



HAL
open science

Nutrition parentérale et médicaments injectables : analyse de pratiques et revue de compatibilité au CHU de Rouen

Justine Égot

► **To cite this version:**

Justine Égot. Nutrition parentérale et médicaments injectables : analyse de pratiques et revue de compatibilité au CHU de Rouen. Sciences pharmaceutiques. 2016. dumas-01495977

HAL Id: dumas-01495977

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01495977>

Submitted on 27 Mar 2017

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.

UNIVERSITE DE ROUEN
UFR DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

Année 2016

N°

**MEMOIRE DU DIPLOME D'ETUDES SPECIALISEES DE
PHARMACIE option PHARMACIE HOSPITALIERE - PRATIQUE
ET RECHERCHE**

Conformément aux dispositions de l'arrêté du 8 avril 2013, tient lieu de

THESE

pour le DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement le jeudi 13 octobre 2016

par

Mlle Justine EGOT

Née le 3 octobre 1989 à Lille

**Nutrition parentérale et médicaments injectables : analyse
de pratiques et revue de compatibilité au CHU de Rouen**

Président du jury : *Pr. Rémi Varin, Pharmacien PU-PH, CHU de Rouen*

Directrice de thèse : *Dr. Aude Coquard, Pharmacien PH, CHU de Rouen*

Membres du jury : *Dr. Charles Hervouet, Pharmacien PH, CHU de Rouen*

Dr. Damien Lannoy, Pharmacien MCU-PH, CHU de Lille

Dr. André Petit, Médecin PH, CHU de Rouen

Remerciements

A Monsieur le Professeur Rémi Varin, vous me faites l'honneur de présider ce jury de thèse et je vous en remercie. Soyez assuré de ma reconnaissance et de mon profond respect.

A ma directrice de thèse, madame le Docteur Aude Coquard, pour m'avoir accueillie en pharmacotechnie pendant une année entière, vous m'avez fait l'honneur d'encadrer ce travail. Veuillez trouver ici l'expression de mes sentiments les plus sincères.

A Monsieur le Docteur Damien Lannoy. Vous me faites l'honneur de juger ce travail, veuillez trouver ici mes vifs remerciements.

A Monsieur le Docteur Charles Hervouet, vous avez accepté de prendre part à ce jury, veuillez trouver ici l'expression de ma reconnaissance.

A Monsieur le Docteur André Petit. Vous me faites l'honneur de prendre part à ce jury de thèse, veuillez trouver ici l'expression de ma gratitude.

A toi Alice, depuis tout ce temps...

Siham, Christelle, à vous les filles, chanceuse que je suis de vous avoir croisées sur mon chemin !

A Elisabeth, vous m'avez soutenue, réconfortée, cet été à Dieppe c'était le paradis...

A tous mes co-internes, à tous ces bons moments partagés avec vous à l'hôpital et en dehors, Xavier, Maxime, Charlotte et Damien, Henri, Nini, Elisa, Domi, Lalou, Nicolas et tous les autres.

A Emilie, pour m'avoir supportée ces 6 derniers mois et pour tous ces fous rires.

A Emmanuelle, Aurélie, Sandrine, Grégoire, Fabien et tous les autres, à cette année folle passée avec vous en pharmacotechnie !

A Laëtitia et surtout à ton thé aux fruits, au Professeur Xavier, détenteur du savoir universel et de moult DU, et à toute l'équipe de l'appro.

A mes parents, pipou, toi ma sœur sans qui je n'y serais pas arrivée, et toute ma famille.

**L'Université de Rouen et l'UFR de Médecine et de Pharmacie
de Rouen n'entendent donner aucune approbation ni
improbation aux opinions émises dans cette thèse.
Ces opinions sont propres à leurs auteurs.**

ANNEE UNIVERSITAIRE 2015 - 2016
U.F.R. DE MEDECINE ET DE-PHARMACIE DE ROUEN

DOYEN : **Professeur Pierre FREGER**

ASSESEURS : **Professeur Michel GUERBET**
Professeur Benoit VEBER
Professeur Pascal JOLY
Professeur Stéphane MARRET

I - MEDECINE

PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mr Frédéric ANSELME	HCN	Cardiologie
Mme Isabelle AUQUIT AUCKBUR	HCN	Chirurgie plastique
Mr Fabrice BAUER	HCN	Cardiologie
Mme Soumeya BEKRI	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Jacques BENICHOU	HCN	Bio statistiques et informatique médicale
Mr Jean-Paul BESSOU	HCN	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
Mme Françoise BEURET-BLANQUART (<i>sumombre</i>)	HCN	Commission E.P.P, D.P.C, Pôle Qualité
Mr Olivier BOYER	UFR	Immunologie
Mr François CARON	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Philippe CHASSAGNE	HCN	Médecine interne (gériatrie)
Mr Vincent COMPERE	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mr Antoine CUVELIER	HB	Pneumologie
Mr Pierre CZERNICHOW	HCH	Epidémiologie, économie de la santé
Mr Jean-Nicolas DACHER	HCN	Radiologie et imagerie médicale
Mr Stéfan DARMONI	HCN	Informatique médicale et techniques de communication
Mr Pierre DECHELOTTE	HCN	Nutrition
Mme Danièle DEHESDIN (<i>sumombre</i>)	HCN	Oto-rhino-laryngologie
Mr Frédéric DI FIORE	CB	Cancérologie
Mr Fabien DOGUET	HCN	Chirurgie Cardio Vasculaire

Mr Jean DOUCET	SJ	Thérapeutique - Médecine interne et gériatrie
Mr Bernard DUBRAY	CB	Radiothérapie
Mr Philippe DUCROTTE	HCN	Hépatogastro-entérologie
Mr Frank DUJARDIN	HCN	Chirurgie orthopédique - Traumatologique
Mr Fabrice DUPARC	HCN	Anatomie - Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mr Eric DURAND	HCN	Cardiologie
Mr Bertrand DUREUIL	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mme Hélène ELTCHANNOFF	HCN	Cardiologie
Mr Thierry FREBOURG	UFR	Génétique
Mr Pierre FREGER	HCN	Anatomie - Neurochirurgie
Mr Jean François GEHANNO	HCN	Médecine et santé au travail
Mr Emmanuel GERARDIN	HCN	Imagerie médicale
Mme Priscille GERARDIN	HCN	Pédopsychiatrie
Mr Michel GODIN (<i>sumombre</i>)	HB	Néphrologie
M. Guillaume GOURCEROL	HCN	Physiologie
Mr Philippe GRISE (<i>sumombre</i>)	HCN	Urologie
Mr Dominique GUERROT	HCN	Néphrologie
Mr Olivier GULLIN	HCN	Psychiatrie Adultes
Mr Didier HANNEQUIN	HCN	Neurologie
Mr Fabrice JARDIN	CB	Hématologie
Mr Luc-Marie JOLY	HCN	Médecine d'urgence
Mr Pascal JOLY	HCN	Dermato - Vénérologie
Mme Annie LAQUERRIERE	HCN	Anatomie et cytologie pathologiques
Mr Vincent LAUDENBACH	HCN	Anesthésie et réanimation chirurgicale
Mr Joël LECHEVALLIER	HCN	Chirurgie infantile
Mr Hervé LEFEBVRE	HB	Endocrinologie et maladies métaboliques
Mr Thierry LEQUERRE	HB	Rhumatologie
Mme Anne-Marie LEROI	HCN	Physiologie
Mr Hervé LEVESQUE	HB	Médecine interne
Mme Agnès LIARD-ZMUDA	HCN	Chirurgie Infantile
Mr Pierre Yves LITZLER	HCN	Chirurgie cardiaque
Mr Bertrand MACE	HCN	Histologie, embryologie, cytogénétique
M. David MALTETE	HCN	Neurologie
Mr Christophe MARGUET	HCN	Pédiatrie
Mme Isabelle MARIE	HB	Médecine interne
Mr Jean-Paul MARIE	HCN	Oto-rhino-laryngologie
Mr Loïc MARPEAU	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Stéphane MARRET	HCN	Pédiatrie

Mme Véronique MERLE	HCN	Epidémiologie
Mr Pierre MICHEL	HCN	Hépatogastro-entérologie
Mr Jean-François MUIR	HB	Pneumologie
Mr Marc MURAINÉ	HCN	Ophthalmologie
Mr Philippe MUSETTE	HCN	Dermatologie - Vénérologie
Mr Christophe PEILLON	HCN	Chirurgie générale
Mr Christian PFISTER	HCN	Urologie
Mr Jean-Christophe PLANTIER	HCN	Bactériologie - Virologie
Mr Didier PLISSONNIER	HCN	Chirurgie vasculaire
Me Gaëtan PREVOST	HCN	Endocrinologie
Mr Bernard PROUST	HCN	Médecine légale
Mr Jean-Christophe RICHARD (<i>détachement</i>)	HCN	Réanimation médicale - Médecine d'urgence
Mr Vincent RICHARD	UFR	Pharmacologie
Mme Nathalie RIVES	HCN	Biologie du développement et de la reproduction
Mr Horace ROMAN	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Jean-Christophe SABOURIN	HCN	Anatomie - Pathologie
Mr Guillaume SAVOYE	HCN	Hépatogastrologie
Mme Céline SAVOYE-COLLET	HCN	Imagerie médicale
Mme Pascale SCHNEIDER	HCN	Pédiatrie
Mr Michel SCOTTE	HCN	Chirurgie digestive
Mme Fabienne TAMION	HCN	Réanimation Médicale
Mr Luc THIBERVILLE	HCN	Pneumologie
Mr Christian THUILLEZ	HB	Pharmacologie
Mr Hervé TILLY	CB	Hématologie et transfusion
Mr Olivier TROST	HCN	Chirurgie Maxillo Faciale
Mr Jean-Jacques TUECH	HCN	Chirurgie digestive
Mr Jean-Pierre VANNIER	HCN	Pédiatrie génétique
Mr Benoît VEBER	HCN	Anesthésiologie - Réanimation chirurgicale
Mr Pierre VERA	CB	Biophysique et traitement de l'image
Mr Eric VERIN	HB	Service Santé Réadaptation
Mr Eric VERSPYCK	HCN	Gynécologie obstétrique
Mr Olivier VITTECOQ	HB	Rhumatologie
Mr Jacques WEBER	HCN	Physiologie

MAÎTRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITÉS – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mme Noëlle BARBIER-FREBOURG	HCN	Bactériologie – Virologie
Mme Carole BRASSE LAGNEL	HCN	Biochimie
Mme Valérie BRIDOUX HUYBRECHTS	HCN	Chirurgie Vasculaire
Mr Gérard BUCHONNET	HCN	Hématologie
Mme Mireille CASTANET	HCN	Pédiatrie
Mme Nathalie CHASTAN	HCN	Physiologie
Mme Sophie CLAEYSSENS	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Moïse COEFFIER	HCN	Nutrition
Mr Stéphanie DERREY	HCN	Neurochirurgie
Mr Manuel ETIENNE	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Serge JACQUOT	UFR	Immunologie
Mr Joël LADNER	HCN	Epidémiologie, économie de la santé
Mr Jean-Baptiste LATOUCHE	UFR	Biologie cellulaire
Mme Rachel MARION-LETELLIER	UFR	Physiologie
Mr Thomas MOUREZ	HCN	Virologie
Mme Muriel QUILLARD	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mme Christine RONDANINO	UFR	Physiologie de la Reproduction
Mr Mathieu SALAUN	HCN	Pneumologie
Mme Pascale SAUGIER-VEBER	HCN	Génétique
Mme Anne-Claire TOBENAS-DUJARDIN	HCN	Anatomie

PROFESSEUR AGREGÉ OU CERTIFIÉ

Mme Dominique LANIEZ	UFR	Anglais
Mr Thierry WABLE	UFR	Communication

II - PHARMACIE

PROFESSEURS

Mr Thierry BESSON	Chimie Thérapeutique
Mr Jean-Jacques BONNET	Pharmacologie
Mr Roland CAPRON (PU-PH)	Biophysique
Mr Jean COSTENTIN (Professeur émérite)	Pharmacologie
Mme Isabelle DUBUS	Biochimie
Mr Loïc FAVENNEC (PU-PH)	Parasitologie
Mr Jean Pierre GOULLE (Professeur émérite)	Toxicologie
Mr Michel GUERBET	Toxicologie
Mme Isabelle LEROUX - NICOLLET	Physiologie
Mme Christelle MONTEIL	Toxicologie
Mme Martine PESTEL-CARON (PU-PH)	Microbiologie
Mme Elisabeth SEGUIN	Pharmacognosie
Mr Rémi VARIN (PU-PH)	Pharmacie clinique
Mr Jean-Marie VAUGEUIS	Pharmacologie
Mr Philippe VERITE	Chimie analytique

MAITRES DE CONFERENCES

Mme Cécile BARBOT	Chimie Générale et Minérale
Mr Jérémy BELLIEN	Pharmacologie
Mr Frédéric BOUNOURE	Pharmacie Galénique
Mr Abdeslam CHAGRAOUI	Physiologie
Mme Camille CHARBONNIER	Statistiques
Mme Marie Catherine CONCE-CHEMTOB	Législation pharmaceutique et économie de la santé
Mme Elizabeth CHOSSON	Botanique
Mme Cécile CORBIERE	Biochimie
Mr Eric DITTMAR	Biophysique
Mme Nathalie DOURMAP	Pharmacologie
Mme Isabelle DUBUC	Pharmacologie
Mme Dominique DUTERTE-BOUCHER	Pharmacologie

Mr Abdelhakim ELOMRI	Pharmacognosie
Mr François ESTOUR	Chimie Organique
Mr Gilles GARGALA (MCU-PH)	Parasitologie
Mme Najja GHARBI	Chimie analytique
Mme Marie-Laure GROULT	Botanique
Mr Hervé HUE	Biophysique et mathématiques
Mme Laetitia LE GOFF	Parasitologie - Immunologie
Mme Hong LU	Biologie
Mme Sabine MENAGER	Chimie organique
Mme Tiphaine ROGEZ-FLORENT	Chimie analytique
Mr Mohamed SKIBA	Pharmacie galénique
Mme Malka SKIBA	Pharmacie galénique
Mme Christine THARASSE	Chimie thérapeutique
Mr Frédéric ZIEGLER	Biochimie

PROFESSEURS ASSOCIES

Mme Cécile GUERARD-DETUNCQ	Pharmacie officinale
Mr Jean-François HOUVET	Pharmacie officinale

PROFESSEUR CERTIFIE

Mme Mathilde GUERIN	Anglais
----------------------------	---------

ASSISTANT HOSPITALO-UNIVERSITAIRE

Mme Sandrine DAHYOT	Bactériologie
----------------------------	---------------

ATTACHES TEMPORAIRES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE

Mr Souleymane ABDOUL-AZIZE	Biochimie
Mme Hanane GASMI	Galénique
Mme Caroline LAUGEL	Chimie organique
Mr Romy RAZAKANDRAINBE	Parasitologie

LISTE DES RESPONSABLES DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES

Mme Cécile BARBOT	Chimie Générale et minérale
Mr Thierry BESSON	Chimie thérapeutique
Mr Roland CAPRON	Biophysique
Mme Marie-Catherine CONCE-CHEMTOB	Législation et économie de la santé
Mme Elisabeth CHOSSON	Botanique
Mr Jean-Jacques BONNET	Pharmacodynamie
Mme Isabelle DUBUS	Biochimie
Mr Loïc FAVENNEC	Parasitologie
Mr Michel GUERBET	Toxicologie
Mr François ESTOUR	Chimie organique
Mme Isabelle LEROUX-NICOLLET	Physiologie
Mme Martine PESTEL-CARON	Microbiologie
Mme Elisabeth SEGUIN	Pharmacognosie
Mr Mohamed SKIBA	Pharmacie galénique
Mr Rémi VARIN	Pharmacie clinique
Mr Philippe VERTE	Chimie analytique

ENSEIGNANTS MONO-APPARTENANTS

PROFESSEURS

Mr Serguei FETISSOV (med)	Physiologie (ADEN)
Mr Paul MULDER (phar)	Sciences du Médicament
Mme Su RUAN (med)	Génie Informatique

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

Mr Sahil ADRIOUCH (med)	Biochimie et biologie moléculaire (Unité Inserm 905)
Mme Gaëlle BOUGEARD-DENOYELLE (med)	Biochimie et biologie moléculaire (UMR 1079)
Mme Carine CLEREN (med)	Neurosciences (Néovasc)
Mme Pascaline GAILDRAT (med)	Génétique moléculaire humaine (UMR 1079)
Mr Nicolas GUEROUT (med)	Chirurgie Expérimentale
Mr Antoine OUVRARD-PASCAUD (med)	Physiologie (Unité Inserm 1076)
Mr Frédéric PASQUET	Sciences du langage, orthophonie
Mme Isabelle TOURNIER (med)	Biochimie (UMR 1079)

CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS : Mme Véronique DELAFONTAINE

HCN - Hôpital Charles Nicolle

HB - Hôpital de BOIS GUILLAUME

CB - Centre Henri Becquerel

CHS - Centre Hospitalier Spécialisé du Rouvray

CRMPR - Centre Régional de Médecine Physique et de Réadaptation

SJ - Saint Julien Rouen

Table des matières

Remerciements	2
Liste des tableaux	15
Liste des figures	16
Liste des abréviations	17
Introduction	18
1. Généralités sur la Nutrition Parentérale	19
1.1 Besoins nutritionnels chez l'Homme	19
1.1.1 Besoins énergétiques non protéiques	19
1.1.2 Besoins protéiques	23
1.1.3 Besoins hydro-électrolytiques, en oligo-éléments et vitamines	24
1.2 Dénutrition	29
1.3 Evaluation de l'état nutritionnel	31
1.3.1 Evaluation clinique	31
1.3.2 Evaluation biologique	32
1.3.3 Index multiparamétriques	34
1.3.4 En pratique : les outils recommandés	34
1.4 Stratégies de prise en charge nutritionnelle	35
1.4.1 Nutrition orale	35
1.4.2 Nutrition artificielle	35
1.5 Modalités et techniques d'administration de la nutrition parentérale	37
1.5.1 Rythme d'administration	37
1.5.2 Dispositifs de perfusion et voies d'abord vasculaire	37
1.5.3 Matériaux utilisés pour la fabrication des cathéters	40
1.5.4 Chambre implantable	41
1.5.5 Lignes de perfusion, filtres et pompes	42
1.6 Mélanges nutritifs utilisés	43
1.6.1 Mélanges ternaires	43
1.6.2 Addition de micronutriments	45
1.6.3 Pharmaconutriments	45
1.7 Complications de la nutrition parentérale	46

1.7.1	Complications mécaniques	46
1.7.2	Thromboses veineuses.....	46
1.7.3	Complications septiques	46
1.7.4	Complications liées aux apports en macronutriments	47
1.7.5	Complications métaboliques à long terme.....	48
1.7.6	Syndrome de renutrition inapproprié	48
1.8	Nutrition parentérale et médicaments	49
1.8.1	Incompatibilité physique.....	50
1.8.2	Incompatibilité chimique	52
1.8.3	Facteurs favorisant les incompatibilités	52
1.8.4	Risques d'une administration simultanée	52
2.	Patients et Méthode	54
2.1	Contexte et objectifs	54
2.2	Choix des services et inclusion des patients	54
2.3	Recueil et analyse des données	54
2.3.1	Recueil des données	54
2.3.2	Recherche de données de compatibilité et analyse.....	55
3.	Résultats.....	56
3.1	Services étudiés	56
3.2	Caractéristiques de la population	56
3.2.1	Description générale.....	56
3.2.2	Motifs d'hospitalisation	57
3.3	Modalités de prescription de la nutrition parentérale.....	58
3.3.1	Spécialités de nutrition parentérale prescrites	58
3.3.2	Rythme d'administration	59
3.3.3	Voies d'abord vasculaire utilisées	59
3.4	Modalités de prescription des médicaments injectables.....	61
3.4.1	Spécialités prescrites.....	61
3.4.2	Administration	63
3.5	Compléments	64
3.6	Compatibilités	65
3.6.1	Sources de données	65
3.6.2	Molécules « compatibles »	67
3.6.3	Molécules de « compatibilité divergente »	67

3.6.4	Molécules « incompatibles »	68
3.6.5	Molécules non étudiées.....	69
4.	Discussion.....	70
4.1	Résultats de l'étude.....	70
4.1.1	Caractéristiques de notre population	70
4.1.2	Modalités de prescription de la nutrition parentérale	70
4.1.3	Médicaments injectables et (in)compatibilité.....	71
4.2	Critique des études de compatibilité : des méthodologies divergentes	72
4.2.1	Méthodes d'analyse des études de compatibilité	73
4.2.2	Considérations sur la « compatibilité »	74
4.2.3	Extrapolation des données de la littérature en situation clinique.....	76
4.3	Perspectives	76
4.3.1	Conduite à tenir lors de l'administration de NP et de médicaments.....	76
4.3.2	Liste de médicaments « compatibles/incompatibles »	77
	Conclusion.....	78
	Annexes	79

Liste des tableaux

Tableau 1 :	Dépense énergétique de repos (DER) calculée par la formule de Harris et Benedict	20
Tableau 2 :	Facteurs correctifs du calcul de la dépense énergétique en fonction du niveau d'activité physique.....	20
Tableau 3 :	Facteurs correctifs en fonction du niveau d'agression	20
Tableau 4 :	Besoins énergétiques du patient adulte hospitalisé (4).....	21
Tableau 5 :	Acides aminés essentiels, non-essentiels et semi-essentiels (7).....	23
Tableau 6 :	Electrolytes, oligo-éléments et vitamines utilisés en nutrition artificielle, d'après (8)	25
Tableau 7 :	Apports recommandés en électrolytes chez l'adulte, d'après (9).....	26
Tableau 8 :	Estimations des apports, des principales fonctions physiologiques et des conséquences en cas de carence ou de surdosage des vitamines chez l'adulte, d'après (8,9)	27
Tableau 9 :	Estimations des besoins quotidiens en oligoéléments au cours de la NA chez l'adulte, d'après (9).....	28
Tableau 10 :	Facteurs de risque de dénutrition, d'après (13)	29
Tableau 11 :	Critères permettant d'évoquer le diagnostic de dénutrition, d'après (2)	30

Tableau 12 : Méthodes recommandées pour l'évaluation de l'état nutritionnel à l'entrée à l'hôpital, d'après (2).....	34
Tableau 13 : Caractéristiques des trois principaux matériaux utilisés pour la réalisation des cathéters (23).....	40
Tableau 14 : Avantages/Inconvénients des différents dispositifs de perfusion de longue durée (24).....	42
Tableau 15 : Compositions de trois mélanges industriels de nutrition parentérale correspondant à 3 situations cliniques différentes.....	44
Tableau 16 : Répartition des patients dans les différents services.....	57
Tableau 17 : Caractéristiques moyennes des patients inclus.....	57
Tableau 18 : Motifs d'hospitalisation.....	58
Tableau 19 : Spécialités de nutrition parentérale prescrites.....	59
Tableau 20 : Détails des voies d'abord vasculaires recensées.....	60
Tableau 21 : Prescriptions des médicaments injectables.....	61
Tableau 22 : Détails des combinaisons médicaments injectables avec les 3 types de NP les plus prescrites.....	63
Tableau 23 : Prescriptions de compléments de la NP.....	65
Tableau 24 : Molécules considérées compatibles avec la NP.....	67
Tableau 25 : Nombre de sources de données concluant à la compatibilité ou l'incompatibilité avec la NP selon le médicament.....	68
Tableau 26 : Molécules pour lesquelles aucune source de données n'a pu être trouvée	69
Tableau 27 : Proposition d'interprétation des données de compatibilité contradictoires	75

Liste des figures

Figure 1 : Stratégie de prise en charge nutritionnelle.....	36
Figure 2 : Cathéter veineux périphérique.....	38
Figure 3 : PICC Line double lumière inséré dans la veine basilique du bras droit (22).....	39
Figure 4 : Cathéter veineux central à triple lumière.....	40
Figure 5 : Gamme de CIP simples ou double Celsite® - B BRAUN.....	41
Figure 6 : Poche de mélange ternaire (Baxter).....	43
Figure 7 : Mécanismes d'instabilité de l'émulsion (32).....	51
Figure 8 : Consommations (en nombres de poches) - NP avec électrolytes - Année 201556	
Figure 9 : Voies d'abord vasculaires utilisées.....	60
Figure 10 : Répartition des médicaments prescrits selon la classe ATC.....	62

Liste des abréviations

AA : Acide Aminé

ANAES : Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé

ATC : Anatomique, Thérapeutique et Chimique

CCI : Chambre à Cathéter Implantable

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

CIP : Chambre Implantable Percutanée

CLAN : Comité de Liaison en Alimentation et Nutrition

COMEDIMS : Commission du Médicament et des Dispositifs Médicaux Stériles

CVC : Cathéter Veineux Central

CVP : Cathéter Veineux Périphérique

DCI : Dénomination Commune Internationale

DER : Dépense Energétique de Repos

G : Gauge

HAS : Haute Autorité de Santé

HGE : Hépatogastroentérologie

IMC : Indice de Masse Corporelle

IVD : Intraveineuse Directe

MNA : Mini Nutritional Assessment

NA : Nutrition Artificielle

NE : Nutrition Entérale

NP : Nutrition Parentérale

NRI : Nutritional Risk Index

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PICC : Peripherally Inserted Central Catheter

RBP : Retinol Binding Protein

RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit

TCL : Triglycérides à Chaines Légères

TCM : Triglycérides à Chaines Moyennes

Introduction

La nutrition parentérale (NP) est une technique de nutrition artificielle (NA) de dernier recours, considérée comme « non physiologique », car consistant en l'apport intraveineux de nutriments. Si sa finalité est de prévenir ou corriger un état de dénutrition, sa place au sein de la prise en charge nutritionnelle est restreinte. Ainsi elle n'est indiquée que lorsque les autres modalités de nutrition, orale ou entérale sont insuffisantes, impossibles ou contre-indiquées : chirurgie, situations d'agression, insuffisance intestinale, maladies inflammatoires chroniques et cancers.

Les voies d'abord au système veineux étant souvent limitées et le patient nécessitant une nutrition par voie parentérale souvent polymédiqué, la NP se retrouve fréquemment en contact avec divers médicaments. La compatibilité entre la nutrition parentérale et les médicaments est un problème auquel est confronté quotidiennement le personnel soignant. Ainsi, les risques d'administrer de façon concomitante NP et médicaments sont de deux ordres : physique et chimique. L'incompatibilité physique du mélange de NP et des médicaments est généralement la plus étudiée dans la littérature, elle peut entraîner une déstabilisation du mélange, à l'origine d'une diminution de l'efficacité de la NP et de l'occlusion du dispositif de perfusion. Bien que moins redoutée, il faut également tenir compte de l'incompatibilité chimique, responsable d'une altération du principe actif du médicament et/ou des nutriments présents dans le mélange.

En pratique, les risques théoriques d'incompatibilité sont à mettre en regard des contraintes organisationnelles, des habitudes d'administration propres à chaque service, et des connaissances académiques et empiriques des soignants.

Ce travail a pour objectif premier de formaliser les (in)compatibilités entre nutrition parentérale et médicaments en un outil simple et accessible au personnel soignant ; en première ligne, les infirmiers réalisant les injections et plus généralement aux médecins et pharmaciens. Il s'appuie sur un recueil prospectif de données dans trois services d'hospitalisation du Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Rouen. L'objectif secondaire est d'observer les conditions d'administration des médicaments chez les patients recevant une nutrition parentérale, et toujours dans le but de limiter les interactions entre médicaments et NP, de revoir les bonnes pratiques.

1. Généralités sur la Nutrition Parentérale

La nutrition parentérale est une technique de nutrition artificielle permettant d'apporter par voie intraveineuse des macronutriments (lipides, glucides et protéines), et des micronutriments (vitamines et oligo-éléments). Elle peut-être totale, couvrant l'ensemble des besoins nécessaires à la vie ou partielle, c'est à dire complémentaire d'une alimentation orale ou entérale. Elle peut être mise en œuvre de façon temporaire ou définitive.

1.1 Besoins nutritionnels chez l'Homme

Une nutrition artificielle efficace doit apporter au patient tous les nutriments essentiels de façon simultanée (1), il est alors important de bien définir les besoins en macronutriments (lipides, glucides, protéines) et en micronutriments (vitamines et oligo-éléments), sans négliger l'apport en eau et en électrolytes. Les besoins nutritionnels traités ici ne concerneront que le sujet adulte.

1.1.1 Besoins énergétiques non protéiques

Les besoins ou apports énergétiques non protéiques regroupent les apports glucidiques et les apports lipidiques. L'oxydation d'un gramme de glucides apporte 4 kcal, 1 gramme de lipides fournit 9 kcal et 1 gramme de protéines amène 4 kcal. Cependant, il est habituel de ne pas intégrer l'énergie apportée par les acides aminés dans la ration énergétique quotidienne en nutrition parentérale, car il est admis que le coût de la synthèse protéique qui en découle annule l'énergie qu'ils apportent (1).

1.1.1.1 Méthodes d'estimation des apports énergétiques non protéiques

La dépense énergétique de repos (DER) correspond à l'énergie quotidienne, exprimée en kcal, consacrée par l'organisme au repos à assurer les fonctions vitales (maintien de la température corporelle, respiration, digestion, etc). Plusieurs formules et moyens existent pour la quantifier, notamment la formule de Harris et Benedict et la calorimétrie indirecte.

- *Formule de Harris et Benedict*

En routine, la DER peut être estimée facilement grâce à la formule de Harris et Benedict modifiée par Roza et Shizgal en 1984.

Tableau 1 : Dépense énergétique de repos (DER) calculée par la formule de Harris et Benedict.

Femme	$DER = 665,10 + (9,65 \times P) + (1,85 \times T) - (4,68 \times A)$
Homme	$DER = 66,47 + (13,75 \times P) + (5,00 \times T) - (6,76 \times A)$

Où P = poids idéal en kg ; T = taille en cm ; A = âge en années.

Le poids idéal ou normalisé est calculé à partir d'un indice de masse corporelle (IMC) théorique de 20 en cas de dénutrition avérée et d'un IMC de 25 en cas d'obésité.

Un facteur correctif est appliqué tenant compte du niveau d'activité du patient et de l'augmentation de la dépense énergétique induite par une éventuelle situation d'agression (Tableaux 2 et 3). L'ANAES (2) retient la définition de la « situation d'agression aiguë » proposée par la société francophone de nutrition entérale et parentérale en 1997, issue de la conférence de consensus « Nutrition de l'agressé », qui est la suivante :

- « l'agression » résulte d'une situation aiguë induisant des réactions inflammatoires et des modifications endocriniennes responsables d'une augmentation de la dépense énergétique et d'un hypercatabolisme azoté.
- « l'adulte agressé en phase aiguë » est un patient dont la situation de gravité générale entraîne une incapacité totale ou partielle à assurer ses besoins nutritionnels pendant plus d'une semaine.

Tableau 2 : Facteurs correctifs du calcul de la dépense énergétique en fonction du niveau d'activité physique.

Niveau d'activité physique	Facteur d'activité FA
Repos au lit	1
Ambulatoire hospitalier	1,2
Activité faible	1,6

Tableau 3 : Facteurs correctifs en fonction du niveau d'agression

Niveau d'agression	Facteur d'hypermétabolisme FH
Post-opératoire	1,2
Fractures multiples	1,35
Infection grave	1,6
Brûlures	2

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

$$DE = DER \times FA \times FH$$

- *Calorimétrie indirecte*

La calorimétrie indirecte mesure la consommation d'oxygène et la production de dioxyde de carbone de l'organisme. C'est la méthode de référence pour calculer précisément la dépense énergétique de repos. Du fait de la complexité de sa réalisation et de son coût, elle est néanmoins trop peu utilisée au détriment des formules, plus simples mais moins précises.

1.1.1.2 Besoins énergétiques du patient adulte hospitalisé

On estime que l'apport non protéique total ne doit pas excéder 1,25 fois la DER, sauf exception, chez le malade hospitalisé (1). Dans la plupart des cas, l'apport énergétique se situe aux alentours de 30 à 35 kcal/kg/j (3).

Tableau 4 : Besoins énergétiques du patient adulte hospitalisé (4).

Situation	Besoins énergétiques (kcal/kg poids actuel/jour)
Phase aiguë (<72 h post-admission)	20-25
Absence d'agression Phase post-aiguë (>72 h post-admission)	25-30
Phase de récupération	30-35
Phase de renutrition (en l'absence de syndrome inflammatoire) Malabsorption intestinale	35-45

1.1.1.2.1 Besoins en glucides

Les glucides, appelés également hydrates de carbone ou saccharides, sont des composés organiques formés d'atomes de carbone, d'hydrogène et d'oxygène.

Les monosaccharides constituent les pièces les plus élémentaires de la construction des glucides. Les glucides sont ainsi habituellement répartis en :

- oses dits « sucres simples » (monosaccharides).
- osides dits « sucres complexes » (polymères d'oses liés par une liaison osidique).

Le glucose, un monosaccharide, est le substrat énergétique glucidique majeur, il est une source d'énergie ubiquitaire, utilisable par l'ensemble des cellules de l'organisme. Le glucose est stocké sous forme de glycogène dans le foie, cependant ces réserves

énergétiques sont faibles, et il apparaît donc vital de les reconstituer régulièrement, par des apports alimentaires ou pour les cellules glucodépendantes - pour lesquelles le glucose est l'unique substrat énergétique utilisable (cerveau, hématies et cellules tubulaires rénales) - par le biais d'une synthèse hépatique, la néoglucogenèse (5).

L'apport en glucose constitue la source principale de glucides et d'énergie dans les solutés de nutrition parentérale. Il doit représenter 60 à 70% des apports énergétiques non protéiques, soit environ 1500 kcal ; ce qui représente en pratique 3 à 4 g/kg/j, sans dépasser 5 g/kg/j. Au-delà, le surplus est orienté vers la néoglucogenèse et la lipogenèse.

1.1.1.2.2 Besoins en lipides

Le terme « lipides » recouvre un ensemble de composés naturels qui ont la propriété d'être insolubles dans l'eau, en raison de la présence, dans leurs molécules, de longues chaînes hydrocarbonées d'acides gras ou de dérivés. Les lipides sont des constituants des membranes cellulaires ; ils représentent une des principales sources d'énergie pour les cellules et participent, par leur métabolisme, aux fonctions biologiques de celles-ci.

Les acides gras représentent l'unité de base des diverses classes de lipides : phospholipides, lipides neutres, esters de stéroïdes, etc. Rarement présents dans la matière vivante sous forme libre, ils existent surtout sous forme combinée et leur rôle est essentiel dans le déroulement des processus vitaux. Dans le tissu adipeux, par suite de leur faible conductibilité thermique, ils participent à la protection des organismes vis-à-vis du milieu extérieur. Ils forment, en outre, une importante substance de réserve, puisque leur dégradation libère une quantité d'énergie plus de deux fois supérieure à celle que fournirait un même poids de glucose. Enfin, sous forme combinée, ils prennent part dans les cellules à de nombreux processus métaboliques, tels que transport actif à travers les membranes, transport d'électrons de la chaîne respiratoire, intégration dans certains constituants fondamentaux du système nerveux (6).

Bien que l'utilisation d'un gramme de lipides dégage une grande quantité d'énergie (9 kcal), les besoins en lipides représentent 30 à 40% des apports énergétiques non protéiques, soit environ 500 kcal (1 à 2 g/kg/j maximum). Cet apport sera diminué en cas d'hyperlipémie ou d'agression sévère.

1.1.2 Besoins protéiques

1.1.2.1 Définition

Les apports en azote servent à maintenir ou restaurer le capital protéique musculaire. En nutrition parentérale, l'azote est apporté les acides aminés (AA). Les acides aminés sont les unités structurales de la plupart des protéines. On les nomme ainsi, car ce sont des substances organisées autour d'un atome de carbone portant : la fonction acide-COOH, la fonction basique amine-NH₂, un atome d'hydrogène et un radical R qui distingue et caractérise les vingt acides aminés existants. Parmi eux, on distingue 9 acides aminés dits « essentiels », car non synthétisables par l'organisme, 5 acides aminés « semi- ou conditionnellement » essentiels dont la synthèse ne couvre pas toujours les besoins de l'organisme, et 6 acides aminés non essentiels car pouvant être synthétisés en quantités suffisantes à partir d'autres acides aminés ou de précurseurs (tableau 5).

Tableau 5 : Acides aminés essentiels, non-essentiels et semi-essentiels (7)

AA essentiels	AA semi-essentiels	AA non essentiels
Leucine	Cystéine	Alanine
Isoleucine	Proline	Acide glutamique
Valine	Glycine	Acide aspartique
Lysine	Arginine	Asparagine
Méthionine	Tyrosine	Sérine
Phénylalanine		Glutamine
Tryptophane		
Histidine		
Thréonine		

1.1.2.2 Détermination des besoins azotés

1.1.2.2.1 Bilan azoté

Le bilan azoté est la soustraction des sorties d'azote (urinaires et digestives) aux entrées (apports nutritifs entéraux ou parentéraux). En nutrition parentérale, 50% de l'azote est excrété sous forme d'urée (contre 80% en nutrition entérale), le reste est éliminé sous forme d'ammoniaque, d'acide urique, de créatinine, d'acides aminés et de protéines. A l'état physiologique, il existe un équilibre entre dégradation et synthèse des protéines, le bilan azoté est donc « nul » ou proche de zéro, l'anabolisme protéique correspondant globalement au catabolisme protéique.

1.1.2.2 Rapport calorico-azoté

Il faut savoir que la métabolisation de l'azote nécessite de l'énergie. Les apports caloriques et les apports azotés sont donc liés par un rapport calorico-azoté, c'est à dire l'énergie glucido-lipidique nécessaire à la transformation d'un gramme d'azote. Il faudra ainsi pour un organisme adulte fournir 100 à 150 kcal pour utiliser un gramme d'azote, cette quantité est augmentée chez le patient subissant une agression (1).

1.1.2.3 Quantification des besoins azotés

Les besoins en acides aminés d'un patient adulte varient de 0,8 à 1.5 g/kg/j suivant le degré d'agression (1), ce qui représente 0,2 à 0,35 g/kg/j d'azote (soit 130 à 250 mg - 1 à 2 fois l'apport minimal recommandé).



Rappelons que l'excès d'apport protéique n'est, contrairement aux lipides et aux glucides, pas stocké, mais oxydé et excrété en partie sous forme d'urée.

1.1.3 Besoins hydro-électrolytiques, en oligo-éléments et vitamines

Les apports en eau, électrolytes, oligo-éléments et vitamines sont indispensables en nutrition artificielle (8).

Le corps humain renferme de nombreux minéraux, le plus souvent sous forme ionisée, appelés couramment électrolytes : cations métalliques comme le sodium, le potassium, le magnésium et le calcium ; anions non métalliques comme le chlore et le phosphore. Certains minéraux existent également liés à composés organiques : métallo-enzymes, phosphoprotéines, phospholipides, hémoglobine, etc. On peut distinguer les macrominéraux, qui doivent être apportés en centaines de mg ou en g par jour, et les microminéraux ou oligo-éléments (« éléments trace »), qui doivent être fournis en quantités nettement moins importantes, infimes (mg voire µg) : fer, zinc, cuivre...

Les vitamines sont également des composés essentiels au fonctionnement normal du corps humain, mais ne sont pas synthétisées (ou en quantité très faible) de façon endogène. Il apparaît donc impératif de les apporter de façon précoce et en particulier en situation d'agression.

Tableau 6 : Electrolytes, oligo-éléments et vitamines utilisés en nutrition artificielle, d'après (8)

Minéraux		Vitamines	
Electrolytes Ou macrominéraux		Oligo-éléments Ou microminéraux	Hydrosolubles Liposolubles
Cations Na ⁺ , K ⁺ , Mg ²⁺ , Ca ²⁺	Anions Cl ⁻ , P (HPO ₄ ²⁻ , H ₂ PO ₄ ⁻)	Fe, Zn, Mn, Cu, I, Se, Mo, Co, Cr, F	A, D, E, K Groupe B Vitamine C

1.1.3.1 Besoins hydro-électrolytiques

Les apports hydro-électrolytiques sont à adapter aux pertes cutanées, digestives et urinaires. Les besoins en eau et les besoins en électrolytes (sodium, potassium) sont étroitement liés, l'eau dans l'organisme étant répartie selon deux compartiments : le compartiment extracellulaire où le sodium est l'électrolyte majoritaire ; et le compartiment intracellulaire où le potassium prédomine.

1.1.3.1.1 Besoins en eau

En l'absence d'état de déshydratation, d'œdèmes, de pertes cutanées (brûlures étendues) ou de fièvre, les besoins en eau sont évalués à 35 ml/kg/j chez l'adulte de 18 à 60 ans, et 30 ml/kg chez l'adulte > 60 ans (9).

1.1.3.1.2 Besoins en électrolytes

Dissous ou inclus dans des composés organiques, ils participent à l'activité de nombreuses enzymes, au maintien de la pression osmotique et de l'équilibre acido-basique, aux transports membranaires. Ils jouent également un rôle lors de la transmission nerveuse et de la contraction musculaire. Les besoins en ces différents macrominéraux sont regroupés dans le tableau 7. La surveillance des apports s'effectuera grâce à l'ionogramme sanguin et éventuellement urinaire.

Tableau 7 : Apports recommandés en électrolytes chez l'adulte, d'après (9).

Electrolytes	Besoins en mmol/kg/j
Sodium	1 – 1,5
Potassium	1 – 1,5
Magnésium	0,1 – 0,2
Calcium	0,1 – 0,15
Chlorures	1 – 1,5
Phosphates	0,3 – 0,5

1.1.3.2 Besoins en vitamines et oligo-éléments

- *Vitamines*

Sans valeur énergétique propre, elles sont cependant indispensables à l'organisme ; treize molécules sont actuellement identifiées, réparties en deux familles : vitamines hydrosolubles A, D, E et K ; et vitamines liposolubles (vitamines du groupe B et vitamine C). Leurs fonctions, les apports recommandés chez l'adulte et les effets observés en cas de surdosage ou de carence sont regroupés dans le tableau 8 (8,9).

Tableau 8 : Estimations des apports, des principales fonctions physiologiques et des conséquences en cas de carence ou de surdosage des vitamines chez l'adulte, d'après (8,9)

Vitamine	Apports recommandés	Fonction	Carence	Risque du surdosage
A (rétinol, β-carotène)	1000 μ g	Croissance, développement, différenciation	Xérophtalmie Troubles de la vision nocturne	Hépatopathie Rash
D (calciférol)	5 μ g	Absorption Ca, différenciation	Rachitisme Ostéomalacie	Hypercalcémie
E (tocophérol)	10 mg	Anti-oxydante Membranes	Anémie hémolytique Neuropathie Myopathie	Non connu
K (phytoménadione)	150 μ g	Coagulation Ostéocalcine	Hémorragies	Faible
B1 (thiamine)	3 – 3,5 mg	Métabolisme énergétique (glucose)	Béribéri Wernicke	Rare anaphylaxie
B2 (riboflavine)	3,6 – 4,9 mg	Métabolisme oxydatif	Lésions cutanéomuqueuses	Non connu
B3 (PP, niacine, nicotinamide)	40 – 4 mg	Métabolisme oxydatif	Pellagre, rash, diarrhée	Hépatopathie Vasodilatation
B5 (acide panthoténique)	-	Métabolisme oxydatif	Inexistant	Non connu
B6 (pyridoxine)	4 – 4,5 mg	Transamination	Lésions cutanéomuqueuses	Neuropathie à très fortes doses
B8 (biotine)	60 – 69 μ g	Lipogenèse, néoglucogenèse	Dermatite Alopécie	Non connu
B9 (acide folique)	400 μ g	Purines, pyrimidines	Anémie mégaloblastique Pancytopenie	Malabsorption du zinc
B12 (cyanocobalamine)	5 – 6 μ g	Métabolisme des folates	Anémie mégaloblastique Démýélinisation	Non connu
C (acide ascorbique)	100 – 125 mg	Anti-oxydante Absorption du fer	Scorbut Retard de cicatrisation	Lithiase oxalique Diarrhée

- *Oligo-éléments*

S'il y a relativement peu de temps que l'on a pris conscience du rôle des oligo-éléments dans l'organisme, il est nécessaire aujourd'hui de les apporter systématiquement lors de la mise en place d'une nutrition artificielle. Les éléments indispensables au métabolisme sont le cobalt (Co), le cuivre (Cu), l'iode (I), le fer (Fe), le manganèse (Mn), le molybdène (Mo), le sélénium (Se), le chrome (Cr) et le zinc (Zn) (8). Une surveillance régulière des taux sanguins des oligoéléments doit être mise en place afin de repérer un surdosage.

Tableau 9 : Estimations des besoins quotidiens en oligoéléments au cours de la NA chez l'adulte, d'après (9)

Oligo-élément	Besoin quotidien (en μmol)
Zinc	38–100
Cuivre	8–24
Sélénium	0.4–0.9
Fer	18–20
Manganèse	3–5
Chrome	0.2–0.3
Molybdène	0.2–0.26
Cobalt	0–0.025
Iode	0.01–1.0
Fluor	50–79

1.2 Dénutrition

La dénutrition protéino-énergétique est un phénomène résultant du déséquilibre entre apports énergétiques et/ou protéiques insuffisants et besoins augmentés de l'organisme. Elle entraîne ainsi une perte de poids involontaire, parfois minime, mais dont les conséquences ne sont pas négligeables. Selon la définition retenue par la HAS : « La dénutrition protéino-énergétique résulte d'un déséquilibre entre les apports et les besoins protéino-énergétiques de l'organisme. Ce déséquilibre entraîne des pertes tissulaires ayant des conséquences fonctionnelles délétères. Il s'agit d'une perte tissulaire involontaire ».

Elle s'observe dans ses formes extrêmes - le Kwashiorkor et le marasme nutritionnel - dans les pays émergents (Afrique, Inde), principalement chez les jeunes enfants.

Mais la dénutrition ne se rencontre pas seulement dans les pays à faible niveau socio-économique, c'est une pathologie existant également dans les pays industrialisés ; la première cause en est la maladie. Elle peut évoluer vers la cachexie, forme sévère de dénutrition signant un affaiblissement profond de l'organisme. Le sujet obèse est lui aussi susceptible de dénutrition.

Elle touche 5 à 15% des adultes hospitalisés pour la première fois (10), elle est plus fréquente dans les situations d'hospitalisations multiples et/ou prolongées, de pathologies chroniques et chez les sujets âgés. Selon les études, 20 à 40 % des sujets hospitalisés sont concernés (10). La sensibilisation des personnels hospitaliers médicaux et paramédicaux est donc fondamentale pour lutter contre la dénutrition. Un patient dénutri sera plus vulnérable aux infections nosocomiales, à la toxicité des chimiothérapies. La dénutrition augmente entre autres également, le risque de complications postopératoires, de défaillance cardiaque et allonge la durée de séjour, et devient en conséquence un enjeu médico-économique important pour l'établissement de santé. La dénutrition doit donc être considérée comme une pathologie à part entière et non pas seulement comme une comorbidité.

Plus concrètement, le dépistage des troubles nutritionnels est un indicateur requis par le critère 19.b pour obtenir la certification de l'établissement de santé (11,12). Le dépistage d'un trouble nutritionnel repose sur des éléments simples : mesure du poids, calcul de l'IMC.

Tableau 10 : Facteurs de risque de dénutrition, d'après (13)

Facteurs de risque liés au patient (co-morbidités)
Age > 70 ans
Cancer
Hémopathie maligne

<p>Sepsis</p> <p>Pathologie chronique</p> <ul style="list-style-type: none"> Digestive Insuffisance d'organe (respiratoire, cardiaque, rénale, intestinale, pancréatique, hépatique) Pathologie neuromusculaire et polyhandicap Diabète Syndrome inflammatoire <p>VIH/Sida</p> <p>Antécédent de chirurgie digestive majeure (grêle court, pancréatectomie, gastrectomie, chirurgie bariatrique)</p> <p>Syndrome dépressif, troubles cognitifs, démence, syndrome confusionnel</p> <p>Symptômes persistants</p> <ul style="list-style-type: none"> Dysphagie Nausée – vomissement –sentiment de satiété précoce Douleur Diarrhée Dyspnée
Facteurs de risques liés à un traitement (traitement à risque)
<p>Traitement à visée carcinologique (chimiothérapie, radiothérapie)</p> <p>Corticothérapie > 1 mois</p> <p>Polymédication > 5 médicaments par jour</p>

Tableau 11 : Critères permettant d'évoquer le diagnostic de dénutrition, d'après (2)

	Age < 70 ans	Age > 70 ans
Mesures anthropométriques	Perte de poids > 10% Perte de poids > 5% en 1 mois IMC < 17 kg/m ²	Perte de poids > 10% Perte de poids > 10% en 6 mois Perte de poids > 5% en 1 mois IMC < 20 kg/m ²
Mesures biochimiques	Albuminémie* < 31 g/l Préalbunémie* < 110 mg/l	Albuminémie* < 31 g/l Préalbunémie* < 110 mg/l
Score d'index		<i>MNA-SF</i> [®] <11

*En l'absence de syndrome inflammatoire biologique.

1.3 Evaluation de l'état nutritionnel

Divers outils sont à disposition du professionnel de santé afin d'évaluer l'état nutritionnel du patient. Il est recommandé d'effectuer cette évaluation dans les 48 premières heures suivant l'admission à l'hôpital (11,12).

1.3.1 Evaluation clinique

1.3.1.1 Examen clinique

L'examen clinique débute par la recherche de signes fonctionnels de malnutrition. Près de 70 % du tissu adipeux étant sous-cutané, l'état des réserves adipeuses peut s'apprécier de façon subjective au niveau des membres et des golfes temporaux au-dessus des arcades zygomatiques ou, à l'aide de diverses mesures rapportées à des tables, comme par exemple la mesure du pli cutané tricipital.

Des capacités de mémorisation et de concentration amoindries, l'installation d'une asthénie en milieu de journée, un état d'aboulie peuvent attirer l'attention de l'examineur. La perte des fonctions sexuelles et la survenue d'une aménorrhée chez une femme habituellement réglée sont des signes précoces (14).

1.3.1.2 Paramètres anthropométriques

1.3.1.2.1 *Mesure du poids*

L'interrogatoire permet de mettre en évidence une perte de poids anormale, non voulue ou trop rapide. Il est recommandé de peser le patient à l'entrée et régulièrement au cours de son séjour à l'hôpital (15). La variation de poids est calculée par rapport à une valeur antérieure connue ou au poids habituel. Ainsi une perte de poids > 10 % évoque fortement une dénutrition, on estime également qu'une perte de l'ordre de 2% en une semaine est aussi suspecte qu'une perte de 5 % en un mois ou 10 % en 6 mois (16).

1.3.1.2.2 *Calcul de l'indice de masse corporelle ou indice de Quételet*

$$\text{IMC (kg/m}^2\text{)} = \frac{\text{Poids (kg)}}{\text{Taille}^2 \text{ (m}^2\text{)}}$$

D'après l'Organisation mondiale de la santé (OMS), l'IMC est normalement compris entre 18,5 et 25. La dénutrition est probable devant un IMC < 18,5 (possibilité de maigreur constitutionnelle entre 16 et 18,5). Elle est certaine quand l'IMC est inférieur à 16.

Cependant, la présence d'œdèmes peut limiter le diagnostic de dénutrition. Son interprétation peut également être faussée en cas d'obésité ou de déshydratation.

1.3.1.3 Evaluation des apports alimentaires et des ingesta

L'évaluation de la prise alimentaire et/ou des ingesta est recommandée afin de compléter les mesures prises ci-dessus. Cette évaluation peut se réaliser *par exemple* à l'aide d'une échelle visuelle analogique type EPA[®]. Le recueil des ingesta par un(e) diététicien(ne), à l'aide d'une fiche de surveillance alimentaire est plus précis.

1.3.2 Evaluation biologique

Certains paramètres biologiques sont utilisés pour compléter les mesures citées ci-dessus. Ils permettront aussi d'en apprécier la sévérité, d'établir un index pronostique, puis de suivre l'efficacité de la renutrition. L'état des réserves globales se reflète au travers de la concentration sérique de protéines dites « nutritionnelles » : albumine, transferrine, transthyrétine et Retinol Binding Protein (RBP). Leur dosage peut révéler une diminution de leur synthèse hépatique due à un défaut d'apports d'acides aminés et à l'inverse, une reprise de celle-ci, évocatrice de renutrition. Il convient d'interpréter les dosages de ces différentes protéines en tenant compte d'un éventuel syndrome inflammatoire. Celui-ci entraîne une diminution de l'albuminémie et de la préalbuminémie à cause de la synthèse de certaines protéines : orosomucoïde, haptoglobine, C-réactive protéine.

1.3.2.1 Albumine

Seul marqueur nutritionnel biologique fiable (13), l'albumine est associée à une augmentation de la morbidité pour des concentrations inférieures à 35 g/l. Elle est la protéine sérique la plus abondante et est responsable de 80 % de la pression oncotique. Elle prend en charge le transport de métaux et diverses molécules telles que les acides gras, bilirubine, médicaments...). Sauf en cas de syndrome inflammatoire, la diminution de l'albuminémie est lente en raison d'une demi-vie longue (20 jours) et d'un pool plasmatique important ; elle a donc un intérêt pour apprécier l'état nutritionnel à moyen et long terme. L'albumine est la seule protéine utilisée quotidiennement et signant une dénutrition chronique lorsqu'elle est inférieure à 30 g.L⁻¹.

1.3.2.2 Transferrine

La transferrine est une β_1 -globuline, d'une demi-vie de moitié plus courte que celle de l'albumine ; son rôle majeur est de transporter le fer ainsi que d'autres métaux : zinc, cuivre et manganèse. Marqueur très sensible de la dénutrition, elle est en revanche totalement aspécifique et sa concentration augmente en cas de carence martiale et de syndrome inflammatoire. Son dosage ne peut donc s'interpréter seul dans un bilan nutritionnel (17).

1.3.2.3 Transthyrétine ou préalbumine

Protéine vectrice des hormones thyroïdiennes, elle est constituée d'un tétramère de 127 acides aminés ; elle possède deux sites de fixation des hormones T_3 et T_4 et un site pour la RBP. Avec une demi-vie de deux jours, la transthyrétine est un marqueur sensible aux fluctuations rapides du statut nutritionnel. Son taux augmente dès le 5^e jour d'une prise en charge nutritionnelle efficace. Ses variations s'interprètent en fonction du sexe et de l'âge et en tenant compte de l'état physio-pathologique, en effet, son taux augmente dans l'insuffisance rénale chronique et en cas d'hyperthyroïdie, et diminue en cas de carences en zinc et rétinol, d'insuffisance hépatique, de syndrome inflammatoire.

1.3.2.4 Retinol Binding Protein (RBP)

La RBP est une α_2 -globuline liée à un tétramère de transthyrétine et fixant une molécule de rétinol. Elle est peu spécifique et son taux est soumis à d'importantes variations (sexe, âge, insuffisance rénale, insuffisance hépatique ou thyroïdienne, prise de contraceptifs oraux, de glucocorticoïdes ou d'anticonvulsivants). Une concentration normale informe d'une alimentation équilibrée en vitamine A, tryptophane et zinc.

1.3.2.5 Autres marqueurs

Moins utilisés en routine, d'autres marqueurs peuvent concourir à l'évaluation de l'état nutritionnel : le calcul du bilan azoté, l'index de créatine, le dosage de la 3-méthylhistidine urinaire, le comptage lymphocytaire.

1.3.3 Index multiparamétriques

1.3.3.1 Mini Nutritional Assessment – MNA®

Pour remédier à l'insuffisance et au manque de spécificité des marqueurs et mesures pris isolément, des index ou scores combinant plusieurs paramètres ont été élaborés. Parmi eux, on retiendra notamment l'indice de risque nutritionnel ou indice de Buzby – NRI, et le test Mini Nutritional Assessment - MNA® (Annexe 1).

1.3.3.2 Indice de risque nutritionnel (Nutritional Risk Index - NRI) ou indice de Buzby

Extrêmement simple et rapide, l'indice mis au point par l'équipe de Buzby combine albuminémie, poids actuel et poids habituel. Il se calcule grâce à la formule suivante :

$$\text{NRI} = [1.519 \times \text{albuminémie (g/L)} + 0.417 \times (\text{poids actuel/poids habituel})] \times 100$$

Interprétation du NRI :

- absence de dénutrition > 97,5 %
- dénutrition modérée 83,5 – 97,5 %
- dénutrition sévère < 83,5 %

Cet indice apparaît pertinent en particulier pour identifier les patients en situation périopératoire pouvant relever d'une renutrition (16).

1.3.4 En pratique : les outils recommandés

Les méthodes d'évaluation de l'état nutritionnel recommandées à l'entrée du patient à l'hôpital doivent être simples et donc utilisables par le personnel non spécialisé.

Tableau 12 : Méthodes recommandées pour l'évaluation de l'état nutritionnel à l'entrée à l'hôpital, d'après (2)

Méthodes anthropométriques	Poids, variation de poids Calcul de l'IMC
Méthodes biologiques et/ou biochimiques	Aucune méthode recommandée à titre systématique
Index	MNA-SF® chez les patients > 70 ans
Evaluation de la prise alimentaire	Nécessaire Méthode(s) laissée(s) à l'appréciation des professionnels

1.4 Stratégies de prise en charge nutritionnelle

L'objectif du soin nutritionnel à l'hôpital ou à domicile est de corriger ou d'éviter l'apparition d'une dénutrition, et plus précisément de maintenir ou restaurer les nombreuses fonctions supportées par la masse maigre de l'organisme (1). Trois niveaux d'assistance sont envisageables pour éviter son installation : l'enrichissement de l'alimentation et les compléments nutritionnels oraux, la nutrition ou alimentation artificielle comprenant la nutrition entérale et la nutrition parentérale.

1.4.1 Nutrition orale

En premier lieu et lorsqu'elle est possible, une prise en charge nutritionnelle orale doit être privilégiée, en particulier chez le sujet âgé. Des conseils hygiéno-diététiques sont prodigués et l'alimentation est enrichie. Les compléments nutritionnels oraux viennent compléter cette prise en charge orale. Ils montrent un intérêt particulier dans la prévention de la dénutrition et chez le patient modérément dénutri. Ils sont indiqués dans les pathologies digestives à l'origine de malabsorptions, de pathologies infectieuses ou inflammatoires ainsi qu'en oncologie. Lorsque ce type de prise en charge est insuffisant ou d'emblée non adapté, il convient de discuter de la mise en place d'une technique de nutrition dite « artificielle » par voie entérale voire parentérale.

1.4.2 Nutrition artificielle

1.4.2.1 Nutrition entérale

L'alimentation entérale est une technique de nutrition artificielle indiquée en cas d'échec de la prise en charge nutritionnelle orale, ou en première intention en cas de troubles importants de la déglutition ou de dénutrition sévère avec des apports alimentaires oraux faibles. Elle consiste en l'apport de nutriments directement dans le tube digestif - estomac, duodénum et jéjunum – par l'intermédiaire d'une sonde nasale ou d'une stomie. La voie d'abord pour la nutrition entérale sera fonction de la durée prévisible de celle-ci. En pratique, une NE de durée inférieure à quatre semaines se fera par sonde nasale (naso-gastrique ou naso-jéjunale) et on envisagera la réalisation d'une stomie (gastro-ou jéjunostomie) si la NE est susceptible de dépasser quatre semaines (18).

1.4.2.2 Nutrition parentérale

La nutrition parentérale est indiquée en cas d'échec d'une NE, mais également en complément de la NE, en particulier en réanimation (19). Plus généralement, on

envisagera d'emblée la nutrition parentérale dans toutes les situations où le tube digestif est inaccessible ou non fonctionnel comme :

- l'existence d'une malabsorption sévère d'origine anatomique (résection intestinale étendue) ou fonctionnelle,
- une situation d'occlusion aiguë ou chronique,
- la survenue de diarrhée sévère, de vomissements incoercibles,
- une situation d'hémorragie digestive active.

Le respect des indications sont un pré-requis au bon usage de la nutrition parentérale.

Par quelle voie nourrir ? La stratégie de la prise en charge nutritionnelle suit l'ordre suivant :



Figure 1 : Stratégie de prise en charge nutritionnelle

Le succès d'une prise en charge nutritionnelle reposera sur la mise en œuvre de moyens simples, non invasifs, adaptés au contexte clinique et aux objectifs. Le choix du mode de nutrition dépendra en toute logique de l'évaluation nutritionnelle du patient, de ses apports et de ses besoins, ainsi que de l'objectif à atteindre et du contexte physiopathologique dans lequel il se trouve. La mise en place d'une nutrition artificielle ne se justifie pas chez tous les patients dénutris, en revanche, tout patient dénutri ou à risque de l'être doit bénéficier d'une assistance nutritionnelle précoce et adaptée. Mal évaluer les besoins énergétiques peut engendrer des conséquences néfastes (20) : un déficit énergétique augmente le délai de cicatrisation, la morbidité, le risque d'infection et creuse la dénutrition. Un excès calorique quant à lui prolonge la ventilation mécanique et augmente également le risque infectieux.

1.5 Modalités et techniques d'administration de la nutrition parentérale

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

1.5.1 Rythme d'administration

1.5.1.1 Nutrition parentérale continue

La NP continue consiste à perfuser les solutions nutritives sur 24 heures sans interruption. Elle est fortement recommandée chez le patient instable de réanimation ou de soins intensifs car elle permet d'éviter les variations importantes de glycémie et de triglycéridémie (21).

1.5.1.2 Nutrition parentérale cyclique

La NP peut-être perfusée de façon cyclique, en général la nuit sur 8 à 12 heures. Un pseudo-cycle nyctéméral est institué, plus proche de l'apport physiologique d'où une efficacité supposée meilleure. Cependant, un apport cyclique est contre-indiqué en cas d'insuffisance cardiaque car il existe un risque de surcharge hydrique du fait d'un apport élevé sur une courte période.

1.5.2 Dispositifs de perfusion et voies d'abord vasculaire

Le choix de la voie d'abord vasculaire – périphérique ou centrale - dépendra de la durée prévisible de la nutrition parentérale, de l'osmolarité du mélange nutritif, et enfin de l'état du réseau veineux du patient.

1.5.2.1 Cathéter veineux périphérique

Le cathéter veineux périphérique (CVP) ou cathéter court est un « tube » en matière plastique. Il est muni d'une aiguille biseautée en acier inoxydable lui servant de guide. D'une longueur inférieure ou égale à 80 mm, il est destiné à être introduit par effraction dans le système vasculaire périphérique pour une durée limitée dans le temps. L'embase peut-être munie d'ailettes et permet une connexion sécurisée (Luer) à la tubulure de perfusion. Le diamètre externe est exprimé en gauge (G), et identifié par la convention nationale par un code couleur.



Figure 2 : Cathéter veineux périphérique

La voie périphérique est indiquée pour des durées de traitement courtes (inférieures à 7 jours) et des solutés dont l'osmolarité ne dépasse pas 800 à 900 mOsm/L afin d'éviter l'apparition d'une irritation de l'endoveine. L'emploi des cathéters courts en Téflon® de calibre 18 à 22 G, toujours très inférieurs au diamètre de la veine utilisée, est ainsi répandu. Les veines distales de la main ou de l'avant-bras sont utilisées en premier lieu, les veines des membres inférieurs (sièges de risque thrombotique et infectieux plus élevé) sont si possible évitées. Il est recommandé de procéder au remplacement de la voie toutes les 48 ou 72 heures maximum.

1.5.2.2 Cathéters veineux centraux

L'abord veineux central est envisagé en cas de NP prolongée ou de capital veineux insuffisant. Il consiste en la mise en place d'un cathéter long, muni d'une ou plusieurs lumières, dans le réseau veineux profond, à la jonction de l'oreillette droite et de la veine cave supérieure. Plusieurs types de dispositifs médicaux existent : les cathéters veineux centraux (CVC) « classiques » (simples ou tunnélisés), les cathéters veineux centraux à insertion périphérique (PICC) et enfin les chambres à cathéter implantables. La nutrition parentérale par voie centrale présente l'intérêt majeur d'apporter des concentrations de solutés nutritifs beaucoup plus élevées que par la voie périphérique.

1.5.2.2.1 CVC « classique »

La pose d'un CVC « classique » se réalise de façon percutanée ou chirurgicale, la technique chirurgicale étant la technique de référence. L'extrémité interne du cathéter est placée dans la veine cave par voie veineuse sous-clavière le plus souvent, ou jugulaire ou fémorale. Il peut être tunnélisé, c'est-à-dire que son extrémité externe émerge de la surface cutanée à distance du point de ponction (10 cm environ), permettant ainsi de réduire la survenue d'infection.

Néanmoins, le risque infectieux inhérent à l'accès vasculaire profond nécessite des précautions d'asepsie rigoureuses lors de la pose et de l'utilisation du cathéter, ainsi que lors du renouvellement des pansements et des tubulures.

1.5.2.2.2 PICC Line

La voie veineuse de perfusion dénommée PICC Line (Peripherally Inserted Central Catheter) est une modalité particulière de cathétérisme veineux central. Si l'extrémité distale est bien positionnée à l'entrée de l'oreillette droite, dans la lumière de la veine cave supérieure, le point d'entrée dans le système veineux est considéré comme périphérique puisqu'il s'agit d'une veine du bras, veine basilique ou veine céphalique ou veine brachiale le plus souvent. Il peut-être à simple ou double lumière et muni d'une valve distale anti-reflux évitant le caillottage de sang dans le cathéter. Le PICC est posé par un médecin anesthésiste le plus souvent ou radiologie interventionnelle, sous anesthésie locale de préférence et par guidage échographique. Le geste dure 15 à 20 minutes dans des conditions normales et le PICC peut rester en place jusqu'à 6 mois.



Figure 3 : PICC Line double lumière inséré dans la veine basilique du bras droit (22)

1.5.2.3 Cathéters veineux centraux multi-lumière

L'emploi de cathéters multi-lumières permet de réserver une voie à la nutrition parentérale sur laquelle rien d'autre ne sera perfusé, les médicaments et les autres produits étant administrés sur les voies adjacentes, évitant ainsi la problématique de la compatibilité entre les différentes thérapeutiques perfusées.

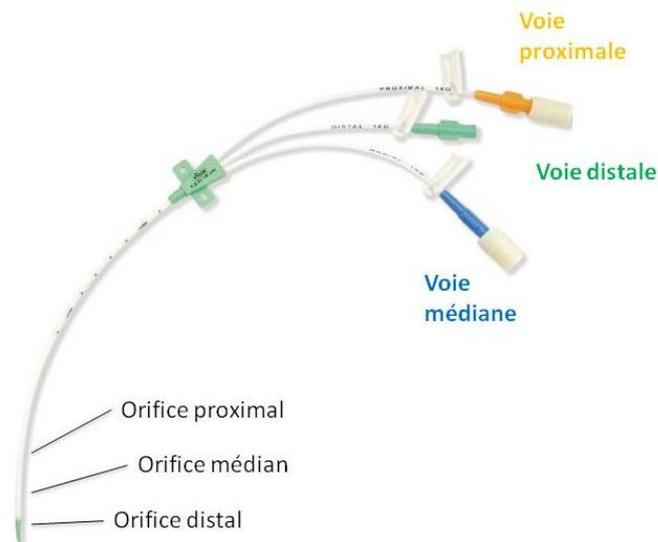


Figure 4 : Cathéter veineux central à triple lumière

1.5.3 Matériaux utilisés pour la fabrication des cathéters

Le matériau idéal est biocompatible, hémocompatible, non thrombogène, biostable, chimiquement inerte, non altérable par les médicaments, déformable selon les tensions du milieu environnant, souple, flexible, solide, radio-opaque. Les trois principaux matériaux utilisés pour la fabrication des cathéters sont le Téflon®, possédant la meilleure biocompatibilité, le polyuréthane, remarquable par ses performances mécaniques et les élastomères de silicone dont la grande inertie chimique et la parfaite biocompatibilité sont contrebalancées par des performances mécaniques moyennes. Le chlorure de polyvinyle (PVC), le plus anciennement utilisé et le moins cher, doit être réservé aux perfusions de très courte durée en raison de sa mauvaise biocompatibilité (23). Les avantages et les inconvénients des différents matériaux sont regroupés dans le tableau 13.

Tableau 13 : Caractéristiques des trois principaux matériaux utilisés pour la réalisation des cathéters (23)

	Inertie chimique	Biocompatibilité	Hémocompatibilité	Performances mécaniques	Biostabilité
Téflon®	+++	+++	+	++	+++
Silicone	+++	+++	++	+	+++
Polyuréthane	++	+++	++	+++	++

1.5.4 Chambre implantable

Une Chambre Implantable Percutanée (CIP) ou Chambre à Cathéter Implantable (CCI), est un réservoir métallique généralement en titane (couvert ou non d'un polymère) ou tout en polymère (polysulfone, polycarbonate ou résine époxy), placé chirurgicalement sous la peau, le plus souvent en position sous-clavière. Cette chambre est reliée à un cathéter en silicone ou polyuréthane, introduit dans le système cave supérieur. Le réservoir est fermé à sa partie sous-cutanée par une épaisse membrane en silicone, offrant une surface de ponction transcutanée d'un peu plus d'1 cm². Ponctionnables de 1000 à 3000 fois selon les modèles, ces dispositifs nécessitent l'emploi d'une aiguille particulière à biseau spécifique tangentiel, l'aiguille de Huber.



Figure 5 : Gamme de CIP simples ou double Celsite® - B BRAUN

Il est possible de réaliser des perfusions de médicaments et de NP simultanément sur une CIP, et certains dispositifs possèdent une chambre double. Les principales complications techniques liées à ce système et aux composants de la nutrition artificielle sont les complications septiques, la survenue d'une thrombose veineuse, l'occlusion (cruorique ou due à des dépôts de minéraux ou de lipides) et la nécrose cutanée en regard du septum.

Tableau 14 : Avantages/Inconvénients des différents dispositifs de perfusion de longue durée (24)

	CVC	PICC	CIP
Avantages	<p>Existent en version multilumière</p> <p>Facilité de mise en place, d'utilisation et de retrait</p> <p>Perfusion de débits importants (NP)</p>	<p>Existent en version bilumière</p> <p>Facilité de mise en place d'utilisation et de retrait</p> <p>Pansement facile à entretenir</p>	<p>Possibilité de chambre double</p> <p>Discrétion</p> <p>Liberté de mouvement</p> <p>Pas de pansement entre les utilisations</p> <p>Durée de maintien (mois, années)</p>
Inconvénients	<p>Pansement difficile à réaliser (cou) et peu discret</p> <p>Risque d'infection de l'émergence cutanée plus important/CIP</p>	<p>Ne permet pas la perfusion de débits importants (NP totale)</p> <p>Risque d'infection de l'émergence cutanée plus important/ CIP</p>	<p>Prix</p> <p>Effractions cutanées répétées (douleur)</p> <p>Mise en place peu aisée</p> <p>Infection du matériel plus difficile à traiter/CVC et PICC</p>

1.5.5 Lignes de perfusion, filtres et pompes

Les tubulures pour la nutrition parentérale sont les mêmes que celles utilisées pour les autres thérapeutiques intraveineuses. On peut intercaler un filtre anti-particulaire en ligne après le Y mettant en relation NP et médicament, de diamètre 1,2 μm , qui laisse passer les émulsions lipidiques mais permet de bloquer des particules cristallines comme le phosphate de calcium et les agrégats lipidiques de gros diamètre. Ces filtres présentent cependant le désavantage de se boucher rapidement, obligeant à les remplacer fréquemment.

Afin d'administrer avec précision et régularité les mélanges de NP, des pompes sont utilisées, elles doivent répondre aux normes françaises 90250 et internationales IEC 60601-2-24 (débit régulier +/- 5 % par rapport au débit théorique, alarme de détection d'air, alarme de détection d'occlusion, etc.).

1.6 Mélanges nutritifs utilisés

1.6.1 Mélanges ternaires

Il est fortement recommandé de ne plus proposer de nutrition en flacons séparés avec d'une part des mélanges binaires de glucides et d'AA et d'autre part, en parallèle, une perfusion d'une émulsion lipidique (21). Il est maintenant admis que les nutriments doivent être administrés sous la forme de mélanges ternaires prêts à l'emploi (« 3 en 1 »), comprenant en sus les micronutriments, vitamines et électrolytes nécessaires. Du fait du grand nombre de manipulations qu'elle impose, l'utilisation de mélanges séparés est effectivement associée à un risque infectieux, et à un coût supérieur à l'emploi de mélanges ternaires.



Figure 6 : Poche de mélange ternaire (Baxter)

Les solutés de NP ternaire disponibles sur le marché se présentent généralement sous la forme d'une poche en polyamide/polypropylène à 3 compartiments distincts. Il faut donc rompre les soudures pour mélanger l'émulsion de lipides et les solutions de glucides et d'acides aminés, avant de connecter la poche à la tubulure de perfusion. Après reconstitution, le mélange obtenu est une émulsion homogène d'aspect laiteux.

Tableau 15 : Compositions de trois mélanges industriels de nutrition parentérale correspondant à 3 situations cliniques différentes

	Périmutriflex® B Braun G64/N4.6/E 1875 mL	Olimel® N7E - 1500 mL Baxter	SMOFkabiven® Fresenius Kabi 1600 kcal 1147 mL
Voie veineuse	Périphérique	Centrale	Centrale
Osmolarité (mOsm/L)	838	1360	1300
Calories (kcal)	1435	1710	1600
Azote (g)	8,6	10,5	12
Glucose (g)	120	210	187
Lipides (g)	75	60	56
Rapport glucido-lipidique	40/60	58/42	58/42
Na+ (mmol)	74	52,5	-
K+ (mmol)	45	45	-
Mg (mmol)	4,5	6	-
Ca (mmol)	4,5	5,25	-
P (mmol)	11,25	22,5	-

1.6.1.1 Composants des différents compartiments

Trois fabricants se partagent actuellement le marché des poches ternaires, Baxter et sa gamme Olimel®, Fresenius Kabi et sa gamme Kabiven®, et enfin B BRAUN et sa gamme Nutriflex®.

1.6.1.1.1 Solution glucidique

L'apport glucidique est toujours réalisé sous la forme d'une solution de glucose.

1.6.1.1.2 Solution d'acides aminés

Les solutions d'acides aminés pour la NP disponibles sur le marché sont constituées de mélanges contenant les neuf acides aminés essentiels (histidine, isoleucine, leucine, lysine, méthionine, phénylalanine, thréonine, tryptophane et valine) et présentant une composition variable en acides aminés non essentiels (alanine, arginine, glycine, proline, sérine et tyrosine). Ces formulations peuvent également comporter des quantités variables d'acides aminés semi-essentiels.

1.6.1.1.3 Emulsion lipidique

Avec une teneur très élevée en acide linoléique, un acide gras polyinsaturé essentiel de type ω -6, les émulsions lipidiques de 1^{ère} génération constituées uniquement à base d'huile de soja sont accusées d'altérer l'efficacité du système immunitaire et d'interférer avec la réponse inflammatoire (25). Ainsi, de nouvelles émulsions lipidiques à base de triglycérides à chaîne moyenne (TCM), de lipides structurés, d'huile d'olive ou d'huile de poisson riche en acide linoléique, ont été élaborées afin d'optimiser l'efficacité et la tolérance de la nutrition parentérale et de réduire l'impact immunologique (cf. § 1.6.3 Pharmaconutriments). De manière générale, plus l'émulsion est complexe, plus l'instabilité est à craindre.

1.6.2 Addition de micronutriments

Compte tenu du manque de stabilité, aucune présentation industrielle ne contient au départ de vitamines ni d'oligoéléments. Il est toutefois possible d'ajouter extemporanément ces éléments directement dans la poche de NP en respectant scrupuleusement les règles d'asepsie. L'addition de vitamines, oligo-éléments ou électrolytes présente des risques d'incompatibilité, la précipitation d'oligo-éléments ou notamment de particules de phosphate de calcium est le risque physique majeur ; l'oxydation des vitamines constitue le risque chimique potentiel (26). La formation d'un précipité phosphocalcique suite à la perfusion en Y de sels de calcium et de phosphore est largement décrite dans la littérature scientifique. La nature des sels (organiques ou non) joue un rôle dans la formation de ce précipité, et l'utilisation de sels organiques est associée à une diminution du risque de son apparition. Avant de réaliser un ajout, il est utile de consulter le résumé des caractéristiques du produit (RCP), qui peut fournir certaines informations sur la possibilité et les conditions de ces ajouts. Baxter précise que la supplémentation en vitamines et oligo-éléments peut se faire soit dans le mélange reconstitué, soit, pour les vitamines seulement, dans le compartiment glucosé avant le mélange. Il indique également précisément les quantités maximum d'électrolytes qu'il est possible d'ajouter sans déstabiliser le mélange. Accessibles sur demande, les informations sur la supplémentation des poches NP ne sont pas mentionnées dans les RCP des poches chez B BRAUN et Fresenius Kabi.

1.6.3 Pharmaconutriments

Le concept de pharmaconutriment regroupe les solutés qui exercent d'autres effets qu'un rôle purement énergétique. Parmi les pharmaconutriments étudiés, des acides aminés (arginine et glutamine), des antioxydants (oligoéléments, notamment le sélénium

et des vitamines) et des huiles de poisson riches en acides gras de type oméga-3 (ω -3) sont utilisés en pratique clinique. Ces pharmanutriments ont pour objectif de moduler la réponse inflammatoire associée au sepsis et aux multiples défaillances d'organes fréquentes chez les patients agressés, de soins intensifs, de réanimation (27).

1.7 Complications de la nutrition parentérale

Un certain nombre de complications liées au matériel de perfusion ou à la NP elle-même peut survenir, la surveillance à la fois clinique et biologique est en conséquence un élément majeur de la prise en charge nutritionnelle lors de la nutrition artificielle.

1.7.1 Complications mécaniques

Le pneumothorax (effraction de la plèvre et du poumon) est le risque majeur craint par le chirurgien lors de la pose d'un cathéter veineux central par voie jugulaire ou sous-clavière. L'hémithorax (par blessure de l'artère sous-clavière) et les blessures nerveuses sont plus rares.

L'extravasation de produit, l'obstruction du dispositif par un caillot sanguin ou la migration du cathéter, parfois jusque dans le ventricule droit, sont des complications possibles.

1.7.2 Thromboses veineuses

Les cathéters trop courts, les multiples tentatives de pose, certaines pathologies et la perfusion de cytotoxiques peuvent causer la survenue de thromboses veineuses. Elles sont fréquemment pauci- ou asymptomatiques (observées dans 30 à 50 % des voies centrales) mais des symptômes patents (membre chaud et/ou augmenté de volume, circulation collatérale) signent une extension de la thrombose et font redouter le risque d'embolie pulmonaire.

1.7.3 Complications septiques

Au cœur des préoccupations de l'équipe soignante, les infections sur matériel peuvent aller jusqu'à l'ablation de celui-ci. Les germes sont le plus souvent apportés de façon exogène (flore cutanée) par faute d'asepsie lors de la pose ou des soins, colonisant alors la partie externe du cathéter (causant une tunnelite) ou la loge de la CIP. Ils peuvent également être introduits à l'intérieur de la voie veineuse à la faveur de branchements et d'injections. Les infections d'origine endogène (contamination de la partie

intravasculaire du cathéter par un germe présent dans le sang du patient lors d'une décharge septique) sont plus rares.

1.7.4 Complications liées aux apports en macronutriments

1.7.4.1 Glucides

La prévention de l'hyperglycémie repose sur une insulinothérapie bien conduite et sur la régularité du débit de perfusion. Néanmoins fréquente, elle peut engendrer une polyurie osmotique, une déshydratation avec des troubles électrolytiques pouvant aller jusqu'au coma hyperosmolaire. L'hyperglycémie est aussi responsable d'une diminution des défenses immunitaires de l'organisme. De par ses conséquences cérébrales, l'hypoglycémie est la complication la plus grave de la NP. Elle peut être occasionnée par une insulinothérapie non adaptée, un changement brutal de débit ou encore lors de l'arrêt brutal de la perfusion.

1.7.4.2 Lipides

Il est possible d'observer une augmentation de la triglycéridémie associée à une hausse du cholestérol au cours de la NP. Si l'apport excessif se prolonge, cela peut évoluer vers un syndrome de surcharge associant fièvre, douleurs abdominales, hépatosplénomégalie, ictère, anémie, thrombopénie voire coagulation intravasculaire disséminée.

Une altération de la fonction respiratoire est décrite selon le débit de perfusion lipidique (avec les émulsions de 1^{ère} génération à base de triglycérides à chaîne longue – TCL) : une perfusion lente entraîne une vasodilatation pulmonaire alors qu'un débit plus rapide est responsable d'une vasoconstriction pulmonaire (16).

1.7.4.3 Acides aminés

Il n'y pas de complications à court terme liées à un apport excessif d'azote décrites. En revanche une hyperammoniémie par accumulation d'acides aminés peut exister chez l'insuffisant hépatique.

1.7.5 Complications métaboliques à long terme

1.7.5.1 Complications hépatobiliaires

La NP de longue durée (supérieure à trois mois) est source de complications métaboliques notamment hépatobiliaires, elles se manifestent sous différentes formes : anomalies biologiques (élévation des taux de transaminases, phosphatases alcalines, gammaglutamyl-transpeptidase), stéatose, cholestase, lithiase biliaire, fibrose, cirrhose.

La stéatose est la lésion la plus fréquemment observée en NP totale, liée à des apports glucidiques ou lipidiques excessifs, elle est néanmoins bénigne, non évolutive et réversible.

L'apparition d'une cholestase est plus préoccupante, pouvant évoluer vers une maladie hépatique chronique et irréversible.

La maladie hépatique, par son évolution possible vers la cirrhose et par la mise en jeu du pronostic vital, est la complication métabolique la plus menaçante. La prévention reposera sur diverses mesures : privilégier une administration cyclique de la NP, reprendre une alimentation orale quand cela est possible et surtout éviter les apports énergétiques (glucidiques et lipidiques) excessifs. Un apport supérieur à 1 g/kg/j d'une émulsion lipidique à base d'huile de soja riche en acide gras polyinsaturés ω -6 est en effet corrélé à la maladie hépatique chez l'adulte (28). Au-delà d'un débit de 4 mg/kg/min, les capacités d'oxydation du glucose sont dépassées et le surplus est orienté vers la lipogénèse de novo et favorise l'apparition d'une stéatose (28).

Le repos intestinal lié à la NP peut également induire une stase biliaire, provoquant un phénomène de *sludge* (bile épaisse) voire une lithiase biliaire.

1.7.5.2 Complications osseuses

Les complications osseuses (ostéomalacie, ostéoporose) apparaissent après un NP de plus de 3 mois (16). Elles se traduisent sur le plan clinique par des douleurs, une fragilisation du squelette et parfois des fractures. On estime que 40 à 100% des patients sous NP totale de longue durée présentent des signes histologiques ou une diminution de la densité osseuse (29,30).

1.7.6 Syndrome de renutrition inapproprié

Le syndrome de renutrition inapproprié est une pathologie rare et grave survenant chez des patients sévèrement dénutris chez lesquels la renutrition est trop rapide. Le tableau clinico-biologique associe des troubles hydro-électrolytiques (hypophosphorémie, hypomagnésémie, hypokaliémie) à des atteintes organiques multiples (neurologique, hématologique, respiratoire, rénale, osseuse et cardiaque), pouvant mettre en jeu le

pronostic vital. Le décès peut alors survenir dans un contexte de syndrome de défaillance multiviscérale.

1.8 Nutrition parentérale et médicaments

De quelques secondes à plusieurs heures, le contact entre médicament et nutrition parentérale peut provoquer certains phénomènes physiques et chimiques porteurs de risques réels pour le patient. Les solutés ternaires de nutrition parentérale sont des mélanges complexes dont l'équilibre demeure fragile et limité dans le temps, et les interactions provoquées par le contact médicaments/NP peuvent déstabiliser physiquement et définitivement le mélange, altérer les nutriments en présence, entraîner la formation dangereuse de précipités. De même les principes actifs médicamenteux peuvent subir une dégradation ayant comme conséquence une diminution de leur efficacité voire l'apparition de métabolites toxiques. Administrés généralement en continu, par cathéter périphérique lorsque l'osmolarité le permet ou par voie veineuse centrale, les mélanges de NP sont généralement perfusés sur la même voie (en « Y ») que les médicaments en raison du nombre de voies d'abord limité, le médicament et la NP partageant pendant quelques secondes à plusieurs heures un segment de tubulure plus ou moins long. Plusieurs modalités d'administration sont possibles :

- l'injection en intraveineuse directe (IVD), dans ce cas le principe actif n'est en contact avec la NP que quelques secondes ou quelques minutes.
- l'administration continue par l'intermédiaire d'une pompe électrique, le produit est dilué dans une seringue de 20 à 60 mL ou dans une poche de 50 à 150 mL. Le débit est régulier (hormis en cas d'utilisation d'une pompe type *patient control analgesia* - PCA) et le temps de contact varie de quelques minutes à plusieurs heures.
- la perfusion par gravité de courte durée, mode d'administration le plus couramment employé ; le médicament est alors dilué dans une poche de 50 à 250 mL de NaCl 0,9% ou de glucose 5%. Le temps de contact est alors plus court, de quelques minutes à 1 heure, et le débit plutôt irrégulier.

Enfin, le médicament peut être injecté dans le mélange lui-même, cette pratique étant surtout admise pour l'adjonction de vitamines, oligo-éléments ou électrolytes. Le temps de contact est en conséquence important (jusqu'à plusieurs heures) et le risque d'interactions, majeur.

1.8.1 Incompatibilité physique

Les réactions d'incompatibilité physique entre médicament et NP sont généralement visibles à l'œil nu, elles se manifestent par l'apparition d'un trouble ou la formation d'un précipité, un changement de couleur ou la formation d'un gaz voire la déstabilisation parfois définitive de l'émulsion lipidique. Il est à noter cependant que la détection d'une interaction est rendue difficile dans une NP ternaire en raison de l'opacité de l'émulsion, certaines études incluent de ce fait une analyse de compatibilité avec un mélange ternaire natif et une analyse de ce même mélange auquel les lipides ont été retirés, afin de mieux visualiser les phénomènes de précipitation et de décoloration.

1.8.1.1 Déstabilisation de l'émulsion

La stabilité de l'émulsion des mélanges de NP commercialisés est obtenue grâce à la lécithine de jaune d'œuf. Les charges négatives apportées par les phospholipides contenus dans cet émulsifiant provoquent l'apparition d'un potentiel de surface négatif autour des gouttelettes lipidiques dispersées, le potentiel zéta (compris normalement entre -50 et -30 mV). Les globules graisseux soumis à un équilibre entre ces forces répulsives et des forces attractives de type Van Der Waals, sont ainsi répartis de façon homogène. L'addition d'électrolytes influence la stabilité physique des émulsions, les cations divalents apparaissent en effet comme les principaux agents déstabilisateurs des émulsions. En quantité, ils sont responsables de la formation de ponts entre charges négatives de la même couche de lécithine voire entre globules, et provoquent un rapprochement et une immobilisation des gouttelettes émulsionnées, ceci se traduisant par une augmentation du potentiel zéta. De même, le pH influence directement le degré d'ionisation de la solution et donc les charges en présence (31). La floculation, le crémage et la coalescence (séparation irréversible des phases aqueuse et lipidique) représentent les phénomènes observables en cas de déstabilisation (figure 7).

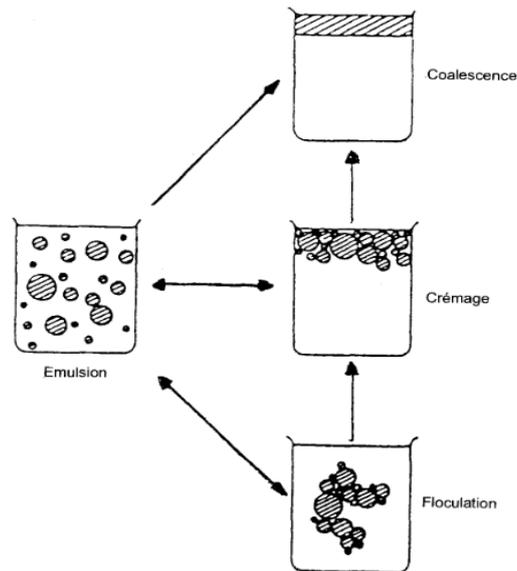


Figure 7 : Mécanismes d'instabilité de l'émulsion (32)

Proche de la neutralité, le pH des émulsions lipidiques commercialisées est compris entre 6 et 9. Les médicaments dont le pH est hors de ces limites peuvent alors compromettre la stabilité de l'émulsion. Un pH inférieur à 5 réduit fortement la charge superficielle négative autour des globules lipidiques, qui fusionneront alors plus facilement. De même, lorsque le pH s'approche de 3,2, le phénomène irréversible de coalescence devient presque inévitable (31).

1.8.1.2 Précipitation

Un phénomène de précipitation peut apparaître lorsque NP et médicament sont en contact. Certains médicaments injectables comprennent dans leur composition des solvants (propylène glycol, alcool, polysorbate) garantissant la solubilité du médicament dans une gamme de concentration. C'est le cas par exemple de l'amiodarone, du diazépam, du clonazépam et de la phénytoïne. La dilution du médicament par la NP dans la tubulure entraîne également une dilution de ces solvants et peut causer l'apparition d'un précipité (31).

1.8.1.3 Dégagement gazeux

Le contact du bicarbonate (parfois utilisé comme excipient) avec un milieu acide peut provoquer un dégagement gazeux de dioxyde de carbone (CO_2).

1.8.2 Incompatibilité chimique

Des réactions chimiques d'oxydo-réduction, de complexation, de peroxydation, de photolyse, de racémisation et d'hydrolyse peuvent se produire bien qu'elles soient généralement invisibles à l'œil nu. L'incompatibilité chimique est de ce fait souvent la moins bien documentée car la plus complexe à mettre en évidence. Le dosage des principes actifs demande d'avoir à disposition le matériel adéquat et la méthode appropriée à la molécule et au milieu de la NP. En plus du risque de diminuer la concentration et donc la biodisponibilité du principe actif, ces réactions peuvent potentiellement générer des produits de dégradation dont la toxicité est souvent inconnue.

1.8.3 Facteurs favorisant les incompatibilités

Un principe actif très concentré, un débit de perfusion irrégulier, un temps de contact prolongé et des variations importantes de pH constituent des facteurs pouvant favoriser voire aggraver l'apparition des phénomènes physicochimiques d'incompatibilité.

La composition du mélange ternaire est bien entendu à prendre en considération, plus le rapport glucides/lipides est faible, plus le mélange sera stable. De même, la composition et la nature des acides aminés présents dans le mélange influencent la stabilité physique de l'émulsion : une concentration importante en acides aminés basiques renforce la stabilité de l'émulsion, à l'inverse, une concentration élevée en acides aminés acides déstabilise le mélange (33). La stabilité dépend également de la composition en lipides, les émulsions à base d'un mélange de triglycérides à chaîne moyenne (TCM) et de triglycérides (TCL) à chaîne longue sont plus stables que les mélanges constitués uniquement de TCL (34).

1.8.4 Risques d'une administration simultanée

Administrer médicaments injectables et nutrition parentérale sur une même voie n'est pas une pratique anodine, elle peut par des réactions d'interactions physiques et chimiques potentielles, altérer la qualité du soin voire mettre en jeu la sécurité du patient.

En plus de la diminution de l'efficacité du support nutritionnel, l'obstruction de la ligne de perfusion, la formation de précipités ou de globules graisseux de gros diamètre sont les risques principaux de l'administration d'une émulsion dont la stabilité est rompue. Deux cas de décès et deux cas de détresses respiratoire en rapport avec la formation de précipités survenant chez des patients recevant des mélanges ternaires ont ainsi été décrits aux Etats-Unis en 1994 (34). De même, la déstabilisation irréversible de

l'émulsion s'accompagne de l'apparition de globules graisseux dont le diamètre n'est plus comparable aux chylomicrons endogènes (0,25 à 0,5 μm) et devient incompatible avec la microcirculation respiratoire, avec un risque d'embolie pulmonaire. De plus, ces globules sont soupçonnés d'augmenter le stress oxydatif et les dommages causés aux tissus hépatique et pulmonaire et d'interférer avec la réponse immunitaire en s'accumulant dans le système réticuloendothélial (35).

Le risque lié à l'administration d'un médicament avec la NP peut affecter l'intégrité du médicament lui-même, altérant le principe actif et donc diminuant sa biodisponibilité, et/ou créant des métabolites potentiellement toxiques.

2. Patients et Méthode

2.1 Contexte et objectifs

Les solutés de NP sont des mélanges complexes et labiles, et le contact avec diverses thérapeutiques intraveineuses peut s'avérer hasardeux. En milieu hospitalier, la nutrition parentérale s'accompagne souvent de la prescription d'autres traitements, et parfois éviter leur perfusion simultanée est impossible en raison de contraintes techniques, médicales ou organisationnelles. Parmi les différentes instances du CHU, le Comité de Liaison en Alimentation et Nutrition (CLAN) a vocation à participer à l'amélioration de la prise en charge nutritionnelle des malades, et à la qualité de l'ensemble de la prestation alimentation-nutrition. L'objectif de ce travail est d'étudier les données de compatibilité existantes entre nutrition parentérale et médicaments injectables, afin d'établir une liste de médicaments compatibles et incompatibles avec la NP, et toujours dans le but de limiter les interactions entre médicaments et NP, de revoir les bonnes pratiques. Ce travail s'appuie sur un recueil de données réalisé au sein de plusieurs services de soins.

2.2 Choix des services et inclusion des patients

L'étude s'est déroulée sur la période du 14 juin au 16 juillet 2016 dans 3 services d'hospitalisation du Centre Hospitalier Universitaire de Rouen. Le recrutement des patients a eu lieu dans les services suivants :

- Chirurgie digestive Loygue
- Hépatogastroentérologie (HGE) - unité Est non programmé
- Hépatogastroentérologie (HGE) - Assistance nutritive

Le choix des services étudiés s'est fait sur la base du nombre de poches de NP ternaire avec électrolytes consommées sur la période du 1^{er} janvier au 31 décembre 2015. Tous les patients recevant une assistance nutritionnelle par voie parentérale pendant la période de recueil ont été inclus dans l'étude.

2.3 Recueil et analyse des données

2.3.1 Recueil des données

Le recueil des données a été effectué par un observateur externe, interne en pharmacie. L'observateur s'est déplacé quotidiennement (du lundi au vendredi) dans les services de chirurgie digestive Loygue et d'HGE – unité Est non programmé pour relever les prescriptions de médicaments injectables des patients sous NP. En raison d'un plus faible nombre de patient concernés par une prescription de NP en HGE – Assistance nutritive,

une infirmière prévenait l'observateur lorsque qu'un patient recevait de la NP afin qu'il se déplace pour récupérer les données.

Les données provenaient des prescriptions manuscrites et/ou informatisées, ainsi que des observations directement menées sur place.

Chaque patient faisait l'objet d'une fiche de recueil et de suivi de traitement (cf. Annexe 2). Les observations relevées incluait les données suivantes :

- les informations générales relatives au patient (service, initiales, sexe, poids, taille, IMC, motif d'hospitalisation),
- le type de voie d'abord et le dispositif de perfusion posé,
- le soluté de NP prescrit et son rythme d'administration,
- les médicaments injectables associés et leurs conditions d'administration.

Toutes les informations ont ensuite été compilées dans un fichier Excel commun pour en faciliter l'analyse.

2.3.2 Recherche de données de compatibilité et analyse

Chaque médicament administré simultanément à la NP a fait l'objet d'une recherche bibliographique de données de compatibilité avec la NP. Les sources bibliographiques consultées ont été les suivantes :

- le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) du médicament concerné,
- la 18^{ème} édition du Handbook of injectable drugs,
- des articles scientifiques, collectés grâce à une recherche en ligne utilisant le moteur de recherche PubMed et la librairie en ligne Science Direct. Des combinaisons de mots clés définies au préalable ont été utilisées pour balayer la littérature scientifique : « nom de la molécule » + « stability » ou « compatibility » + « parenteral nutrition » ou « TPN » (Total Parenteral Nutrition) ou « TNA » (Total Nutrient Admixture) ou « parenteral nutrient » ou « parenteral admixture » ou « 3-in-1 parenteral nutrition ».
- une étude interne de compatibilité menée par le laboratoire Baxter.

3. Résultats

3.1 Services étudiés

Le choix des services étudiés s'est basé sur le nombre de mélanges de NP ternaires (Périmutriflex® et Olimel®) consommées sur l'année 2015. Les services de réanimation, importants consommateurs ont été exclus, car l'administration des médicaments injectables y est protocolisée sur voie centrale multi-lumière.

Parmi les 6 services les plus consommateurs au sein de l'hôpital, avec des consommations moyennes de poches par jour respectives de 4,1 – 2,1 – 2,0, la chirurgie digestive Loygue, l'hépatogastroentérologie (HGE) - unité Est non programmé et l'hépatogastroentérologie (HGE) - Assistance nutritive ont répondu favorablement à notre demande d'étude.

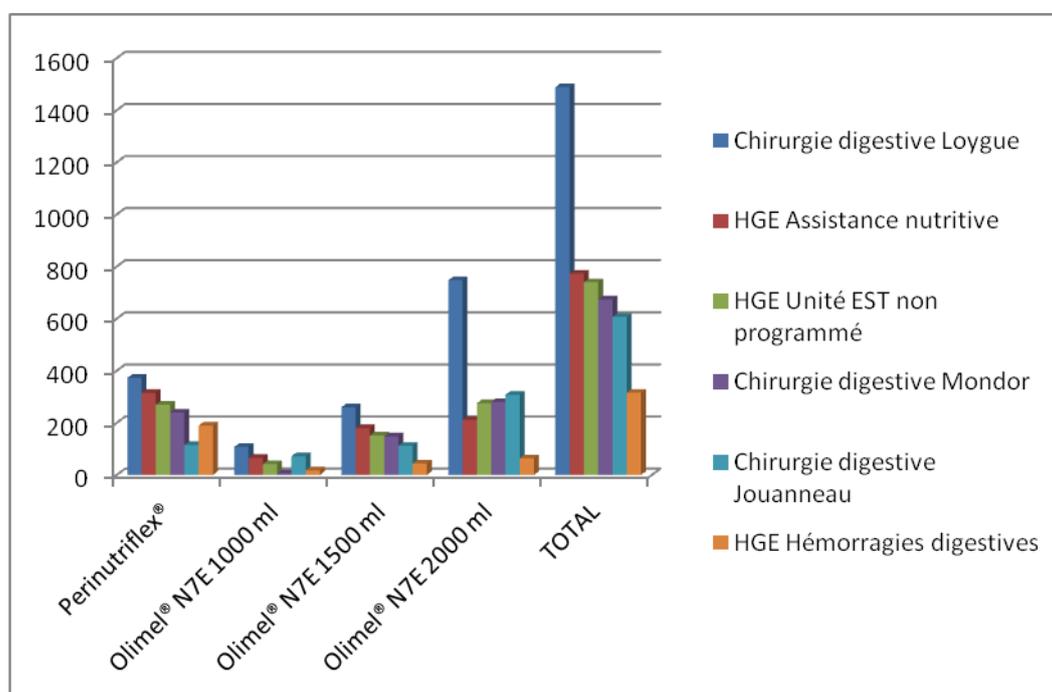


Figure 8 : Consommations (en nombres de poches) - NP avec électrolytes - Année 2015

3.2 Caractéristiques de la population

3.2.1 Description générale

Durant la période de recueil de données, nous avons pu inclure 25 patients sous nutrition parentérale, 14 hommes et 11 femmes. Ceci intègre les patients déjà présents le jour du début du recueil ainsi que les patients entrant pendant la période de recueil. Leur répartition et leurs caractéristiques figurent dans les tableaux 16 et 17 :

Tableau 16 : Répartition des patients dans les différents services

Service	Chirurgie digestive Loygue	Hépto- gastroentérologie (HGE) - unité Est non programmé	Hépto- gastroentérologie (HGE) – Assistance nutritive
Nombre de patients	16	7	2

Tableau 17 : Caractéristiques moyennes des patients inclus

	Hommes	Femmes
Age (années)	59,2	64,1
Poids (kg)	72	67,9
Taille (m)	1,70	1,64
IMC (kg/m ²)	22,1	25,1

3.2.2 Motifs d'hospitalisation

Le motif d'hospitalisation le plus fréquent a été la surveillance suite à un geste chirurgical (11 patients concernés). La prise en charge de complications dans un contexte carcinologique était le deuxième motif d'hospitalisation le plus fréquent pour 7 patients. Trois patients ont été admis pour la prise en charge de complications post-opératoires. Trois patients ont été hospitalisés suite à un état de dénutrition et de déshydratation jugé sévère, et un patient a fait l'objet d'une admission pour renutrition pré-chirurgicale. Les détails de ces motifs d'hospitalisation sont présentés dans le tableau 18 :

Tableau 18 : Motifs d'hospitalisation

Motif d'hospitalisation	Nombre de patients concernés
Surveillance post-opératoire	
Ablation de lésion/tumeur, de tout ou partie d'organe (pancréatectomie, cholécystectomie, colectomie, gastrectomie, oesophagectomie)	5
Chimiothérapie Hyperthermique Intra-Péritonéale (CHIP)	2
Ablation multiple d'organes + CHIP	1
Eversion géante	1
Reprise de By-Pass	1
Cure de fistule utéro-cutanée	1
PEC de complications liées à un contexte carcinologique	
Dysphagie	3
Syndrome occlusif	2
Non détaillé	2
PEC de complications liées à un geste chirurgical	
Péritonite	2
Défaillance respiratoire et rénale	1
PEC d'un état de dénutrition et de déshydratation sévère	3
Renutrition pré-chirurgicale	1

3.3 Modalités de prescription de la nutrition parentérale

3.3.1 Spécialités de nutrition parentérale prescrites

Tous les patients inclus ont reçu au moins une poche de nutrition parentérale de type ternaire durant la période d'observation, c'est-à-dire contenant acides aminés, glucides et lipides. Les produits prescrits étaient les suivants :

- Périnutriflex® avec électrolytes 1875 mL (1435 Kcal)
- Olimel® N7 avec électrolytes 1L (1140 Kcal)
- Olimel® N7 avec électrolytes 2L (2270 Kcal)
- Olimel® N7 sans électrolytes 1,5L (1710 Kcal)
- SMOFkabiven® sans électrolytes 1477 mL (1600 Kcal)
- Préparation magistrale réalisée par l'unité de Nutrition Parentérale de la pharmacie.

Tableau 19 : Spécialités de nutrition parentérale prescrites

Spécialité prescrite	Laboratoire titulaire	Nombre de prescriptions
Périmutriflex® avec électrolytes 1875 mL (1435 Kcal)	B BRAUN	12
Olimel® N7 avec électrolytes 1L (1140 Kcal)	BAXTER	1
Olimel® N7 avec électrolytes 2L (2270 Kcal)	BAXTER	9
Olimel® N7 sans électrolytes 1,5L (1710 Kcal)	BAXTER	13
SMOFkabiven® sans électrolytes 1477 mL (1600 Kcal)	Fresenius Kabi	1
Préparation magistrale	-	1

Certains patients ont reçu au cours de la période de recueil plusieurs spécialités différentes :

- deux patients ont reçu 3 spécialités différentes,
- huit patients ont reçu 2 spécialités différentes,
- quinze patients ont reçu une seule spécialité.

3.3.2 Rythme d'administration

La quasi-totalité (N = 22) des patients bénéficiaient d'une nutrition parentérale continue sur 24 heures. Trois patients recevaient leur NP de façon cyclique, de 16 heures à 8 heures.

3.3.3 Voies d'abord vasculaire utilisées

Parmi les tous patients inclus, pendant la période de recueil, trois possédaient une voie périphérique, treize une voie centrale et neuf patients ont eu à la fois une voie centrale et une voie périphérique. Seize patients ont donc eu une seule voie d'abord vasculaire pendant la période d'observation.

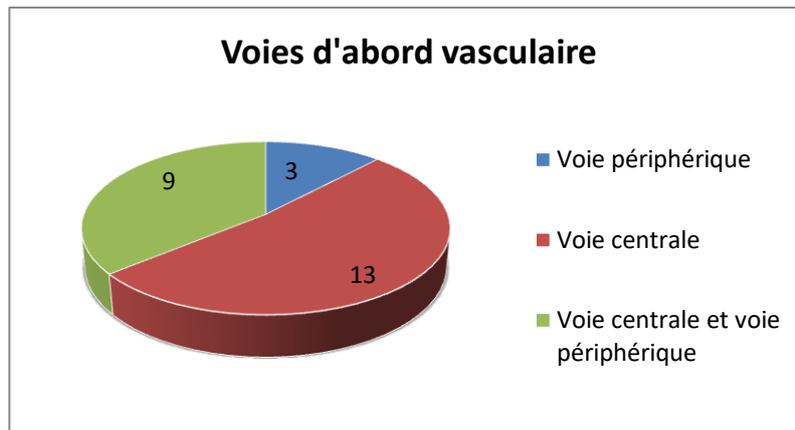


Figure 9 : Voies d'abord vasculaires utilisées

Parmi les 13 patients ayant une voie d'abord centrale, 4 CIP et 9 dispositifs multi-lumière ont été recensés dont :

- 1 CVC à 4 voies
- 2 CVC à 3 voies
- 5 CVC à 2 voies
- 1 PICC Line à 2 voies.

Neuf patients ont eu 2 voies d'abord différentes : cinq d'entre eux ont bénéficié de l'ablation d'une voie périphérique puis de la pose d'une voie centrale quelques jours après leur arrivée dans leur service ; parmi les dispositifs posés, il y a eu 3 CVC à 2 lumières, 1 PICC Line à 2 lumières et 1 CIP. Quatre patients possédant une voie centrale ont bénéficié de la pose d'une voie périphérique supplémentaire, dont trois à cause d'une suspicion d'infection du dispositif (CIP). Le détail de ces voies et le nombre de patients concernés sont présentés dans le tableau suivant :

Tableau 20 : Détails des voies d'abord vasculaires recensées

Type(s) de voie d'abord	Nombre de patients
Voie périphérique Cathéter veineux périphérique (CVP)	3
Voie centrale Chambre implantable percutanée (CIP) Cathéter veineux central (CVC) multi-lumière PICC Line 2 voies	13 4 8 1
Ablation de voie périphérique puis pose d'une voie centrale CVP puis CVC multi-lumière CVP puis PICC Line 2 voies CVP puis CIP	5 3 1 1
Voie centrale puis pose d'une voie périphérique CIP puis CVP CVC + CVP	4 3 1

Parmi les 25 patients, 15 ont été concernés par l'administration simultanée sur la même voie (en Y) de NP et de médicaments injectables à un moment de leur hospitalisation.

3.4 Modalités de prescription des médicaments injectables

3.4.1 Spécialités prescrites

En dehors des compléments nutritionnels (vitamines, oligo-éléments), des électrolytes, des solutés de perfusion et de la transfusion de culots globulaires, 38 spécialités injectables par voie intraveineuse différentes ont été recensées, totalisant 157 prescriptions de spécialités. Chaque patient a donc reçu en moyenne $6,28 \pm 2,96$ médicaments différents. Les occurrences de prescriptions de ces 38 spécialités sont présentées dans le tableau 21.

Tableau 21 : Prescriptions des médicaments injectables

Dénomination Commune Internationale (DCI)	Classe ATC	Spécialité disponible au CHU	Laboratoire titulaire	Nombre de prescriptions
Amikacine	J01G	Amiklin®	Bristol Myers Squibb	1
Amoxicilline + Acide clavulanique	J01C	Amoxicilline + Acide clavulanique	Sandoz	4
Caspofungine	J02A	Cancidas®	MSD	1
Céfépime	J01D	Céfépime	Mylan	1
Ceftriaxone	J01D	Ceftriaxone	Panpharma	1
Chlorpromazine	N05A	Largactil®	Sanofi Aventis	1
Ciprofloxacine	J01M	Ciprofloxacine	Panpharma	1
Clorazébate	N05B	Tranxène®	Sanofi Aventis	4
Daptomycine	J01X	Cubicin®	Novartis	1
Digoxine	C01A	Digoxine Nativelle	Teofarma	1
Dropéridol	N05A	Dropéridol	Aguettant	2
Erythromycine	J01F	Erythrocline	CSP	7
Esoméprazole	A02B	Esoméprazole	Sun	5
Fluconazole	J02A	Fluconazole	Kabi	1
Furosémide	C03C	Lasilix	Sanofi Aventis	3
Hydroxyzine	N05B	Hydroxyzine	Renaudin	4
Imipénème cilastatine	J01D	Imipénème cilastatine	Panpharma	2
Lévétiracétam	N03A	Keppra®	UCB SA	1
Lévofloxacine	J01M	Tavanic	Sanofi Aventis	1
L-thyroxine	H03A	L-thyroxine SERB®	Serb	2
Méthylprednisolone	H02A	Méthylprednisolone	Mylan	1

Métoclopramide	A03F	Primperan®	Sanofi Aventis	5
Métronidazole	J01X	Flagyl®	Sanofi Aventis	2
Morphine (chlorhydrate)	N02A	Morphine (chlorhydrate)	Renaudin Aguetant	5
Néfopam	N02B	Acupan®	Biocodex	15
Nicardipine	C08C	Nicardipine	Aguettant	2
Octréotide	H01C	Sandostatine®	Novartis	4
Ofloxacine	J01M	Ofloxacine	Mylan	1
Ondansétron	A04A	Ondansétron	Accord Healthcare	11
Oxycodone	N02A	Oxynorm	Mundipharma	2
Pantoprazole	A02B	Pantoprazole	Arrow	10
Paracétamol	N02B	Paracétamol	B BRAUN	20
Phloroglucinol triméthylphloroglucinol	A03A	Spasfon®	Teva	14
Pipéracilline + tazobactam	J01C	Pipéracilline + tazobactam	Sandoz	4
Somatostatine	H01C	Somatostatine	Eumedica	1
Tramadol	N02A	Topalgic	Sanofi Aventis	12
Trimébutine	A03A	Débridat®	Pfizer	3
Vancomycine	J01X	Vancomycine	Mylan	1

La classe Anatomique, Thérapeutique et Chimique (ATC) la plus représentée est celle du système nerveux : 42% des prescriptions, suivie de la classe Voies digestives et métabolisme (31%) puis des anti-infectieux (18%).

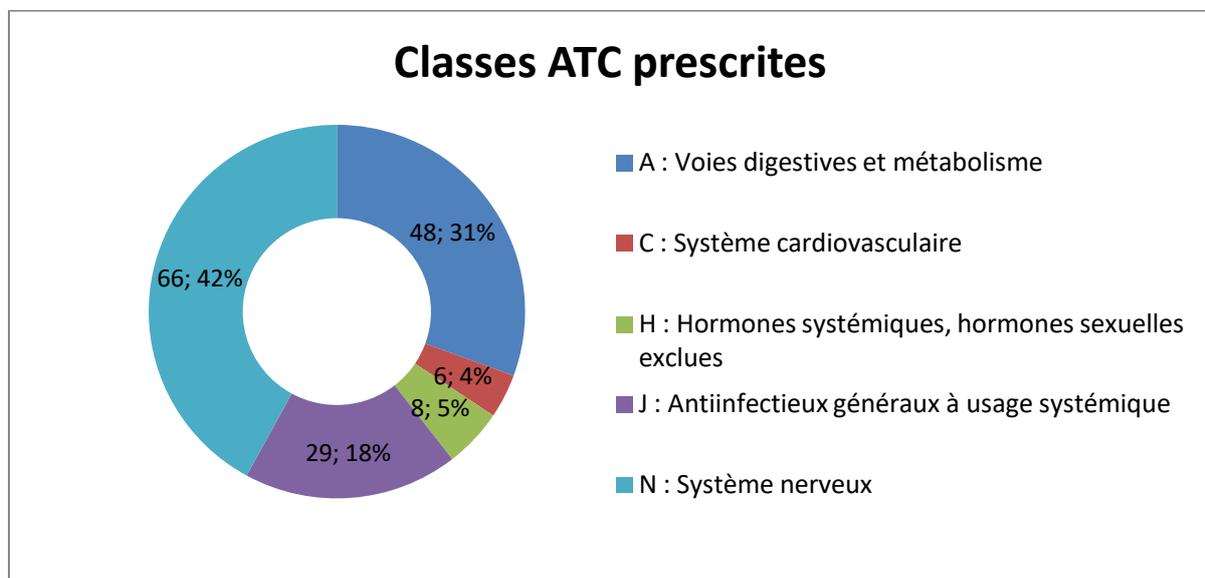


Figure 10 : Répartition des médicaments prescrits selon la classe ATC

3.4.2 Administration

Certains patients ayant reçu plusieurs poches de NP différentes selon l'évolution de leur état clinique, les médicaments qui leur ont donc été prescrits ont pu être en contact avec jusqu'à 3 types de NP (cf. chapitre 3.2.1). Si l'on considère qu'un patient recevant du tramadol a reçu de l'Olimel® N7E puis du Périnutriflex®, il y a donc eu 2 coprescriptions NP/tramadol. Sur les 25 patients, 215 coprescriptions de médicament/NP ont été recensées.

Dans 48,4% des cas, ce qui représente 104 coprescriptions sur 215, le médicament injectable était administré sur la même voie que la NP dont 98 cas de contact médicament/NP en Y et on recense 6 cas d'administration directement dans la poche (trimébutine et phloroglucinol).

Tableau 22 : Détails des combinaisons médicaments injectables avec les 3 types de NP les plus prescrites

DCI	Périnutriflex®	Olimel® N7	Olimel® N7E
Amikacine		X	
Amoxicilline + Acide clavulanique	X	X	
Caspofungine			X
Céfépime		X	
Ceftriaxone		X	
Chlorpromazine		X	
Ciprofloxacine		X	
Clorzébate	X		X
Daptomycine			X
Digoxine		X	
Dropéridol	X		
Erythromycine	X	X	X
Esoméprazole	X	X	X
Fluconazole		X	
Furosémide	X	X	
Hydroxyzine	X	X	
Imipénème cilastatine	X		X
Lévétiracétam		X	
Lévofloxacine		X	
L-thyroxine	X		
Méthylprednisolone		X	
Métoclopramide	X	X	
Métronidazole		X	X
Morphine (chlorhydrate)		X	X
Néfopam	X	X	X

Nicardipine	x	x	
Octréotide	x		
Ofloxacin			x
Ondansétron	x	x	x
Oxycodone	x	x	
Pantoprazole	x		
Paracétamol	x	x	x
Phloroglucinol	x	x	x
Pipéracilline + tazobactam	x	x	x
Somatostatine		x	x
Tramadol	x	x	x
Trimébutine	x	x	x
Vancomycine			x

Il n'y a pas eu d'arrêt de la NP/rinçage de la voie pendant le passage des médicaments injectables au cours de la période d'observation. De manière générale, l'arrêt de la NP pendant le passage d'autres thérapeutiques est rare, la pratique diffère selon les services et les soignants.

En l'absence de procédure validée, la NP est arrêtée dans les 3 services étudiés lors de la perfusion de cytotoxiques et de la transfusion de culots globulaires. Les infirmières de l'HGE – Assistance nutritive précisent arrêter la NP lors du passage de certaines spécialités : l'orbénine, la teicoplanine (Targocid®) et la trimébutine (Débridat®).

3.5 Compléments

En dehors des 38 spécialités injectables retrouvées, la prescription d'un soluté de nutrition parentérale s'est accompagnée dans tous les cas de l'administration intraveineuse d'un ou plusieurs compléments : vitamines, oligo-éléments, pharmaconutriments, électrolytes, solutés de perfusion. Dix-huit compléments différents ont été recensés totalisant 141 prescriptions. Ils sont présentés dans le tableau 23.

Sur les 25 patients, il y a eu 188 coprescriptions de compléments. Dans 62% des cas, le complément a été injecté dans la poche de NP, dans 35,5% des cas, le complément a été injecté dans la perfusion de base (i.e. sérum physiologique, glucose 5% ou Bionolyte®), et dans 2,4% des cas le médicament a été perfusé en Y à la seringue auto-pulsée.

Tableau 23 : Prescriptions de compléments de la NP

Complément	Nombre de prescriptions
Vitamines	
Cernevit® (solution de vitamines hydro- et liposolubles)	19
Bévitine® (vitamine B1)	1
Bécilan® (vitamine B6)	1
Vitamine K	11
Vitamine PP	2
Folates	9
Pharmaconutriments	
Dipeptiven® (glutamine - alanine)	6
Electrolytes	
Chlorure de calcium	4
Sulfate de magnésium	3
Chlorure de sodium	5
Chlorure de potassium	9
Isofundine® (solution d'électrolytes, Na – K – Mg – Ca – Cl, d'acide acétique et d'acide malique)	3
Phocytan® (glucose-1 phosphate)	19
Oligo-éléments	
Nutryelt® (solution de 9 oligo-éléments essentiels)	20
Sélénium	6
Zinc	7
Solutés de perfusion divers	
Bionolyte® (solution de chlorure de sodium, de potassium et de glucose)	3
Glucose 5%	6
Sérum physiologique	7

3.6 Compatibilités

3.6.1 Sources de données

Chacune des 38 thérapeutiques intraveineuses (hormis les compléments) administrées à un patient sous NP pendant la période de recueil, qu'elle fut en contact ou non avec la NP, a fait l'objet d'une recherche de données de compatibilité.

En dehors de la 18^{ème} édition du Handbook of injectables drugs et des RCP de spécialités, parmi les sources de données de compatibilité collectées, il y a eu :

- 3 articles de revue et 1 thèse compilant des résultats de compatibilité de NP avec de divers médicaments ont été consultés (36–38),
- 1 étude interne du laboratoire Baxter testant la stabilité d'Oliclinomel® avec plusieurs médicaments.
- 43 articles scientifiques testant la compatibilité de plusieurs ou d'un seul médicament avec une seule ou plusieurs formules de NP. Certains de ces articles scientifiques constituent les sources d'informations du Handbook of injectable drugs.

Au total, 48 sources de données différentes ont été collectées (Handbook of injectable drugs + articles scientifiques + RCPs + étude de compatibilité fournie par Baxter). Toutes les études testant la compatibilité de mélanges de NP avec des médicaments, qu'ils soient binaires ou ternaires, ont été incluses.

Les résultats de la recherche de compatibilité sont les suivants :

- 14 molécules considérées compatibles,
- 11 molécules pour lesquelles le résultat du croisement des différentes sources montre des divergences,
- 4 molécules sont considérées comme incompatibles ou à risque de l'être,
- 9 molécules pour lesquelles il n'y pas de données bibliographiques existantes.

Les résultats de la recherche bibliographique de compatibilité par ordre alphabétique pour chaque médicament sont présentés dans le tableau général en annexe 3. Ce tableau développe pour chaque médicament :

- la référence de la source de données,
- les formules de NP testées (nombre, type binaire ou ternaire), l'addition éventuelle de vitamines, d'oligo-éléments et d'électrolytes.
- la concentration du médicament : concentration testée et/ou « finale », c'est-à-dire après mélange avec la NP.
- le type et le temps de contact entre NP et médicament, 3 types de contact ont été recensés : le contact statique « in vitro » dans un récipient, la simulation clinique de perfusion en Y ou encore l'introduction du médicament directement dans la poche de NP.
- les conditions expérimentales : le rapport des volumes médicament/NP mis en contact (« ratio »), la (les) température(s) et les différents temps auxquels les analyses ont été réalisées.
- le type d'étude, s'il s'agit d'une analyse physique, chimique ou encore pharmacologique.

- les méthodes d'analyses mises en œuvre : évaluation visuelle, mesure du pH, mesure du potentiel zéta, dosage du médicament, analyse granulométrique, turbidimétrie, etc.)
- la conclusion établie par chaque étude, et le résultat du croisement de l'ensemble des sources (compatible/incompatible/divergence/pas de données).

Deux molécules supplémentaires non relevées ont été volontairement incluse à l'analyse bibliographique : l'insuline et l'héparine.

3.6.2 Molécules « compatibles »

Parmi les médicaments relevés pendant la période de recueil, 14 molécules sont considérées comme compatibles au vu du croisement des résultats de l'ensemble des évaluations de compatibilité menées avec la NP.

Tableau 24 : Molécules considérées compatibles avec la NP

Molécules compatibles	Nombre d'études concluant à la compatibilité
Céfépime chlorhydrate	1
Chlorpromazine chlorhydrate	2
Ciprofloxacine	3
Digoxine	3
Erythromycine lactobionate	6
Fluconazole	4
Hydroxyzine chlorhydrate	2
Méthylprednisolone hémisuccinate	7
Métronidazole	4
Octréotide acétate	5
Ofloxacine	2
Paracétamol	2
Vancomycine chlorhydrate	18

3.6.3 Molécules de « compatibilité divergente »

Onze molécules dont la compatibilité différait entre les études collectées ou au sein d'une même étude selon les analyses ont été identifiées. Elles sont présentées dans le tableau 25.

Tableau 25 : Nombre de sources de données concluant à la compatibilité ou l'incompatibilité avec la NP selon le médicament

Molécule	Nombre de sources de données		
	Compatibilité	Incompatibilité	Total
Amikacine	8	3	11
Amoxicilline + acide clavulanique	1	1 ^a	2
Ceftriaxone	6	1 ^a	7
Dropéridol	1	1	2
Furosémide	8	1	9
Imipénème + cilastatine	2	3	5
Métoclopramide	2	1	3
Morphine sulfate ^b	7	1 ^c	7
Ondansétron	6	1	7
Pipéracilline + Tazobactam	3	1	4
Tramadol	1	1 ^d	1

^aSource : RCP.

^bA défaut d'étude(s) disponible(s) sur le chlorhydrate de morphine, la forme sulfate a été incluse à la recherche bibliographique.

^cIncompatibilité pour [c] = 15 mg/L.

^dIncompatibilité au sein de l'étude avec 1 des 6 formules de NP testées.

3.6.4 Molécules « incompatibles »

Trois molécules parmi les 38 relevées lors du recueil de données sont considérées incompatibles :

- la caspofungine acétate (Cancidas®), le RCP indique son instabilité dans les solutions contenant du glucose, cependant aucune étude de compatibilité n'a été menée pour affirmer/infirmer l'incompatibilité avec des mélanges de NP.
- l'esoméprazole, l'unique étude testant sa compatibilité avec la NP a mis en évidence l'apparition d'une coloration violette évoluant vers le brun lors du contact NP/médicament.
- le pantoprazole, l'unique étude testant sa compatibilité avec la NP a mis en évidence l'apparition d'une coloration brune s'intensifiant progressivement.

Enfin, la somatostatine est susceptible d'être incompatible lorsqu'elle est ajoutée directement dans la poche, en s'adsorbant sur l'éthylène-vinyl acétate (EVA) de la poche, selon Montoro *et al.* (39).

3.6.5 Molécules non étudiées

Pour 9 molécules, aucune source de données n'a été trouvée dans la littérature, et aucune information d'incompatibilité n'était mentionnée dans le RCP.

Tableau 26 : Molécules pour lesquelles aucune source de données n'a pu être trouvée

Molécules non étudiées
Clorzébate dipotassique
Daptomycine
Lévétiracétam
Lévofloxacine
L-Thyroxine
Néfopam
Nicardipine chlorhydrate
Oxycodone
Phloroglucinol
Trimébutine maléate

4. Discussion

A l'issue de la période de recueil de données, vingt-cinq patients répartis dans 3 services différents ont été inclus. La compatibilité et l'administration de 38 médicaments injectables en contact avec différents mélanges de nutrition parentérale ont pu être analysées. Nous allons discuter ici des résultats issus du recueil de données au sein des services de soins et de la recherche de données de compatibilité.

4.1 Résultats de l'étude

4.1.1 Caractéristiques de notre population

Les services de réanimation, importants consommateurs de mélanges sans électrolytes, ont été exclus car l'administration de nutrition parentérale y est très protocolisée. Les 3 services dans lesquels l'étude a eu lieu sont également de gros consommateurs de NP avec entre 2 et 4 poches par jour. De par leur activité intrinsèque de chirurgie digestive ou de prise en charge de patients atteints d'affections hépatiques, digestives, ces 3 services sont habitués à l'administration de NP, cependant l'administration NP/Médicament n'y est pas protocolisée, engendrant des situations à risque d'incompatibilité.

4.1.2 Modalités de prescription de la nutrition parentérale

4.1.2.1 Spécialités prescrites

Le choix des 3 services dans lesquels le recueil a eu lieu s'est basé sur la consommation annuelle de poches de mélanges ternaires avec électrolytes. Cependant, parmi les spécialités prescrites, il y a eu des poches d'Olimel® N7 sans électrolytes, réservées normalement dans l'établissement aux services de réanimation, ceci peut-être justifié par des pertes digestives importantes.

Parmi les patients inclus, 10 ont eu au cours de la période d'observation plusieurs spécialités différentes prescrites pour plusieurs raisons :

- l'évolution clinique des patients, comme évoqué ci-dessus certains patients sont entrés avec une NP sans électrolytes puis sont passés à une NP avec électrolytes.
- le changement de la voie d'administration ; les patients qui recevaient du Périnutriflex® sur voie périphérique et qui ont bénéficié de la pose d'une voie centrale, ont ensuite reçu de l'Olimel® N7, et vice versa.

4.1.2.2 Mode d'administration

Le mode d'administration de la NP diffère selon les services étudiés, elle se déroule exclusivement de façon continue sur 24 heures en chirurgie digestive Loygue et en HGE – unité Est non programmé. L'unité d'assistance nutritive a pour habitude de perfuser les patients de façon cyclique, de 16 heures à 8 heures, cependant cette pratique n'est pas destinée à éviter de perfuser NP et médicaments de façon concomitante, le rythme d'administration des médicaments étant calé sur celui de la NP, mais elle relève plutôt d'une habitude propre au service.

La majorité des patients, soit 15 patients sur 25 (60%), ont été concernés par la problématique d'administration simultanée de la NP et des médicaments injectables au moins une fois.

Néanmoins les types de voies d'abord retrouvés démontrent que la problématique de l'administration de substances incompatibles commence à être prise en compte par le corps médical. Dix autres patients n'ont jamais été concernés par la problématique de compatibilité entre la NP et les autres médicaments qui leur étaient injectés. Neuf patients possédaient d'emblée une voie centrale à plusieurs lumières, dont une était réservée à la perfusion de la NP, et un patient possédant une voie centrale s'est vu poser une voie périphérique supplémentaire destinée à recevoir la NP. Quatre patients parmi ceux concernés par une administration concomitante NP/médicaments, pris en charge en chirurgie digestive avec un cathéter périphérique à l'entrée, ont ensuite bénéficié de la pose d'une voie centrale multi-lumière destinée à isoler la NP des autres thérapeutiques.

4.1.3 Médicaments injectables et (in)compatibilité

4.1.3.1 Spécialités prescrites

Parmi les 38 spécialités médicamenteuses relevées, 6 représentent à elles seules 52,2% des prescriptions : le paracétamol, le néfopam, le phloroglucinol, le tramadol, l'ondansétron, et enfin le pantoprazole.

La fréquence élevée de prescription du paracétamol, du néfopam et du tramadol reflète l'importance du traitement des manifestations douloureuses dans la prise en charge des patients. Sans surprise, dans des services de chirurgie digestive et d'hépatogastroentérologie, la classe ATC « Voies digestives et métabolisme » est ensuite la 2^{ème} classe la plus prescrite. Les anti-infectieux sont également souvent retrouvés, notamment en chirurgie digestive, avec 14 molécules différentes représentant 18% des médicaments injectés.

4.1.3.2 Mode d'administration

Conséquence directe du type de dispositif de perfusion disponible pour la l'administration des produits intraveineux, dans moins de la moitié des cas le médicament a été administré sur la même voie de perfusion, grâce la présence ou la mise en place de cathéters multi-lumière.

Lorsque le médicament était perfusé sur la même voie, il a généralement été passé en Y, en perfusion courte de 15 à 30 minutes.

L'injection directe dans la poche de NP, un mode d'administration enclin à provoquer des interactions, n'a concerné que 2 molécules, le phloroglucinol et la trimébutine, en chirurgie digestive.

Dans les services où la prescription est informatisée (unité Est non programmé et Assistance nutritive), il n'y a pas eu pendant la période d'observation d'injection directe dans la poche de NP. En renseignant précisément les modalités et conditions de passage des médicaments intraveineux, la prescription informatisée peut permettre de sécuriser le processus d'administration.

L'arrêt de la NP et le rinçage de la ligne de perfusion avant et après le passage de médicament, lorsqu'il n'y a qu'une seule voie de disponible, n'est pas pratiqué en routine par le personnel infirmier, mais seulement lors du passage de produits sanguins labiles et de cytotoxiques, et néanmoins pour quelques médicaments courants (orbénine, teicoplanine et trimébutine) en Assistance nutritive.

Tous les médicaments dont la compatibilité divergeait selon les études, sont entrés en contact avec la NP lors de l'étude. De même, l'ésoméprazole et le pantoprazole, médicaments considérés comme incompatibles au vu de la littérature ont été perfusés à plusieurs reprises en Y avec la NP. Cela a concerné les patients n'ayant eu qu'une seule voie (cathéter périphérique ou CIP) et ceux qui n'ont bénéficié de la pose d'un CVC multi-lumière que quelques jours après leur entrée.

4.2 Critique des études de compatibilité : des méthodologies divergentes

L'analyse de la littérature a permis de constater que la compatibilité entre nutrition parentérale et médicaments est une problématique ancienne. La plupart des études traitant de compatibilité retrouvées lors de la recherche bibliographique datent en effet des années 1980/1990. Les antibiotiques ont certainement été la classe la plus étudiée dans ce domaine, notamment la question du maintien de leur efficacité lorsqu'ils sont en contact avec des formulations (binaires) de NP pédiatriques. La molécule illustrant le plus cet intérêt demeure la vancomycine, qui totalise à elle seule pas moins de 18 études différentes. Dans la présente revue bibliographique, pour certaines « jeunes » molécules comme le lévétiracétam et la caspofungine, il n'y a pas d'études de compatibilité

réalisées. Ce manque de données concerne également des molécules anciennes et très utilisées comme le phloroglucinol et la trimébutine.

4.2.1 Méthodes d'analyse des études de compatibilité

Chaque étude a développé sa propre méthodologie d'étude de compatibilité. Le tableau général des résultats de la recherche bibliographique présenté en annexe 3 détaille toutes les sources de données collectées, ainsi que les caractéristiques de chaque étude ainsi que le résultat obtenu. Ces données sont essentielles à l'interprétation des résultats.

4.2.1.1 Nature et composition des formules de nutrition parentérale testées

La nutrition parentérale en France est aujourd'hui proposée presque exclusivement sous forme de mélanges ternaires prêts à l'emploi, comprenant en sus vitamines, oligo-éléments et électrolytes. Or concernant les antibiotiques, un nombre important d'études de compatibilité a été réalisée avec des solutions et non des émulsions nutritives. Il semble peu pertinent d'étendre des résultats de compatibilité obtenus avec des formules binaires à des formules ternaires.

D'autre part, les résultats obtenus dans la littérature avec des émulsions lipidiques standards ne sont pas forcément extrapolables aux émulsions lipidiques de dernière génération (de type SMOFlipid®), assemblages complexes de triglycérides, plus instables.

4.2.1.2 Méthodes d'analyse

L'analyse physique du mélange passe par l'évaluation de la stabilité galénique de l'émulsion. L'étude de compatibilité inclut en conséquence systématiquement la recherche visuelle de phénomènes révélant la déstabilisation de l'émulsion, crémage, déphasage irréversible, précipitation. Certaines études anciennes se limitent ainsi à cette observation visuelle. Une analyse de stabilité complète devrait comporter :

- une évaluation visuelle à la recherche de la déstabilisation de l'émulsion,
- une recherche visuelle et par turbidimétrie de précipité sur la phase aqueuse,
- une analyse granulométrique (étude de la répartition des globules lipidiques) de l'émulsion,
- la recherche d'une variation dans la composition de la formule initiale,
- la recherche d'une variation de pH,
- la recherche d'une variation du potentiel zéta (PZ),
- la mesure de l'osmolarité.

Il n'existe pas de procédure standard ou de consensus sur les méthodes précises à appliquer pour déterminer la compatibilité physique médicament/NP. Récemment, Staven et al. (40) ont comparé différentes techniques et mesures pour tenter de déterminer les meilleures combinaisons de tests : analyse granulométrique par diffusion dynamique de la lumière ou Light Obscuration, mesure de pH, mesure du potentiel zéta, turbidimétrie, microscopie optique et observation visuelle à l'aide d'un laser Tyndall. Si les auteurs proposent des combinaisons de méthodes afin d'évaluer au mieux la précipitation et la stabilité de l'émulsion, ils insistent sur le fait qu'il est difficile de définir des limites générales d'acceptabilité.

Les types de contact généralement retrouvés dans la littérature sont l'introduction dans la poche pendant plusieurs jours et le contact statique dans un récipient (in vitro) de médicament et NP à parts égales.

Afin d'évaluer au mieux la compatibilité, 2 types de test différents devraient être mis en œuvre pour s'approcher des conditions réelles : la simulation de perfusion du médicament en Y (contact dynamique) et l'administration dans la poche.

L'absence de changement visible ne prévaut en aucun cas de la stabilité chimique de la molécule. Hormis pour les antibiotiques, la majorité des études se limitent à l'évaluation de la stabilité physique et ne testent pas la compatibilité chimique, qui nécessite des moyens matériels importants (par ex. la chromatographie liquide haute performance - HPLC).

4.2.2 Considérations sur la « compatibilité »

Deux études de grande ampleur menées par Trissel *et al.* en 1997 et 1999, ont chacune évalué visuellement la compatibilité de plus d'une centaine de spécialités médicamenteuses différentes avec des formulations binaires et ternaires de NP. Depuis, c'est Husson *et al.* en 2003 et plus récemment Bouchoud *et al.* en 2013 qui ont testé, certes, moins de médicaments mais réalisé des analyses plus poussées. En dehors de ces grandes études, on constate que pour la plupart des molécules il y a peu d'autres données disponibles.

La notion de compatibilité reste relative, dans la présentation des résultats, les médicaments sont considérés comme compatibles ou incompatibles lorsque les études ne montrent pas de résultats contradictoires mais aussi lorsqu'il n'y a qu'une seule source de données disponible.

La question de la compatibilité des molécules dont les sources donnent des résultats contradictoires est plus complexe. Il faut garder à l'esprit que le type de formule de NP, l'addition éventuelle de vitamines, oligo-éléments et électrolytes, la concentration

médicamenteuse, le type de contact et les analyses réalisées sont autant de facteurs contribuant à la variabilité des résultats obtenus. Cependant il ne semble pas judicieux de considérer ces molécules incompatibles sans faire une analyse au cas par cas des données disponibles. A partir des résultats de la recherche bibliographique, les différentes études ont été comptabilisées et comparées pour aboutir à une proposition d'interprétation. Selon les analyses réalisées (plus ou moins poussées), les études sont considérées comme plus ou moins solides :

- les études de Bouchoud *et al.*, Husson *et al.*, Bullock *et al.*, Gonzalo *et al.* sont considérées comme solides.
- les 2 études de Trissel *et al.* comme moins solides (évaluation visuelle de la compatibilité).

Tableau 27 : Proposition d'interprétation des données de compatibilité contradictoires

	Formules binaires	Formules ternaires	Commentaires	Proposition d'interprétation
Amikacine	5 études compatibles	3 études compatibles 3 études incompatibles	Variation du potentiel zéta démontrant que l'émulsion est en zone d'instabilité critique en présence d'amikacine, selon Husson <i>et al.</i>	Incompatibilité
Amoxicilline + acide clavulanique		1 étude compatible	- Instabilité avec hydrolysats de protéines, solutions d'acides aminés et émulsions glucidiques - Stable dans glucose 1h max. (RCP)	Compatibilité en Y pour 1h de contact maximum
Ceftriaxone	5 études compatibles	1 étude compatible	Ne pas perfuser la ceftriaxone sur la même voie que des solutions contenant du calcium (RCP)	Incompatibilité
Dropéridone	1 étude compatible	1 étude incompatible		Incompatibilité
Furosémide	3 études compatibles 1 étude incompatible	4 études compatibles		Compatibilité
Imipénème + cilastatine	1 étude compatible 2 études incompatibles	1 étude compatible 1 étude incompatible	Perte importante d'imipénème avec les formulations binaires	Incompatibilité
Métoclopramide	1 étude incompatible	2 études compatibles		Compatibilité

Morphine sulfate	5 études compatibles	3 études compatibles	Compatible pour [M] = 1 mg/ml mais incompatible pour [M] = 15 mg/L selon Trissel <i>et al.</i> Conc. testée = 5 mg/ml (Bouchoud <i>et al.</i>)	Compatibilité avec [M] = 5 mg/L max
Ondansétron		5 études compatibles 1 étude incompatible		Compatibilité
Pipéracilline + tazobactam	1 étude compatible	2 études compatibles 1 étude incompatible	Incompatible avec les 6 formules ternaires différentes testées (Gonzalo <i>et al.</i>)	Incompatibilité
Tramadol		1 étude « incompatible »	Incompatible avec une des 6 émulsions testées (Ivelip®) selon Gonzalo <i>et al.</i>	Compatibilité

Certaines molécules semblent faire consensus dans la littérature quant à leur incompatibilité, notamment l'amphotéricine B, l'aciclovir, l'albumine, le midazolam, l'amoxicilline + acide clavulanique, etc.

Egalement l'absence d'études pour des molécules prescrites de façon importante et/ou administrées directement dans la poche dans notre recueil comme le néfopam et la trimébutine, peut être regrettée.

4.2.3 Extrapolation des données de la littérature en situation clinique

La question de la compatibilité ente nutrition parentérale et médicaments est donc complexe, les compositions des mélanges de NP sont extrêmement variables, et il paraît difficilement envisageable que l'on puisse étendre les résultats obtenus dans la littérature à des situations cliniques précises. En l'absence d'alternative à l'administration sur une même voie, ces données peuvent toutefois constituer des éléments utiles face à une situation d'administration simultanée.

4.3 Perspectives

4.3.1 Conduite à tenir lors de l'administration de NP et de médicaments

La compatibilité documentée d'un médicament avec la NP ne doit pas légitimer son administration en contact avec l'alimentation parentérale.

La non-administration des médicaments concomitamment à la NP doit rester la règle. Les membres du club de la Société Française de Nutrition Entérale et Parentérale (SFNEP) proposent un certain nombre de recommandations quant à l'administration simultanée de nutrition parentérale et médicaments.

- *Recherche d'une voie d'administration alternative*

En premier lieu il convient de rechercher un mode d'administration alternatif à la voie intraveineuse : voie orale, transcutanée, rectale. Il est nécessaire d'être vigilant sur l'adaptation de la posologie en cas de passage d'une voie à l'autre. Si cette recherche demeure infructueuse, que le médicament s'administre sur une longue durée, et que la NP ne peut être interrompue, la pose d'une autre voie IV (par exemple en périphérie) peut représenter une solution.

- *Place des cathéters multi-lumières*

L'emploi des cathéters pour voie veineuse centrale multi-lumières est maintenant répandu notamment dans les services de réanimation, où le patient est souvent polymédiqué. Leur mise en place est à discuter lorsque la NP risque de se prolonger. Munis d'une à cinq voies d'administration indépendantes, les orifices distaux débouchant dans la veine cave supérieure sont également espacés afin d'éviter le mélange des produits perfusés, permettant d'isoler nutrition parentérale et médicament(s).

- *Aménagement du rythme de la nutrition parentérale*

Lorsque c'est possible, arrêter l'alimentation parentérale pendant le passage des autres thérapeutiques permet d'éviter un contact direct, et un protocole de rinçage avant et après l'administration du médicament devra être respecté. Il faut également dans ce cas tenir compte des temps d'arrêt de la NP pour régler son débit d'administration. Perfuser la NP la nuit et administrer les médicaments le jour (NP cyclique) est une autre solution permettant d'éviter un contact direct.

4.3.2 Liste de médicaments « compatibles/incompatibles »

Lorsqu'aucune alternative n'est possible et qu'il faut alors administrer de façon concomitante sur une même voie médicaments et NP, une recherche de compatibilité doit-être menée. Cependant, cette recherche peut s'avérer fastidieuse, les études peuvent se montrer complexes à lire et à décrypter. Dans le but de rendre ces données de compatibilité accessibles à tous, ce travail servira de base à l'établissement d'un guide de bonnes pratiques et de recommandations, comprenant une liste de médicaments compatibles et incompatibles, soumis à la validation du CLAN et de la COMEDIMS.

Conclusion

Le soin nutritionnel est une composante essentielle de la prise en charge du patient à l'hôpital essentielle. Les impacts délétères des troubles nutritionnels sont en effet clairement reconnus. Ces troubles sont sources de nombreuses complications, et représentent en conséquence un problème médico-économique majeur. Dans la stratégie du soin nutritionnel, la nutrition parentérale est une technique de nutrition artificielle qui doit rester exclusivement réservée aux situations où l'utilisation des voies naturelles est impossible ou contre-indiquée. Lorsque la décision du recours à cette technique est prise, le personnel soignant se retrouve parfois face à un patient polymédiqué avec un nombre de voies d'abord disponibles limité, ou un dispositif d'administration qui ne permet pas d'administrer séparément nutrition et autres thérapeutiques.

Les mélanges de nutrition parentérale présentent une composition complexe et leur stabilité est fragile, la compatibilité avec les autres médicaments est problématique, et source de risques tels que l'obstruction du cathéter, la modification de la biodisponibilité des nutriments de la NP et/ou des médicaments, et peut provoquer des conséquences délétères chez le patient. Si la nutrition parentérale est arrêtée lors du passage de substances particulières telles que les produits sanguins labiles et les cytotoxiques, il est nécessaire de renforcer l'information aux infirmi(ère)s qui réalisent l'administration, ultime étape du circuit du médicament.

La pose de cathéters multi-lumière permet souvent de résoudre les problèmes d'incompatibilité, mais les quelques voies demeurent parfois insuffisantes lorsque le patient reçoit de nombreuses thérapeutiques. Leur utilisation est également parfois sous effectuée. L'utilisation de filtre en ligne, pour l'instant restreinte à la pédiatrie, ne permet pas de résoudre le problème de compatibilité, mais peut prévenir les risques liés à l'administration d'un précipité.

De manière générale, les recommandations relatives aux modalités d'une administration concomitante émises par la SFNEP doivent être plus largement diffusées et connues. De même, des outils simples à destination des soignants doivent être développés. La place du pharmacien au plus près du patient, lors de l'administration des médicaments, semble plus que jamais indispensable.

Annexes

Annexe 1 : Mini Nutritional Assessment MNA® - Nestlé Nutrition Institute.



Mini Nutritional Assessment MNA®

Nom: _____ Prénom: _____

Sexe: _____ Age: _____ Poids, kg: _____ Taille, cm: _____ Date: _____

Répondez à la première partie du questionnaire en indiquant le score approprié pour chaque question. Additionnez les points de la partie Dépistage, si le résultat est égal à 11 ou inférieur, complétez le questionnaire pour obtenir l'appréciation précise de l'état nutritionnel.

Dépistage

A Le patient présente-t-il une perte d'appétit? A-t-il mangé moins ces 3 derniers mois par manque d'appétit, problèmes digestifs, difficultés de mastication ou de déglutition?
0 = sévère baisse de l'alimentation
1 = légère baisse de l'alimentation
2 = pas de baisse de l'alimentation

B Perte récente de poids (<3 mois)
0 = perte de poids > 3 kg
1 = ne sait pas
2 = perte de poids entre 1 et 3 kg
3 = pas de perte de poids

C Motricité
0 = du lit au fauteuil
1 = autonome à l'intérieur
2 = sort du domicile

D Maladie aiguë ou stress psychologique lors des 3 derniers mois?
0 = oui 2 = non

E Problèmes neuropsychologiques
0 = démence ou dépression sévère
1 = démence modérée
2 = pas de problème psychologique

F Indice de masse corporelle (IMC = poids / (taille)² en kg/m²)
0 = IMC < 19
1 = 19 ≤ IMC < 21
2 = 21 ≤ IMC < 23
3 = IMC ≥ 23

Score de dépistage (sous-total max. 14 points)

12-14 points: état nutritionnel normal
8-11 points: risque de malnutrition
0-7 points: malnutrition avérée

Pour une évaluation approfondie, passez aux questions G-R

Evaluation globale

G Le patient vit-il de façon indépendante à domicile?
1 = oui 0 = non

H Prend plus de 3 médicaments par jour?
0 = oui 1 = non

I Escarres ou plaies cutanées?
0 = oui 1 = non

J Combien de véritables repas le patient prend-il par jour?
0 = 1 repas
1 = 2 repas
2 = 3 repas

K Consomme-t-il?
• Une fois par jour au moins des produits laitiers? oui non
• Une ou deux fois par semaine des oeufs ou des légumineuses? oui non
• Chaque jour de la viande Du poisson ou de volaille, oui non
0.0 = si 0 ou 1 oui
0.5 = si 2 oui
1.0 = si 3 oui

L Consomme-t-il deux fois par jour au moins des fruits ou des légumes?
0 = non 1 = oui

M Combien de boissons consomme-t-il par jour? (eau, jus, café, thé, lait...)
0.0 = moins de 3 verres
0.5 = de 3 à 5 verres
1.0 = plus de 5 verres

N Manière de se nourrir
0 = nécessite une assistance
1 = se nourrit seul avec difficulté
2 = se nourrit seul sans difficulté

O Le patient se considère-t-il bien nourri? (problèmes nutritionnels)
0 = malnutrition sévère
1 = ne sait pas ou malnutrition modérée
2 = pas de problème de nutrition

P Le patient se sent-il en meilleure ou en moins bonne santé que la plupart des personnes de son âge?
0.0 = moins bonne
0.5 = ne sait pas
1.0 = aussi bonne
2.0 = meilleure

Q Circonférence brachiale (CB en cm)
0.0 = CB < 21
0.5 = CB ≤ 21 ≤ 22
1.0 = CB > 22

R Circonférence du mollet (CM en cm)
0 = CM < 31
1 = CM ≥ 31

Evaluation globale (max. 16 points)

Score de dépistage

Score total (max. 30 points)

Appréciation de l'état nutritionnel

de 24 à 30 points état nutritionnel normal
de 17 à 23,5 points risque de malnutrition
moins de 17 points mauvais état nutritionnel

Ref. Velaz S, Villars H, Abellan G, et al. Overview of the MNA® - its History and Challenges. J Nat Health Aging 2006;10:456-465.
Rubenstein LZ, Harker JO, Saliva A, Guigoz Y, Velaz S. Screening for Undernutrition in Geriatric Practice: Developing the Short-Form Mini Nutritional Assessment (MNA-SF). J Geront 2001;56A: M398-377.
Guigoz Y. The Mini-Nutritional Assessment (MNA®) Review of the Literature - What does it tell us? J Nutr Health Aging 2006; 10:466-487.
© Société des Produits Nestlé, S.A., Vevey, Switzerland, Trademark Owners
© Nestlé, 1994, Revision 2006. N67200 12/99 10M
Pour plus d'information: www.mna-elderly.com

Annexe 2 : Fiche de recueil et de suivi de traitement

Fiche de recueil de traitement – Nutrition parentérale et médicaments injectables

Date 1^{er} relevé :

Données Patient :

Nom, prénom :

Date de naissance :

UF :

Poids :

Taille :

IMC :

Motif d'hospitalisation :

I. Nutrition parentérale

Mode d'administration :

En continu

En discontinu (cyclique)

Voie(s) d'abord du patient :

Centrale / Périphérique / Centrale + Périphérique

Dispositif(s) :

Nombre accessible : .../...

4. Soluté(s) prescrit(s) :

Nom	Volume	Durée	Soit Débit

II. Compléments de la NP (perf de base, vitamines, oligoéléments, électrolytes)

Nom	Administration en contact avec la NP (oui/non)	Dans la poche/en Y	Si Y, arrêt et rinçage de la ligne (oui/non)

Annexe 3 : Etudes de compatibilité.

MEDICAMENT (DCI)	Source	NUTRITION PARENTERALE Formule(s) testée(s)	MEDICAMENT Concentration /Dose	Type de contact	Conditions expérimentales	Type d'analyse	Analyses réalisées	Résultat	Résultat croisement sources
Amikacine sulfate	(41)	9 formules ternaires (3P + 3C + 3 pour transplantation médullaire)	Conc. testée = 5 mg/ml	In vitro	Ratio 1:1 Analyse après mise en contact puis H+1 et H+4 à 23°C	Physique	EV	Compatible	Divergence
	(42)	4 formules binaires (2P + 2C)	Conc. testée = 5 mg/ml	In vitro	Ratio 1:1 Analyse après mise en contact puis H+1 et H+4 à 23°C	Physique	EV + T	Compatible	
	(43)	3 formules ternaires (1P + 2C)	Conc. testée = 2,5 mg/ml	Simulation <u>dynamique</u> en Y (temps de contact 60 min)	Analyse à T+1 min, T+30 min, T+60 min et T+75 min à TA	Physique	Analyse granulométrique + PZ + EV	Risque d'incompatibilité (variation du PZ sans modification de la granulométrie)	
	(44)	3 formules ternaires (1P + 2C)	Dose introduite = 1 g Conc. finales (mélange) = 0,49/0,52/0,67 mg/ml	Introduction dans la poche	Analyse à J0, J1, J3 et J7 à +4°C	Physique	Analyse granulométrique + PZ + EV	Risque d'incompatibilité (variation du PZ sans modification de la granulométrie)	
	(45)	1 formule binaire	Conc. testée = 250 mg/ml	In vitro	Ratio 1:1 Analyse à H+6 à 22°C	Chimique Activité antibiotique Physique	Dosage PA Test microbiologique EV	Compatible	
	(46)	8 formules ternaires	Conc. testée = 250 mg/ml	In vitro	Ratio 1:1 Analyse à H+1 et H+6	Chimique Physique	Dosage PA EV + analyse granulométrique (MO) + pH	Non compatible (séparation de toutes les émulsions testées et crémage)	
	(47)	1 formule binaire + E + V	Conc. finale (mélange) = 150 µg/ml	Introduction dans la poche	Analyse après mise en contact puis H+3 et H+24 à 29°C	Chimique Physique	Dosage PA EV + pH	Compatible	

MEDICAMENT (DCI)	Source	NUTRITION PARENTERALE Formule(s) testée(s)	MEDICAMENT Concentration /Dose	Type de contact	Conditions expérimentales	Type d'analyse	Analyses réalisées	Résultat	Résultat croisement sources
Amikacine sulfate	(48)	1 formule ternaire	Conc. finale (mélange) = 11,2 mg/ml	Simulation <u>dynamique</u> en Y (temps de contact 25 min)	-	Physique	EV + analyse granulométrique (MO)	Compatible	Divergence
	(49)	2 mélanges ternaires (2 pH différents)	Conc. finale (mélange) = 5,32 mg/ml	Simulation <u>dynamique</u> en Y (temps de contact 30 min)	-	Physique Chimique	Analyse granulométrique (CC) + EV Dosage PA (EMIT)	Compatible	
	(50)	2 formules binaires : - 1 périphérique - 1 centrale héparinée	-	In vitro Temps de contact 2 heures à 23°C	Ratio 1:1 Analyse après mise en contact puis H+1 et H+2 à 23°C	Physique	EV	Compatible	
	(51)	1 formule binaire	Conc. testée = 250 mg/ml	Simulation <u>dynamique</u> en Y	2 débits testés (lent et rapide) Cathéter maintenu entre 38 et 41°C Analyse après 5 minutes de mise en contact	Physique	EV + pH	Compatible	
Amoxicilline/Acide clavulanique	(52)	1 formule ternaire	Conc. testée = 50/10 mg/ml	In vitro	Ratio 1:1 Analyse après mise en contact puis à H+1 et H+4 à TA	Physique	EV + analyse granulométrique (DLS + LO) + pH	Compatible	Divergence

MEDICAMENT (DCI)	Source	NUTRITION PARENTERALE Formule(s) testée(s)	MEDICAMENT Concentration /Dose	Type de contact	Conditions expérimentales	Type d'analyse	Analyses réalisées	Résultat	Résultat croisement sources
Amoxicilline/Acide clavulanique	(52)	Même formule à laquelle les lipides ont été retirés	Conc. testée = 50/10 mg/ml	In vitro	Ratio 1:1 Analyse après mise en contact puis à H+1 et H+4 à TA	Physique	EV + analyse granulométrique + CO	Compatibilité validée pour 1 heure de contact , au-delà apparition d'une coloration brune	Divergence
	(53)							- Ce médicament en solution est incompatible avec les solutions contenant des hydrolysats de protéines, les solutions d'acides aminés, les émulsions lipidiques - Stabilité dans les solutions glucosées 1 heure maximum	
Caspofungine acétate	(54)							Instabilité dans les solutions contenant du glucose	Incompatible
Céfépime chlorhydrate	(52)	1 formule ternaire	Conc. testée = 100 mg/ml	In vitro	Ratio 1:1 Analyse après mise en contact puis à H+1 et H+4 à TA	Physique	EV + analyse granulométrique (DLS + LO) + pH	Compatible	Compatible

MEDICAMENT (DCI)	Source	NUTRITION PARENTERALE Formule(s) testée(s)	MEDICAMENT Concentration /Dose	Type de contact	Conditions expérimentales	Type d'analyse	Analyses réalisées	Résultat	Résultat croisement sources
Céfépime chlorhydrate	(52)	Même formule à laquelle les lipides ont été retirés	Conc. testée = 100 mg/ml	In vitro	Ratio 1:1 Analyse après mise en contact puis à H+1 et H+4 à TA	Physique	EV + analyse granulométrique + CO	Compatibilité validée pour 1 heure de contact , au-delà apparition d'une coloration brune	Compatible
Ceftriaxone sodique	(41)	9 formules ternaires (3P + 3C + 3 pour transplantation médullaire)	Conc. testée = 20 mg/ml	In vitro	Ratio 1:1 Analyse après mise en contact puis H+1 et H+4 à 23°C	Physique	EV	Compatible	Divergence
	(42)	4 formules binaires (2P + 2C)	Conc. testée = 20 mg/ml	In vitro	Ratio 1:1 Analyse après mise en contact puis H+1 et H+4 à 23°C	Physique	EV + T	Compatible	
	(55)	1 formule binaire + E + V	Conc. testée = 1000 µg/ml	Introduction dans la poche	Analyse après mise en contact puis H+24 entre 20 et 22°C	Chimique Activité antibiotique Physique	Dosage PA Test microbiologique EV + pH	Compatible	
	(56)	1 formule binaire	Conc. testée = 10 mg/ml	Introduction dans la poche	Temps de contact 72H à +4°C et +20°C	Chimique	Dosage	Compatible	
	(57)	Formule binaire	-	-	-	Physique Chimique Activité antibiotique	EV + pH + mesure de l'osmolarité Dosage (HPLC) Test microbiologique	Compatible	

MEDICAMENT (DCI)	Source	NUTRITION PARENTERALE Formule(s) testée(s)	MEDICAMENT Concentration /Dose	Type de contact	Conditions expérimentales	Type d'analyse	Analyses réalisées	Résultat	Résultat croisement sources
Ceftriaxone sodique	(58)	1 formule binaire	Conc. testée = 100 mg/ml	In vitro	Ratio 1:1	Physique	EV	Compatible	Divergence
	(59)							La ceftriaxone sodique ne doit pas être mélangée à des solutions contenant du calcium. Lorsque des solutions de calcium sont administrées, il est recommandé de la perfuser sur une voie séparée	
Chlorpromazine chlorhydrate	(41)	9 formules ternaires (3P + 3C + 3 pour transplantation médullaire)	Conc. testée = 2 mg/ml	In vitro	Ratio 1:1 Analyse après mise en contact puis H+1 et H+4 à 23°C	Physique	EV	Compatible	Compatible
	(42)	4 formules binaires (2P + 2C)	Conc. testée = 2 mg/ml	In vitro	Ratio 1:1 Analyse après mise en contact puis H+1 et H+4 à 23°C	Physique	EV + T	Compatible	
Ciprofloxacine	(41)	9 formules ternaires (3P + 3C + 3 pour transplantation médullaire)	Conc. testée = 1 mg/ml	In vitro	Ratio 1:1 Analyse après mise en contact puis H+1 et H+4 à 23°C	Physique	EV	Compatible	Compatible
	(42)	4 formules binaires (2P + 2C)	Conc. testée = 1 mg/ml	In vitro	Ratio 1:1 Analyse après mise en contact puis H+1 et H+4 à 23°C	Physique	EV + T	Compatible	

MEDICAMENT (DCI)	Source	NUTRITION PARENTERALE Formule(s) testée(s)	MEDICAMENT Concentration /Dose	Type de contact	Conditions expérimentales	Type d'analyse	Analyses réalisées	Résultat	Résultat croisement sources
Ciprofloxacine	(49)	2 mélanges ternaires (2 pH différents)	Conc. finale (mélange) = 1,8 mg/ml	Simulation dynamique (30 min)	-	Physique Chimique	Analyse granulométrique (CC) + EV Dosage PA (HPLC)	Compatible	Compatible
Clorzébate dipotassique									Pas de données bibliographiques
Daptomycine									Pas de données bibliographiques
Digoxine	(41)	9 formules ternaires (3P + 3C + 3 pour transplantation médullaire)	Conc. testée = 0,25 mg/ml	In vitro	Ratio 1:1 Analyse après mise en contact puis H+1 et H+4 à 23°C	Physique	EV	Compatible	Compatible
	(42)	4 formules binaires (2P + 2C)	Conc. testée = 0,25 mg/ml	In vitro	Ratio 1:1 Analyse après mise en contact puis H+1 et H+4 à 23°C	Physique	EV + T	Compatible	
	(60)	1 formule ternaire supplémentée en E + V + OE	-	In vitro	Ratio 1:1 Analyse après mise en contact puis H+1 et H+4	Physique	EV	Compatible	
Dropéridol	(41)	9 formules ternaires (3P + 3C + 3 pour transplantation médullaire)	Conc. testée = 0,4 mg/ml	In vitro	Ratio 1:1 Analyse après mise en contact puis H+1 et H+4 à 23°C	Physique	EV	Non compatible (séparation de toutes les émulsions testées et crémage apparaissant progressivement)	Divergence

MEDICAMENT (DCI)	Source	NUTRITION PARENTERALE Formule(s) testée(s)	MEDICAMENT Concentration /Dose	Type de contact	Conditions expérimentales	Type d'analyse	Analyses réalisées	Résultat	Résultat croisement sources
Dropéridol	(42)	4 formules binaires (2P + 2C)	Conc. testée = 0,4 mg/ml	In vitro	Ratio 1:1 Analyse après mise en contact puis H+1 et H+4 à 23°C	Physique	EV + T	Compatible	Divergence
Erythromycine lactobionate	(51)	1 formule binaire	Conc. testée = 50 mg/ml	Simulation <u>dynamique</u> en Y	2 débits testés (lent et rapide) Cathéter maintenu entre 38 et 41°C Analyse après 30min de mise en contact	Physique	EV + pH	Compatible	Compatible
	(48)	1 formule ternaire	Conc. finale (mélange) = 12,1 mg/ml	Simulation <u>dynamique</u> (temps de contact 30 min)	-	Physique	EV	Compatible	
	(60)	1 formule ternaire	Conc. testée = 20 mg/ml	In vitro	Ratio 1:1 Temps de contact 4h à 25°C	Physique	EV	Compatible	
	(61)	Formule(s) binaire(s)	Conc. testée = 1 g/L	Introduction dans la poche	Temps de contact 24 heures à 4°C ou à TA	Physique	EV	Compatible	
	(62)	1 formule binaire	Conc. testée = 1 g/L	Introduction dans la poche Temps de contact 22h à 4°C puis 2h à Tamb	Analyse après mise en contact puis à H+25	Physique	EV + pH	Compatible	

MEDICAMENT (DCI)	Source	NUTRITION PARENTERALE Formule(s) testée(s)	MEDICAMENT Concentration /Dose	Type de contact	Conditions expérimentales	Type d'analyse	Analyses réalisées	Résultat	Résultat croisement sources
Erythromycine lactobionate	(58)	1 formule binaire	Conc. testée = 10 mg/ml	Simulation statique de perfusion en Y Temps de contact 24h à 22°C	Ratio 1:1	Physique	EV	Compatible	Compatible
Esoméprazole	(52)	1 formule ternaire	Conc. testée = 0,8 mg/ml	In vitro	Ratio 1:1 Analyse après mise en contact puis à H+1 et H+4 à TA	Physique	EV + analyse granulométrique (DLS + LO) + pH	Incompatible (apparition d'une coloration violette devenant brune)	Incompatible
		Même formule à laquelle les lipides ont été retirés	Conc. testée = 0,8 mg/ml	In vitro	Ratio 1:1 Analyse après mise en contact puis à H+1 et H+4 à TA	Physique	EV + analyse granulométrique + CO	Incompatible (apparition d'une coloration violette devenant brune)	
Fluconazole	(41)	9 formules ternaires (3P + 3C + 3 pour transplantation médullaire)	Conc. testée = 2 mg/ml	In vitro	Ratio 1:1 Analyse après mise en contact puis H+1 et H+4 à 23°C	Physique	EV	Compatible	Compatible
	(42)	4 formules binaires (2P + 2C)	Conc. testée = 2 mg/ml	In vitro	Ratio 1:1 Analyse après mise en contact puis H+1 et H+4 à 23°C	Physique	EV + T	Compatible	
	(63)	3 formules ternaires	Conc. testée = 1,2 mg/ml	Simulation dynamique (temps de contact 60 minutes)	-	Physique Chimique	Analyse granulométrique (PCS) Dosage PA (HPLC)	Compatible	

MEDICAMENT (DCI)	Source	NUTRITION PARENTERALE Formule(s) testée(s)	MEDICAMENT Concentration /Dose	Type de contact	Conditions expérimentales	Type d'analyse	Analyses réalisées	Résultat	Résultat croisement sources
Fluconazole	(64)	6 formules binaires	Conc. testées = 0,5 et 1,75 mg/ml	-	Analyse après mise en contact puis à H+1, H+2	Physique Chimique	EV + pH Dosage PA	Compatible	Compatible
Furosémide	(65)	2 formules ternaires + OE + V + E	Conc. testée = 6 g/ml	In vitro Temps de contact 6 heures à 25°C	Ratio 1:1 Analyse à H+6	Physique	EV + pH + Analyse granulométrique	Compatible	Divergence
		2 formules ternaires + OE + V + E	Conc. testée = 1,5 g/L	Introduction dans la poche Temps de contact 48H à 25°C	Analyse à H+24 et H+48	Physique	EV + pH + Analyse granulométrique	Compatible	
	(41)	9 formules ternaires (3P + 3C + 3 pour transplantation médullaire)	Conc. testée = 3 mg/ml	In vitro	Ratio 1:1 Analyse après mise en contact puis H+1 et H+4 à 23°C	Physique	EV	Compatible	
	(42)	4 formules binaires (2P + 2C)	Conc. testée = 3 mg/ml	In vitro	Ratio 1:1 Analyse après mise en contact puis H+1 et H+4 à 23°C	Physique	EV + T	Non compatible (formation d'un précipité en 4 heures dans les 4 formules testées)	
	(60)	1 formule ternaire + E + V + OE	Conc. testée = 3,3 mg/ml	In vitro	Ratio 1:1 Analyse après mise en contact puis H+1 et H+4	Physique	EV	Compatible	

MEDICAMENT (DCI)	Source	NUTRITION PARENTERALE Formule(s) testée(s)	MEDICAMENT Concentration /Dose	Type de contact	Conditions expérimentales	Type d'analyse	Analyses réalisées	Résultat	Résultat croisement sources
Furosémide	(52)	1 formule ternaire	Conc. testée = 10 mg/ml	In vitro	Ratio 1:1 Analyse après mise en contact puis à H+1 et H+4 à TA	Physique	EV + analyse granulométrique (DLS + LO) + pH	Compatible	Divergence
		Même formule à laquelle les lipides ont été retirés	Conc. testée = 10 mg/ml	In vitro	Ratio 1:1 Analyse après mise en contact puis à H+1 et H+4 à TA	Physique	EV + analyse granulométrique + CO	Compatible	
	(62)	1 formule binaire	Conc. testée = 40 mg/ml	Introduction dans la poche Temps de contact 22h à 4°C puis 2h à TA	Analyse après mise en contact puis à H+25	Physique	EV + pH	Compatible	
	(58)	1 formule binaire	Conc. testée = 10 mg/ml	In vitro Temps de contact 24h à 22°C	Ratio 1:1	Physique	EV	Compatible	
	(50)	2 formules binaires : - 1 périphérique - 1 centrale héparinée	Conc. testée = 10 mg/ml	In vitro Temps de contact 2 heures à 23°C	Ratio 1:1 Analyse après mise en contact puis H+1 et H+2 à 23°C	Physique	EV	Compatible	
Héparine sodique	(41)	9 formules ternaires (3P + 3C + 3 pour transplantation médullaire)	Conc. testée = 100 UI/ml	In vitro	Ratio 1:1 Analyse après mise en contact puis H+1 et H+4 à 23°C	Physique	EV	Non compatible (séparation de toutes les émulsions testées et crémage immédiat)	Divergence

MEDICAMENT (DCI)	Source	NUTRITION PARENTERALE Formule(s) testée(s)	MEDICAMENT Concentration /Dose	Type de contact	Conditions expérimentales	Type d'analyse	Analyses réalisées	Résultat	Résultat croisement sources
Héparine sodique	(42)	4 formules binaires (2P + 2C)	Conc. testée = 100 UI/ml	In vitro	Ratio 1:1 Analyse après mise en contact puis H+1 et H+4 à 23°C	Physique	EV + T	Compatible	Divergence
	(43)	3 formules ternaires (1P + 2C)	Conc. testée = 168 UI/ml Conc. finales (mélange) = 9,2 à 19,4 UI/ml	Simulation <u>dynamique</u> en Y (temps de contact 60 min)	Analyse à T+1 min, T+30 min, T+60 min et T+75 min à TA	Physique	Analyse granulométrique + PZ + EV	Compatible	
	(44)	3 formules ternaires (1P + 2C)	Dose introduite = 42000 UI Conc. finale (mélange) = 21,7/20,5/28 UI/ml	Introduction dans la poche	Analyse à J0, J1, J3 et J7 à +4°C	Physique	Analyse granulométrique + PZ + EV	Compatible	
	(66)	Formules binaires	Conc. finale (mélange) = 77 UI/ml	Introduction dans la poche	Analyse à T0 puis à H+24	Pharmacologique (activité anti-Xa)	Méthode chromogénique anti-Xa	Compatible	
	(67)	Emulsions lipidiques additionnées de calcium ou de sodium	Conc. finale (mélange) = 5 UI/ml	In vitro	Analyse à H+1	Physique	Analyse granulométrique (LD) + PZ + EV	Incompatibilité dans les émulsions contenant du calcium	
	(68)	4 formules binaires (contenant OE + E)	Conc. finales (mélange) = 3000, 5000, 10000 et 20000 UI/L	In vitro	Analyse à J3, J7, J14, J21 et J28	Pharmacologique	Activité anti-Xa	Compatible (activité maintenue)	
	(61)	Formule binaire	-	Introduction dans la poche	-	Physique	EV	Compatible	

MEDICAMENT (DCI)	Source	NUTRITION PARENTERALE Formule(s) testée(s)	MEDICAMENT Concentration /Dose	Type de contact	Conditions expérimentales	Type d'analyse	Analyses réalisées	Résultat	Résultat croisement sources
Héparine sodique	(62)	1 formule binaire	Conc. finale (mélange) = 2000 UI/L	Introduction dans la poche Temps de contact 22 heures à 4°C puis 2heures à TA	Analyse après mise en contact puis à H+25	Physique	EV + pH	Compatible	Divergence
	(48)	1 formule ternaire	Conc. testée = 100 UI/ml	Simulation <u>dynamique</u> en Y	Analyse après mise en contact puis à H+1, H+4 et H+24	Physique	EV	Compatible	
	(58)	1 formule binaire	Conc. testée = 500 UI/ml	In vitro	Ratio 1:1	Physique	EV	Compatible	
Hydroxyzine chlorhydrate	(41)	9 formules ternaires (3P + 3C + 3 pour transplantation médullaire)	Conc. testée = 2 mg/ml	In vitro	Ratio 1:1 Analyse après mise en contact puis H+1 et H+4 à 23°C	Physique	EV	Compatible	Compatible
	(42)	4 formules binaires (2P + 2C)	Conc. testée = 2 mg/ml	In vitro	Ratio 1:1 Analyse après mise en contact puis H+1 et H+4 à 23°C	Physique	EV + T	Compatible	
Imipénème + Cilastatine sodique	(41)	9 formules ternaires (3P + 3C + 3 pour transplantation médullaire)	Conc. testée = 10 mg/ml	In vitro	Ratio 1:1 Analyse après mise en contact puis H+1 et H+4 à 23°C	Physique	EV	Compatible	Divergence
	(42)	4 formules binaires (2P + 2C)	Conc. testée = 10 mg/ml	In vitro	Ratio 1:1 Analyse après mise en contact puis H+1 et H+4 à 23°C	Physique	EV + T	Compatible	

MEDICAMENT (DCI)	Source	NUTRITION PARENTERALE Formule(s) testée(s)	MEDICAMENT Concentration /Dose	Type de contact	Conditions expérimentales	Type d'analyse	Analyses réalisées	Résultat	Résultat croisement sources
Imipénème + Cilastatine sodique	(55)	1 formule binaire + E + V	Conc. testée = 500 µg/ml	Introduction dans la poche	Analyse après mise en contact puis H+24 entre 20 et 22°C	Chimique Activité antibiotique Physique	Dosage PA Test microbiologique EV + pH	Non compatible (57% de perte d'imipénème)	Divergence
	(69)	2 formules binaires	Conc. testée = 5 mg/ml	In vitro	Ratio 1:9 Analyse après mise en contact puis à T+15 min, T+30 min et à H+1-4-8-24 à 25°C	Physique Chimique	EV + pH Dosage PA (HPLC)	Non compatible (apparition d'une coloration orange et perte de 8 à 10% d'imipénème en 30 minutes)	
	(70)	6 formules ternaires	Conc. finale (mélange) = 10 mg/ml	In vitro (centrifugation)	-	Physique	EV + Analyse granulométrique (MO + PCS + SRS)	Non compatible (précipitation et séparation de l'émulsion avec 1 des 6 formules testées)	
Insuline humaine recombinante	(41)	9 formules ternaires (3P + 3C + 3 pour transplantation médullaire)	Conc. testée = 1 UI/ml	In vitro	Ratio 1:1 Analyse après mise en contact puis H+1 et H+4 à 23°C	Physique	EV	Compatible	Divergence
	(42)	4 formules binaires (2P + 2C)	Conc. testée = 1 UI/ml	In vitro	Ratio 1:1 Analyse après mise en contact puis H+1 et H+4 à 23°C	Physique	EV + T	Compatible	
	(62)	1 formule binaire	Conc. finale (mélange) = 2000 UI/L	Introduction dans la poche Temps de contact 22h à 4°C puis 2h à TA	Analyse après mise en contact puis à H+25	Physique	EV + pH	Compatible	

MEDICAMENT (DCI)	Source	NUTRITION PARENTERALE Formule(s) testée(s)	MEDICAMENT Concentration /Dose	Type de contact	Conditions expérimentales	Type d'analyse	Analyses réalisées	Résultat	Résultat croisement sources
Insuline humaine recombinante	(65)	2 formules ternaires + OE + V + E	2 spécialités : Humalog® - Umuline® NPH Conc. testée = 1,2 UI/mL	In vitro Temps de contact 6 heures à 25°C	Ratio 1:1 Analyse à H+4	Physique	EV + pH + Analyse granulométrique	Compatible	Divergence
		2 formules ternaires + OE + V + E	Humalog® Umuline® NPH Conc. testée = 200 UI/L	Introduction dans la poche Temps de contact 48H à 25°C	Analyse à H+24 et H+48	Physique	EV + pH + Analyse granulométrique	Compatible	
	(58)	1 formule binaire	Conc. testée = 2 UI/ml	In vitro	Ratio 1:1	Physique	EV	Compatible	
	(71)	10 formules binaires	10 à 50 UI/ml	Introduction dans la poche	-	Physique	EV	Incompatible à fortes concentrations (précipité cristallin)	
Lévétiracétam									Pas de données bibliographiques
Lévofloxacine									Pas de données bibliographiques
L-Thyroxine									Pas de données bibliographiques
Méthylprednisolone hémisuccinate	(41)	9 formules ternaires (3P + 3C + 3 pour transplantation médullaire)	Conc. testée = 5 mg/ml	In vitro	Ratio 1:1 Analyse après mise en contact puis H+1 et H+4 à 23°C	Physique	EV	Compatible	Compatible

MEDICAMENT (DCI)	Source	NUTRITION PARENTERALE Formule(s) testée(s)	MEDICAMENT Concentration /Dose	Type de contact	Conditions expérimentales	Type d'analyse	Analyses réalisées	Résultat	Résultat croisement sources
Méthylprednisolone hémisuccinate	(42)	4 formules binaires (2P + 2C)	Conc. testée = 5 mg/ml	In vitro	Ratio 1:1 Analyse après mise en contact puis H+1 et H+4 à 23°C	Physique	EV + T	Compatible	Compatible
	(43)	3 formules ternaires (1P + 2C)	Conc. testée = 1,2 mg/ml	Simulation <u>dynamique</u> en Y (temps de contact 60 min)	Analyse à T+1 min, T+30 min, T+60 min et T+75 min à TA	Physique	Analyse granulométrie + PZ + EV	Compatible	
	(44)	3 formules ternaires (1P + 2C)	Dose introduite = 120 mg Conc. finales (mélange) = 0,058/0,062/0,080 mg/ml	Introduction dans la poche	Analyse à J0, J1, J3 et J7 à +4°C	Physique	Analyse granulométrie + PZ + EV	Compatible	
	(72)	1 formule ternaire	Conc. testées = 25/63/125 µg/ml	In vitro	-	Physique Chimique	EV + CO Dosage (HPLC)	Compatible 7 jours à +4°C et 24H à TA	
	(65)	2 formules ternaires + OE + V + E	Conc. testée = 1 mg/ml	In vitro (temps de contact 4 heures à 25°C)	Ratio 1:1 Analyse à H+4	Physique	EV + pH + Analyse granulométrie	Compatible en Y	
	(62)	1 formule binaire	Conc. testée = 0,25 mg/ml	Introduction dans la poche (temps de contact 22h à 4°C puis 2h à TA)	Analyse après mise en contact puis à H+25	Physique	EV + pH	Compatible	

MEDICAMENT (DCI)	Source	NUTRITION PARENTERALE Formule(s) testée(s)	MEDICAMENT Concentration /Dose	Type de contact	Conditions expérimentales	Type d'analyse	Analyses réalisées	Résultat	Résultat croisement sources
Métoclopramide chlorhydrate	(41)	9 formules ternaires (3P + 3C + 3 pour transplantation médullaire)	Conc. testée = 5 mg/ml	In vitro	Ratio 1:1 Analyse après mise en contact puis à H+1 et H+4 à 23°C	Physique	EV	Compatible	Divergence
	(42)	4 formules binaires (2P + 2C)	Conc. testée = 5 mg/ml	In vitro	Ratio 1:1 Analyse après mise en contact puis à H+1 et H+4 à 23°C	Physique	EV + T	Non compatible (trouble visible sous laser Tyndall se formant immédiatement)	
	(52)	1 formule ternaire	Conc. testée = 5 mg/ml	In vitro	Ratio 1:1 Analyse après mise en contact puis à H+1 et H+4 à TA	Physique	EV + analyse granulométrique (DLS + LO) + pH	Compatible	
		Même formule à laquelle les lipides ont été retirés	Conc. testée = 5 mg/ml	In vitro	Ratio 1:1 Analyse après mise en contact puis à H+1 et H+4 à TA	Physique	EV + analyse granulométrique + CO	Compatible	
Métronidazole	(41)	9 formules ternaires (3P + 3C + 3 pour transplantation médullaire)	Conc. testée = 5 mg/ml	In vitro	Ratio 1:1 Analyse après mise en contact puis H+1 et H+4 à 23°C	Physique	EV	Compatible	Compatible
	(42)	4 formules binaires (2P + 2C)	Conc. testée = 5 mg/ml	In vitro	Ratio 1:1 Analyse après mise en contact puis H+1 et H+4 à 23°C	Physique	EV + T	Compatible	
	(65)	2 formules ternaires + OE + V + E	Conc. testée = 5 mg/ml	In vitro Temps de contact 30 min à 25°C	Ratio 1:6 Analyse à T+30 min	Physique	EV + pH + Analyse granulométrique	Compatible en Y	

MÉDICAMENT (DCI)	Source	NUTRITION PARENTERALE Formule(s) testée(s)	MÉDICAMENT Concentration /Dose	Type de contact	Conditions expérimentales	Type d'analyse	Analyses réalisées	Résultat	Résultat croisement sources
Métronidazole	(52)	1 formule ternaire	Conc. testée = 5 mg/ml	In vitro	Ratio 1:1 Analyse après mise en contact puis à H+1 et H+4 à TA	Physique	EV + analyse granulométrique (DLS + LO) + pH	Compatible	Compatible
		Même formule à laquelle les lipides ont été retirés	Conc. testée = 5 mg/ml	In vitro	Ratio 1:1 Analyse après mise en contact puis à H+1 et H+4 à TA	Physique	EV + analyse granulométrique + CO	Compatible	
Morphine sulfate	(41)	9 formules ternaires (3P + 3C + 3 pour transplantation médullaire)	Conc. testées = 1/15 mg/ml	In vitro	Ratio 1:1 Analyse après mise en contact puis H+1 et H+4 à 23°C	Physique	EV	Risque d'incompatibilité à forte concentration de morphine Quand [M]i = 15 mg/ml, séparation de toutes les émulsions testées et crémage immédiat	Divergence
	(42)	4 formules binaires (2P + 2C)	Conc. testées = 1/15 mg/ml	In vitro	Ratio 1:1 Analyse après mise en contact puis H+1 et H+4 à 23°C	Physique	EV + T	Compatible	
	(50)	2 formules binaires : - 1 périphérique - 1 centrale héparinée	Conc. testée = 10 mg/ml	In vitro	Ratio 1:1 Analyse après mise en contact puis H+1 et H+2 à 23°C	Physique	EV	Compatible	
	(52)	1 formule ternaire	Conc. testée = 5 mg/ml	In vitro	Ratio 1:1 Analyse après mise en contact puis à H+1 et H+4 à TA	Physique	EV + analyse granulométrique (DLS + LO) + pH	Compatible	

MEDICAMENT (DCI)	Source	NUTRITION PARENTERALE Formule(s) testée(s)	MEDICAMENT Concentration /Dose	Type de contact	Conditions expérimentales	Type d'analyse	Analyses réalisées	Résultat	Résultat croisement sources
Morphine sulfate	(52)	Même formule à laquelle les lipides ont été retirés	Conc. testée = 5 mg/ml	In vitro	Ratio 1:1 Analyse après mise en contact puis à H+1 et H+4 à TA	Physique	EV + analyse granulométrique + CO	Compatible	Divergence
	(73)	2 formules binaires (1 avec V + OE et 1 sans V + OE)	Conc. testée = 1 mg/ml	In vitro	Ratio 1:1 Analyse après mise en contact puis H+1, H+2 et H+4 à 25°C	Physique	EV	Compatible	
	(74)	1 formule binaire	Dose introduite = 300 mg	Introduction dans la poche	36H à 21,5°C à la lumière Analyse visuelle après mise en contact et toutes les 12H pendant 36H Dosage à H+36	Physique Chimique	EV Dosage (HPLC)	Compatible	
	(58)	1 formule binaire	Conc. testée = 1 mg/ml	In vitro	Ratio 1:1	Physique	EV	Compatible	
Néfopam									Pas de données bibliographiques
Nicardipine chlorhydrate									Pas de données bibliographiques
Octréotide acétate	(41)	9 formules ternaires (3P + 3C + 3 pour transplantation médullaire)	Conc. testée = 10 U/ml	In vitro	Ratio 1:1 Analyse après mise en contact puis à H+1 et H+4 à 23°C	Physique	EV	Compatible	Compatible

MEDICAMENT (DCI)	Source	NUTRITION PARENTERALE Formule(s) testée(s)	MEDICAMENT Concentration /Dose	Type de contact	Conditions expérimentales	Type d'analyse	Analyses réalisées	Résultat	Résultat croisement sources
Octréotide acétate	(42)	4 formules binaires (2P + 2C)	Conc. testée = 10 U/ml	In vitro	Ratio 1:1 Analyse après mise en contact puis à H+1 et H+4 à 23°C	Physique	EV + T	Compatible	Compatible
	(52)	1 formule ternaire	Conc. testée = 25 µg/ml	In vitro	Ratio 1:1 Analyse après mise en contact puis à H+1 et H+4 à TA	Physique	EV + analyse granulométrique (DLS + LO) + pH	Compatible	
		Même formule à laquelle les lipides ont été retirés	Conc. testée = 25 µg/ml	In vitro	Ratio 1:1 Analyse après mise en contact puis à H+1 et H+4 à TA	Physique	EV + analyse granulométrique + CO	Compatible	
	(75)	1 formule ternaire + E + V + OE	Conc. finale (mélange) = 450 µg/L	In vitro	Analyse à H+0, H+12, H+24, H+48 et J+7	Physique Chimique	EV + Analyse granulométrique + pH à H+0, H+12, H+24, H+48 et J+7 Dosage PA (RIA) après mise en contact et à J+7	Compatible	
Ofloxacin	(41)	9 formules ternaires (3P + 3C + 3 pour transplantation médullaire)	Conc. testée = 4 mg/ml	In vitro	Ratio 1:1 Analyse après mise en contact puis à H+1 et H+4 à 23°C	Physique	EV	Compatible	Compatible

MEDICAMENT (DCI)	Source	NUTRITION PARENTERALE Formule(s) testée(s)	MEDICAMENT Concentration /Dose	Type de contact	Conditions expérimentales	Type d'analyse	Analyses réalisées	Résultat	Résultat croisement sources
Ofloxacin	(42)	4 formules binaires (2P + 2C)	Conc. testée = 4 mg/ml	In vitro	Ratio 1:1 Analyse après mise en contact puis à H+1 et H+4 à 23°C	Physique	EV + T	Compatible	Compatible
Ondansétron	(52)	1 formule ternaire	Conc. testée = 2 mg/ml	In vitro	Ratio 1:1 Analyse après mise en contact puis à H+1 et H+4 à TA	Physique	EV + analyse granulométrique (DLS + LO) + pH	Compatible	Divergence
	(52)	Même formule à laquelle les lipides ont été retirés	Conc. testée = 2 mg/ml	In vitro	Ratio 1:1 Analyse après mise en contact puis à H+1 et H+4 à TA	Physique	EV + analyse granulométrique + CO	Compatible	
	(41)	9 formules ternaires (3P + 3C + 3 pour transplantation médullaire)	Conc. testée = 1 mg/ml	In vitro	Ratio 1:1 Analyse après mise en contact puis H+1 et H+4 à 23°C	Physique	EV	Non compatible (séparation de toutes les émulsions testées et crémage immédiat)	
	(42)	4 formules binaires (2P + 2C)	Conc. testée = 1 mg/ml	In vitro	Ratio 1:1 Analyse après mise en contact puis H+1 et H+4 à 23°C	Physique	EV + T	Compatible	
	(43)	3 formules ternaires (1P + 2C)	Conc. testée = 0,32 mg/ml	Simulation <u>dynamique</u> en Y (temps de contact 60 min)	Analyse à T+1 min, T+30 min, T+60 min et T+75 min à TA	Physique	Analyse granulométrique + PZ + EV	Compatible	

MEDICAMENT (DCI)	Source	NUTRITION PARENTERALE Formule(s) testée(s)	MEDICAMENT Concentration /Dose	Type de contact	Conditions expérimentales	Type d'analyse	Analyses réalisées	Résultat	Résultat croisement sources
Ondansétron	(44)	3 formules ternaires (1P + 2C)	Dose introduite = 32 mg Conc. finales (mélanges) = 0,016 et 0,021 mg/ml	Introduction dans la poche	Analyse à J0, J1, J3 et J7 à +4°C	Physique	Analyse granulométrique + PZ + EV	Compatible	Divergence
	(65)	2 formules ternaires + OE + V + E	Conc. testée = 32 mg/ml	In vitro Temps de contact 30 min à 25°C	Ratio 1:3 Analyse à T+30 min	Physique	EV + pH + Analyse granulométrique	Compatible	
		2 formules ternaires + OE + V + E	Conc. testée = 0,13 mg/ml	Introduction dans la poche Temps de contact 48H à 25°C	Analyse à H+24 et H+48	Physique	EV + pH + Analyse granulométrique	Compatible	
Oxycodone									Pas de données bibliographiques
Pantoprazole	(52)	1 formule ternaire	Conc. testée = 0,8 mg/ml	In vitro	Ratio 1:1 Analyse après mise en contact puis à H+1 et H+4 à TA	Physique	EV + analyse granulométrique (DLS + LO) + pH	Non compatible (apparition d'une coloration brune s'intensifiant)	Incompatible
	(52)	Même formule à laquelle les lipides ont été retirés	Conc. testée = 0,8 mg/ml	In vitro	Ratio 1:1 Analyse après mise en contact puis à H+1 et H+4 à TA	Physique	EV + analyse granulométrique + CO	Non compatible (apparition d'une coloration brune s'intensifiant)	

MEDICAMENT (DCI)	Source	NUTRITION PARENTERALE Formule(s) testée(s)	MEDICAMENT Concentration /Dose	Type de contact	Conditions expérimentales	Type d'analyse	Analyses réalisées	Résultat	Résultat croisement sources
Paracétamol	(52)	1 formule ternaire	Conc. testée = 10 mg/ml	In vitro	Ratio 1:1 Analyse après mise en contact puis à H+1 et H+4 à TA	Physique	EV + analyse granulométrique (DLS + LO) + pH	Compatible	Compatible
		Même formule à laquelle les lipides ont été retirés	Conc. testée = 10 mg/ml	In vitro	Ratio 1:1 Analyse après mise en contact puis à H+1 et H+4 à TA	Physique	EV + Analyse granulométrique + CO	Compatible	
	(65)	2 formules ternaires + OE + V + E	2 spécialités testées Conc. testée = 10 mg/ml	In vitro Temps de contact 15 min à 25°C	Ratio 1:10 et 1:15 Analyse à T+15 min	Physique	EV + pH + Analyse granulométrique	Compatible	
Phloroglucinol									Pas de données bibliographiques
Pipéracilline + Tazobactam	(70)	6 formules ternaires	Conc. testée = 20/2.5 mg/ml	In vitro		Physique	EV + Analyse granulométrique (MO + PCS + SRS)	Incompatible	Divergence
	(52)	1 formule ternaire	Conc. testée = 40/5 mg/ml	In vitro	Ratio 1:1 Analyse après mise en contact puis à H+1 et H+4 à TA	Physique	EV + analyse granulométrique (DLS + LO) + pH	Compatible	
		Même formule à laquelle les lipides ont été retirés	Conc. testée = 40/5 mg/ml	In vitro	Ratio 1:1 Analyse après mise en contact puis à H+1 et H+4 à TA	Physique	EV + analyse granulométrique + CO	Compatible	

MEDICAMENT (DCI)	Source	NUTRITION PARENTERALE Formule(s) testée(s)	MEDICAMENT Concentration /Dose	Type de contact	Conditions expérimentales	Type d'analyse	Analyses réalisées	Résultat	Résultat croisement sources
Pipéracilline + Tazobactam	(41)	9 formules ternaires (3P + 3C + 3 pour transplantation médullaire)	Conc. testée = 40/5 mg/ml	In vitro	Ratio 1:1 Analyse après mise en contact puis H+1 et H+4 à 23°C	Physique	EV	Compatible	Divergence
	(42)	4 formules binaires (2P + 2C)	Conc. testée = 40/5 mg/ml	In vitro	Ratio 1:1 Analyse après mise en contact puis H+1 et H+4 à 23°C	Physique	EV + T	Compatible	
Somatostatine	(39)	1 formule ternaire	Conc. finale = 3 µg/ml	-	-	Physique Chimique	EV Dosage (RIA)	Incompatible (chute importante et immédiate de la concentration de Somatostatine - hypothèse d'un phénomène d'interaction avec le contenant en EVA)	Incompatible
Tramadol	(70)	6 formules ternaires	Conc. finale = 1 mg/ml	In vitro	-	Physique	EV + Analyse granulométrique (MO + PCS + SRS)	Compatible avec 5 des 6 formules testées (déstabilisation de l'émulsion)	Divergence
Trimébutine maléate									Pas de données bibliographiques

MEDICAMENT (DCI)	Source	NUTRITION PARENTERALE Formule(s) testée(s)	MEDICAMENT Concentration /Dose	Type de contact	Conditions expérimentales	Type d'analyse	Analyses réalisées	Résultat	Résultat croisement sources
Vancomycine chlorhydrate	(52)	1 formule ternaire	Conc. testée = 10 mg/ml	In vitro	Ratio 1:1 Analyse après mise en contact puis à H+1 et H+4 à TA	Physique	EV + analyse granulométrique (DLS + LO) + pH	Compatible	Compatible
		Même formule à laquelle les lipides ont été retirés	Conc. testée = 10 mg/ml	In vitro	Ratio 1:1 Analyse après mise en contact puis à H+1 et H+4 à TA	Physique	EV + analyse granulométrique + CO	Compatible	
	(41)	9 formules ternaires (3P + 3C + 3 pour transplantation médullaire)	Conc. testée = 10 mg/ml	In vitro	Ratio 1:1 Analyse après mise en contact puis H+1 et H+4 à 23°C	Physique	EV	Compatible	
	(42)	4 formules binaires (2P + 2C)	Conc. testée = 10 mg/ml	In vitro	Ratio 1:1 Analyse après mise en contact puis H+1 et H+4 à 23°C	Physique	EV + T	Compatible	
	(65)	2 formules ternaires + OE + V + E	Conc. testée = 24 mg/ml	In vitro Temps de contact 60 min à 25°C	Ratio 1:3 Analyse à T+60 min	Physique	EV + pH + Analyse granulométrique	Compatible	
	(65)	2 formules ternaires + OE + V + E	Conc. testée = 2 g/L	Introduction dans la poche Temps de contact 48H à 25°C	Analyse à H+24 et H+48	Physique	EV + pH + Analyse granulométrique	Compatible	
	(43)	3 formules ternaires (1P + 2C)	Conc. testée = 8 mg/ml	Simulation <u>dynamique</u> en Y (temps de contact 60 min)	Analyse à T+1 min, T+30 min, T+60 min et T+75 min à TA	Physique	Analyse granulométrique + PZ + EV	Compatible	

MEDICAMENT (DCI)	Source	NUTRITION PARENTERALE Formule(s) testée(s)	MEDICAMENT Concentration /Dose	Type de contact	Conditions expérimentales	Type d'analyse	Analyses réalisées	Résultat	Résultat croisement sources
Vancomycine chlorhydrate	(44)	3 formules ternaires (1P + 2C)	Dose introduite = 2 g Conc. finales = 0,97/1,03/1,3 mg/ml	Introduction dans la poche	Analyse à J0, J1, J3 et J7 à +4°C	Physique	Analyse granulométrique + PZ + EV	Compatible	Compatible
	(51)	1 formule binaire	Conc. testée = 50 mg/ml	Simulation dynamique en Y	2 débits testés (lent et rapide) Cathéter maintenu entre 38 et 41°C Analyse après 5 min de mise en contact	Physique	EV + pH	Compatible	
	(76)	3 formules binaires héparinées 3 formules binaires non héparinées	Conc. testée = 0,4 mg/ml	Introduction dans la poche Temps de contact 8 jours entre +2°C et +8°C et à T. ambiante	Analyse après mise en contact puis à H+24, H+96 et H+196	Physique Chimique	EV Dosage PA	Compatible	
	(55)	1 formule binaire + E + V	Dose testée = 200 mg	Introduction dans la poche Temps de contact 24 heures à 21°C	Analyse après mise en contact puis à H+24 entre 20 et 22°C	Chimique Activité antibiotique Physique	Dosage Test microbiologique EV + pH	Compatible	
	(77)	1 formule binaire	Conc. testée = 5 mg/ml Conc. finale (mélange) = 1,97 mg/ml	In vitro	Analyse à H+1, H+2, H+8,5 et H+24 à +4°C, 25°C et 38°C	Physique Chimique	EV + pH Dosage (HPLC)	Compatible	

MEDICAMENT (DCI)	Source	NUTRITION PARENTERALE Formule(s) testée(s)	MEDICAMENT Concentration /Dose	Type de contact	Conditions expérimentales	Type d'analyse	Analyses réalisées	Résultat	Résultat croisement sources
Vancomycine chlorhydrate	(78)	2 formules binaires périphériques 2 formules binaires centrales	Conc. testée = 10 mg/ml	Simulation dynamique en Y (Temps de contact 60 minutes)	Ratio 1:1 Analyse après mise en contact puis à H+1 et H+4	Physique	EV	Compatible	Compatible
	(79)	1 formule ternaire (25% glucose + 3% AA + OE + E)	Conc. testée = 400 mg/L	Introduction dans la poche	Analyse après conservation 15 jours à +4°C et 24 heures à TA	Chimique	Dosage (méthode immunologique par polarisation de fluorescence)	Compatible	
	(56)	2 formulations binaires	Doses testées : 1 à 6 g	Introduction dans la poche Temps de contact 4 heures à 22°C	-	Physique Chimique	EV Dosage (HPLC)	Compatible	
	(58)	1 formule binaire	Conc. testée = 10 mg/ml	In vitro	Ratio 1:1	Physique	EV	Compatible	
	(50)	2 formules binaires : - 1 périphérique - 1 centrale héparinée	Conc. testée = 5 mg/ml	In vitro Temps de contact 2H à 23°C	Ratio 1:1 Analyse après mise en contact puis H+1 et H+2 à 23°C	Physique	EV	Compatible	
	(80)	1 formule binaire	Conc. testée = 30 mg/ml	-	-	Physique	EV	Compatible	
	(81)	1 formule binaire	Conc. testée = 0,24 mg/ml	-	-	Chimique	-	Compatible	

Légende de l'annexe 3

AA : Acides Aminés

C : Formulation de NP pour voie Centrale

CC : Counter Coulter (Compteur à particules)

CO : Colorimétrie

DLS : Dynamic Light Scattering

EMIT : Enzyme Multiplied Immunoassay Technique

EV : Evaluation visuelle

HPLC : Chromatographie Liquide Haute Performance

MO : Microscopie Optique

OE : Oligo-éléments

PA : Principe Actif

PZ : Potentiel Zéta

RIA : Radioimmunoassay

PZ : Potentiel Zéta

RIA : Radioimmunoassay

SRS : Sudan Red Stain assay (test au Soudan III)

T : Turbidimétrie

TA : Température ambiante

V : Vitamines

Bibliographie

1. Bernard Messing. Principes de la détermination des apports caloriques et protéiques en nutrition artificielle chez l'adulte. In: *Traité de nutrition artificielle de l'adulte*. 2^{ème} éd. Springer, 2001. p. 547-552.
2. Service des recommandations professionnelles. Évaluation diagnostique de la dénutrition protéino-énergétique des adultes hospitalisés. ANAES, 2003. Disponible sur : http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/denuitration_rap_2006_09_25__14_20_46_269.pdf, consulté le 12 juin 2016.
3. Hébuterne X. Nutrition artificielle : indications, modalités, résultats. *Gastroenterol Clin Biol* 2001;25:48-57. Févr 2008.
4. Bouteloup C, Thibault R. Arbre décisionnel du soin nutritionnel. *Nutr Clin Métabolisme*. Févr. 2014;28(1):52-56.
5. Beylot M. Glucides. In: *Traité de nutrition artificielle de l'adulte*. 2^{ème} éd. Springer; 2001. p. 39-46.
6. Asselineau J *et al.* Lipides. Disponible sur: <http://www.universalis-edu.com.ezproxy.normandie-univ.fr/encyclopedie/lipides/>, consulté le 08/07/201
7. Koletzko B *et al.* Guidelines on Paediatric Parenteral Nutrition of the European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) and the European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN), Supported by the European Society of Paediatric Research (ESPR). *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2005 Nov;41 Suppl 2:S1-87
8. Déchelotte P. Apports en électrolytes, oligo-éléments et vitamines. In: *Traité de nutrition artificielle de l'adulte*. 2^{ème} éd. Springer; 2001. p. 553-566.
9. Staun M *et al.* ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: Home Parenteral Nutrition (HPN) in adult patients. *Clin Nutr*. Août 2009;28(4):467-479.
10. Thibault R *et al.* Référentiel de pratiques professionnelles : le dépistage de la dénutrition chez l'adulte hospitalisé. *Nutr Clin Métabolisme*. Févr 2014;28(1):38-45.
11. Haute autorité de santé. Fiche descriptive de l'indicateur : dépistage des troubles nutritionnel. 2015. Disponible sur: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-06/ipaqss_ssr_fd_dtn.pdf. Consulté le 18/06/2016.
12. Haute autorité de santé. Manuel de certification des établissements de santé V2010. 2014. Disponible sur: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2014-03/manuel_v2010_janvier2014.pdf. Consulté le 18/06/2016.

13. Chambrier C, Sztark F. Recommandations de bonnes pratiques cliniques sur la nutrition périopératoire. Actualisation 2010 de la conférence de consensus de 1994 sur la « Nutrition artificielle périopératoire en chirurgie programmée de l'adulte ». J Chir Viscérale. Oct 2012;149(5):369-380.
14. Melchior JC, Thuillier F. Evaluation de l'état nutritionnel. In: *Traité de nutrition artificielle de l'adulte*. 2^{ème} éd. Springer; 2001. p. 423-440.
15. Haute autorité de santé. Synthèse des recommandations professionnelles: stratégie de prise en charge en cas de dénutrition protéino-énergétique chez la personne âgée. 2007. Disponible sur: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/synthese_denutrition_personnes_agees.pdf. Consulté le 29/06/2016.
16. Dall'Osto *et al.* Nutrition parentérale : indications, modalités et complications. EMC - Hépatogastroentérologie. Juill 2005;2(3):223-248.
17. Roza AM *et al.* Transferrin – a poor measure of nutritional status. Journal of Parenteral and Enteral Nutrition. J Parenter Enteral Nutr. 1984 Sep-Oct;8(5):523-8.
18. Schneider SM *et al.* Abords digestifs pour la nutrition entérale de l'adulte. Nutr Clin Métabolisme. sept 2009;23(3):168-169.
19. Heidegger CP *et al.* Optimisation of energy provision with supplemental parenteral nutrition in critically ill patients: a randomised controlled clinical trial. The Lancet. 8 févr 2013;381(9864):385-393.
20. Singer P, Singer J. La calorimétrie indirecte : un outil précis trop peu utilisé. Réanimation. 2012;21(4):406-410.
21. Lefrant JY *et al.* Nutrition artificielle en réanimation. Nutr Clin Métabolisme. Mai 2014;28(2):102-119.
22. Vidal V *et al.* Cathéters centraux insérés en périphérie (PICC) : une avancée thérapeutique. Presse Médicale. Avr 2009;38(4):663-665.
23. Hasselmann M. Accès vasculaire en nutrition parentérale : choix du matériel. Avantages respectifs, matériaux, biocompatibilité, cathéters mono- ou multi-lumières. Nutr Clin Métabolisme. 1^{er} mars 2002;16(1):36-38.
24. Bachmann P *et al.* Accès vasculaires en nutrition parentérale : émergence cutanée ou chambre implantable ? Nutr Clin Métabolisme. 1^{er} mars 2002;16(1):48-50.
25. Hasselmann M *et al.* Intérêt des lipides modifiés chez le patient de réanimation. Réanimation. Août 2009;18(6):501-5..
26. Allwood MC, Kearney MCJ. Compatibility and stability of additives in parenteral nutrition admixtures. Nutrition. Sept 1998;14(9):697-706.

27. Fraipont V, Preiser JC. Mise à jour sur l'utilisation des pharmaconutriments chez le patient agressé – première partie : les acides aminés (glutamine, arginine). *Nutr Clin Métabolisme*. Juin 2016;30(2):133-141.
28. Latour-Beaudet E *et al*. Complications hépatobiliaires associées à l'insuffisance intestinale chronique en nutrition parentérale de longue durée chez l'adulte : prévention et traitement. *Nutr Clin Métabolisme*. Mai 2015;29(2):109-112.
29. Buchman AL, Moukarzel A. Metabolic bone disease associated with total parenteral nutrition. *Clin Nutr*. 1^{er} août 2000;19(4):217-231.
30. Pironi L *et al*. Prevalence of bone disease in patients on home parenteral nutrition. *Clin Nutr*. 1^{er} août 2002;21(4):289-296.
31. Bouchoud L *et al*. Nutrition parentérale et médicaments : modalités d'une administration concomitante. *Nutr Clin Métabolisme*. Déc 2013;27(4):263-8.
32. Chaumeil JC, Brossard D. Stabilité des émulsions lipidiques utilisées en nutrition parentérale. *Nutr Clin Métabolisme*. 1^{er} janv 1993;7(1):55-64.
33. Ricard C *et al*. Importance du pH et de la composition des solutions d'acides aminés sur la stabilité des mélanges ternaires pour nutrition parentérale totale. *Nutr Clin Métabolisme*. 1^{er} janv 1995;9(1):3-13.
34. McKinnon BT. FDA safety alert: hazards of precipitation associated with parenteral nutrition. *Nutr Clin Pract Off Publ Am Soc Parenter Enter Nutr*. Avr 1996;11(2):59-65.
35. Driscoll DF. Physicochemical assessment of total nutrient admixture stability and safety: quantifying the risk. *Nutrition*. Fév 1997;13(2):166-7.
36. Cardona D *et al*. Review of drug stability in parenteral nutrition admixtures. *E-SPEN J*. août 2013;8(4):e135-40.
37. Robinson CA, Sawyer JE. Y-site compatibility of medications with parenteral nutrition. *J Pediatr Pharmacol Ther Off J PPAG*. Janv 2009;14(1):48-56.
38. Steckmeyer C. Nutrition parentérale et médicaments intraveineux au CHU de Nancy : Enquête transversale sur la prescription, les modes d'administration et la compatibilité. Nancy; 2007.
39. Montoro JB *et al*. Stability of somatostatin in total parenteral nutrition. *Pharm Weekbl Sci*. 14 déc 1990;12(6):240-242.
40. Staven V *et al*. Development and evaluation of a test program for Y-site compatibility testing of total parenteral nutrition and intravenous drugs. *Nutr J*. 2016 Mar 22;15:29.
41. Trissel LA *et al*. Compatibility of medications with 3-in-1 parenteral nutrition admixtures. *J Parenter Enter Nutr*. 1999;23(2):67-74.

42. Trissel LA *et al.* Compatibility of parenteral nutrient solutions with selected drugs during simulated Y-site administration. *Am J Health Syst Pharm.* 1997;54(11):1295–1300.
43. Husson E *et al.* Stabilité galénique de mélanges commercialisés de nutrition parentérale en présence de médicaments. (ii) : médicaments perfusés en Y. *Nutr Clin Métabolisme.* Juin 2003;17(2):72-79.
44. Husson E *et al.* Stabilité galénique de mélanges commercialisés de nutrition parentérale en présence de médicaments : médicaments dans le mélange. *Nutr Clin Métabolisme.* Juin 2003;17(8):8-14.
45. Kamen BA *et al.* Analysis of antibiotic stability in a parenteral nutrition solution. *Pediatr Infect Dis.* Août 1985;4(4):387-389.
46. Bullock L *et al.* The stability of amikacin, gentamicin, and tobramycin in total nutrient admixtures. *J Parenter Enteral Nutr.* Oct 1989;13(5):505-509.
47. Goldstein K *et al.* Stability of ampicillin, piperacillin, cefotaxime, netilmicin and amikacin in an L-amino acid solution prepared for total parenteral nutrition of newborn infants. *Acta Pathol Microbiol Immunol Scand.* Avr 1988;96(4):329-332.
48. Najari Z, Rusho WJ. Compatibility of commonly used bone marrow transplant drugs during Y-site delivery. *Am J Health-Syst Pharm Off J Am Soc Health-Syst Pharm.* 15 janv 1997;54(2):181-184.
49. Balet A *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.* Avr 1990;5(2):108-111.
50. Veltri M, Lee CK. Compatibility of neonatal parenteral nutrient solutions with selected intravenous drugs. *Am J Health-Syst Pharm Off J Am Soc Health-Syst Pharm.* 1^{er} nov 1996;53(21):2611-3.
51. Watson D. Piggyback compatibility of antibiotics with pediatric parenteral nutrition solutions. *J Parenter Enteral Nutr.* avr 1985;9(2):220-224.
52. Bouchoud L *et al.* Compatibility of intravenous medications with parenteral nutrition: in vitro evaluation. *J Parenter Enteral Nutr.* Juin 2013;37(3):416-424.
53. Panpharma. RCP Amoxicilline Acide clavulanique 500 mg/100 mg Adultes, poudre pour solution injectable (I.V.). Disponible sur <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=61883604&typedoc=R>. Consulté le 12/08/16.
54. MSD. RCP Cancidas. Disponible sur http://ec.europa.eu/health/documents/community_register/2015/20150610132168/anx_132168_fr.pdf. Consulté le 16/08/16.

55. Fox AS *et al.* Antibiotic stability in a pediatric parenteral alimentation solution. *J Pediatr.* Mai 1988;112(5):813-7.
56. Nahata MC. Stability of ceftriaxone sodium in intravenous solutions. *Am J Hosp Pharm.* Déc 1983;40(12):2193-4.
57. De Juana P *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.* nov 1993;8(8):479-88.
58. Gilbar PJ, Groves CF. Visual compatibility of total parenteral nutrition solution (Synthamin 17 Premix®) with selected drugs during simulated Y-site injection. *ResearchGate.* 1^{er} janv 1994;24(2):167-70.
59. Panpharma. RCP Ceftriaxone 1 g, poudre pour solution injectable. Disponible sur <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=68026724&typedoc=R>. Consulté le 13/08/16.
60. Baptista RJ *et al.* Compatibility of total nutrient admixtures and secondary cardiovascular medications. *Am J Hosp Pharm.* Avr 1985;42(4):777-8.
61. Niemiec PW, Vanderveen TW. Compatibility considerations in parenteral nutrient solutions. *Am J Hosp Pharm.* Mai 1984;41(5):893-911.
62. Athanikar N *et al.* Visual compatibility of 30 additives with a parenteral nutrient solution. *Am J Hosp Pharm.* Avr 1979;36(4):511-3.
63. Riba *et al.*, Estabilidad físico-química del fluconazol IV administrado en « Y » con la nutrición parenteral total y periférica. *Nutr Hosp.* 2011;26:38.
64. Couch P *et al.* Stability of fluconazole and amino acids in parenteral nutrient solutions. *Am J Hosp Pharm.* Juin 1992;49(6):1459-62.
65. Baxter. Données de compatibilités Olimel et PériOlimel. 2015.
66. Foinard A *et al.* Assessment of anti-factor Xa activity of heparin in binary parenteral nutrition admixtures for premature neonates. *Ann Pharm Fr.* Juill 2015;73(4):277-80.
67. Johnson OL *et al.* The destabilization of parenteral feeding emulsions by heparin. *Int J Pharm.* 1^{er} août 1989;53(3):237-40.
68. Hensrud DD *et al.* Stability of heparin anticoagulant activity over time in parenteral nutrition solutions. *J Parenter Enteral Nutr.* Juin 1996;20(3):219-21.
69. Zaccardelli DS *et al.* Stability of imipenem and cilastatin sodium in total parenteral nutrient solution. *J Parenter Enteral Nutr.* Juin 1990;14(3):306-9.
70. Gonzalo L *et al.* Physical compatibility of drugs with total nutrient admixtures(TNA) containing different lipids emulsions. *Nutr Hosp* 2001;16(1):8.

71. Schuetz DH, King JC. Compatibility and stability of electrolytes, vitamins and antibiotics in combination with 8% amino acids solution. *Am J Hosp Pharm.* Janv 1978;35(1):33-44.
72. Gellis C *et al.* Stability of methylprednisolone sodium succinate in pediatric parenteral nutrition mixtures. *Am J Health-Syst Pharm AJHP Off J Am Soc Health-Syst Pharm.* 15 juin 2001;58(12):1139-42.
73. Pugh CB *et al.* Visual compatibility of morphine sulfate and meperidine hydrochloride with other injectable drugs during simulated Y-site injection. *Am J Hosp Pharm.* Janv 1991;48(1):123-5.
74. Macias JM *et al.* Stability of morphine sulfate and meperidine hydrochloride in a parenteral nutrient formulation. *Am J Hosp Pharm.* Mai 1985;42(5):1087-94.
75. Ritchie DJ *et al.* Activity of octreotide acetate in a total nutrient admixture. *Am J Hosp Pharm.* Oct 1991;48(10):2172-5.
76. Schilling CG *et al.* Stability and delivery of vancomycin hydrochloride when admixed in a total parenteral nutrition solution. *J Parenter Enteral Nutr.* Févr 1989;13(1):63-4.
77. Martins AM *et al.* In vitro assessment of vancomycin HCl compatibility after coinfusion with a specialized amino acid formulation. *J Parenter Enteral Nutr.* Oct 1991;15(5):536-9.
78. Yao JD *et al.* Vancomycin stability in heparin and total parenteral nutrition solutions: novel approach to therapy of central venous catheter-related infections. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* Juin 1992;16(3):268-74.
79. Costa S *et al.* Adjonction de la vancomycine dans un mélange nutritif parentéral pédiatrique : étude de stabilité à long terme. *Nutr Clin Métabolisme.* 1^{er} janv 1990;4(3):163-6.
80. Schilling CG. Compatibility of drugs with a heparin-containing neonatal total parenteral nutrient solution. *Am J Hosp Pharm.* Févr 1988;45(2):313-4.
81. Vasmant D. Vancomycine et nutrition parentérale. *Arch Fr Pédiatr.* 1982;(39):405-7.

SERMENT DE GALIEN

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

D'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.

De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma Profession.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.

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

Que je sois méprisé de mes Confrères si je manque à mes engagements.

EGOT Justine

Nutrition parentérale et médicaments injectables : analyse de pratiques et revue de compatibilité au CHU de Rouen.

Th. D. Pharm., Rouen, 2016, 116 p.

RESUME

La nutrition parentérale est une technique de nutrition artificielle de dernier recours, considérée comme « non physiologique », car consistant en l'apport intraveineux de nutriments. Les voies d'abord au système veineux étant souvent limitées et le patient nécessitant une nutrition par voie parentérale souvent polymédiqué, la NP se retrouve fréquemment en contact avec divers médicaments. La compatibilité entre médicaments et nutrition parentérale est un problème auquel est confronté quotidiennement le personnel soignant. Afin d'observer les pratiques d'administration, un recueil prospectif de données a été réalisé dans trois services d'hospitalisation du Centre Hospitalier Universitaire de Rouen. A l'issue de la période de recueil, 25 patients ont été inclus, et 38 médicaments différents ont été retrouvés administrés de façon concomitante. La recherche de données de compatibilité a ensuite permis d'identifier 14 molécules compatibles, 11 molécules pour lesquelles les données ont été contradictoires, 4 molécules incompatibles et 9 molécules pour lesquelles aucune donnée n'a pu être retrouvée. Les principales difficultés sont liées à l'interprétation des données contradictoires et aux molécules pour lesquelles il n'y a pas de données disponibles. Il paraît donc important de sensibiliser le personnel soignant aux bonnes pratiques d'administration concomitante. La place du pharmacien hospitalier auprès du patient, lors de l'étape d'administration semble indispensable.

MOTS CLES : Nutrition parentérale – médicaments injectables – compatibilité – administration

JURY

Président : M. VARIN Rémi, Pharmacien, Professeur des universités – Praticien hospitalier
Membres : Mme COQUARD Aude, Pharmacien, Praticien hospitalier
M. HERVOUET Charles, Pharmacien, Praticien hospitalier
M. LANNOY Damien, Pharmacien, Maître de conférences – Praticien hospitalier
M. PETIT André, Médecin, Praticien hospitalier

DATE DE SOUTENANCE : jeudi 13 octobre 2016