH après mélange, puis après 25h	Pas de changement visible	oui	NT	[39]
	Emulsion lipidique	Emulsion lipidique 10%	Introduction dans poche de NP	2 à 25 UI/mL			24 h à 8°C ou à 25°C	Observation visuelle	Compatibilité physique	oui	NT	[65]
	Emulsion lipidique	Intralipid 20%	Simulation statique de perfusion en Y		1:1 à 1:9			Observation visuelle	Pas de variations aux taux physiologiques	oui	NT	[87]
	Binaire	1 formule	Simulation statique de perfusion en Y	500 UI/mL	1:1		24h à 22°C	Observation visuelle	Compatibilité visuelle	oui	NT	[58]
	Binaire	2 périphériques et 2 centraux	Simulation statique de perfusion en Y	100 UI/mL	1:1	50 UI/mL	4h à 23°C	Observation visuelle après mise en contact, 1h et 4h	Pas de changement visuel (couleur, précipité, dégagement gazeux)	oui	NT	[35]

DCI	TYPE NP	FORMULE NP	TYPE DE CONTACT	CONC / DOSE TESTEE	RAPPORT NP / MED	CONC FINALE	CONDITIONS EXPERIMENTALES	TESTS EFFECTUES	RESUTATS	COMP Physique	COMP Chimique	REFE-RENCE
<b>Imipénème + cilastatine sodique</b>	Binaire	1 formule	Introduction dans poche	500 mg			24h à 21°C	Observation visuelle et stabilité chimique (essai microbiologique)	Visuellement compatible, perte de 57% de la dose initiale d'imipenem	oui	non	[53]
	Binaire		Introduction dans poche de NP	5 g			24 h à 25°C	Observation visuelle, mesure du pH et HPLC juste après mélange puis après 15 min, 30 min, 1, 4, 8, et 24h	Apparition d'une coloration orange foncé en 24h et perte de 8 à 10% d'imipenem en 30 minutes	non	non	[88]
	Ternaire	3 périphériques, 3 centraux, 3 pour transplantation médullaire	Simulation statique de perfusion en Y	10 mg/mL	1:1	5 mg/mL	4h à 23°C	Observation visuelle après mise en contact, 1h et 4h	Pas de changement visuel (intégrité de l'émulsion conservée, pas de précipité)	oui	NT	[36]
	Binaire	2 périphériques et 2 centraux	Simulation statique de perfusion en Y	10 mg/mL	1:1	5 mg/mL	4h à 23°C	Observation visuelle après mise en contact, 1h et 4h	Pas de changement visuel (couleur, précipité, dégagement gazeux)	oui	NT	[35]
<b>Insuline humaine recombinante</b>	Binaire	10 formules	Introduction dans poche de NP	10 à 50 UI/L			24h à 22°C	Observation visuelle	Formation d'un précipité blanc cristallin pour 1 des 10 formulations avec les concentrations les plus élevées (40 et 50 UI/L)	oui/non	NT	[80]
	Ternaire	3 périphériques, 3 centraux, 3 pour transplantation médullaire	Simulation statique de perfusion en Y	1 UI/mL	1:1	0,5 UI/mL	4h à 23°C	Observation visuelle après mise en contact, 1h et 4h	Pas de changement visuel (intégrité de l'émulsion conservée, pas de précipité)	oui	NT	[36]
	Binaire	1 formule	Introduction dans poche de NP				22h à 4°C puis 2h à TA	Observation visuelle et pH après mélange, puis après 25h	Compatibilité visuelle	oui	NT	[39]
	Ternaire	Oliclinomel 1L	Introduction dans poche de NP	100 UI		0,1 UI/mL	48h à TA					[64])
	Binaire	1 formule	Simulation statique de perfusion en Y	2 UI/mL	1:1		24h à 22°C	Observation visuelle	Compatibilité visuelle	oui	NT	[58]



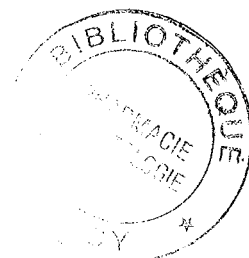
DCI	TYPE NP	FORMULE NP	TYPE DE CONTACT	CONC / DOSE TESTEE	RAPPORT NP / MED	CONC FINALE	CONDITIONS EXPERIMENTALES	TESTS EFFECTUES	RESUTATS	COMP Physique	COMP Chimique	REFERENCE
<b>Insuline humaine recombinante (suite)</b>	Binaire	2 périphériques et 2 centraux	Simulation	1 UI/mL	1:1	0,5 UI/mL	4h à 23°C	Observation visuelle après mise en contact, 1h et 4h	Pas de changement visuel (couleur, précipité, dégagement gazeux)	oui	NT	[35]
<b>Métoclopramide chlorhydrate</b>	Binaire	2 formules	Introduction dans poche de NP	5 et 20 mg/mL			72h à 25°C	Observation visuelle et stabilité chimique à 24h, 48h et 72h	Physiquement compatible avec légère perte de métoclopramide (3 à 10%) selon la situation	oui	oui	[89]
	Binaire		Introduction dans poche de NP				72h à TA	Observation visuelle	Pas de changement visible	oui	NT	[62]
	Ternaire	Oliclinomel	Simulation dynamique de perfusion en Y	5 mg/mL	1:1		Perfusion de 4 heures					[64]
	Ternaire	3 périphériques, 3 centraux, 3 pour transplantation médullaire	Simulation statique de perfusion en Y	5 mg/mL	1:1	2,5 mg/mL	4h à 23°C	Observation visuelle après mise en contact, 1h et 4h	Pas de changement visuel (intégrité de l'émulsion conservée, pas de précipité)	oui	NT	[36]
	Binaire	2 périphériques et 2 centraux	Simulation statique de perfusion en Y	5 mg/mL	1:1	2,5 mg/mL	4h à 23°C	Observation visuelle après mise en contact, 1h et 4h	Perte substantielle immédiate de la turbidité initiale	non	NT	[35]
<b>Midazolam chlorhydrate</b>	Binaire	3 formulations	Introduction dans poche de NP	100 mg à 1 g			à 22°C	Observation visuelle, mesure du pH et HPLC	Pour les doses de 100 à 500 mg compatibilité visuelle avec peu ou pas de perte à HPLC. Pour les doses de 600 mg à 1 g précipitation immédiate	oui / non	oui / non	[90]
	Ternaire	3 périphériques, 3 centraux, 3 pour transplantation médullaire	Simulation statique de perfusion en Y	2 mg/mL	1:1	1 mg/mL	4h à 23°C	Observation visuelle après mise en contact, 1h et 4h	Déphasage immédiat avec crème	non	NT	[36]

DCI	TYPE NP	FORMULE NP	TYPE DE CONTACT	CONC / DOSE TESTEE	RAPPORT NP / MED	CONC FINALE	CONDITIONS EXPERIMENTALES	TESTS EFFECTUES	RESUTATS	COMP Physique	COMP Chimique	REFERENCE
<b>Midazolam chlorhydrate (suite)</b>	Binaire	1 formule	Simulation statique de perfusion en Y	5 mg/mL	1 : 1		24h à 22°C	Observation visuelle	Formation d'un précipité blanc immédiat, apparition de cristaux en 24h. Brouillard blanc lumineux.	Non	NT	[58]
	Binaire	2 périphériques et 2 centraux	Simulation statique de perfusion en Y	2 mg/mL	1 : 1	1 mg/mL	4h à 23°C	Observation visuelle après mise en contact, 1h et 4h	Rapide formation d'un nuage blanc	non	NT	[35]
<b>Morphine sulfate</b>	Binaire	1 formulation	Introduction dans poche de NP	300 mg		0,09 mg/mL	36h à 21,5°C à la lumière	Observation visuelle après mélange, et toutes les 12 h pendant 36h + HPLC avant et 36h après mélange	Pas de changement visuel, pas de perte	oui	oui	[91]
	Ternaire	3 périphériques, 3 centraux, 3 pour transplantation médullaire	Simulation statique de perfusion en Y	15 mg/mL	1 : 1	7,5 mg/mL	4h à 23°C	Observation visuelle après mise en contact, 1h et 4h	Déphasage immédiat avec crémage dans tous les mélanges	non	NT	[36]
	Binaire	1 avec vitamines et électrolytes et 1 sans	contact statique	1 mg/mL	1 : 1	0,5 mg/mL	4h à 25°C	Observation visuelle immédiatement après mélange puis à 1h, 2h et 4h	Pas de modification visible	oui	NT	[92]
	Binaire	1 formule	Simulation statique de perfusion en Y	30 mg/mL	1 : 1		24h à 22°C	Observation visuelle	Compatibilité visuelle	oui	NT	[58]
	Binaire	1 périphérique, 1 centrale héparinée	Simulation statique de perfusion en Y	1 mg/mL	1 : 1	0,5 mg/mL	2h à 23°C	Observation visuelle après mise en contact, à 1h, à 2h	Pas de changement visuel (couleur, précipité, dégagement gazeux)	oui	NT	[34]
	Binaire	2 périphériques et 2 centraux	Simulation statique de perfusion en Y	1 mg/mL	1 : 1	0,5 mg/mL	4h à 23°C	Observation visuelle après mise en contact, 1h et 4h	Pas de changement visuel (couleur, précipité, dégagement gazeux)	oui	NT	[35]

DCI	TYPE NP	FORMULE NP	TYPE DE CONTACT	CONC / DOSE TESTEE	RAPPORT NP / MED	CONC FINALE	CONDITIONS EXPERIMENTALES	TESTS EFFECTUES	RESUTATS	COMP Physique	COMP Chimique	REFE-RENCE
<b>Ondansétron chlorhydrate</b>	Ternaire	1	Introduction dans poche de NP	0,03 et 0,3 g			48h à +24°C	Observation visuelle et dosage HPLC	Pas d'instabilité galénique	oui	oui	[93]
	Ternaire	3 périphériques, 3 centraux, 3 pour transplantation médullaire	Simulation statique de perfusion en Y	1 mg/mL	1:1	0,5 mg/mL	4h à 23°C	Observation visuelle après mise en contact, 1h et 4h	Déphasage immédiat avec crémage dans tous les mélanges	non	NT	[36]
	Ternaire	Oliclinomei N7 1,5L	Introduction dans poche de NP	32 mg		0,021 mg/mL	7 jours entre +2 et +8°C					[64]
	Ternaire	1 périphérique, 2 centraux	Simulation dynamique de perfusion en Y	32 mg		0,11 à 0,18 mg/mL	60 min à un débit de 80, 100 ou 180 mL/h pou la NP	Observation visuelle, mesure du PZ, analyse granulométrique, mesure du pH	Pas de changement visuel, ni du pH, ni de la granulométrie, ni du PZ	oui	NT	[38]
	Ternaire	1 périphérique, 2 centraux	Introduction dans poche de NP	32 mg		0,016 à 0,021 mg/mL	à J0, J1, J3 et J7 conservation à +4°C	Observation visuelle, mesure du PZ, analyse granulométrique, mesure du pH	Pas de changement visuel, ni du pH, ni de la granulométrie, ni du PZ	oui	NT	[37]
	Binaire	2 périphériques et 2 centraux	Simulation statique de perfusion en Y	1 mg/mL	1:1	0,5 mg/mL	4h à 23°C	Observation visuelle après mise en contact, 1h et 4h	Pas de changement visuel (couleur, précipité, dégagement gazeux)	oui	NT	[35]
<b>Pipéracilline sodique</b>	Binaire	1 formule	Introduction dans poche de NP	2 g			24h à 21°C	Observation visuelle et stabilité chimique (essai microbiologique)	Visuellement compatible, perte de 43% de la dose initiale	oui	non	[53]
	Ternaire	3 périphériques, 3 centraux, 3 pour transplantation médullaire	Simulation statique de perfusion en Y	40 mg/mL	1:1	20 mg/mL	4h à 23°C	Observation visuelle après mise en contact, 1h et 4h	Pas de changement visuel (intégrité de l'émulsion conservée, pas de précipité)	oui	NT	[36]
	Binaire	3 formulations héparinées	Introduction dans poche de NP	10 et 20 mg/mL			48h à TA	HPLC juste après le mélange, à 4h, 8h, 24h et 48h	Stabilité chimique pour les solutions à 10 et 20 mg/mL	NT	oui	[94]

**ANNEXE 6 – Liste des molécules dont la compatibilité avec la nutrition parentérale  
n'est pas documentée**

Acide tranexamique
Alizapride chlorhydrate
Amiodarone chlorhydrate
Amitriptyline chlorhydrate
Citalopram
Clorazébate dipotassique
Dexchlorphéniramine maléate
Ertapénème sodique
Esoméprazole sodique
Etamsylate
Ethambutol chlorhydrate
Fosfomycine sodique
HydroxyEthylAmidon
Isoniazide
Lévoﬂoxacine
Linézolide
Métopimazine
Néfopam chlorhydrate
Ornidazole
Paracétamol
Phloroglucinol
Rifampicine sodique
Tramadol chlorhydrate
Trimébutine maléate
Urapidil







N° d'identification :

**TITRE :**

NUTRITION PARENTERALE ET MEDICAMENTS INTRAVEINEUX AU CHU DE  
NANCY : ENQUETE TRANSVERSALE SUR LA PRESCRIPTION,  
LES MODES D'ADMINISTRATION ET LA COMPATIBILITE

Thèse soutenue le 22 Octobre 2007

Par Chloé STECKMEYER

**RESUME :**

Dans les services hospitaliers, la prescription de nutrition parentérale (NP) est fréquemment associée à d'autres médicaments injectables. Leurs administrations sont souvent simultanées et se font parfois par les mêmes lignes de perfusion, sans connaissance des problèmes de compatibilité entre les mélanges nutritionnels et ces molécules. Ce travail avait pour objectif d'analyser les pratiques de services de courts séjours, de répertorier les principales molécules prescrites et d'étudier les possibles interactions entre nutriments et médicaments.

Un recueil prospectif d'une durée de 3 semaines a été effectué dans chacun des 4 services les plus prescripteurs de NP du CHU de Nancy (services de réanimation exclus). Nous avons relevé toutes les prescriptions et interrogé les infirmières sur les pratiques d'administration. Pour chacune des spécialités, la compatibilité NP / médicament a été analysée à partir de 4 sources bibliographiques. Les données rassemblées ont été classées en 4 catégories : compatible, incompatible, non documentée ou avis divergent de la littérature.

Au total, 75 patients avaient une prescription de NP. Tous bénéficiaient de traitements intraveineux concomitants (soit 653 lignes de prescription). Hors supplémentation et solutés de perfusion, 63 médicaments différents ont été relevés. Cinq combinaisons NP / médicament (soit 7,9%) étaient incompatibles. 23,8% des combinaisons étaient compatibles, 39,7% non documentées et dans 28,6% des cas, la littérature divergeait. Les vitamines et oligo-éléments sont prescrits chez 68% des patients sous NP, mais uniquement dans 9,6% des NP périphériques.

A l'issu de ce travail, il apparaît que près de 8% des médicaments étaient incompatibles avec l'administration dans les mêmes lignes de perfusion et de façon simultanée à la NP. L'administration de ces produits devrait être réalisée sur des voies distinctes à l'aide cathéters double ou triple lumière. La pratique de la NP cyclique devrait être encouragée. La diffusion par le CLAN d'un guide définissant les bonnes pratiques de nutrition parentérale devrait permettre de recentrer les prescriptions aux réelles indications de la NP et d'en améliorer la qualité.

**MOTS CLES :** Nutrition parentérale, médicaments intraveineux, compatibilité, administration simultanée, qualité prescription

Directeur de thèse	Intitulé du laboratoire	Nature
Monsieur D. Quilliot	Service de Diabétologie, Maladies Métaboliques et Nutrition Hôpital Jeanne d'Arc CHU de Nancy	Expérimentale <input type="checkbox"/> Bibliographique <input type="checkbox"/> Thème <input type="checkbox"/>

**Thèmes**

1 – Sciences fondamentales  
3 – Médicament  
5 - Biologie

2 – Hygiène/Environnement  
4 – Alimentation – Nutrition  
6 – Pratique professionnelle