



**HAL**  
open science

## Stabilité du lactate de sodium dans les mélanges nutritifs parentéraux

Ramzi Bettayeb

► **To cite this version:**

Ramzi Bettayeb. Stabilité du lactate de sodium dans les mélanges nutritifs parentéraux. Sciences pharmaceutiques. 2022. dumas-04434777

**HAL Id: dumas-04434777**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04434777>**

Submitted on 2 Feb 2024

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

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

## AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance.

La propriété intellectuelle du document reste entièrement celle du ou des auteurs. Les utilisateurs doivent respecter le droit d'auteur selon la législation en vigueur, et sont soumis aux règles habituelles du bon usage, comme pour les publications sur papier : respect des travaux originaux, citation, interdiction du pillage intellectuel, etc.

Il est mis à disposition de toute personne intéressée par l'intermédiaire de [l'archive ouverte DUMAS](#) (Dépôt Universitaire de Mémoires Après Soutenance).

Si vous désirez contacter son ou ses auteurs, nous vous invitons à consulter en ligne les annuaires de l'ordre des médecins, des pharmaciens et des sages-femmes.

Contact à la Bibliothèque universitaire de Médecine Pharmacie de Grenoble :

[bump-theses@univ-grenoble-alpes.fr](mailto:bump-theses@univ-grenoble-alpes.fr)

Année : 2022

## STABILITÉ DU LACTATE DE SODIUM DANS LES MÉLANGES NUTRITIFS PARENTÉRAUX

MÉMOIRE DU DIPLÔME D'ÉTUDES SPÉCIALISÉES DE  
PHARMACIE HOSPITALIÈRE – PRATIQUE ET RECHERCHE  
TENANT LIEU DE  
THÈSE  
POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Par M. Ramzi BETTAYEB

*[Données à caractère personnel]*

MÉMOIRE SOUTENU PUBLIQUEMENT À LA FACULTÉ DE PHARMACIE DE  
GRENOBLE

Le 18/10/2022

DEVANT LE JURY COMPOSÉ DE :

Président du jury :

M. le Pr Benoît ALLENET, Professeur des universités- Praticien Hospitalier

Membres :

Mme le Dr Marjorie DURAND, Praticien Hospitalier (directrice de thèse)

M. le Dr Julien LEENHARDT, Assistant hospitalo-Universitaire (tuteur universitaire)

M. le Dr Frederic MARÇON, Maître de conférences Universitaire – Praticien Hospitalier

M. le Dr Thierry QUESSADA, Praticien Hospitalier

*L'UFR de Pharmacie de Grenoble n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs*

### ENSEIGNANTS - CHERCHEURS Année 2022 / 2023

Doyen de la Faculté - Pr Michel SÈVE  
Vice-Doyen Pédagogie - Dr Pierre CAVAILLÈS  
Vice-Doyen Recherche – Pr Walid RACHIDI

STATUT	NOM	PRÉNOM	LABORATOIRE	HDR
MCF	ALDEBERT	DELPHINE	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheREx	Oui
PU-PH	ALLENET	BENOÎT	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheMAS	Oui
AHU	AMEN	AXELLE		
Professeur Emérite	BAKRI	ABDELAZIZ	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS	
MCF	BARDET	JEAN-DIDIER	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheMAS	
MCF	BATANDIER	CÉCILE	LBFA – INSERM U1055	
PU-PH	BEDOUCHE	PIERRICK	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheMAS	Oui
MAST	BELLET	BÉATRICE	-	
MCF	BOUCHERLE	BENJAMIN	DPM - UMR 5063 CNRS	
PU	BOUMENDJEL	AHCENE	LRB /INSERM U 1039	Oui
MCF	BOURGOIN	SANDRINE	TIMC	
MCF	BRETON	JEAN	LCIB – UMR E3 CEA	Oui
MCF	BRIANÇON-MARJOLLET	ANNE	HP2 – INSERM U1042	Oui
PU	BURMEISTER	WILHEM	UVHCI- UMI 3265 EMBL CNRS	Oui
MCU-PH	BUSSER	BENOÎT	Institute for Advanced Biosciences, UGA / Inserm U 1209 / CNRS 5309	Oui
Professeur Emérite	CALOP	JEAN		
MCF	CAVAILLÈS	PIERRE	IAB	
MCU-PH	CHANOINE	SÉBASTIEN	CR UGA - INSERM U1209 - CNRS 5309	
MCF	CHOISNARD	LUC	DPM – UMR 5063 CNRS	
MCU-PH	CHOVELON	BENOIT	DPM – UMR 5063 CNRS	
MAST	COMBE	JÉRÔME	-	
PU-PH	CORNET	MURIEL	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheREx	Oui
Professeur Emérite	DANEL	VINCENT	-	
ATER	DARRACQ GHITALLA CIOCK	MARIE		
Professeur Emérite	DECOUT	JEAN-LUC	DPM – UMR 5063 CNRS	
MCF Emérite	DELÉTRAZ-DELPORTE	MARTINE	LPSS – EAM 4129 LYON	
MCF	DEMEILLIERS	CHRISTINE	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS	Oui
PU-PH	DROUET	CHRISTIAN	GREPI EA7408	Oui
PU	DROUET	EMMANUEL	IBS – UMR 5075 CEA CNRS HIV & virus persistants Institut de Biologie Structurale	Oui
MCF	DURMORT	CLAIRE	IBS – UMR 5075 CEA CNRS	Oui
PU-PH	FAURE	PATRICE	DPM – UMR5063	Oui
MCF	FAURE-JOYEUX	MARIE	HP2 – INSERM U1042	Oui

Mise à jour le 06/09/2021 Sana HACHANI

STATUT	NOM	PRÉNOM	LABORATOIRE	HDR
PRCE	FITE	ANDRÉE	-	
MCU-PH	GARNAUD	CÉCILE	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheReX	
PRAG	GAUCHARD	PIERRE-ALEXIS	-	Oui
PU-PH	GERMI	RAPHAËLE	IBS – UMR 5075 CEA CNRS HIV & virus persistants Institut de Biologie Structurale	Oui
MCF	GÈZE	ANNABELLE	DPM – UMR 5063 CNRS	
MCF Emérite	GILLY	CATHERINE	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui
MCF	GONINDARD	CHRISTELLE	LECA – UMR CNRS 5553	
Professeure Emérite	GRILLOT	RENÉE	-	
MCF	GUIEU	VALÉRIE	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui
MCU-PH	HENNEBIQUE	AURÉLIE	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheReX	
MCF	HININGER-FAVIER	ISABELLE	LBFA – INSERM U1055	
MCF	KHALEF	NAWEL	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS	Oui
MCF	KOTZKI	SYLVAIN	HP2 – UMR S1042	
MCF	KRIVOBOK	SERGE	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui
AHU	LEENHARDT	JULIEN	INSERM – U1039	Oui
PU	LENORMAND	JEAN-LUC	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheReX	
AHU	LEO	CAROLINE		
PU	MARTIN	DONALD	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS	
PRCE	MATTHYS	LAURENCE	-	
AHU	MINOVÉS	MÉLANIE	HP2 – INSERM U1042	Oui
PU	MOINARD	CHRISTOPHE	LBFA - INSERM U1055	Oui
PU-PH	MOSSUZ	PASCAL	IAB – INSERM U1209	Oui
MCF	MOUHAMADOU	BELLO	LECA – UMR 5553 CNRS	Oui
MCF	NICOLLE	EDWIGE	DPM – UMR 5063 CNRS	
MCF	OUKACINE	FARID	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui
ATER	OZCAN	BILGEHAN		
MCF	PERES	BASILE	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui
AHU	PERRIER	QUENTIN		
MCF	PEUCHMAUR	MARINE	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui
PU	PEYRIN	ERIC	DPM – UMR 5063 CNRS	
PU	RACHIDI	WALID	BGE/BIOMICS/ CEA	Oui
PU	RAVELET	CORINNE	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui
PU	RIBUOT	CHRISTOPHE	HP2 – INSERM U1042	
Professeure Emérite	ROUSSEL	ANNE-MARIE	-	Oui
PU-PH	SÈVE	MICHEL	TIMC	Oui
MCF	SOUARD	FLORENCE	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui

STATUT	NOM	PRÉNOM	LABORATOIRE	HDR
MCF	SPANO	MONIQUE	IBS – UMR 5075 CEA CNRS	
MCF	TARBOURIECH	NICOLAS	IBS – UMR 5075 CEA CNRS	
AHU	TRUFFOT	AURÉLIE		
MCF	VANHAVERBEKE	CÉCILE	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui
AHU	VITALE	ELISA		
MCF	WARTHER	DAVID	DPM	
Professeur Emérite	WOUESSIDJEWÉ	DENIS	-	

AHU : Assistant Hospitalo-Universitaire  
 ATER : Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherches  
 BCI : Biologie du Cancer et de l'Infection  
 CHU : Centre Hospitalier Universitaire  
 CIB : Centre d'Innovation en Biologie  
 CRI : Centre de Recherche INSERM  
 CNRS : Centre National de Recherche Scientifique  
 DCE : Doctorants Contractuels Enseignement  
 DPM : Département de Pharmacochimie Moléculaire  
 HP2 : Hypoxie Physiopathologie Respiratoire et Cardiovasculaire  
 IAB : Institute for Advanced Biosciences  
 IBS : Institut de Biologie Structurale  
 LAPM : Laboratoire Adaptation et Pathogenèse des Microorganismes  
 LBFA : Laboratoire Bioénergétique Fondamentale et Appliquée  
 LCBM : Laboratoire Chimie et Biologie des Métaux  
 LCIB : Laboratoire de Chimie Inorganique et Biologie  
 LECA : Laboratoire d'Ecologie Alpine  
 LPSS : Laboratoire Parcours Santé Systémique  
 LR : Laboratoire des Radio pharmaceutiques  
 MAST : Maître de Conférences Associé à Temps Partiel  
 MCF : Maître de Conférences des Universités  
 MCU-PH : Maître de Conférences des Universités et Praticiens Hospitaliers  
 PAST : Professeur Associé à Temps Partiel  
 PRAG : Professeur Agrégé  
 PRCE : Professeur certifié affecté dans l'enseignement  
 PU : Professeur des Universités  
 PU-PH : Professeur des Universités et Praticiens Hospitaliers  
 SyMMES : Systèmes Moléculaires et nanoMatériaux pour l'Energie et la Santé  
 TIMC-IMAG : Laboratoire Technique de l'Imagerie, de la Modélisation  
 UMR : Unité Mixte de Recherche  
 UVHCI: Unit of Virus Host Cell Interactions

## À mon jury

Professeur Benoit ALLENET,

Cela me rappelle mon premier semestre à l'hôpital Sud de Grenoble et c'est un plaisir de terminer mon cursus avec vous. Pour m'avoir fait l'honneur d'accepter la présidence de cette thèse, veuillez trouver ici l'expression de mes remerciements.

Docteur Thierry QUESSADA,

Pour avoir accepté de siéger dans mon jury de thèse. Soyez assuré de ma sincère reconnaissance pour le temps que vous m'avez consacré.

Docteur Frederic MARÇON,

Je vous remercie d'avoir accepté d'intégrer mon jury et de juger mon travail de thèse malgré la distance.

Docteur Julien LEENHARDT,

Merci d'avoir accepté d'être mon tuteur universitaire, tes conseils m'ont été très utiles.

Docteur Marjorie DURAND,

Merci encore d'avoir accepté ce projet de thèse avec moi, c'était un plaisir de partager ce travail très enrichissant avec toi.

## Aux Pharmaciens, pharmaciennes et équipes de préparateurs...

A la pharmacotechnie et particulièrement Moidieu 2<sup>ème</sup> étage qui a su me supporter pendant 13 mois consécutifs... Merci à vous pour ces 13 mois enrichissants qui m'ont fait grandir à vitesse grand V

À Marie-Do pour votre soutien et toutes ces conversations concernant la pharmacie et la vie en général...

À Roseline pour m'avoir aidé à trouver mon chemin plus d'une fois avec son sens de l'orientation indéniable et son chemin préféré « au fond à gauche », grâce à toi je suis toujours le même chemin et je crois que c'est le bon...

À Julien, quel plaisir d'avoir pu travailler à tes côtés même si cela a été de courte durée... merci d'avoir partagé ta vision des choses, ton avis sur le monde du football (même si tu supportes le Barça) et sur la pharmacie, je crois que notre duo sur « la corrida » de Francis Cabrel a déchainé les foules mais on est d'accord tous les deux pour dire qu'on se retrouvera plus sur un terrain de foot qu'au karaoké... à très vite

À Marjorie, quelle collaboration depuis mon premier semestre à Moidieu... un grand merci pour tout, pour m'avoir pris sous ton aile dès le départ même si je me suis rapidement rendu compte qu'en réalité tu étais très heureuse d'avoir au moins 1 interne... xD difficile de résumer en un simple remerciement ce que je pense mais tu sais déjà tout donc je vais faire simple et te remercier pour ta bienveillance, pour ton humour à toute épreuve, pour m'avoir appris à maîtriser l'art du café (TMTTC), pour ta persévérance / ta détermination et ton grand cœur... blablabla je vais m'arrêter là en te disant que je suis très heureux d'avoir travaillé avec toi ☺

Au binôme Marjorie-Roseline qui fait peut-être un peu peur à première vue mais je vous assure... elles sont complètement folles... non plus sérieusement vous êtes au top, je vous souhaite de garder cette belle équipe et cette belle énergie qui vous caractérise tant, à très vite j'espère pour de nouvelles aventures ☺

### À l'équipe des Écrins

Si je devais citer un stage de pharmacie clinique référence, alors là croyez-moi sans hésiter la réponse serait mon stage aux Écrins... non pas que la pharmacie soit plus intéressante là-bas mais parce que l'équipe avec laquelle j'ai travaillé était vraiment « TroTro » Top... Merci Elea ma voisine de bureau pour m'avoir suivi dans toutes les chansons Disney que je pouvais chanter et pour ta bonne humeur légendaire, merci Camille pour ta gentillesse à toute épreuve et ton appétit sans faim qui nous fait passer pour des petits joueurs à côté, merci Manon pour ton humour et ta bonne humeur inébranlable même si dès fois ta générosité en terme de chocolat de Noël laissait à désirer (oui oui je parle bien de ces tablettes que tu cachais avec ta camarade de gauche....^^), et pour finir merci Anne-Sophie d'avoir partagé cet « humour noir » sans modération avec la joie et la bonne humeur qu'on te connaît.

Ça a été un réel plaisir de travailler avec vous et surtout de vous connaître ☺

### À mes amis

À mes amis, mes frères, mes bros, avec qui j'ai débuté cette école de la vie...

Joss, ces simples remerciements ne suffiront jamais à te dire tout ce que je pense... tu sais déjà tout, tu es la famille, je suis fier de notre amitié et de tout ce qu'on a accompli ensemble et chacun de notre côté... c'est une force de t'avoir à mes côtés, tu sais que je serais toujours là pour toi, merci à toi d'avoir toujours été là et d'être le grand monsieur que tu es... love <3

Margaux/ Fraté/ le babe, quel plaisir de t'avoir dans ma vie, tu es vraiment le sang tu le sais, tu sais déjà ce que je pense de la belle personne que tu es... Merci d'avoir été là à tout moment, merci d'être toi, merci d'avoir la même mentalité de sportif (pas forcément incroyablement fûté face à la blessure mais toujours vaillant pas de place pour chouiner TMTc), merci d'être autant à l'arrache que moi au point de rater la dernière navette pour notre vol tout ça pour aller dans une boutique souvenir.... enfin bref AYYYYOOOOO merci pour tout continue d'être la belle personne que tu es <3

Mention spéciale pour Eddy, quelle belle rencontre... notre petite équipe grenobloise aura été de courte durée avec ton envie d'aller voir les amis canadiens mais merci d'être toi, merci pour ta générosité, ton grand cœur et ton empathie à toute épreuve... essaye de travailler ta force jaune au perudo et reviens vite en France mon ami.

À mes 2 BOLOSSSSSS d'amour, Baptiste & Emeraude, dire que l'histoire a commencé dans cette salle de tuto à Galien... quelle histoire incroyable, je suis fier de vous compter parmi mes amis de longue date, merci pour ces voyages et tous ces souvenirs j'espère qu'on remettra ça très vite, merci Eme de nous avoir fait connaître de loin le monde de la chasse et de près ton univers dans la yaute, et toi mon Cottin je ne me laisserais jamais d'entendre tes plus beaux SKKKRRRRTTTTT... a très vite pour de nouvelles aventures les amis.

À mon peiff national avec qui on aura voyagé un nombre de fois incalculable à travers nos histoires, à toutes ces conversations sur la vie, à ces fous rires, à ces heures passées sur Youtube pour trouver des vidéos plus saugrenues les unes que les autres... Merci d'être toi mon ami <3

À mes amis Ardéchois, Babar et Léo, les mots me manquent vous savez qu'on ne fait pas dans les sentiments mais je voulais vous remercier pour toutes ces belles années, je crois qu'on peut dire qu'on s'est régalé et j'espère qu'on continuera à évoluer et se régaler ensemble... merci pour tous ces beaux moments, merci de m'avoir fait découvrir l'Ardèche comme personne, merci d'être vous ☺

Merci à tous ceux qui ont fait partie de ces folles années étudiantes : Perrine, Dodo, Alex, Juju, Lola, Vico, Eliott, Ninon, Arnaud, Amaury... Quel régale d'avoir partagé tout ça avec vous ☺

À Marhad, merci pour tous ces moments à refaire le monde, on n'est pas très sentimentaux tu sais bien mais j'en profite pour te dire que je suis heureux d'être ton ami et de partager avec toi tous ces beaux moments de vie ☺  
Merci aussi à Marie P d'avoir rejoint le groupe des gossips, on s'est bien marré ;)

À Bib, cette première rencontre restera gravée... moi arrivant en retard au premier TP de l'année et quelle chance j'ai eu que tu sois la seule étudiante sans binôme ce jour-là... à partir de ce moment-là on connaît l'histoire du binôme de choc en TP comme en Anglais on a excellé partout où on passait, merci pour tout et malgré ta petite taille sache que tu as une grande place dans mon cœur ☺

Merci à mes amis pharmaciens : Marie, Youness, Nassim, Vincent, Camille, Lucile, ... j'en oublie certainement mais merci d'être vous ☺

Merci à mes amis médecins, à Justin pour son tempérament à la Gattuso sur le terrain et ton excès de zèle sur Fifa, à mon bon Dhont pour toutes ces discussions sur le football et la vie, à Anna pour m'avoir supporté dès les premiers cours à Galien et en plus de ça en tuto à la fac trop hâte de reprendre ces petits rdv mensuels sushis ^^...

Merci à mes amis de Grenoble et ses alentours tous ces beaux moments passés ensemble : Pierre, Alexandre, Fanny, Dimitri, Arthur, Thibault...

#### À ma belle famille

À Véronique et Denis pour leurs conseils, leur bienveillance, et leur soutien... Merci

À Oli' pour être un super Beauf, vivement la fin qu'on reprenne nos activités... ☺

À Lau' pour m'avoir intégré dans la famille dès le lycée sans le savoir... encore désolé pour les goûters volés mais promis ça valait le coup... Merci ☺

#### À ma famille

À ma Maman, « ma mère », ces simples remerciements dans une thèse ne suffiront jamais à t'exprimer tout l'amour que je te porte. Merci pour tout le soutien que tu m'as apporté, faut dire que je n'ai jamais été un mauvais garçon mais j'étais pas simple à canaliser et pourtant tu as su le faire d'une main de maître... Merci pour tout, si il y a bien une personne à qui je dois ma réussite c'est bien toi donc MERCI ☺

À mon Papa, « vieux schnock », de même que pour maman ces remerciements ne suffiront pas à te dire tout ce que je pense c'est pourquoi je vais faire simple et te remercier pour avoir été mon modèle toutes ces années, merci d'avoir été là quand j'en avais besoin, merci de partager cette passion pour foot... et si il y a bien une deuxième personne à qui je dois ma réussite c'est bien toi donc MERCI pour tout ce que tu m'as apporté « vieux schnock »

À Jasmine, à jamais la première sœur de la fratrie (ayo pas le temps)... faut dire que je t'ai embarqué dans des missions d'espionnage top secrète très tôt et tu n'as pas bronché... merci d'avoir suivi mes bêtises... merci d'avoir suivi mes déplacements au foot avec papa... merci d'avoir été le saaaannngggg, on s'est régalé et on va continuer de se régaler maintenant que tu as suivi le même chemin que ton frère =P

À Ibtissem, le premier médecin de la fratrie... merci d'avoir été présente pour prendre soin du « fifils à sa maman », même si tu râlais énormément tu as été au top à chaque fois... Merci tu es au top ma sœur ☺

À Ines, la digne héritière de son grand frère, à ce qu'on dit dans les médias tu serais ma copie conforme mais en version améliorée... merci d'être toi, continue de nous régaler ☺

Merci pour votre soutien et votre amour <3

### À Maud

Mon unique,

« Ma douce » n'est pas ton surnom préféré mais il caractérise si bien tout ce que tu m'apporte... ta douceur, ta bienveillance, ton amour, ton empathie sans limite et ton soutien font sans nul doute de moi un homme meilleur chaque jour...

Merci de me rendre meilleur de jour en jour, merci de me rendre si heureux, merci d'être simplement toi.

Avec tout mon Amour.

---

## Table des matières

---

Liste des abréviations .....	12
Tables des figures et des tableaux.....	13
Introduction générale .....	14
1. Nutrition parentérale Adulte.....	16
2. Nutrition parentérale Pédiatrique .....	17
3. Complications de la nutrition parentérale .....	21
<b>Partie 1 : Les acidoses métaboliques et la nutrition parentérale .....</b>	<b>23</b>
<b>Introduction.....</b>	<b>24</b>
<b>1. L'équilibre acido-basique.....</b>	<b>24</b>
1.1. Le diagnostic.....	25
1.2. Le trou anionique (TA) .....	26
<b>1.1. Le trou anionique urinaire (TAu).....</b>	<b>26</b>
<b>2. L'acidose métabolique (AM) .....</b>	<b>27</b>
2.1. Les étiologies d'acidose métabolique (AM).....	27
2.2. Les causes physiopathologiques .....	28
<b>3. Place de la nutrition parentérale dans l'AM.....</b>	<b>31</b>
<b>4. Prévention des acidoses métaboliques pour les patients sous NP .</b>	<b>33</b>
4.1. Les recommandations.....	33
4.2. Compositions qualitatives des MNP.....	34
4.3. Les solutions alcalines .....	38
4.4. Adéquation des MNP industriels aux recommandations .....	39
<b>Partie 2 : Prérequis des études de stabilités en nutrition parentérale .....</b>	<b>47</b>
<b>1. Les mélanges de NP étudiés.....</b>	<b>48</b>
<b>2. Préparation des mélanges nutritifs parentéraux de l'étude de stabilité</b>	<b>50</b>
<b>3. Analyses et limites de spécifications.....</b>	<b>50</b>
<b>4. Stabilité physique .....</b>	<b>51</b>
4.1. Stabilité de l'émulsion lipidique .....	51
4.2. Inspection visuelle.....	52
4.3. Mesure du pH.....	53
4.4. Mesure de l'osmolarité .....	53
<b>5. Stabilité Chimique.....</b>	<b>54</b>
5.1. Dosage des électrolytes : sodium, potassium, calcium .....	54
5.2. Validation des dosages réalisés par l'Institut de Biologie et de Pathologie du CHU Grenoble Alpes. ....	55
5.3. Dosage du glucose .....	56

5.4.	Dosage des Oligoéléments .....	56
5.5.	Dosage des vitamines .....	57
<b>6.</b>	<b>Stabilité de l'élément d'intérêt : le Lactate de Sodium .....</b>	<b>58</b>
6.1.	Facteurs influençant la stabilité physico-chimiques.....	58
6.2.	Étude de dégradation forcée .....	59
6.3.	Méthode de dosage : HPLC-UV .....	60
6.4.	Validation méthode analytique par HPLC-UV .....	61
	<b>Conclusion .....</b>	<b>65</b>
	<b>Partie 3 : Stabilité du lactate de sodium dans les mélanges nutritifs parentéraux.....</b>	<b>67</b>
	<b>Stability of sodium lactate in parenteral nutrient mixtures .....</b>	<b>67</b>
	<b>Introduction.....</b>	<b>68</b>
	<b>Material &amp; Methods .....</b>	<b>71</b>
	Development and Validation of a Stability-indicating HPLC method .....	71
	Composition of PN admixtures.....	71
	Preparation of PN admixture .....	73
	Study protocol .....	73
	Physical stability .....	74
	Chemical stability .....	74
	<b>Results.....</b>	<b>77</b>
	Physical stability .....	77
	Chemical stability .....	80
	<b>Discussion.....</b>	<b>84</b>
	<b>Conclusion .....</b>	<b>88</b>
	<b>Bibliographie.....</b>	<b>89</b>
	<b>Discussion générale.....</b>	<b>95</b>
	<b>Bibliographie .....</b>	<b>104</b>

---

## ***Liste des abréviations***

---

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

HAS : Haute Autorité de Santé

IGAS : Inspection Générale des Affaires Sociales

IV : Intraveineuse

LCT : Triglycérides à Chaîne Longue

MCT : Triglycérides à Chaîne Moyenne

MNP : Mélange Nutritif parentérale

NP : Nutrition parentérale

SA : Semaines d'Aménorrhée

VVC : voie veineuse centrale

VVP : Voie veineuse périphérique

---

## ***Tables des figures et des tableaux***

---

### **Figures**

Figure 1. Nombre de poches prescrites en fonction du type de poches et des services prescripteurs, enquête IGAS 2014

Figure 2. Résultats des échantillons « EPPI + Lactate »

Figure 3. Résultats des échantillons « matrice binaire + Lactate »

Figure 4. Résultats des échantillons « matrice ternaire + Lactate »

### **Tableaux**

Tableau 1. Les éléments constituant les mélanges nutritifs parentéraux

Tableau 2: Facteurs influençant la stabilité

Tableau 3: Etude de linéarité des gammes

---

## *Introduction générale*

---

Dès le début du 19<sup>ème</sup> siècle, les trois composants majeurs de l'alimentation mis en évidence sont : les protéines, les lipides et les hydrates de carbone. Il est admis que la dénutrition protéino-calorique influence négativement la morbidité et la mortalité des patients (1). L'état nutritionnel des patients est une préoccupation chez les patients hospitalisés. La prise en charge nutritionnelle orale doit être privilégiée, car elle permet de conserver les voies physiologiques de nutrition, de réduire le taux de complications infectieuses et de prévenir l'atrophie villositaire intestinale. La nutrition parentérale doit être réservée en cas d'échec ou de contre-indication à la nutrition entérale causée par : occlusion intestinale, vomissements répétés, incoercibles ou surface fonctionnelle intestinale insuffisante.

La nutrition parentérale (NP) consiste à perfuser, par voie veineuse, une solution ou une émulsion nutritive composée de macronutriments et de micronutriments en quantité adaptée au rétablissement et au maintien du bon état nutritionnel. Lorsque la prise en charge d'un patient nécessite le recours à une nutrition parentérale, la stratégie thérapeutique est différente selon le type de patient. Les indications d'une nutrition parentérale de courte durée chez l'adulte sont larges, tandis que l'indication principale d'une nutrition parentérale prolongée est d'origine gastro-entérologique (2). Les prescriptions de nutrition parentérale sont sous la responsabilité des médecins, et dépendent des besoins nutritionnels, métaboliques et médicaux des patients. Il existe trois types de mélanges nutritifs parentéraux (MNP) : les poches de solutés industrielles avec Autorisation de Mise sur le Marché (AMM), les préparations standardisées (ou hospitalières) et les préparations individualisées

dites « à la carte » (3). Tous ces mélanges peuvent être binaires et contenir deux types de macronutriments : des glucides et des acides aminés ; ou être ternaires et contenir trois types de macronutriments : des glucides, des acides aminés et des acides gras.

Les préparations de NP avec AMM sont des mélanges nutritifs de formules fixes produits par des laboratoires pharmaceutiques. Ils répondent aux besoins des patients en état stable. Pour des raisons de stabilité physico-chimique, la plupart des gammes disponibles ne contiennent ni oligo-éléments, ni vitamines. Ces éléments, pourtant indispensables à la prise en charge nutritionnelle des patients, doivent alors être rajoutés au sein des mélanges. Le résumé des caractéristiques de ces mélanges propose également de réaliser des ajouts d'électrolytes et d'oligoéléments dans la limite des données de stabilité établies par chaque fabricant. Lorsque les spécialités pharmaceutiques disposant d'une AMM ne sont pas adaptées, les deux autres types de poches sont prescrits. Les poches « standardisées », dont la composition varie selon les établissements de santé et vise à répondre aux besoins nutritifs d'un maximum de patients hospitalisés, sont utilisées lorsqu'une préparation « à la carte » n'est pas nécessaire ou non disponible dans l'établissement. Ces poches répondent à la définition d'une « préparation hospitalière ». En dernier recours, les poches dites « à la carte » sont prescrites, elles sont préparées par les pharmacies à usage intérieur ou les sous-traitants façonniers spécifiquement pour un patient. Ils répondent à la situation nutritionnelle et clinique spécifique du patient. Ces poches sont des préparations magistrales.

## **1. Nutrition parentérale Adulte**

La nutrition parentérale est indiquée lorsque la nutrition entérale ne suffit plus à couvrir les besoins énergétiques et protéiques du patient. Elle est retrouvée prescrite dans les situations pathologiques suivantes : chirurgie, maladie inflammatoire chronique, insuffisance intestinale chronique, cancers (digestifs, hématologie...) (4,5).

« Une dénutrition modérée ou sévère multiplie par 1,5 à 4 fois le risque d'infections nosocomiales, augmente le risque de complications postopératoires, de défaillance cardiaque ou respiratoire, et augmente d'un facteur 4 à 8 la mortalité ». Selon la HAS, une évaluation de l'état nutritionnel des patients doit être réalisée dans les 48 premières heures suivant l'entrée à l'hôpital, afin d'améliorer la qualité et la sécurité des soins (6).

Les besoins hydriques d'un patient adulte sont de l'ordre de 25 à 35 mL/ kg/ jour (7), le volume de la poche ne devra donc pas être supérieur afin de ne pas causer de surcharge hydrique. Les besoins énergétiques du patient sont apportés avec les lipides, les glucides et les protéines. L'objectif énergétique chez un patient adulte est compris entre 20 et 35 kcal/ kg/ jour. Les protéines constituent une des sources énergétiques apportée par la nutrition parentérale, mais également un élément indispensable pour différentes fonctions de l'organisme, notamment le développement musculaire ou le fonctionnement cellulaire. Chez l'adulte les objectifs protéiques se situent entre 0,8 et 1,5 g /kg /jour. La deuxième source énergétique sous forme d'émulsion lipidique est composée d'acides gras essentiels (insaturés) et de triglycérides à chaînes moyennes (saturés). L'apport lipidique recommandé est compris entre 0,5 et 2 g / kg / jour. La dernière source énergétique est composée de glucides, principale source d'énergie de l'organisme et

particulièrement du cerveau. Les posologies recommandées sont comprises entre 1 et 6 g / kg / jour.

Les besoins nutritionnels des adultes sont généralement couverts par les mélanges de nutrition parentérale industrielle « prêts à l'emploi ». Les industriels donnent la possibilité de réaliser des ajouts mais ceux-ci restent limités. Rarement, les prescripteurs sollicitent la réalisation de poches « à la carte ». Il s'agira de patients suivis dans le cadre d'une nutrition parentérale prolongée à domicile ou hospitalisés dans les unités de réanimation.

## **2. Nutrition parentérale Pédiatrique**

Chez l'enfant hospitalisé ou à domicile, elle est indiquée dans le cadre de pathologies digestives (entéropathies, maladies inflammatoires, grêle court, diarrhées graves...), en oncologie ou encore lorsque la nutrition entérale est contre indiquée en réanimation (8).

Chez le nouveau-né, la nutrition parentérale concerne (9) :

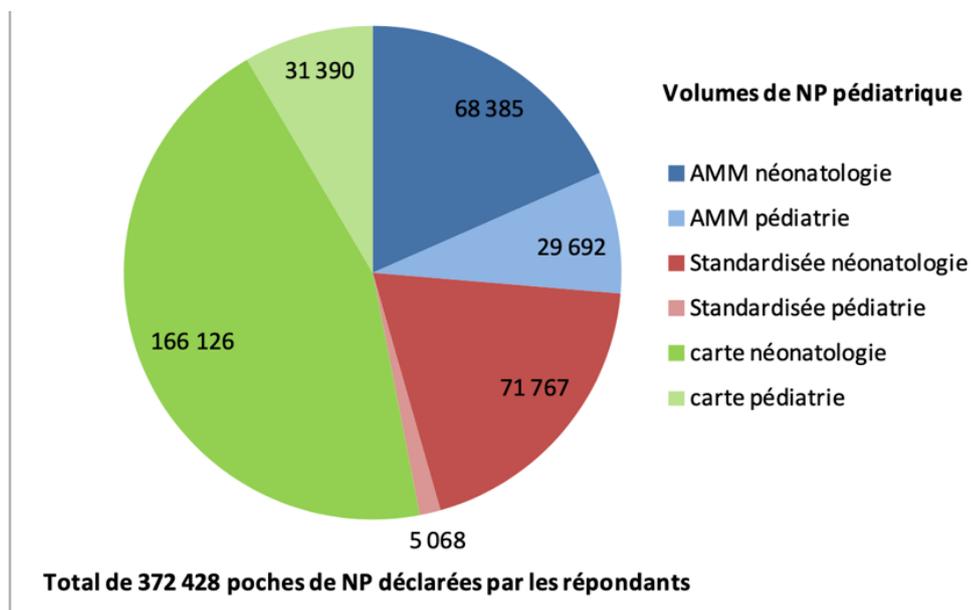
- Prématurité < 32 semaines d'âge gestationnel et/ou < 1,5 kg
- Prématurés avec un petit poids pour l'âge gestationnel ou ayant eu une restriction de croissance intra-utérine sévère Nouveau-nés à haut risque d'entérocolite nécrosante
- Les nouveau-nés à terme présentant une pathologie médicale grave ou une pathologie digestive chirurgicale contre-indiquant une nutrition entérale immédiate.

Chez les prématurés, l'insuffisance postnatale d'apports nutritionnels est responsable d'une restriction de croissance associée à des effets délétères à long terme. L'objectif d'une nutrition parentérale chez ces patients, est de poursuivre la

croissance et le développement de manière similaire à ceux du fœtus du même âge gestationnel. Dans les premiers jours de vie d'un enfant prématuré, la prise en charge est primordiale afin de limiter les conséquences cliniques liées à la prématurité. La prescription des différents types de poche est fortement liée à l'âge gestationnel. En pratique, on distingue trois périodes dans la vie d'un prématuré (3) : les 48 premières heures d'un grand prématuré, pour lesquelles sont prescrites des poches avec AMM ; après les 48 premières heures chez le grand prématuré ou après la 30<sup>ème</sup> SA chez les prématurés, les poches dites « à la carte » sont majoritairement prescrites ; et une dernière période qui concerne les naissances après la 35<sup>ème</sup> SA, pour lesquelles on choisira des poches avec AMM.

Les mélanges nutritionnels industriels pédiatriques ont une composition fixe et bien définie, ce qui ne permet pas d'adapter précisément la prescription aux besoins du patient. La population pédiatrique est en constante croissance, de plus selon les pathologies sous-jacentes les besoins peuvent évoluer dans le temps, l'utilisation des poches de nutrition « à la carte » est répandue dans cette population afin d'apporter qualitativement et quantitativement les nutriments nécessaires à la bonne prise en charge du patient. Un rapport de l'IGAS publié en 2014 met en avant les pratiques hospitalières en France, on peut donc voir sur la carte ci-dessous la répartition des poches consommées en pédiatrie, avec une majorité de poches « à la carte » :

**Figure 1. Nombre de poches prescrites en fonction du type de poches et des services prescripteurs, enquête IGAS 2014 (3)**



Les besoins nutritionnels des enfants sont évalués en fonction de leur âge, leur statut métabolique et de leur pathologie.

Un apport énergétique efficace et précoce durant la première semaine de vie joue un rôle non négligeable sur le pronostic clinique à court et long terme. Il est recommandé de débiter la nutrition parentérale avec un apport de 40 à 55 kcal/kg/j le premier jour, pour ensuite atteindre l'objectif de 110-120 kcal/kg/j chez le prématuré (10). Parmi les composants des mélanges nutritifs, les acides aminés sont indispensables à la bonne croissance staturo-pondéral du prématuré, associés dans un ordre précis ils formeront les protéines qui auront une fonction dans l'organisme. Les apports en acides aminés recommandés se situent entre 1,5 et 4 g/kg/jour (10). Dans les mélanges nutritifs, l'énergie non protéique est apportée par les glucides et les lipides. À travers le phénomène de néoglucogenèse, l'organisme fournit 30% du glucose chez les prématurés, il est donc important de bien maîtriser les apports en glucose afin de ne pas altérer le métabolisme. Les apports en glucose recommandés se situent entre 7 et 17 g/kg/jour (10). Les lipides quant à eux apportent

des acides gras à chaîne moyenne (MCT), et des acides gras à chaîne longue (LCT) saturés et insaturés. Les MCT et les LCT saturés serviront principalement de substrat énergétique. Les LCT polyinsaturés n'ont pas de rôle de substrat énergétique mais joueront un rôle dans la structure des cellules et dans certaines fonctions de l'organisme. La dose initiale administrée est de 1g /kg /jour avec une augmentation par paliers afin d'atteindre 3g /kg /jour (10). Les électrolytes sont essentiels à la bonne homéostasie, au métabolisme énergétique et à certaines fonctions (diurèse, métabolisme phosphocalcique, ...). Ils sont apportés dans le mélange nutritif sous forme de solutions de sels injectables, et une analyse du ionogramme permettra d'adapter les doses administrées. Les principaux électrolytes apportés sont les suivants : sodium, potassium, calcium, phosphore, magnésium. Les oligoéléments sont essentiels, ils ont notamment un rôle de cofacteurs dans de nombreuses réactions enzymatiques, ce qui leur donne une importance particulière dans les besoins nutritionnels. Les oligoéléments apportés par la nutrition parentérale sont : le cuivre, le zinc, le molybdène, le manganèse, le sélénium. Les vitamines sont séparées en deux catégories : hydrosolubles (B et C) et liposolubles (ADEK). Elles ont un rôle très important dans le métabolisme et sont donc ajoutées aux mélanges nutritifs afin de répondre aux besoins du nouveau-né.

Tous ces éléments sont apportés sous forme de solution ou d'émulsion (lipides), or un apport liquidien trop important par voie veineuse expose le patient à des risques d'œdèmes. L'apport liquidien doit donc être maîtrisé, le volume final du mélange nutritif est calculé au préalable. Les médicaments administrés par voie IV hors NP sont considérés comme des « apports cachés ». Le volume de ces « apports cachés » est calculé et retiré du volume final de la poche de NP.

### **3. Complications de la nutrition parentérale**

Les complications de la nutrition parentérale sont classées en deux catégories : techniques (mécaniques et infectieuses) et métaboliques. Les complications techniques sont principalement liées à la voie d'abord parentérale, avec des plaies veineuses, des lésions nerveuses et des obstructions de cathéter. Tandis que les complications infectieuses sont causées par différentes sources de contamination : la flore cutanée, l'introduction de germes causée par la manipulation ou une bactériémie (foyer septique à distance) (4).

Les complications métaboliques quant à elles sont liées à l'apport nutritionnel parentéral, avec comme exemple un déséquilibre glycémique, un apport lipidique inadapté, un apport azoté excessif (hyperammoniémie), ou bien encore des complications liées à l'apport hydroélectrolytique qui sont les plus fréquentes. La nutrition parentérale chronique est également responsable de complications hépatobiliaires telles que la stéatose ou la cholestase.

Les mélanges nutritifs parentéraux, de par leur composition complexe, apportent de nombreux éléments susceptibles d'avoir un impact sur l'équilibre acido-basique de notre organisme. Selon l'état clinique et l'âge, l'impact de la nutrition parentérale pourra être observé après les premières administrations ou après une administration chronique.

Les patients bénéficiant d'une nutrition parentérale totale sont dits « fragiles », terme qui décrit un état clinique sensible et à risque de complications. Il paraît donc indispensable de limiter les facteurs de risque de complications chez ces patients.

Les déséquilibres hydroélectrolytiques, considérés comme sources fréquentes de complications métaboliques, se présentent comme un facteur maîtrisable notamment lors de la formulation des mélanges nutritifs parentéraux.

Des cas d'acidoses métaboliques hyperchlorémiques sont rapportés chez les patients recevant des mélanges nutritifs parentéraux, c'est pourquoi les sociétés savantes recommandent l'apport d'électrolytes par des solutions *chlore-free* pour la population pédiatrique (11). Actuellement les solutions *chlore-free* utilisées lors de la préparation des mélanges nutritifs parentéraux sont issues de la famille des acétates, avec notamment le lactate de sodium. La stabilité de ces solutions dans les mélanges nutritifs n'a pas encore été étudiée, et ces données sont essentielles afin de sécuriser l'administration de la nutrition parentérale contenant ces solutions d'acétates.

Nous allons donc dans un premier temps faire un état des connaissances du lien « nutrition parentérale – acidose métabolique » afin de mieux comprendre les mécanismes impliqués et décrire les alternatives thérapeutiques disponibles sur le marché. Dans un deuxième temps l'étude de stabilité du lactate de sodium dans les mélanges nutritifs parentéraux sera présentée afin de conclure sur l'utilisation possible de ces solutions dans la nutrition parentérale.

***Partie 1 : Les acidoses métaboliques et la nutrition  
parentérale***

---

Revue de la littérature

## **Introduction**

La nutrition parentérale (NP) est indiquée quand la nutrition entérale est contre indiquée ou insuffisante. La nutrition parentérale a pour objectif d'administrer un ensemble d'éléments nutritifs, des micronutriments et des macronutriments, par voie intraveineuse. Chez l'adulte, cela concerne des patients de soins intensifs et de réanimation ainsi que des patients nécessitant une NP prolongée à domicile (syndrome de grêle court, pathologie cancéreuse...). Chez l'enfant, la prescription d'une alimentation parentérale concerne les nouveau-nés prématurés pour lesquels la nutrition entérale est insuffisante ou bien les nouveau-nés à terme et les enfants avec des pathologies intestinales sous-jacentes. Pour l'ensemble de ces patients sous nutrition parentérale, des complications métaboliques sont fréquemment observées, comme l'acidose métabolique.

L'objectif de cette revue est de faire état des connaissances du mécanisme de l'acidose métabolique ainsi que ses étiologies, d'expliquer la place et le rôle de la nutrition parentérale comme facteur aggravant et de présenter les stratégies de prévention permettant de limiter ce risque avec les mélanges nutritifs parentéraux.

### **1. L'équilibre acido-basique**

L'équilibre ou homéostasie acido-basique, est une fonction essentielle de l'organisme. Chez l'homme, le pH plasmatique physiologique est maintenu entre 7,38 et 7,42. La variation de pH est régulée par des systèmes tampons plasmatiques ainsi que par l'élimination d'acides par voies respiratoire et rénale (1). L'organisme produit de grandes quantités d'acides sous deux formes (1) :

- un acide volatil, l'acide carbonique ( $H_2CO_3$ ) issu de la production de dioxyde de carbone ( $CO_2$ ) liée au métabolisme aérobie, qui est éliminé par les poumons;

- les acides non volatils : les acides organiques issus du métabolisme (acide lactique, acide acétylacétique et  $\beta$  hydroxybutyrique) et les acides inorganiques issus de l'alimentation (acide sulfurique et l'acide phosphorique). Ces acides sont éliminés par les reins.

Dans des conditions alimentaires et métaboliques normales, la production moyenne d'acides est de 1 mmol/ kg/ jour chez l'adulte contre 1-3 mmol/ kg/ jour chez l'enfant (2). Parmi les systèmes tampons, il existe les tampons extracellulaires avec les couples acides/bases (bicarbonate, phosphate, protéine) et les tampons intracellulaire (hémoglobine, protéine) (3). Les voies d'élimination principales de ces acides sont rénales et pulmonaires, le rôle de la ventilation alvéolaire est définie par la capacité à réguler l'élimination des molécules de CO<sub>2</sub> tandis que le rein joue un rôle dans la réabsorption des molécules de HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> au niveau proximal et dans la sécrétion des molécules de H<sup>+</sup> au niveau distal.

### **1.1. Le diagnostic**

Dans certaines situations pathologiques, les systèmes de contrôle physiologique sont dépassés pouvant entraîner une acidose (pH plasmatique < 7,35) ou une alcalose (pH plasmatique > 7,45) caractérisées par leur cause primaire respiratoire ou métabolique. La gazométrie artérielle mesure le pH plasmatique permettant de diagnostiquer les acidoses/alcaloses. Les valeurs obtenues permettent de calculer la concentration en HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> à l'aide de l'équation de Henderson Hasselbach :

$$pH = 6.1 + \log \frac{[HCO_3^-]}{[H_2CO_3]}$$

L'approche d'Henderson-Hasselbach s'appuie sur le rôle quasi-exclusif du tampon bicarbonate plasmatique, cette méthode attribue toute variation du pH plasmatique à

une variation de la concentration en  $\text{HCO}_3^-$  et/ou de la pression partielle en dioxyde de carbone ( $\text{PaCO}_2$ ). Une anomalie primitive de la  $\text{PaCO}_2$  ( $\uparrow$  acidose ou  $\downarrow$  alcalose) permet de s'orienter vers une origine respiratoire, liée à une modification de la ventilation alvéolaire. Une anomalie primitive de  $\text{HCO}_3^-$  ( $\uparrow$  alcalose ou  $\downarrow$  acidose) permet d'orienter vers une origine métabolique par accumulation excessive d'acides ou de bases, sans lien avec la ventilation. De nombreux outils biologiques plasmatiques et urinaires sont mis à disposition afin de caractériser et déterminer l'étiologie des troubles acido-basiques (1).

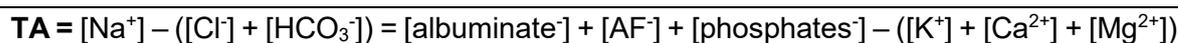
### 1.2. Le trou anionique (TA)

Le plasma physiologique est un milieu électriquement neutre, c'est à dire qu'il y a autant d'anions que de cations plasmatiques. Ce constat permet d'écrire l'équation suivante :



où  $\text{AF}^-$  sont les sels d'acide fort et l'albuminate la forme dissociée de l'albumine.

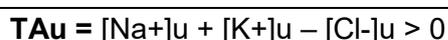
Cette équation permet de définir le trou anionique :



La valeur normale du TA est égale à  $12 \pm 4$  mmol/L.

### 1.1. Le trou anionique urinaire (TAu)

La réalisation d'un ionogramme urinaire permet de calculer le TA urinaire (TAu) et d'évaluer la capacité du rein à excréter la charge acide. La formule du TAu est la suivante :



Physiologiquement, le trou anionique urinaire est discrètement positif, les molécules d'ammoniaque (NH<sub>4</sub><sup>+</sup>) sont la principale forme rénale d'élimination des protons (H<sup>+</sup>).

## **2. L'acidose métabolique (AM)**

L'acidose métabolique survient quand les entrées d'ions H<sup>+</sup> d'origine nutritionnelle ou provenant du métabolisme sont supérieures aux excrétions d'ions H<sup>+</sup> (1,2,4).



L'accumulation d'ion H<sup>+</sup> se traduit par une diminution des HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> qui une fois complexés aux H<sup>+</sup> formeront des H<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. Ces molécules d'acide carbonique (H<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>) seront éliminées par le système ventilatoire, phénomène qui se traduit par une augmentation compensatoire de la PaCO<sub>2</sub>. D'après la méthode de Henderson-Hasselbalch, l'AM est définie par une concentration plasmatique en HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> inférieur à 20 mmol/L (4) (5).

### **2.1. Les étiologies d'acidose métabolique (AM)**

Les acidoses sont caractérisées selon leur impact sur le TA élevé (> 16 mmol/L) ou normal (<16 mmol/L) (Tableau 1). Si le TA est normal, l'acidose métabolique est de nature hyperchlorémique et l'étiologie est orientée par la mesure du trou anionique urinaire.

- Si le TAU est négatif (TAU < 0), l'origine de l'acidose sera extra-rénale,
- Si le TAU est positif (TAU > 0), l'orientation sera une origine rénale qui se manifestera par une diminution d'excrétion des acides par le rein.

Tableau 1 : Principales causes d'acidose métabolique selon le mécanisme

Mécanisme	Trou anionique élevé homochlorémique <i>Gain d'acides (AH)</i>	Trou anionique normal hyperchlorémique (Cl > 108 mmol/L) <i>Gain d'HCl</i>
Accumulation aiguë d'acide	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Une altération du métabolisme</b> : acidose lactique, acidocétose (diabétique, alcoolique, à la suite d'un jeûne)</li> <li>- <b>Une intoxication</b> acides exogènes: salicylés, méthanol, éthylène glycol, biguanides...</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Augmentation des <b>apports en chlore</b> suite à l'administration en excès : d'acides chlorés (acide chlorhydrique, chlorure d'ammonium,...) et de sels de chlores (électrolytes NaCl, KCl...)</li> <li>- <b>Troubles métaboliques</b>: insuffisance hépatique*</li> </ul>
Perte de bicarbonate		<ul style="list-style-type: none"> <li>- Diarrhées</li> <li>- Anastomoses urétéro-intestinales</li> </ul>
		<ul style="list-style-type: none"> <li>- Acidose tubulaire rénale proximale (type 2) par défaut de réabsorption tubulaire proximale</li> </ul>
Diminution de l'excrétion rénale d'acide	<b>Une insuffisance rénale sévère</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Acidose tubulaire rénale distale (type 1)*</li> <li>- Acidose tubulaire rénale distale (type 4)* : hypoaldoséronémie</li> </ul>

**Légende** : les cases grises correspondent aux étiologies extra-rénales des acidoses (avec T<sub>Au</sub> <0), les astérisques (\*) renseignent les étiologies associées chez le nouveau-né prématuré.

## 2.2. Les causes physiopathologiques

L'état clinique et les comorbidités du patient joue un rôle très important dans l'équilibre acido-basique.

### ▪ **Altération de la fonction rénale**

La fonction rénale peut être à l'origine des deux types d'acidose métabolique à trou anionique normal ou augmenté. L'insuffisance rénale impacte l'équilibre hydroélectrolytique par une réabsorption incomplète des HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> par le tubule

proximal ; une diminution des  $\text{HCO}_3^-$  plasmatique entraîne une accumulation d'acide qui se traduira par une acidose métabolique à trou anionique augmenté (6). L'acidose tubulaire rénale entraîne une acidose métabolique à trou anionique normal qui selon le type est liée à une diminution de l'excrétion rénale d'ion hydrogène (type 1), à une altération de la résorption du bicarbonate (type 2) ou à une production anormale d'aldostérone ou une réponse anormale à l'aldostérone (type 4).

- ***Les troubles digestifs***

Les sécrétions gastro-intestinales (biliaires, pancréatiques...) sont riches en  $\text{HCO}_3^-$ . Il existe des situations pathologiques où ces sécrétions sont importantes et par conséquent les molécules de  $\text{HCO}_3^-$  sont éliminées de manière excessive. Ces pertes digestives sont causées principalement par des diarrhées, des anastomoses urétéro-intestinales, des drainages, des fistules.

Certaines pathologies sont à l'origine d'une résection intestinale étendue : la maladie de Crohn, l'ischémie mésentérique, l'entérocolite nécrosante... avec comme complication le « syndrome du grêle court ». Dans le syndrome du grêle court, il existe un déséquilibre du microbiote intestinal suite à l'altération de la motilité intestinale et à la proximité du colon. À la suite de ce déséquilibre, on observe une pullulation bactérienne responsable d'une fermentation accrue des résidus alimentaires glucidiques non digérés, produisant du D-Lactate. Le D-Lactate formé se retrouve alors dans le sang et sera à l'origine d'une acidose métabolique lactique.

- ***Les troubles métaboliques***

Les troubles métaboliques peuvent également être à l'origine d'une acidose métabolique, soit par utilisation excessive d'une voie métabolique accessoire, soit par déficit des fonctions hépatocellulaires.

L'acidocétose est une complication du diabète, d'une intoxication chronique à l'alcool ou d'une dénutrition. Dans ces circonstances, il existe un déficit dans le métabolisme du glucose, ainsi l'organisme utilise le métabolisme des acides gras libres qui sont transformés en cétoacides, en acide acétoacétique et en bêta-hydroxybutyrique. Ces trois molécules sont à l'origine d'un excès d'acide responsable d'une acidose métabolique.

L'une des causes les plus fréquentes d'acidose métabolique chez les patients hospitalisés est l'acidose lactique, résultat d'une production accrue mais également d'un défaut du métabolisme des lactates. Lors d'une dysfonction hépato-cellulaire, le métabolisme du lactate se retrouve impacté entraînant une accumulation d'acide lactique. L'insuffisance surrénalienne induit un déficit en aldostérone dans l'organisme, déficit à l'origine d'une hyperkaliémie persistante et par conséquent d'une acidose tubulaire distale de type 4 (7). D'autres facteurs peuvent favoriser l'apparition d'acidose métabolique, par exemple la carence en thiamine est responsable d'un déficit en ATP à l'origine d'une acidose lactique (8).

▪ ***Les nouveau-nés prématurés et à termes***

Le nouveau-né prématuré ou né à terme présente à la naissance une immaturité physiologique de certaines fonctions de régulation ou voies de métabolisation, ce qui rend cette population à risque de désordre hydroélectrolytiques. Au niveau pulmonaire, la faible réserve fonctionnelle en oxygène ou l'immaturité des fonctions alvéolaires/vasculaires sont deux facteurs limitants. Au niveau rénale, le développement tubulaire est adapté à la charge azotée et hydrique de l'allaitement maternel. Chez le prématuré l'excrétion d'acides est limitée, en cas d'apports inappropriés ces fonctions se retrouvent donc dépassées.

Les réserves néonatales en systèmes tampons extracellulaires et intracellulaires sont limitées, et très rapidement épuisées du fait de l'immaturation des fonctions rénales et pulmonaires.

Chez les prématurés, les voies de métabolisation des acides aminés sont immatures. Selon *Prolla and al*, les solutions d'acides aminés actuellement commercialisées destinés aux nouveau-nés sont inadaptées (9). En 2005, les recommandations préconisaient d'apporter le plus tôt possible, de fortes doses d'acides aminés et de lipides chez les nouveau-nés prématurés et né à terme présentant une pathologie sous-jacente (8). Une revue publiée en 2015 a mis en évidence l'impact des recommandations sur les paramètres physiologiques des prématurés et a mis en exergue que l'hyperchlorémie ainsi que l'apport trop important d'acides aminés et de lipides sont les mécanismes impliqués dans la survenue d'acidose métabolique (11).

### **3. Place de la nutrition parentérale dans l'AM**

Les mélanges nutritifs parentéraux (MNP) sont composés de « macronutriments », glucides, acides aminés et lipides et de « micronutriments » : vitamines, électrolytes, oligoéléments. Les composants de la MNP sont une source d'apports exogènes d'acides favorisant la survenue d'acidose métabolique. L'apport trop important d'acides aminés et de lipides, dès les premiers jours du prématuré, a un impact significatif sur le pH et donc sur l'acidose métabolique induite par la nutrition parentérale (12).

Les acides aminés sont caractérisés par leur chaîne latérale chargée positivement (cationique), chargée négativement (anionique), soufrée, aromatique ou aliphatique.

Lorsqu'ils sont apportés en excès, l'organisme met en place des voies de dégradation des acides aminés qui peuvent être dépassés entraînant une accumulation d'acides aminés. L'apport trop important d'acides aminés cationiques non compensé par une proportion égale d'acides aminés anioniques métabolisables, suggère que leur métabolisme provoque une libération de protons en excès (H<sup>+</sup>) ce qui induit une acidose métabolique hyperchlorémique (13).

Le pH des MNP doit être maintenu entre 5 et 5.4 afin d'éviter la réaction chimique de Maillard, entre les glucides et les acides aminés (14), et la réaction entre calcium et phosphate (15). Historiquement, les solutions d'acides aminés contenaient des sels de chlorure de certains des acides aminés. Actuellement elles contiennent actuellement des sels d'acétate ou des tampons d'acide acétique en fonction de la teneur en acides aminés, avec des différences de pH conséquentes entre les produits commercialisés (tableau 1). Les agents acidifiants utilisés sont l'acide chlorhydrique, l'acide acétique. Les solutions de glucose intraveineuses ont une plage de pH comprise entre 3,2 et 6,5, la plupart des solutions se situant entre 4 et 4,5, car la solution ne contient aucun tampon ajouté. Les solutions de glucose, polyvitaminiques et d'oligoéléments contiennent également de l'acide chlorhydrique en tant qu'excipient. L'acide acétique se présente comme une alternative efficace à l'acide chlorhydrique car la forme déprotonée est métabolisé par l'organisme et n'apporte pas de chlore en excès (16). Dans une étude publiée par S.Sugiura and al., deux formulations de nutrition parentérale ont été testées, l'une contenant de l'acide acétique et la deuxième contenant de l'acide chlorhydrique. Les résultats confirment que l'acidose métabolique hyperchlorémique, est évitable avec l'utilisation d'acide acétique (17).

Les électrolytes comprennent le sodium, le potassium, le magnésium, le calcium et le phosphore. Ils sont présents sous différentes formes de sels (acétate, gluconate, acétate...) (tableau 2). Lorsqu'ils sont présents sous forme de sels de chlorhydrate, ils forment des solutions aqueuses neutres pour les mélanges mais ils sont une des sources d'excès de chlore dans les mélanges de nutrition parentérale. En effet, l'acide chlorhydrique, non métabolisé, induit une augmentation du chlore plasmatique, les molécules de  $\text{HCO}_3^-$  vont tamponner les acides et seront remplacés sur une base équimolaire par les molécules de chlore ; cela a pour conséquence une diminution de la réabsorption des ions  $\text{HCO}_3^-$  au niveau rénal, et entraîne une acidose métabolique hyperchlorémique. Le chlore pourrait avoir un impact direct sur les reins et être à l'origine d'une insuffisance rénale aiguë pouvant entraîner une acidose métabolique (18). De la même façon, les oligo-éléments sont disponibles sous formes organiques (gluconate, acétate) ou de sels (chlorure, iode). Les compositions des formes commerciales disponibles sont renseignées dans le tableau 2. Aux vues des faibles volumes ajoutés dans les milieux nutritifs parentéraux, l'impact des apports en chlore apparaît négligeable. Les efforts de limitation des apports de précurseurs de chlore doivent être faits dans les agents acidifiants et dans les apports en électrolytes, principale source de chlorure dans les MNP.

#### **4. Prévention des acidoses métaboliques pour les patients sous NP**

##### **4.1. Les recommandations**

En 2018, les recommandations sur la nutrition parentérale pédiatrique ont été révisées, afin de prendre en compte les facteurs de risque responsables d'hyperchlorémie. Dans le chapitre portant sur les « fluid and electrolytes », il est recommandé des apports inférieurs à la somme des apports « sodium + potassium »,

ce qui se traduit par la formule «  $Na + K - Cl = 1-2 \text{ mmol/kg/j}$  », soit un apport en chlore de 1-1.5 mmol/kg/jour pour les adultes et de 0-3 mmol/kg/jour dans les premiers jours de vie d'un enfant (19,20).

L'utilisation de solutions de sodium et potassium *chlore-free* est également préconisée durant les premiers jours de vie du prématuré. Le lactate de sodium et l'acétate de sodium sont ainsi indiqués dans la supplémentation en sodium chez le prématuré (19). Dans une publication de R.Kushner de 1986, l'auteur proposait l'utilisation des acétates pour assurer le maintien du pH sanguin sans apport de chlore, chez le patient recevant une nutrition parentérale (21). Les prescripteurs ont à disposition plusieurs types de MNP, les MNP produit par les industries pharmaceutiques pour des besoins standards et les MNP préparés par les pharmacies à usage intérieur (PUI) des établissements de santé ou par un sous-traitant façonnier afin répondre à des besoins nutritionnels non couverts par les mélanges industriels. Les matières premières composant tous ces mélanges varient de façon quantitative et qualitative.

#### **4.2. Compositions qualitatives des MNP**

La disponibilité des matières premières pour les fabricants et industriels impacte la composition qualitative des mélanges et leur prédisposition à répondre aux recommandations des sociétés savantes concernant le choix des solutions ou les apports maximaux. La composition en sels des mélanges nutritifs industriels et des matières à usage pharmaceutique (MPUP) destinés aux unités de production actuellement disponibles sur le marché français est donnée dans les tableaux 2 et 3. Les diversités portent sur le choix des sels (minéraux ou organiques) utilisés pour les apports en électrolytes et en oligoéléments. Dans ces mélanges, les électrolytes sont

apportés généralement sous forme de chlorures, d'acétate (exemple l'acétate de potassium pour les Numetah®) ou sous forme complexée à un autre électrolyte. Concernant les apports calciques, il est retrouvé l'utilisation de chlorure de calcium bien que des travaux privilégient l'utilisation de calcium organique pour augmenter la stabilité en mélange avec des phosphates organiques (22). Les sels de chlore comme le chlorure de sodium sont des minéraux que l'on retrouve naturellement dans les sols ou dans les eaux, alors que les sels organiques sont issus de la synthèse chimique (23,24). De ce fait, l'industriel aura moins de difficultés à s'approvisionner en sels de chlore plutôt qu'en sels organiques, d'où une utilisation largement répandue des premiers.

La famille des acétates, et notamment le lactate de sodium ont montré leur efficacité dans la supplémentation ionique. L'apport de potassium, de calcium ou de sodium non complexés aux chlorures a montré des bénéfices cliniques, particulièrement dans la prévention de l'acidose métabolique hyperchlorémique chez les patients fragiles bénéficiant d'une nutrition parentérale (17). Des mélanges de sels de phosphate inorganique monobasique (dihydrogène) et dibasique (monohydrogène) de sodium et de potassium sont disponibles pour une utilisation dans la composition de la NP aux États-Unis et auprès de l'AGEPS, en France.

**Tableau 2. Composition en électrolytes et minéraux des poches de nutrition parentérale destinées aux nouveau-nés prématurés et destinées aux adultes**

	Pédiatrie		Adulte			MPUP
	Numetah (25) G13,G16,G19 <i>Baxter</i>	Pediaven (26,27) NN1, NN2, NNSOE G15, G20, G25 <i>Fresenius Kabi</i>	Olimel (28) <i>Baxter</i>	Smofkabiven (29) <i>Fresenius Kabi</i>	Mednutriflex (30), Reanutriflex (31) <i>BBraun</i>	Spécialités et préparations hospitalières disponibles
Calcium	Chlorure	Gluconate	Chlorure	Chlorure	Chlorure	Chlorure <b>Gluconate</b> (32) (Acétate) <i>Non disponible</i>
Magnésium	Acétate	Lactate	Chlorure	Sulfate	Acétate	Chlorure Pidolate** (33) <b>Sulfate</b> (34)
Phosphate	Sodium*	Potassium*	Sodium *	Sodium *	Sodium*	Potassium * Glucose-1-phosphate (35) (Sodium*) <i>Non disponible</i>
Potassium	Acétate	Iodure Phosphate*	Chlorure	Chlorure	Acétate	(Acétate) <i>Non disponible</i> Chlorure Phosphate*
Sodium	Glycérophosphate *	Chlorure	Acétate Glycérophosphate *	Acétate Glycérophosphate*	Hydroxyde Chlorure Acétate	(Acétate) <i>Non disponible</i> Chlorure (Phosphate) <i>Non disponible</i> Lactate (36) **

**en gras : sel préféré lors des ajouts dans les MNP (37)**

\* Forme complexée à un autre élément : Phosphate monopotassique (38) , Phosphate dipotassique (39) , Phosphate monosodique  
Glycérophosphate de sodium

\*\* Stabilité non documentée lors d'ajout dans les MNP

**Tableau 3. Composition en oligoéléments des formes commerciales disponibles pour les adultes et population pédiatrique.**

Pédiatrie		Compris dans les solutés de NP industriels			Adulte	
Junimin®(40) <i>Aguettant</i>	Oligo-éléments pédiatriques(41) <i>Aguettant</i>	Pediaven NN1. NN2. G15**. G20*. G25* <i>Fresenius Kabi</i>	Smofkabiven <i>Fresenius Kabi</i>	Mednutriflex. Reanutriflex <i>BBraun</i>	Nutryelt® (42) <i>Aguettant</i>	Suppliven® (43) <i>Fresenius Kabi</i>
Gluconate de zinc, de cuivre, de manganèse,	Gluconate de zinc, de cuivre, de manganèse, de fer	<b>Acétate</b> de zinc	Sulfate de zinc	<b>Acétate</b> de zinc	Gluconate de zinc, de cuivre, de manganèse, de fer	<b>Chlorure</b> de chrome, de cuivre, de fer, de manganèse, de zinc
Sélénite de sodium	Fluorure de sodium Sélénite de sodium				Fluorure de sodium Sélénite de sodium	Fluorure de sodium Sélénite de sodium
Iodure de potassium	Iodure de sodium				Iodure de potassium	Iodure de potassium
	Molybdate d'ammonium <b>Chlorure</b> chromique	<b>Chlorure</b> de chrome et manganèse			Molybdate de sodium <b>Chlorure</b> chromique	Molybdate de sodium

Les apports compris dans certains MNP sont renseignés au centre du tableau.

### **4.3. Les solutions alcalines**

Les solutions alcalines injectables d'acétates, bicarbonate et de lactate présentent un intérêt dans la prévention et le traitement des acidoses métaboliques. Toutefois, les incompatibilités rapportées avec les MNP et le manque de données de stabilité limitent leur ajout dans les mélanges. En effet, le bicarbonate de sodium (pH=8) entraîne la précipitation de plusieurs sels, dont le calcium et le magnésium. D'autre part, les solutions de remplissage vasculaire (RINGER LACTATE®, PLASMION®), d'irrigation intrapéritonéale ou les solutions de dialysat (PHYSIONEAL®, DIANEAL PD4® par exemple) contiennent du lactate de sodium dans un mélange polyionique de sodium, magnésium, potassium calcium sous forme de sels de chlorure mais ne sont pas indiquées comme composants à utiliser pour les mélanges de NP.

L'intérêt de l'utilisation de la famille des acétates par rapport aux sels de chlore en prévention et en traitement de l'acidose métabolique est bien documentée. Les sels d'acétate (acétate de sodium, acétate de potassium) forment les solutions alcalines pour lesquelles il existe actuellement le plus grand nombre de données de stabilité. Pour autant, ces matières premières ne sont pas ou plus commercialisées en France, et ne sont actuellement retrouvées que dans les mélanges de NP industriels (Tableau 2). Un état des lieux de la prescription d'acétates en nutrition parentérale à la carte chez les patients hospitalisés (pédiatrie et néonatalogie) avait retrouvé 25% de prescriptions contenant des acétates (44).

Actuellement, en France, seul le LACTATE DE SODIUM AP-HP 11,2 % est disponible sous forme de préparation hospitalière commercialisée par l'AGEPS. Il n'existe pas de données de stabilité du LACTATE DE SODIUM 11.2% en mélange dans les solutés de NP. Pourtant, il est indiqué pour réaliser un apport de sodium en nutrition parentérale sans apport de chlorure (36). Le lactate de sodium en plus de

son action sur l'acidose métabolique, présente des effets bénéfiques sur les troubles hémodynamiques, la fonction cardiaque, et la régulation des fluides corporels (45). L'utilisation des lactates n'est pas sans risques, avec une toxicité qui se traduit par des manifestations cardio-vasculaires.

Le choix du sel entre acétate et lactate peut être discuté. En réanimation, l'utilisation d'acétate ou de lactate n'a pas montré de différence significative sur la correction de l'acidose métabolique. L'utilisation du lactate de sodium s'est accompagnée d'une augmentation significative des concentrations sanguines de lactate, sans toxicité particulière. Quelques études sont en cours afin d'évaluer les solutions de lactate et d'acétate. La molécule d'acétate présenterait un profil plus intéressant car métabolisée plus largement par l'organisme et ne serait donc pas sujet à un défaut de métabolisation (46)(47). D'un autre côté le lactate montrerait l'avantage à la fois d'être un substrat énergétique avec un rendement proche de celui du glucose, et d'avoir la capacité d'être un chloridiurétique. Ces deux derniers aspects pourraient présenter un avantage dans certaines situations (48).

#### **4.4. Adéquation des MNP industriels aux recommandations**

L'intérêt des solutés industriels est d'apporter un maximum d'électrolytes par le biais de sels organiques. Les pharmacies à usage intérieur utilisent les matières premières à leur disposition. Aussi, il apparaît intéressant de comparer les compositions des différents solutés industriels disponibles destinés aux nouveau-nés prématurés dans les unités de soins et de s'assurer du respect des recommandations des sociétés savantes concernant le chlore. Sur la base des données disponibles dans le résumé des caractéristiques des produits (RCP) des différents solutés, le

tableau 4 compare le pH, les apports en chlore et la valeur « Na + K – Cl », de l'ensemble des poches d'une même gamme.

Une estimation du taux de chlore et valeur « Na + K – Cl », a ensuite été réalisée pour un patient-type de chaque population nécessitant des besoins exclusifs en NP.

Dans la gamme destinée aux prématurés, la comparaison porte sur des mélanges binaires pouvant être administrés dans les premières jours de vie. L'estimation a été réalisée sur la base d'un patient de 1.5 kg nécessitant un mélange de glucides et acides aminés de 80 ml/kg durant les premiers jours, les lipides étant administrés en dérivation ce qui correspond à une pratique courante dans les unités de soins. L'objectif étant un taux de chlore entre 0 - 3 mmol/kg soit < 4.5 mmol et la valeur de Na+K-Cl < 2 mmol/kg soit < 3 mmol.

**Tableau 4. Composition des poches de NP industrielles mélanges sans lipides indiquées pour des nouveau-nés et prématurés donnée pour 1000 ml (éléments en mmol)**

	<b>Pediaven NN1 (26) Fresenius Kabi</b>	<b>Pediaven NN2 (27) Fresenius Kabi</b>	<b>Pediaven NNSOE (49) Fresenius Kabi</b>	<b>Numetah G13E binaire Baxter</b>
<i>pH</i>	4,8 - 5,5	4,8 - 5,5	4,6 et 5,9	5.5
<i>Chlore (Cl)</i>	5	26	20	39
<i>Na+K-Cl</i>	0	11	20	14
<i>Pour 120 ml de NP</i>				
<b>Apport en chlore</b>	<b>0.6</b>	<b>3.12</b>	<b>2.4</b>	<b>4.68</b>
<b>valeur Na+K-Cl*</b>	<b>0</b>	<b>1.32</b>	<b>2.4</b>	<b>1.68</b>

*\*Pour un enfant de 1.5 kg, apport recommandé de 80 ml/kg pour le 1er jour de vie soit 120 mL de NP*

*En vert : apport dans la limite base ; en orange : apport dans la limite haute ; en rouge : apport non conforme*

Ces données mettent en évidence un apport en excès de chlore dans la plupart des poches pédiatriques formulées par les industriels. L'apport en chlore est élevé dans le mélange Numetah G13E® sans lipides lorsqu'il est apporté dans les premiers jours. Toutefois, dans la composition, il faut noter que ce mélange apporte également 30 mmol de lactate par litre de soluté, ce qui peut présenter un intérêt clinique pour compenser les excès d'apport en chlore. Pour les autres mélanges, les apports en chlore sont dans les recommandations de l'ESPEN.

Cette comparaison n'intègre pas les apports cachés de sels de chlore retrouvés dans les autres traitements injectables reçus par les prématurés. D'autre part, les poches de NP industrielles nécessitent des ajouts en micronutriments (vitamines, oligo-éléments et +/- électrolytes) afin de répondre complètement aux besoins du patient. Ces ajouts sont validés dans le RCP des spécialités par l'industriel mais sans recommandation d'utiliser des solutions « Cl-Free ». Dans ce dernier cas, les recommandations de l'ESPEN concernant les apports en chlore risquent d'être non respectées. Aussi, il convient lors de la prescription de la NP chez les nouveau-nés de calculer d'une part l'apport journalier en chlore (en mmol/kg/j) et d'autre part la valeur de la formule Na+K-Cl. En fonction des données biologiques, le clinicien pourra ajuster la composition de la poche de NP et proposer l'utilisation d'un type de soluté NP ou demander la préparation d'une poche de NP « à la carte » utilisant des solutions d'électrolytes *chlore-free*.

## **Conclusion**

Cette revue a mis en évidence l'impact de la nutrition parentérale sur la survenue de complications métaboliques et notamment les acidoses métaboliques hyperchlorémiques. Le chlore est apporté en excès par la nutrition parentérale (électrolytes, oligoéléments), et ce phénomène est responsable d'un déséquilibre acido-basique se traduisant par une acidose métabolique hyperchlorémique.

Désormais l'utilisation de sels organiques (acétates, gluconates, lactates, ...) doit être privilégiée pour réaliser les apports en oligoéléments et électrolytes dans les poches de nutrition parentérale. Les acétates ont un intérêt dans la prise en charge thérapeutique et la prévention des acidoses métaboliques. Bien que les mélanges industriels contiennent des acétates (lactate, acétate), une quantité importante de sels de chlore est retrouvée dans les mélanges de NP commercialisés ne permettant pas de respecter les recommandations en vigueur. Dans ce contexte, une modification du choix des matières premières utilisées par les industriels, et mise à disposition des pharmacies à usage intérieur et des sous-traitants façonniers doit être rapidement mise en œuvre. En effet, le manque de mise à disposition de solutions injectables *chlore free* est un facteur limitant pour l'utilisation en routine de ces solutions. L'absence de données de stabilité et d'étude comparative sur l'utilisation des acétates apparaît également comme un frein à leur utilisation dans la prévention et le traitement des acidoses métaboliques.

## **Bibliographie**

1. Levraut j, lemoël f. Acidose métabolique : ce qu'il ne faut pas oublier. :12.
2. Kraut ja, madias ne. Metabolic acidosis: pathophysiology, diagnosis and management. *Nat rev nephrol*. Mai 2010;6(5):274-85.
3. Hamm ll, nakhoul n, hering-smith ks. Acid-base homeostasis. *Cjasn*. 7 déc 2015;10(12):2232-42.
4. Jung b, martinez m, claessens ye, darmon m, klouche k, lautrette a, et al. Diagnosis and management of metabolic acidosis. :50.
5. Jung b, martinez m, claessens ye, darmon m, klouche k, lautrette a, et al. Diagnostic et prise en charge de l'acidose métabolique recommandations formalisées d'experts communes société de réanimation de langue française (srlf) – société française de médecine d'urgence (sfmu). *Ann fr med urgence*. Nov 2019;9(6):387-408.
6. Georges b, huart j, krzesinski jm, jouret f. Intérêt du dépistage et du traitement de l'acidose métabolique chez l'insuffisant rénal chronique. *Revue médicale suisse*. 2018;14(615):1455-8.
7. Désordres de l'équilibre acide-base. In: *néphrologie [internet]*. 8ème édition. 2018. P. 71-90. Disponible sur: [https://www.cuen.fr/umvf/img/pdf/05\\_item\\_265\\_desordres\\_de\\_l\\_equilibre\\_acide-base\\_ellipses\\_7e\\_ed.pdf](https://www.cuen.fr/umvf/img/pdf/05_item_265_desordres_de_l_equilibre_acide-base_ellipses_7e_ed.pdf)
8. Quilliot d, michot n, brunaud l, malgras a. Déficit en vitamine b1 : comment prévenir et traiter. *Nutrition clinique et métabolisme*. Sept 2017;31(3):176-80.
9. Prolla i, tomlinson c, pencharz pb, porto b, elango r, courtney-martin g. Amino acid requirements of total parenteral nutrition (tpn) fed neonates: a narrative review of current knowledge and the basis for a new amino acid solution in neonatal nutrition. *Pediatr med*. Août 2022;5:29-29.
10. Koletzko b, goulet o, hunt j, krohn k, shamir r. 1. Guidelines on paediatric parenteral nutrition of the european society of paediatric gastroenterology, hepatology and nutrition (espghan) and the european society for clinical nutrition and metabolism (espen), supported by the european society of paediatric research (espr). *J pediatr gastroenterol nutr*. 2005;41:4.
11. Guellec i, gascoïn g, beuchee a, boubred f, tourneux p, ramful d, et al. Biological impact of recent guidelines on parenteral nutrition in preterm infants. *Journal of pediatric gastroenterology & nutrition*. Déc 2015;61(6):605-9.
12. Bonsante f, gouyon jb, robillard py, gouyon b, iacobelli s. Early optimal parenteral nutrition and metabolic acidosis in very preterm infants. Simeoni u, éditeur. *Plos one*. 27 nov 2017;12(11):e0186936.
13. Jadhav p, parimi ps, kalhan sc. Parenteral amino acid and metabolic acidosis in premature infants. *Jpen j parenter enteral nutr*. Juill 2007;31(4):278-83.
14. Bruneaux f. Préparation de melanges pour nutrition parenterale dans une pharmacie a usage interieur enjeux de l'inspection. 2002;81.
15. Allwood mc, kearney mcj. Compatibility and stability of additives in parenteral

nutrition admixtures. Nutrition. Sept 1998;14(9):697-706.

16. Dounousi e, zikou x, koulouras v, katopodis k. Metabolic acidosis during parenteral nutrition: pathophysiological mechanisms. Indian journal of critical care medicine. Mai 2015;19(5):270-4.

17. Sugiura si, inagaki k, noda y, nagai t, nabeshima t. Acid load during total parenteral nutrition: comparison of hydrochloric acid and acetic acid on plasma acid-base balance. Nutrition. Avr 2000;16(4):260-3.

18. Le chlore est-il vraiment néphrotoxique ? 2017;8.

19. Jochum f, moltu sj, senterre t, nomayo a, goulet o, iacobelli s, et al.

Espghan/espen/espr/cspen guidelines on pediatric parenteral nutrition: fluid and electrolytes. Clinical nutrition. Déc 2018;37(6):2344-53.

20. Cuerda c, pironi l, arends j, bozzetti f, gillanders l, jeppesen pb, et al. Espen practical guideline: clinical nutrition in chronic intestinal failure. Clinical nutrition. Sept 2021;40(9):5196-220.

21. Kushner rf. Total parenteral nutrition-associated metabolic acidosis. Jpen j parenter enteral nutr. Mai 1986;10(3):306-10.

22. Lucie bouchoud. Formulation et impact clinique de nutriments parentéraux standards pour le prématuré et sécurisation du processus d'administration par des études de compatibilité physicochimique. :226.

23. Société chimique de france. Acétates [internet]. Disponible sur:

<https://new.societechimiquedefrance.fr/produits/acetates/>

24. Société chimique de france. Chlorure de sodium [internet]. Disponible sur:

<https://new.societechimiquedefrance.fr/produits/sel-chlorure-de-sodium/>

25. Ansm. Résumé des caractéristiques du produit - numetah g13% e prématures, émulsion pour perfusion. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichagedoc.php?specid=66490117&typedoc=r>

26. Ansm. Résumé des caractéristiques du produit - pediaven ap-hp nouveau-ne 1, solution pour perfusion. :9.

27. Ansm. Résumé des caractéristiques du produit - pediaven ap-hp nouveau-ne 2, solution pour perfusion. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichagedoc.php?specid=63163224&typedoc=r>

28. Ansm. Résumé des caractéristiques du produit - olimel n7e, émulsion pour perfusion. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichagedoc.php?specid=62201138&typedoc=r>

29. Ansm. Résumé des caractéristiques du produit - smofkabiven e, émulsion pour perfusion. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichagedoc.php?specid=62427265&typedoc=r>

30. Ansm. Résumé des caractéristiques du produit - mednutriflex e, émulsion pour perfusion. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichagedoc.php?specid=69156724&typedoc=r>

31. Ansm. Résumé des caractéristiques du produit - reanutriflex e, émulsion pour perfusion. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichagedoc.php?specid=64093184&typedoc=r>

32. Ansm. Résumé des caractéristiques du produit - gluconate calcium 10%, solution pour perfusion. Disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/r0218620.htm>
33. Ansm. Résumé des caractéristiques du produit - maginjectable 0,8 pour cent, solution injectable. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichagedoc.php?specid=64126741&typedoc=r>
34. Ansm. Résumé des caractéristiques du produit - sulfate de magnesium lavoisier 15 pour cent (0,15 gml), solution injectable (i.v.) En ampoule. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichagedoc.php?specid=61106121&typedoc=r>
35. Ansm. Résumé des caractéristiques du produit - phocytan 0,33 mmol/ml, solution à diluer pour perfusion. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichagedoc.php?specid=61756101&typedoc=r>
36. L'ansm a. Solution hypertonique osmolarité calculée : 1998 mosmol/l. 2022;7.
37. Aspen. Parenteral nutrition electrolyte and mineral product shortage consideration [internet]. Disponible sur: [https://www.nutritioncare.org/news/general\\_news/parenteral\\_nutrition\\_electrolyte\\_and\\_mineral\\_product\\_shortage\\_considerations/](https://www.nutritioncare.org/news/general_news/parenteral_nutrition_electrolyte_and_mineral_product_shortage_considerations/)
38. Ansm. Résumé des caractéristiques du produit - phosphate monopotassique renaudin 136,10 mg/ml, solution pour perfusion. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichagedoc.php?specid=63961902&typedoc=r>
39. Ansm. Résumé des caractéristiques du produit - phosphate dipotassique renaudin 174,20 mg/ml, solution pour perfusion. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichagedoc.php?specid=61493903&typedoc=r>
40. Ansm. Résumé des caractéristiques du produit - junimin, solution à diluer pour perfusion. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichagedoc.php?specid=69998996&typedoc=r>
41. Ansm. Résumé des caractéristiques du produit - solution injectable d'oligo-éléments aguant enfants et nourrissons, solution injectable pour perfusion en flacon. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichagedoc.php?specid=63262521&typedoc=r>
42. Ansm. Résumé des caractéristiques du produit - nutryelt, solution à diluer pour perfusion. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichagedoc.php?specid=62263143&typedoc=r>
43. Ansm. Résumé des caractéristiques du produit - suppliven, solution à diluer pour perfusion. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichagedoc.php?specid=60307630&typedoc=r>
44. Renoud-grappin m, quessada t, bréant v. Etat des lieux de la prescription d'acétate en nutrition parentérale a la carte au chu de lyon. Nutrition clinique et métabolisme. Févr 2017;31(1):43.

45. Fontaine e, orban jc, ichai c. Hyperosmolar sodium-lactate in the icu: vascular filling and cellular feeding. Crit care. Déc 2014;18(6):599.
46. Liu x, cao h, tan x, shi j, qiao l, zhang q, et al. The effect of acetate ringer's solution versus lactate ringer's solution on acid base physiology in infants with biliary atresia. BMC pediatr. Déc 2021;21(1):585.
47. Ellekjaer kl, perner a, sivapalan p, møller mh. Acetate- versus lactate-buffered crystalloid solutions: a systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. Acta anaesthesiol scand. Août 2022;66(7):782-94.
48. Fontaine é. Le lactate, substrat énergétique en réanimation ? Réanimation. Juill 2013;22(4):382-8.
49. Ansm. Résumé des caractéristiques du produit - pediaven ap-hp nouveau-ne sans oligo-elements, solution pour perfusion. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=64837010&typedoc=r>

***Partie 2 : Prérequis des études de stabilités en  
nutrition parentérale***

---

Les essais de stabilité ont pour but d'observer le comportement d'une substance ou d'un produit médicamenteux au cours du temps, et donc de vérifier que la qualité du produit reste dans les normes définies tout au long de l'étude.

Dans le cas des mélanges complexes de nutrition parentérale, il est retrouvé jusqu'à 50 composés chimiques distincts. Les facteurs influençant la stabilité sont nombreux : la composition du mélange, l'ordre d'ajout des éléments dans le milieu, le processus de préparation (automatisé ou manuel), le choix du contenant final, la quantité d'air dans le mélange, l'exposition à la lumière, la température de conservation, la durée de conservation. Il est admis que les techniques analytiques disponibles sont insuffisantes pour évaluer l'ensemble des paramètres physiques et chimiques des mélanges de NP de leur production jusqu'à leur administration incluant le stockage et le transport. Aussi, une analyse de la littérature complétée par la validation de la méthode indicatrice de stabilité permettra de définir les essais de stabilité devant être réalisés dans notre étude.

### **1. Les mélanges de NP étudiés**

Dans l'étude présentée, deux types de mélanges sont testés :

- Mélange all-in-one contenant des glucides, lipides et protéines, MNP « ternaires », il s'agit de la formule adulte
- Mélange 2-en-1 contenant des glucides et acides aminés, MNP « binaires », il s'agit de la formule pédiatrique

Les micronutriments (oligo-éléments, vitamines et électrolytes) sont ajoutés aux deux mélanges. Une concentration croissante de l'élément d'intérêt sera réalisée dans les deux mélanges. L'élément d'intérêt de cette étude de stabilité est le

LACTATE DE SODIUM 11.2% AP-HP. Quatre concentrations croissantes de lactate de sodium ont été ajoutées dans chacun des deux types de mélanges nutritifs. La poche référence ne contenant pas de lactate de sodium a permis de conclure quant à la stabilité des mélanges. Une analyse rétrospective des prescriptions a permis de déterminer la composition des mélanges nutritifs analysés ainsi que les concentrations en lactate de sodium étudiées. Dans le tableau 1 sont représentés les éléments constituant les mélanges de deux formules, les différences entre la forme adulte et pédiatrique sont mises en gras.

**Tableau 1. Les éléments constituant les MNP**

	Adultes	Pédiatrie
<b>Glucides</b>	Glucose monohydrate	
<b>Lipides</b>	Huile de soja raffinée, triglycérides à chaîne moyenne	absent
<b>Protéines</b>	Acide aspartique, Acide glutamique, Alanine, Arginine, Cystéine, Glycine, Histidine, Isoleucine, Leucine, Lysine, Méthionine, Ornithine, Phénylalanine, Proline, Sérine, Taurine, Thréonine, Tryptophane, Tyrosine, Valine	Acide aspartique, Acide glutamique, Alanine, Arginine, Cystéine, <b>Cystidine</b> , Glycine, Histidine, Isoleucine, Leucine, Lysine, Méthionine, Ornithine, Phénylalanine, Proline, Sérine, Taurine, Thréonine, Tryptophane, Tyrosine, Valine
<b>Potassium</b>	Chlorure de potassium	
<b>Calcium</b>	Calcium gluconate	
<b>Phosphore</b>	Glucose-1-Phosphate	
<b>Magnésium</b>	Magnésium sulfate	
<b>Vitamines</b>	Rétinol (Vitamine A), Cholécalférol, Alpha-tocophérol, Acide ascorbique, Thiamine, Riboflavine, Pyridoxine, Cyanocobalamine, Acide folique, Acide pantothénique, Biotine, Nicotinamide,	
<b>Oligoéléments</b>	Gluconate de zinc, de cuivre, de manganèse, de <b>fer</b> , <b>Fluorure de sodium</b> , Sélénite de sodium, Iodure de potassium, <b>Molybdate de sodium</b> , <b>Chlorure chromique</b>	Gluconate de zinc, de cuivre, de manganèse, Sélénite de sodium, Iodure de potassium

## **2. Préparation des mélanges nutritifs parentéraux de l'étude de stabilité**

Les différents mélanges de l'étude de stabilité ont été préparés dans l'unité de Pharmacotechnie du CHU Grenoble Alpes, dans un environnement de classe C sous une hotte à flux laminaire horizontale (classe A). Le personnel en charge de la préparation des mélanges est composé de préparateurs en pharmacie formés et habilités à la réalisation de préparations stériles. La préparation des MNP est automatisée et réalisée à l'aide de l'IMF Medimix Multi 4120R (Impromediform). Pour des raisons techniques, le magnésium et le lactate de sodium ont été ajoutés manuellement dans l'ensemble des mélanges.

Les préparations ont été réalisées dans des poches en ethylen-vinylacetate photoprotectrices de 500 ml (MFL663i) et 2000 ml (MFL665i). L'utilisation de ces poches permet de protéger le mélange et d'avoir un conditionnement à atmosphère contrôlé, c'est à dire imperméable à la lumière, à l'eau ainsi qu'à l'oxygène, ce qui contribue à la bonne conservation de notre mélange. L'air dans les poches introduit au cours du procédé de préparation a été retiré en fin de production. Les poches ont été conservées à l'abri de la lumière et au réfrigérateur entre 2°C et 8°C. Avant chaque analyse, chaque mélange a été laissé à température ambiante pendant 24 h. En effet, les perfusions de pédiatrie sont en général administrées sur 24h, cela permet de prendre en compte le temps de perfusion nécessaire à l'administration.

## **3. Analyses et limites de spécifications**

Dans le cas des mélanges nutritifs parentéraux, l'étude de stabilité comprend à la fois une évaluation des paramètres physiques et des paramètres chimiques du produit. La stabilité physique étudie les paramètres suivants : l'aspect visuel, le pH, l'osmolalité et l'émulsion lipidique. Pour la stabilité chimique, les différents éléments

du mélange nutritif ont été dosés afin de suivre leur cinétique. Les méthodes utilisées en routine au laboratoire de Biologie et au laboratoire de Contrôle Qualité du CHU Grenoble Alpes ont été privilégiées.

Les ICH Q6 définissent les limites spécifiques comme une liste des critères d'acceptations numériques. Cette liste établit l'ensemble des critères auxquels une nouvelle substance médicamenteuse ou un nouveau produit médicamenteux doit se conformer (12). En pratique, pour les contrôles analytiques, une limite de +/- 10 % de la valeur de référence est appliquée, c'est le cas dans cette étude (13).

#### **4. Stabilité physique**

##### **4.1. Stabilité de l'émulsion lipidique**

###### ***Objectif***

Les poches de nutrition parentérale ternaire contiennent des lipides. La stabilité des lipides dépend de la stabilité physique et chimique. La stabilité chimique liée à la peroxydation des lipides est encore difficile à étudier. La stabilité physique des émulsions lipidiques est dépendante de la composition en ions divalents et du pH du milieu. Une modification d'un de ces deux facteurs peut déstabiliser l'émulsion, casser les particules lipidiques et induire des effets indésirables lors de l'administration. L'analyse de la taille des gouttelettes lipidiques est nécessaire pour prévenir l'instabilité du mélange.

###### ***Principe de la méthode***

Deux essais ont été réalisés :

- une étude de la granulométrie avec une analyse de la taille des particules. Le granulomètre utilisé est le *Horiba LA 950 V2*. Il permet d'avoir des données sur la

taille moyenne des particules par diffraction de la lumière (laser). Cette analyse permettra de suivre l'évolution de la distribution de la taille des gouttelettes dans le temps et d'avoir une surveillance particulière des petites particules qui peuvent s'agréger plus facilement et être responsables du phénomène de crémage (14).

- une étude du potentiel Zêta afin de déterminer la probabilité de coalescence des gouttelettes. Le Zêtamètre utilisé est le *Zetasizer Nano ZS*®, il mesurera le potentiel Zêta des mélanges avec lipides.

## **4.2. Inspection visuelle**

### **Objectif**

Parmi les qualités requises pour l'administration de préparations injectables, on observera l'apparence de la solution, la couleur, la clarté, le niveau de crémage et l'absence de particules visibles (limpidité). L'objectif de cet essai est de contrôler les caractéristiques visuelles des mélanges nutritifs parentéraux tout au long de l'étude.

### **Principe de la méthode**

La pharmacopée européenne 10.3 recommande de réaliser cet essai à l'aide d'un support de couleur noire et d'un support de couleur blanche (15). Après avoir homogénéisé les poches en remuant pendant 30 sec, celles-ci ont été ensuite observées et considérées conformes si le mélange apparaissait homogène, sans particule, ni aucun changement de couleur significatif observés à chaque temps de l'étude.

### **4.3. Mesure du pH**

#### ***Objectif***

Le caractère acide ou basique d'une solution est mesuré à l'aide du Potentiel Hydrogène ou pH. Des changements significatifs de pH sont rares car les acides aminés sont des tampons. Un changement significatif de +/- 0,5 unité de pH est un signe d'instabilité du mélange. Une variation du pH révèle qu'il existe une modification de la concentration en protons, ce changement peut favoriser certaines réactions chimiques et impacter la stabilité de nos mélanges nutritifs parentéraux.

#### ***Principe de la méthode***

Avant chaque série de mesures le pH-mètre a été calibré à l'aide de solutions tampons à pH 4, 7 et 10. L'appareil utilisé était le « Radiometer PHM 210 MeterLab », entre chaque mesure la sonde a été rincée à l'aide d'une solution d'eau ultra pure.

### **4.4. Mesure de l'osmolarité**

#### ***Objectif***

L'osmolarité est définie comme le nombre de particules osmotiquement actives par litre de solution, soit le nombre de moles en solution qui interviennent dans la pression osmotique. Elle se mesure en Osmole par litre. Les préparations injectables doivent répondre à certaines exigences d'osmolarité afin d'être administrées par voie veineuse périphérique (< 900 mOsm/l) et par voie veineuse centrale (< 1800 mOsm/l). L'objectif est de s'assurer que l'osmolarité de notre mélange ne varie pas significativement tout au long de l'étude.

### **Principe de la méthode**

La méthode par mesure du point de congélation d'un échantillon permet de connaître l'osmolarité. L'équipement utilisé est l'osmomètre "Advanced<sup>®</sup>-2020".

## **5. Stabilité Chimique**

### **5.1. Dosage des électrolytes : sodium, potassium, calcium**

#### **Objectif**

Le dosage des électrolytes tout au long de l'étude a permis de suivre leur cinétique et d'assurer la stabilité du mélange.

#### **Principe de la méthode**

Parmi les techniques qui identifient un élément à analyser par son spectre électromagnétique, on retrouve la spectroscopie d'émission atomique à plasma micro-ondes (MP-AES). Cette méthode utilise le principe suivant : un élément est composé d'atomes, une fois qu'un atome est excité, il émet de la lumière dans un schéma caractéristique de longueurs d'onde (un spectre d'émission) lorsqu'il retourne à l'état fondamental. Le MP-AES quantifie la concentration d'un élément dans un échantillon en comparant son émission à celle de concentrations connues de l'élément, tracées sur une courbe d'étalonnage. Cette méthode d'analyse quantitative a été validée au sein de l'unité de contrôle qualité du CHU pour le dosage du sodium, du potassium et du calcium.

## **5.2. Validation des dosages réalisés par l'Institut de Biologie et de Pathologie du CHU Grenoble Alpes.**

Le dosage des éléments de la matrice est essentiel afin de s'assurer de la stabilité des éléments en mélange. Parmi les éléments composants le milieu nutritif, certains sont dosés en routine lors de la réalisation des contrôles analytiques des poches produites dans l'unité. Les méthodes analytiques de ces éléments ont été validées dans des milieux nutritifs parentéraux. C'est le cas de l'osmolarité, des dosages du sodium, du potassium et du calcium.

Le reste des éléments (glucose, acides aminés et les oligoéléments) n'a pas fait l'objet d'une validation dans le milieu nutritif pour des raisons de coûts. Ces éléments sont en pratique dosés à l'Institut de Biologie et de Pathologie du CHU Grenoble Alpes grâce à une méthode analytique validée dans le milieu plasmatique. Afin de juger de la possibilité de réaliser tout de même l'analyse de ces éléments à l'hôpital, nous avons réalisé un protocole test. Nous avons donc réalisé des échantillons à partir d'une poche de nutrition de composition fixe fabriquée dans l'unité de pharmacotechnie. Ces échantillons ont ensuite été analysés 3 fois afin d'analyser la variance entre chaque analyse et conclure sur l'impact du milieu sur la variabilité des résultats. Les résultats obtenus étaient concluants et conformes aux attentes avec des valeurs de CV < 10%. Ces données encourageantes ont permis de poursuivre le développement de notre étude de stabilité.

### 5.3. Dosage du glucose

#### **Objectif**

L'analyse de la teneur en glucose tout au long de l'étude a permis de suivre une dégradation possible de cette élément notamment avec les acides aminés (réaction de Maillard).

#### **Principe de la méthode**

L'automate qui a réalisé ces analyses est l'ATELLICA de Siemens. La méthode de dosage du glucose est une méthode enzymatique colorimétrique. Le glucose est phosphorylé en glucose-6-phosphate, qui sera oxydé sous l'action d'une Glucose-6 Phosphate Déshydrogénase pour former des molécules de NADPH, molécules qui absorbent dans l'UV-Visible à 340 nm et qui joueront le rôle de substrat indicateur.

### 5.4. Dosage des Oligoéléments

#### **Objectif**

Les oligoéléments sont présents en faible quantité, l'objectif est de suivre la cinétique des concentrations afin de garantir qu'il n'existe pas de réactions de dégradation.

#### **Principe de la méthode**

Technique d'analyse élémentaire, la spectrométrie de masse (*Mass Spectrometry, MS*) atomique concerne des atomes ionisés. Ils sont différenciés selon le rapport  $m/z$ , avec  $m$  définie par leur masse et  $z$  par leur charge. Ce rapport détermine leurs mouvements au sein de champs électriques ou magnétiques.

L'un des modes d'ionisation atomique positive le plus efficace et répandu, est l'injection en plasma couplé par induction (*Inductively coupled Plasma, ICP*). Ainsi la torche à plasma, dont la température se situe entre 5000K et 8000K, permet d'ioniser la quasi-totalité des éléments, et son association à un spectromètre de masse constitue une technique d'analyse qualitative et quantitative dite Spectrométrie de Masse à Plasma Couplé par Induction, abrégée en ICP-MS.

### **5.5. Dosage des vitamines**

#### ***Objectif***

Les vitamines sont des éléments sensibles aux variations du milieu. Les vitamines B1 et E seront analysées par méthode chromatographiques alors que les vitamines B9 et B12 seront analysées à l'aide d'un automate, l'ATELLICA de chez Siemens.

#### ***Principe de la méthode***

Les vitamines B1 et E ont été analysées par une chromatographie liquide couplée à un détecteur fluorimétrique. Cette méthode permet des analyses plus spécifiques et bien plus sensibles qu'avec un détecteur UV, lorsque les molécules fluorescent. La méthode d'analyse des vitamines B9 et B12 consiste dans un premier temps à isoler la substance d'intérêt par une méthode immunologique appelée « immunodosage compétitif », et dans un second temps une quantification à l'aide d'un marquage. L'antigène est révélé par une réaction de chimiluminescence, réaction chimique qui émet de l'énergie sous forme de lumière. Lorsque la chimiluminescence est utilisée en association avec l'immunodosage, la lumière émise traduit la quantité d'analyte dans l'échantillon.

## 6. Stabilité de l'élément d'intérêt : le Lactate de Sodium

Au sujet de la stabilité de notre élément d'intérêt, une méthode indicatrice de stabilité a été développée pour le dosage du lactate (16) (12). La méthode de dosage sélectionnée dans notre étude est l'HPLC-UV, et la validation de cette méthode analytique a été menée à l'aide de l'outil statistique « Minitab software ».

### 6.1. Facteurs influençant la stabilité physico-chimiques

Une molécule est considérée comme stable en solution lorsqu'elle conserve 90% de sa concentration initiale. Le dosage doit être réalisé par une méthode spécifique et sélective afin de différencier la molécule de ses produits de dégradations. L'instabilité physico-chimique est définie par des réactions chimiques retardables mais irréversibles (hydrolyse, oxydation...) aboutissant à l'apparition de produits de dégradation inactifs ou toxiques. Une solution d'apparence inchangée n'exclut pas la présence de produits de dégradations car ces réactions ne sont pas forcément visibles à l'œil nu.

Les voies de dégradations chimiques connues sont (17) :

- L'hydrolyse : décomposition d'une substance par une molécule d'eau (H<sub>2</sub>O)
- La décarboxylation : perte d'un carbone sous forme de CO<sub>2</sub>
- L'oxydation : addition d'un atome d'oxygène ou perte d'un atome d'hydrogène
- La photolyse : action activatrice de la lumière sur les réactions
- La réaction de Maillard : condensation entre groupes amines (-NH<sub>2</sub>) des acides aminés et groupes aldéhydes (-H-C=O) du glucose
- La déshydratation : perte d'une molécule d'eau (H<sub>2</sub>O)
- Le réarrangement inter et intramoléculaire

Tandis que les voies de dégradations physiques connues sont :

- Modification de la solubilité : stockage inapproprié, modification du pH
- Adsorption et absorption

Le tableau 2 ci-dessous présente les différents facteurs influençant la stabilité physico-chimique (17) :

**Tableau 2: facteurs influençant la stabilité**

<b>Facteurs influençant la stabilité chimique</b>	<b>Facteurs influençant la stabilité physique</b>
La concentration Le pH de la solution La température Les forces ioniques La lumière Le solvant	Le pH La présence d'électrolytes Les agents complexant La polarité des solvants La perméabilité du matériel aux solvants

## **6.2. Étude de dégradation forcée**

La pharmacopée française ne décrit aucun produit de dégradation issu d'une réaction avec le lactate de sodium (18). Afin de confirmer cette donnée, une étude de dégradation forcée a été menée au sein du laboratoire de contrôle qualité. Le guide du GERPAC (13) décrit les différentes étapes à suivre afin de mettre en œuvre une dégradation hydrolytique, une dégradation oxydative et une dégradation photolytique. Les méthodes de dégradation ont été réalisées séparément. Après chaque dégradation appliquée à notre molécule de lactate de sodium, les échantillons ont été analysés au spectrophotomètre UV-vis et comparés à une solution témoin composée de lactate de sodium dilué dans de l'eau pour préparation injectable. Les résultats obtenus n'ont montré aucune différence entre la solution

témoin et les solutions de lactate de sodium dégradées. Avec les données de la pharmacopée et les résultats obtenus, on peut donc conclure sur l'absence de produits de dégradation issus d'une réaction avec le lactate de sodium.

### **6.3. Méthode de dosage : HPLC-UV**

La réalisation d'une étude de stabilité impose de développer et de valider une « méthode indicatrice de stabilité ». La méthode d'analyse devra permettre de séparer notre élément d'intérêt de la matrice, donc d'être à la fois sensible et spécifique. La méthode analytique choisie dans cette étude est la Chromatographie Liquide Haute Performance avec détecteur UV-Visible. Notre élément d'intérêt, le lactate de sodium, absorbe dans l'UV-Visible à la longueur d'onde de 210 nm selon la pharmacopée européenne, et est décrit comme une base faible.

Le Lactate est une molécule hydrophile, polaire, avec un profil de base faible, donc la phase mobile choisit est une phase mobile 100 % aqueuse acidifiée par 0,1 % d'acide trifluoroacétique. La colonne chromatographique sélectionnée pour cette étude est une C18 SYNERGI Hydro- RP. À la différence des colonnes C18 conventionnelles, la colonne Synergi Hydro-RP est une colonne C18 dont le « endcapping » est réalisé à l'aide d'un groupement polaire, cette colonne permet donc une rétention extrême des composés hydrophobes ainsi que des composés polaires en conditions 100 % aqueuses. Le débit de la phase mobile est fixé à 0.9 ml/min, et la température de la colonne à 38°C. Avant l'analyse le traitement d'échantillons a consisté à diluer au 1/5 et à acidifier chaque échantillon avec 0,1 % d'acide trifluoroacétique.

#### 6.4. Validation méthode analytique par HPLC-UV

La validation de méthode a été réalisée sur des échantillons préparés au Laboratoire de Contrôle Qualité du CHU Grenoble Alpes. La gamme de concentration étudiée était constituée de 6 points compris entre 0 et 60 mmol/L.

- **Linéarité**

##### **Principe**

Le terme « linéarité » concerne la relation entre les concentrations calculées à l'aide de la fonction d'étalonnage et les concentrations théoriques. Dans le contexte de la validation, l'étude de la linéarité porte sur la proportionnalité entre les concentrations calculées par la fonction d'étalonnage et les concentrations théoriques.

##### **Résultats**

Un coefficient de détermination  $R^2$  supérieur à 0,99 a été retrouvé pour chaque gamme étudiée. La linéarité est donc validée pour des concentrations de lactate de sodium comprises entre 0 et 60 mmol/L, dans les mélanges nutritifs binaires (pédiatriques) et ternaires (adultes).(tableau 3)

**Tableau 3: Etude de linéarité des gammes**

Échantillons	Gamme Pédiatrique			Gamme Adulte		
	J1	J2	J3	J1	J2	J3
Jours						
$R^2$	0,998	0,999	0,998	0,999	0,999	0,994

▪ **Spécificité**

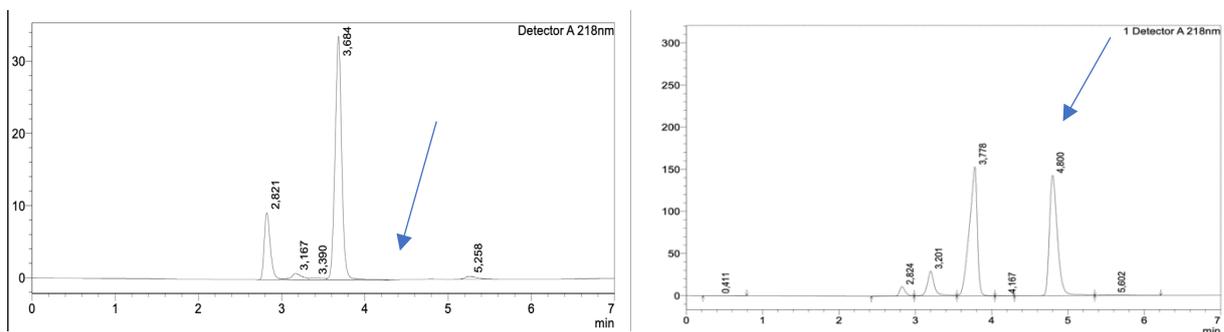
**Principe**

L'ANSES définit la spécificité d'une procédure analytique quantitative comme la capacité à établir de manière univoque l'existence de la substance à analyser en présence d'autres composants potentiels (19).

En d'autres termes une procédure d'analyse est dite « spécifique » lorsqu'elle permet de garantir que le signal mesuré provient seulement de la substance à analyser.

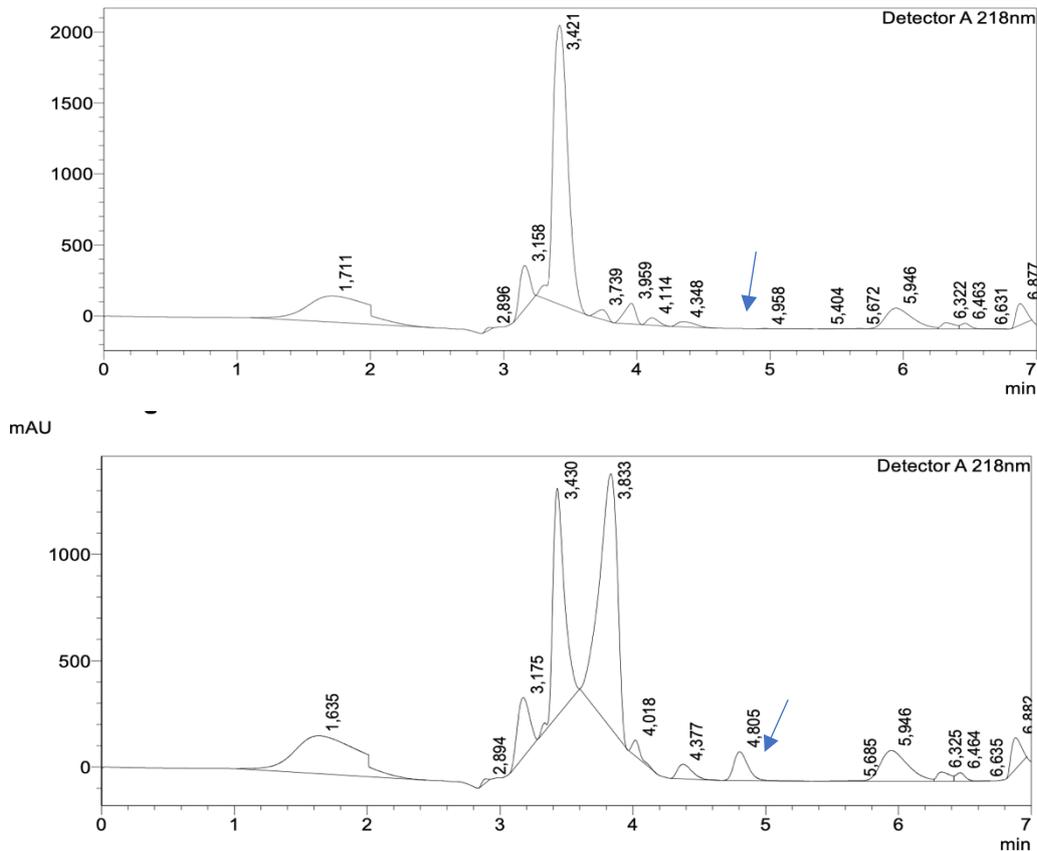
**Résultats**

Le lactate de sodium est un élément qui n'entre pas dans la composition initiale des mélanges nutritifs parentéraux. Au cours de notre étude les échantillons « témoins », c'est-à-dire ne contenant pas de lactate de sodium, ont présenté un tracé plat au temps de rétention de notre molécule d'intérêt. Cette absence de pic et donc de signal rejoint la définition de l'ANSES, et permet donc de confirmer que la méthode est spécifique. (Figure 2 à 4)



**Figure 2. Résultats des échantillons « EPPI + Lactate »**

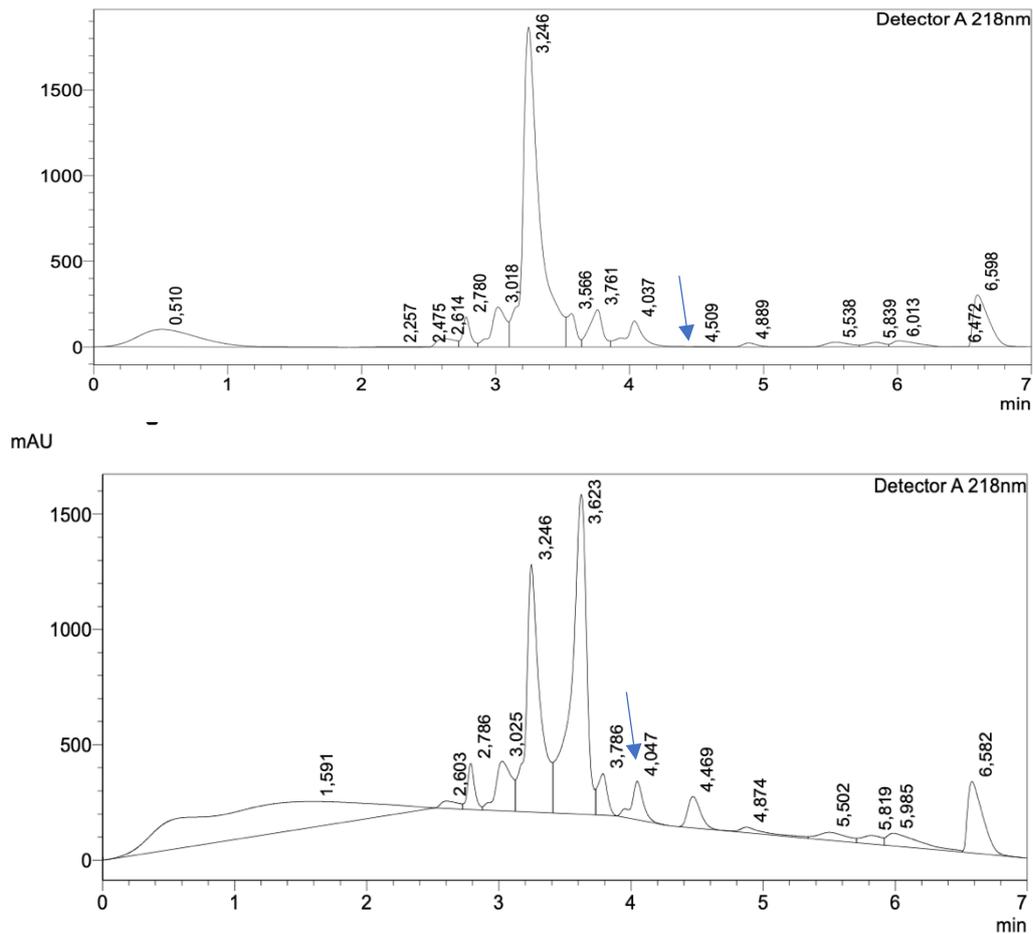
Dans la figure 2 sont représentés les résultats des échantillons « EPPI + Lactate », avec à gauche l'échantillon sans lactate et à droite l'échantillon contenant du lactate.



**Figure 3. Résultats des échantillons « matrice binaire +/- Lactate »**

La figure 3 représente les résultats obtenus dans une matrice binaire qui ne retrouve pas de signal au temps de rétention du lactate (en haut) et dans une matrice binaire contenant du lactate (en bas). Sur la figure 4 sont représentés les résultats dans une matrice ternaire.

Ces figures confirment la spécificité de notre méthode analytique, le temps de rétention de notre molécule est estimé à environ 4,6 min, chaque figure représente un échantillon sans lactate (pas de pic à 4,6 min) et un échantillon avec lactate (pic à 4,6 min). On observe l'absence de signal (pic) dans les échantillons sans lactate, contrairement aux échantillons avec lactate.



**Figure 4. Résultats des échantillons « matrice ternaire +/- Lactate »**

▪ **Répétabilité & Fidélité intermédiaire**

**Principe**

Selon l'ANSES, la fidélité exprime l'étroitesse de l'accord entre une série de mesures provenant de multiples prises d'essai d'un même échantillon homogène dans des conditions prescrites. La fidélité peut être évaluée à trois niveaux : la répétabilité, la fidélité intermédiaire (intra-laboratoire) et la reproductibilité (interlaboratoires). Elle est étudiée à travers des résultats de dosage sur des échantillons indépendants. Dans notre étude nous avons évalué la fidélité intermédiaire.

## Résultats

Le test de Bartlett a permis de confirmer l'égalité des variances des valeurs obtenues avec les échantillons de lactate de sodium dans les mélanges nutritifs pédiatriques et adultes. Le coefficient de variation a montré des résultats conformes dans les deux matrices, ce qui permet de confirmer la bonne répétabilité de notre méthode. Enfin l'analyse de variance à 1 facteur (ANOVA) a permis d'obtenir les p-value présentés dans le tableau, et donc de confirmer la bonne reproductibilité de la méthode (fidélité intermédiaire).

Le tableau ci-dessous présente les différents p de notre méthode analytique :

**Tableau 4. : Résultats de l'analyse de la fidélité**

<b>Tests</b>	<b>Paramètres</b>	<b>Critères</b>	<b>Gamme Pédiatrique</b>	<b>Gamme Adulte</b>
<b>Bartlett (égalité des variances)</b>	P-Value	<b>&gt; 0,05</b>	0,781	0,27
<b>Répétabilité</b>	CV (%)	<b>&lt; 5%</b>	4,65	0,72
<b>Fidélité intermédiaire</b>	P-Value	<b>&gt; 0,05</b>	0,845	0,517

## Conclusion

Les différents critères à évaluer lors d'une étude de stabilité sont renseignés dans les référentiels tels que les ICH (International Council for Harmonisation), l'EMA (European Medicines Agency) ou encore le NHS. Certains guides comme celui édité par le GERPAC permettent d'avoir un mode opératoire afin de guider l'utilisateur dans la réalisation du protocole. Les tests réalisés en accord avec l'Institut de Biologie et

Pathologie ont permis de valider le dosage des différents éléments de la matrice et donc de réaliser l'ensemble de l'étude au sein du CHU Grenoble Alpes. Le développement et la validation de notre méthode indicatrice de stabilité par HPLC UV-Vis ont montré des résultats conformes aux attentes exigées par les référentiels. L'étape suivante sera de réaliser l'étude de stabilité du lactate de sodium dans les mélanges nutritifs parentéraux.

***Partie 3 : Stabilité du lactate de sodium dans les  
mélanges nutritifs parentéraux***

***Stability of sodium lactate in parenteral nutrient  
mixtures***

---

*Article en cours de soumission*

## **Introduction**

Parenteral nutrition is an essential part of therapeutic management in premature infants and adults in intensive care, with different management objectives (1–3).

The supply of electrolytes in parenteral nutrition is very important, as the homeostasis of the different cells in the body depends on the electrolyte balance between the intra- and extracellular environments. Depending on the type of patient and his clinical situation the requirement will be different. The electrolytes concerned are: sodium, potassium, magnesium, phosphate, calcium (4).

Parenteral nutrition can induce hyperchloremia through the intake of chloride acidifying agents or chloride salts complexed with electrolytes or trace elements. This increase in blood chlorine affects the reabsorption of bicarbonates by the kidney and thus induces a metabolic acidosis. Add to this the intake of acidifying agents or cationic amino acids, responsible for the release of H<sup>+</sup> ions, and parenteral nutrition becomes an aggravating factor in hyperchloremic metabolic acidosis.

In a review, *E.Dounousi and al* explain that during parenteral nutrition many factors can cause metabolic acidosis. One of this factor is the addition of acidifying factor, hydrochlorid acid (HCl) is one of the most widely used acidifying in the commercially parenteral nutrition. Addition of HCl cause an increase of chloride plasma with a reduction of HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> plasma concentration which buffers the H<sup>+</sup>, and the final result is the installation of hyperchloremic metabolic acidosis.(6)

The impact of chloride is describe in many publication, and we know that Hyperchloremia can cause acute renal failure through its effect on arterial vasomotricity.

The consequence of this effect is a decrease in  $\text{HCO}_3^-$  reabsorption which induces a more important and faster loss of  $\text{HCO}_3^-$  than the reabsorption, with as final result a hyperchloremic metabolic acidosis.

Since 2015, ESPEN/ESPGHAN publish recommendation for pediatric parenteral nutrition to use "CL-Free" solutions to provide electrolytes because the chlorine intake induces an imbalance in the electrolytes balance, resulting clinically in hyperchloremic metabolic acidosis. These "Cl-Free" solutions consist of organic anions such as acetates, lactates and citrates coupled with electrolytes (5).

But ESPEN doesn't publish the same recommendation for adult parenteral nutrition, the guideline publish are for specific indication like "parenteral nutrition for adult renal failure". In 2014, at the Civil Hospitals of Lyon, a study showed that among 7566 parenteral nutrition prescriptions, 1852 contained acetates, representing 24.5% of prescriptions.

Sodium is found as an excipient (sodium hydrosulfite, sodium hydroxid) or salt in some compounding of parenteral admixture (sodium selenite, sodium fluorure,...). But most of the sodium found in the industrial parenteral admixture is in two form : sodium acetate or sodium chloride. Another form of sodium can be used in the magistral admixture preparation, the sodium lactate which have the advantage to have a natural metabolism way.

Sodium lactate is not widely available on the international market, and is found either alone or in the form of "Ringer Lactate", which corresponds to the combination of : sodium lactate + sodium chloride + potassium chloride + calcium chloride. "Ringer Lactate" is produced by manufacturers (BBraun, Baxter, CDM Lavoisier, etc.), while on the French market, sodium lactate is supplied by a health

establishment that subcontracts preparations in Paris, the AP-HP, which produces "SODIUM LACTATE 11.2% (M/V)".

Sodium Lactate is used in the preparation of parenteral admixture to meet the patient's sodium requirements, while avoiding the need to add chlorine. He is also indicated to correct metabolic acidosis, in case of hyperchloremia or as an antidote in certain intoxications. In the therapeutic management of hyponatremia or metabolic acidosis, prescriptions of sodium lactate may rise to 12 mmol/kg/day.

Studies have shown a significant clinical benefit when using sodium coupled with acetates compared to sodium chloride. In adult and pediatric patients receiving parenteral nutrition, the use of acetates to prevent metabolic acidosis was characterised by higher pH and base excess values (7). A survey carried out at the Grenoble Alpes University Hospital provided data on the use of acetates in practice in French university hospitals. Currently, 67% of the hospitals used acetates mainly in neonatal, intensive care and home parenteral nutrition departments. The other centres did not have any specific requests from prescribing units.

At present, no study of the stability of lactate in the nutrient mixture has been published. This lack of data limits the use of this electrolyte in parenteral nutrition bags. It therefore seems essential to carry out a stability study of this element in NP in order to have the necessary data for its practical use.

The objective of this review is to present the data obtained during the stability study carried out at Grenoble Alpes University Hospital.

## **Material & Methods**

The study was carried out in the University Hospital Center Grenoble Alpes (CHUGA).

### **Development and Validation of a Stability-indicating HPLC method**

To perform the stability study, the ICH Q2 recommendations require the use of a stability-indicating separation method (8). The method of choice for separating lactate from the nutrient mixture was liquid chromatography. The samples were diluted and acidified with trifluoroacetic acid (TFA) before analysis. The column used in this study was a reverse phase C18 column, the Synergy™ 4 µm Hydro-RP 80 A (250 x 2 mm). The mobile phase was a "H<sub>2</sub>O + 0.1% TFA" phase, a 100% aqueous phase that allowed the separation of lactate from the nutrient mixture.

### **Composition of PN admixtures**

Two types of PN mixtures were prepared in this study to cover the paediatric and adult population. The paediatric composition is a binary (2-in-1) formulation composed of glucose and amino acids. The adult composition is a ternary (3-in-1) formulation containing glucose, amino acids and lipids for the adult NP bag.

For each of the elements, the concentrations chosen are the high values of each element in order to test sodium lactate in a critical environment. The detailed composition of quantity and quality is given in Table 1.

**Table 1. Composition of pediatric and adult PN formulation**

<b>(a) Adult</b>		<b>(b) Pediatric</b>	
<b>Ingredient</b>	<b>Volumes (mL)</b>	<b>Ingredient</b>	<b>Volumes (mL)</b>
50% Glucose	<b>500</b>	50% Glucose	<b>50.4</b>
Amino-acids, Vintene®	<b>500</b>	10 % Amino-acids, Primene®	<b>60</b>
20 % Lipid, Medialipide®	<b>200</b>	-	
Glucose-1-Phosphate 0.66 mmol/mL	<b>58.6</b>	Glucose-1-Phosphate 0.66 mmol/mL	<b>2.44</b>
7.46% Potassium chloride	<b>107.2</b>	7.46% Potassium chloride	<b>4.5</b>
Sodium lactate 1mmol/ml	<b>*</b>	Sodium lactate 1mmol/ml	<b>*</b>
10% Calcium gluconate	<b>42.5</b>	10% Calcium gluconate	<b>8.8</b>
15% Magnesium sulfate	<b>17</b>	15% Magnesium sulfate	<b>0.5</b>
Trace element, Nutryelt®	<b>5</b>	Trace Element, Aguetant®	<b>1.5</b>
Multivitamins, Cernevit®	<b>10</b>	Multivitamins, Cernevit®	<b>1.5</b>
QSP (Water for injection)	<b>1640.5</b>	QSP (Water for injection)	<b>141.6</b>

(\*) detailed in table 2

An analysis of the clinical needs allowed to definite the different volume of additional 11.2% sodium lactate ® who was tested in this study. The study included 4 pediatric bags and 4 adults bags, this table below show the sodium lactate 11.2 % composition:

Parenteral admixture bag test	PED 0	PED 2	PED 6	PED 12	AD 0	AD 20	AD 100	AD 200
Volume of 11,2% sodium lactate® add (mL)	0	2	6	12	0	20	100	200
<b>Concentration Lactate mmol/L</b>	-	<b>14.1</b>	<b>42.3</b>	<b>84.7</b>	-	<b>12.2</b>	<b>61</b>	<b>121.9</b>

**Table 2. Composition of lactate 11.2 % in the pediatric and adult bags**

### **Preparation of PN admixture**

Admixture TPN was aseptically made in a pharmaceutical manufacturing unit within a controlled atmosphere area (temperature, particles, ...) (Good Manufacturing Process (GMP) class C) under horizontal laminar flow hood (Flow FASTER H18®) (GMP Class A). Preparation was performed with an automaton compounding device Medimix® multi 4120R (Impromediform, Lüdenscheid, Germany). The preparations were made in 500 ml (MFL663i) and 2000 ml (MFL665i) photoprotective ethylen-vinylacetate bags. The use of these bags allows the mixture to be protected (light, water) and to have controlled atmosphere packaging. The air in the bags introduced during the preparation process has been removed at the end of production. The PN admixtures bag were stored away from light and at a temperature of between 2°C and 8°C, throughout the study. The samples who were collected in the PN mixtures bag at different time of the study, were stored 24h at room temperature before each analysis. In order to do the analysis in the optimal condition, before the analysis the samples were stored at -80°C to stop the reactions and allow to group the analysis (9).

### **Study protocol**

Physical stability for each bag was performed visual inspection, pH and osmolarity and emulsion stability for ternary bag. Chemical stability was evaluated by the quantitative analyses of amino acids, glucose, trace elements, vitamins, electrolytes (calcium, potassium, sodium, magnesium) and sodium lactate. For each PN admixture bag, the sample were collected at : Day 0, Day 2, Day 4, Day 8, Day 15.

## **Physical stability**

### ***Visual inspection***

Each PN bag was controlled by visual inspection at Day 0, Day 2, Day 4, Day 8 and Day 15. According to the European Pharmacopoeia (10), all samples were visually assessed against a black-and-white contrast background to control lack of particles presence and color changing.

### ***pH & Osmolarity***

Osmolarity measurements were made using a calibrated osmometer, the Osmometer “Advanced<sup>®</sup>-2020”. pH values were obtained using a pH meter “Radiometer PHM 210 MeterLab” calibrated with buffer solutions of pH 4, 7 and 10.

### ***Emulsion stability***

The analysis of the lipid emulsion was performed by a particle size analyzer, the HORIBA LA 950 V2, who allow to assess the emulsion stability with a control of the particle size.

Samples were analyzed by the Malvern Zetasizer Nano ZS <sup>®</sup>, who assess the stability emulsion by measurement of the Zeta potential.

## **Chemical stability**

The quantification of the elements of the mixture were carried out by the biology institute. The following table 3 summarizes the various tests carried out:

**Table 3. Matrix method analysis**

<b>Elements</b>	<b>Method</b>	<b>System</b>
<b><i>Vitamins B1 &amp; E</i></b>	<u>Separation</u> : chromatographic column <u>Detection</u> : Fluorescence	UHPLC Acquity (waters)
<b><i>Vitamins B9 &amp; B12</i></b>	<u>Separation</u> : competitive immunoassay <u>Detection</u> : chemiluminescence	Atellica Siemens
<b><i>Trace elements</i></b>	Mass Spectrometry	ICP-MS
<b><i>Amino Acids</i></b>	<u>Separation</u> : chromatographic column <u>Detection</u> : Fluorescence	Acquity UPLC H-Class QDa (Waters)
<b><i>Glucose</i></b>	Enzymatic colorimetric	Atellica Siemens
<b><i>Ions elements :</i></b>		
Sodium (Na+), Calcium (Ca <sup>2+</sup> ) Potassium (K+).	Microwave plasma atomic emission spectroscopy	Agilent 4200 MP-AES

### ***Sodium lactate analysis***

Sodium lactate is the main component of our study. The assay method validated as a stability indicator is a separative method, the liquid chromatography.

Chromatographic analysis was performed using the HPLC equipment consisted of a quaternary gradient pump with membrane degasser, an dual wavelength UV-vis detector, an autosampler, and a column oven set up at 38°C. The analytical column was a reverse phase C18, a Synergy 4 µm Hydro-RP 80 Å (LC column 250 x 4.6 mm). The mobile phase consisted of water with 0.1% Trifluoroacetic Acid, at a flow rate of 0.9 mL/min was used. The detection wavelength was 218nm, and the

injection volume was 30  $\mu\text{L}$ . The samples were diluted and acidified with trifluoroacetic acid (TFA) before analysis.

### ***Calculations and statistical analysis***

The validation of the method was performed with the help of a statistical tool, the Minitab® software. A study of linearity, specificity, precision and accuracy allows to evaluate the results obtained with this method in the nutrient medium in comparison with a calibration range made with water for injection and the molecule of interest.

For linearity, the ICH Q2 (11) recommends to analyze 5 range points with the standard solution and with the nutrient mixture on 3 different days, the analysis on Minitab ® of the results of the assays is translated into a correlation coefficient  $R^2$  and the p-value of the "Lack Of Fit" test. The specificity is evaluated through the chromatograms, no signal must be found on the trace in case of absence of the molecule in the solution. The fidelity study with Minitab ® is carried out in two steps, with an analysis of the equality of variances through a Bartlett's test which allows in a second step to carry out an ANOVA to study the repeatability and the intermediate fidelity. The last step in the validation is the study of accuracy. This step is carried out using the "linearity of the instrumentation and bias of the instrumentation" test on Minitab ®. The results was p-values that allow us to interpret the bias of our method.

## **Results**

### **Physical stability**

#### ***Visual inspection***

The control of each bag was performed immediately after preparation and at the end of the study. No particle was detected whichever the type of preparation, adult or pediatric, moreover in adult bag the homogeneity of emulsion was maintained.

#### ***pH & Osmolarity***

PN admixtures were characterized by pH ranged from 6.78 to 6.9 for adults bags and from 5.44 to 5.61 for pediatric bags. The pH variation is within the acceptable limit ( +/- 0.5 pH). The osmolarity was stable for each bag during the study, and the variation compared to the D0 was ranged from 97.6 % to 102.4 % in adults bags, and ranged from 98.3 % to 102.5 % in pediatric bags. Results are presented in table 4 and 5.

Table 4. Results of the physico-chemical stability of adult nutrient mixtures

Parameters	AD 0					AD 20					AD 100					AD 200				
	Ref. value	J2	J4	J8	J15	Ref. value	J2	J4	J8	J15	Ref. value	J2	J4	J8	J15	Ref. value	J2	J4	J8	J15
<b>Aspect</b>	Limpid. yellow emulsion					Limpid. yellow emulsion					Limpid. yellow emulsion					Limpid. yellow emulsion				
<b>pH</b>	6.89	6.87	6.83	6.85	6.78	6.88	6.87	6.84	6.86	6.79	6.87	6.89	6.85	6.84	6.78	6.87	6.9	6.85	6.85	6.82
<b>Osmolality</b>																				
<b>+/-10%</b>	1512	1500	1548	1533	1548	1545	1554	1554	1572	1536	1656	1617	1647	1653	1644	1767	1752	1803	1773	1773
<b>Lactate (Area) (%)</b>	/	/	/	/	/	511677 (100)	536674 (105)	541892 (106)	541736 (106)	561439 (110)	2544617 (100)	2562108 (101)	2591247 (102)	2576493 (101)	2596606 (102)	5083187 (100)	5081474 (100)	5103058 (100)	5072478 (100)	5109910 (101)
<b>Na (mmol/l) (%)</b>	53.6 (100)	54.9 (102.4)	51.8 (96.6)	53.8 (100.4)	55.9 (104.3)	67.1 (100)	66.7 (99.3)	64.9 (96.7)	67.9 (101.2)	66.3 (98.7)	114.1 (100)	111.5 (97.7)	111.4 (97.6)	111.3 (97.5)	112.7 (98.7)	172.4 (100)	174.6 (101.3)	169.2 (98.2)	176.8 (102.6)	177 (102.7)
<b>K (mmol/l) (%)</b>	63.7 (100)	66.3 (104.2)	62.5 (98.2)	63.8 (100.2)	66.8 (104.9)	65.6 (100)	65.3 (99.6)	62.9 (95.8)	66.7 (101.7)	64.2 (97.9)	66.4 (100)	64.2 (96.7)	65.6 (98.8)	66.0 (99.3)	65.5 (98.6)	67.0 (100)	67.1 (100.1)	66.2 (98.8)	66.0 (98.5)	67.0 (100)
<b>Ca (mmol/l) (%)</b>	5.8 (100)	6.0 (103.9)	5.7 (98.5)	5.8 (99.1)	5.9 (102.1)	6.0 (100)	6.1 (101.6)	5.8 (96.3)	6.0 (100.2)	5.9 (97.1)	6.0 (100)	5.8 (96.8)	5.9 (97.5)	5.9 (97.4)	5.8 (95.9)	5.9 (100)	6.0 (100.4)	5.8 (98.1)	5.9 (99.1)	5.8 (98.1)

Table 5. Results of the physico-chemical stability of pediatric nutrient mixtures

Parameters	PED 0					PED 2					PED 6					PED 12				
	Ref. value	J2	J4	J8	J15	Ref. value	J2	J4	J8	J15	Ref. value	J2	J4	J8	J15	Ref. value	J2	J4	J8	J15
<b>Aspect</b>	Limpid. golden yellow color					Limpid. golden yellow color					Limpid. golden yellow color					Limpid. golden yellow color				
<b>pH</b>	5.53	5.48	5.47	5.48	5.45	5.54	5.49	5.49	5.49	5.44	5.58	5.52	5.52	5.53	5.49	5.61	5.58	5.56	5.57	5.51
<b>Osmolality +/-10%</b>	1557	1551	1572	1542	1542	1605	1593	1599	1578	1578	1647	1668	1632	1635	1629	1695	1698	1728	1710	1737
<b>Lactate (Area) (%)</b>	/	/	/	/	/	595535 (100)	598633 (101)	605611 (102)	599678 (101)	599117 (101)	1864176 (100)	1860771 (100)	1835744 (100)	1824731 (100)	1830781 (100)	3642724 (100)	3672050 (100)	3672050 (100)	3633275 (100)	3636538 (100)
<b>Na (mmol/l) (%)</b>	25.2 (100)	25.4 (100.7)	24.9 (98.7)	26.2 (103.8)	25.6 (101.6)	39.2 (100)	40.3 (102.9)	39.6 (101.0)	39.5 (100.7)	40.2 (102.5)	66.2 (100)	68.2 (103.1)	68.5 (103.5)	69.6 (105.2)	68.2 (103.1)	108.5 (100)	110.2 (101.6)	109.1 (100.6)	111.2 (102.6)	109.2 (100.7)
<b>K (mmol/l) (%)</b>	32.4 (100)	32.4 (100.0)	32.7 (100.8)	33.2 (102.5)	32.5 (100.2)	32.4 (100)	32.9 (101.5)	32.8 (101)	33.6 (103.7)	32.3 (99.6)	31.9 (100)	33.1 (103.7)	32.8 (102.8)	33.2 (104)	32.0 (100.3)	32.7 (100)	33.6 (102.7)	33.3 (101.9)	33.7 (102.9)	32.7 (99.9)
<b>Ca (mmol/l) (%)</b>	14.5 (100)	14.6 (100.5)	14.2 (97.9)	14.5 (100.1)	13.9 (95.3)	14.4 (100)	14.6 (101.2)	14.2 (98.9)	14.6 (101.6)	14.1 (97.6)	14.2 (100)	14.5 (101.5)	14.6 (102.5)	14.6 (102.5)	13.9 (97.6)	14.3 (100)	14.6 (101.7)	14.4 (100.1)	14.4 (100.7)	13.9 (96.6)

### **Emulsion stability**

The results of zeta potential analysis were ranged from -33.5 mV to -39.3 mV (Table 6). These results showed that the emulsion was stable during the study. The analysis of particle size confirm the stability of emulsion with results ranged from 216.9 nm to 218.4 nm.

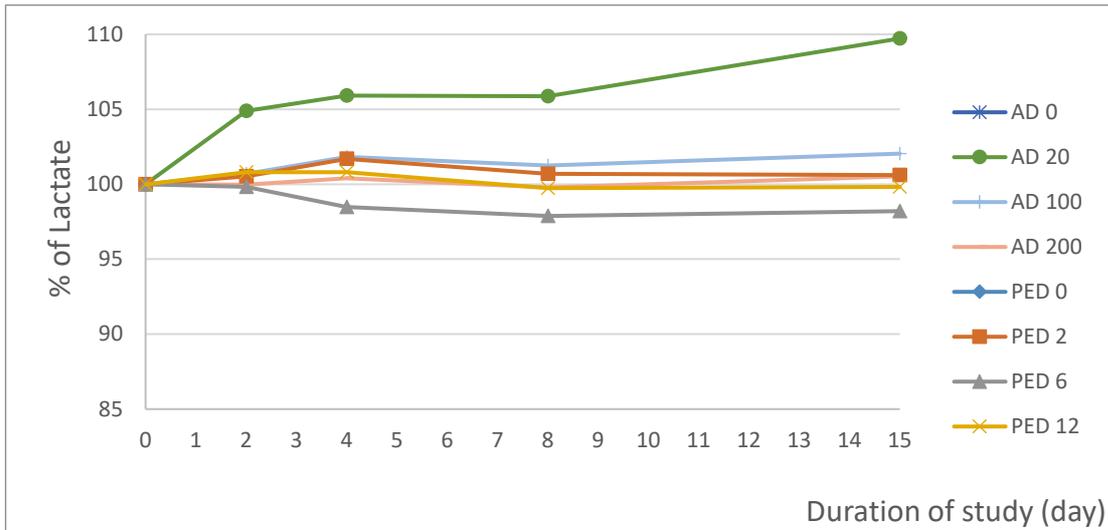
**Table 6. Zeta potential Result in adult nutrition parenteral**

Zeta Potential Results (mV)					
	J0	J2	J4	J8	J15
Samples					
AD 0	-38.8	-35.4	-38.7	-36.5	-38.8
AD 20	-39.1	-33.8	-39.2	-35.8	-38.8
AD 100	-37.5	-34.6	-39.3	-36.6	-38.7
AD 200	-36.8	-33.5	-38.3	-37.1	-38.0

### **Chemical stability**

#### **Sodium Lactate**

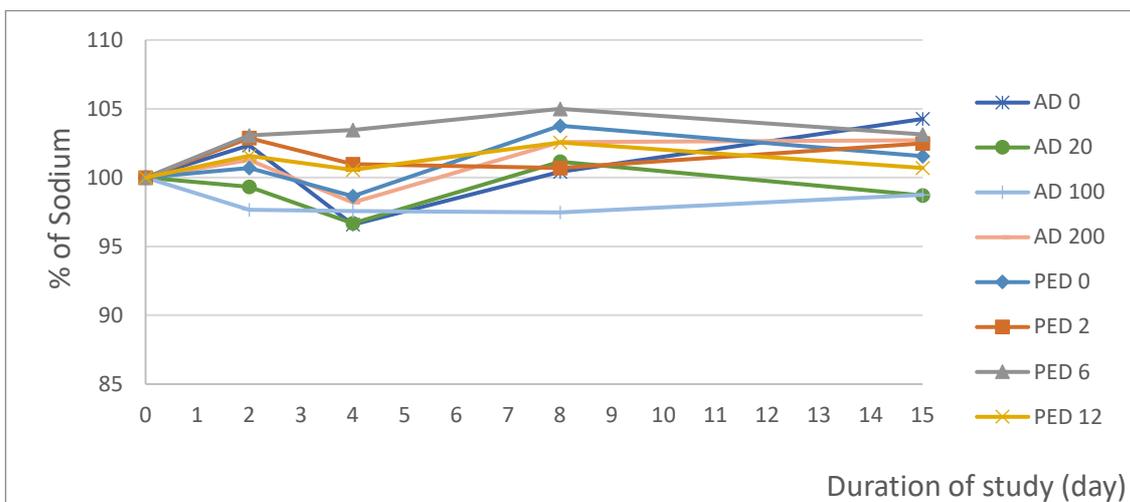
Based on HPLC analysis, the contents of lactate were observed (Table 4 and 5). The figure 3 showed the evolution of lactate in adult and pediatric nutrition during 15 days. For the pediatric bags, in comparison with the D0, we found values of lactate content ranged between 95 % and 105 %. We found the same results for adult bags, even we observed one point at 110 % in D15.



**Figure 1. Stability results Lactate in paediatric and adult bag**

***Ions elements***

The “ions elements” analyzed in pediatric and adult bag were : sodium, potassium and calcium. In comparison with the D0, we found a concentration variation ranged between 95 % and 105 %. The addition of sodium lactate impact the concentration of sodium, who increase proportionally. The figure 2 showed the stability of sodium in the different PN admixture, with and without sodium lactate. All results are shown in tables 4 and 5.

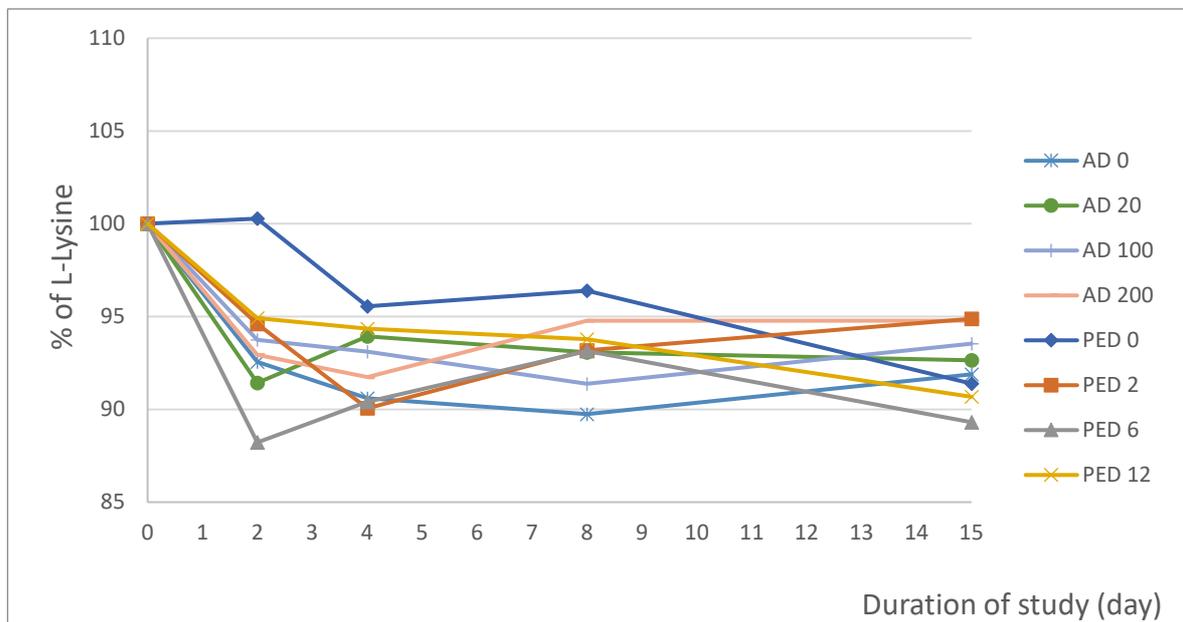


**Figure 2. Results of sodium assays in the pediatric and adult**

**Amino Acids**

For each type of PN admixture, nine amino acids were analyzed. All results are presented in table 7 and 8. The values are mostly within the specifications for the adult and pediatric mixtures. Two pediatric mixtures are outside the specifications and have values below the reference values but never below 80%.

The L-Lysine is a basic amino acid, and the result of L-Lysine assay was within the acceptance limit (figure 1). For Ped 6, values are below the specifications.



**Figure 3. Result of L-Lysine assay**

**Trace Elements**

The trace elements analyzed in this study were Zinc, Copper, Manganese, Iode, Selenium, Molybdate, Chrome and Iron. For adult or pediatric, the composition of trace elements adjuvant were the same but the concentration were different. All results are presented in table 9 and table 10.

For the adult bags, some values are out of the specification zinc is upper for AD 0 at D8 and D15), and for AD 100 at D8, copper and selenium are upper of specifications. For the pediatric bags, copper values are mostly upper specifications. For the other results, the variation compared with the D0 ranged between 90 % and 110 %.

### **Glucose**

In the adult PN admixture, the variation of glucose concentration between the D0 and the D15 was ranged from 90 % to 110 %.

In the pediatric PN admixture, lower concentrations of glucose are found at the D15, with a variation compared with the D0 between 80 % and 90 %. This trend is not observed in the adult NP mixtures, but we still find values out of the defined limits. For the adult bags, some results are upper at the D4 for AD200 and lower at D8 (AD20 and AD100). All results are presented in Table 11 and 12.

### **Vitamins**

The results obtained for vitamins B1 and E do not show a significant impact of the presence of lactate on the stability of the vitamins. The most of results are within the set thresholds until D8, but after D8 we find results below 90%. All results are in table 13 and 14.

For vitamin B9 et B12, many results are outside the thresholds for adult and pediatric bags but trend of values are similar for bags without lactate.

## **Discussion**

The objective of this work is to validate the stability of sodium lactate in parenteral nutritional mixtures in order to improve the nutritional management of patients on prolonged NP in pediatrics and adults in order to comply with the ESPGHAN/ESPEN recommendations (6).

The study carried out makes it possible to analyze the comportment of sodium lactate in two types of parenteral nutrition. Sodium lactate is found within the specification limits (90-110%) for 15 days after storage of NP bags at 2-8°C followed by 24 h at room temperature. For organizational and logistical reasons, most stability studies of parenteral nutrient mixtures for home use are performed over a period of 14 days.

For the achievement of this stability study, it was necessary to carry out a validation of the assay method and to develop the stability indicator method. Indeed, there was no data in the literature on the stability of lactate in parenteral nutrition. Sodium lactate does not present any degradation product according to the European Pharmacopoeia. We therefore carried out a forced degradation study in our unit. We did not identify any degradation product despite the extreme conditions used.

During the sample processing, each sample was diluted 1:5 and acidified with 0.1% trifluoroacetic acid. The objective of acidifying the samples was to have all the lactate in molecular form, to allow better exchange with the chromatographic column. This column is stable in a 100% aqueous mobile phase and allows a better retention of polar compounds in 100% aqueous conditions. This specificity is due to the "end capping" of the C18 phase, which is achieved with a polar molecule. (18)

The analysis of Lactate stability is shown in Figure 1 for the adult nutrient mixtures and the pediatric nutrient mixtures. The data found for lactate were analyzed in comparison to D0, used as a reference. Throughout the study, the Lactate values found were between 90% and 110%, and the tolerated limit deviation is +/- 10% in accordance with the recommendations of the GERPAC (19).

The amounts of sodium lactate studied were defined after a one-year retrospective analysis of prescriptions in adult and pediatric intensive care units. The parenteral nutrition mixture is by definition a complex environment, where the balance of the different elements is multifactorial, and the modification of one of these parameters would risk destabilizing the mixture. Among the parameters that can be impacted by the addition of sodium lactate, the pH is in the forefront and his modification can destabilize the mixture. (12)

At D0 the pH values are similar between matrices with and without Sodium Lactate. Throughout the study the pH values did not show significant variations. Despite the basic properties of the Lactate molecule, the quantities added did not have an impact on the pH of our mixtures. Other physical parameters, such as osmolarity not affected by the addition of sodium lactate. All samples were visually inspected using the European Pharmacopeia conditions, no particle or color change was observed during the study. For parenteral nutrition containing lipids, the analysis of the zeta potential allows us to find values in conformity with the lipid emulsions. The absence of variation of this parameter confirms the absence of impact of sodium lactate on the globule sizes.

The quality control laboratory has an essential role in the release of parenteral nutrition bags. The requirements for the control of finished products, with a view to their release for dispensing, are described French Good Manufacturing Practices (GMP)

(13). In our unit, the release control consists of analyzing the following elements: osmolarity, sodium, calcium and potassium. The addition of sodium lactate to the parenteral nutrition bags caused a proportional increase in sodium concentrations.

The analysis of the dosages carried out in the quality control laboratory shows a stability of the concentrations of sodium, potassium, calcium, over the period of the study.

The Institute of Biology and Pathology (IBP) of the CHUGA carried out a detailed analysis of the matrix components. The aim of this analysis was to confirm the stability of the nutrient mixtures with and without the addition of Sodium Lactate.

Amino acids play an essential role in parenteral nutrition, L-Lysine has a basic side chain able to accept protons comparable to the basic function of Lactate. At the end of the 15-day study, the analysis of the results shows that the amino acids in the adult and pediatric nutritional mixtures are stable until D8. For the pediatric analysis, the figure 1 shows values (88%, 89%) below the specifications for PED 6, these values are not significant for the interpretation.

The other matrix elements analyzed by the IBP gave results with similar trends, but the vitamin and glucose showed degradation after D8. The results that were not within the limits specified were difficult to interpret because the analysis was performed on a single assay.

For the glucose analysis, the results of the pediatric bags show a degradation of glucose after D8. This trend was also found in the bag without sodium lactate, so it can be considered that it is not attributable to the presence of sodium lactate.

The trace element results showed some variation with results above the limit of 110%. For example for copper, the assays performed gave surprising results with an increase in copper content throughout the study. The interpretation of these data

seems difficult, as copper is an element known to bind to amino acids and therefore the explanation of a binding followed by a possible release of this element could be a lead for the interpretation of these data. The trend of the results allows us to state that the concentration of added lactate has no impact on the stability of the trace elements in the mixtures (14,15).

Vitamins B9 and B12 were analysed using a non-separative and non-validated method in the nutrient matrix, the first results obtained are outside the limits of acceptability fixed and therefore do not allow us to interpret the dosage of these vitamins. The stability of vitamins B1 and E in nutrient mixtures with and without lactate can therefore be validated until D8 (16). The amino acid results showed some variation with values slightly below the 90% threshold, but these variations were not related to the concentration of sodium lactate in the mixtures. The variations were particularly found with low concentrations of sodium lactate, with values mainly above 85%. The trend shows a stability of the amino acids in the presence of sodium lactate. There is no explication for these variations and it was probably due to a handling error (17). Additional stability studies on vitamins are difficult to perform due to oxidation and rapid degradation.

These results complete the stability study and confirm the stability of the nutrient mixtures with or without lactates. However, to confirm these data and understand the non-conforming data, a second series of measurements could be performed under the same operating conditions. To minimize the cost of stability studies, it would also be possible to select stability tracers in each component to monitor their stability during the study period (e.g. L-lysine, ascorbic acid and or/ thiamine, glucose, copper and/or zinc).

## **Conclusion**

The compositions of the pediatric and adult bags were made in accordance with ESPEN recommendations and in order to simulate the maximum concentrations of elements found in clinical practice. The physical parameters were not affected by the addition of sodium lactate to the parenteral nutrition mixtures. After the addition of lactate, this study also proved the chemical stability of the lactate and the matrix for 8 days at 2-8°C followed by 24 h at room temperature. With all these data we can therefore conclude that it is possible to provide sodium lactate in parenteral nutrition formulations to cover the clinical needs of patients.

## **Bibliographie**

1. Marinier e, storme t, cézard jp. Nutrition parentérale du nourrisson. Emc - pédiatrie - maladies infectieuses. Janv 2009;4(1):1-13.
2. Lefrant jy, hurel d, cano nj, ichai c, preiser jc, tamion f. Nutrition artificielle en réanimation. Annales françaises d'anesthésie et de réanimation. Mars 2014;33(3):202-18.
3. Lapillonne a, razafimahefa h, rigourd v, granier m. La nutrition du prématuré. Archives de pédiatrie. Mars 2011;18(3):313-23.
4. Sobotka l, allison sp, stanga z. Basics in clinical nutrition: water and electrolytes during nutritional support. E-spen, the european e-journal of clinical nutrition and metabolism. Avr 2009;4(2):e59-61.
5. Dounousi e, zikou x, koulouras v, katopodis k. Metabolic acidosis during parenteral nutrition: pathophysiological mechanisms. Indian journal of critical care medicine. Mai 2015;19(5):270-4.
6. Jochum f, moltu sj, senterre t, nomayo a, goulet o, iacobelli s, et al. Espghan/espen/espr/cspen guidelines on pediatric parenteral nutrition: fluid and electrolytes. Clinical nutrition. Déc 2018;37(6):2344-53.
7. Ali a, ong ey, sadu singh bk, cheah fc. Comparison between sodium acetate and sodium chloride in parenteral nutrition for very preterm infants on the acid-base status and neonatal outcomes. Pediatr gastroenterol hepatol nutr. 2020;23(4):377.
8. Tietje c, brouder a, éditeurs. International conference on harmonisation of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use. In: handbook of transnational economic governance regimes [internet]. Brill | nijhoff; 2010 [cité 22 mars 2021]. P. 1041-53. Disponible sur: [https://brill.com/view/book/edcoll/9789004181564/bej.9789004163300.i-1081\\_085.xml](https://brill.com/view/book/edcoll/9789004181564/bej.9789004163300.i-1081_085.xml)
9. Haute autorité de santé. Cryopréservation de tissus, cellules et liquides biologiques issus du soin. 2010; disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2010-02/cryopreservation\\_-\\_recommandations.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2010-02/cryopreservation_-_recommandations.pdf)
10. Edqm. Recommendations on testing of particulate contamination: visible particles, ph. Eur 10.3. 2021;
11. Q 1 a (r2) stability testing of new drug substances and products. 2006;20.

12. Fontaine é. Le lactate, substrat énergétique en réanimation ? Réanimation. Juill 2013;22(4):382-8.
13. Ricard c. Importance du ph et de la composition des solutions d'acides amines sur la stabilité des mélanges ternaires pour nutrition parentérale totale. :11.
14. Ansm. Bonnes pratiques de préparation. Sept 2022; disponible sur: <https://ansm.sante.fr/documents/referance/bonnes-pratiques-de-preparation>
15. Pluhator-murton mm, fedorak rn, audette rj, marriage bj, yatscoff rw, gramlich lm. Trace element contamination of total parenteral nutrition. 2. Effect of storage duration and temperature. Jpen j parenter enteral nutr. Juill 1999;23(4):228-32.
16. Forchielli ml, bonoli a, stancari a, bruno ll, piro f, piazza g, et al. Do carnitine and extra trace elements change stability of paediatric parenteral nutrition admixtures? Clinical nutrition. Oct 2019;38(5):2369-74.
17. Ferguson ti, emery s, price-davies r, cosslett ag. A review of stability issues associated with vitamins in parenteral nutrition. E-spen journal. Avr 2014;9(2):e49-53.
18. Mirtallo jm, rogers kr, johnson ja, fabri pj, schneider pj. Stability of amino acids and the availability of acid in total parenteral nutrition solutions containing hydrochloric acid. American journal of health-system pharmacy. 1 nov 1981;38(11):1729-31.
19. Synergy ultra performance lc columns.
20. Sautou v. Guide méthodologique des études de stabilité des préparations. Clermont-ferrand] [pau: sfcp gerpa; 2013.

**Table 7. Results of amino acids assays for pediatric parenteral nutrition mixture**

Parameters	PED 0					PED 2					PED 6					PED 12				
	Ref Value	D2	D4	D8	D15	Ref Value	D2	D4	D8	D15	Ref Value	D2	D4	D8	D15	Ref Value	D2	D4	D8	D15
L-Lysine (mmol/l) (%)	360 (100)	361 (100)	344 (95,6)	347 (96,4)	329 (91,4)	352 (100)	333 (95)	317 (90)	328 (93)	334 (95)	365 (100)	322 (88)	330 (90)	340 (93)	326 (89)	354 (100)	336 (95)	334 (94)	332 (94)	321 (91)
L-Arginine (mmol/l) (%)	227 (100)	211 (93)	216 (95,2)	219 (96,5)	213 (93,8)	221 (100)	206 (93)	198 (90)	203 (92)	211 (95)	216 (100)	196 (91)	198 (92)	201 (93)	202 (94)	223 (100)	213 (96)	201 (90)	206 (92)	202 (91)
Acide L-aspartique (mmol/l) (%)	185 (100)	184 (99,5)	174 (94,1)	176 (95,1)	168 (90,8)	183 (100)	170 (93)	160 (87)	167 (91)	170 (93)	186 (100)	166 (89)	167 (90)	164 (88)	162 (87)	172 (100)	171 (99)	165 (96)	171 (99)	161 (94)
Acide L-glutamique (mmol/l) (%)	343 (100)	335 (97,7)	312 (91)	318 (92,7)	323 (94,2)	326 (100)	315 (97)	303 (93)	318 (98)	303 (93)	349 (100)	308 (88)	311 (89)	312 (89)	310 (89)	328 (100)	329 (100)	311 (95)	318 (97)	295 (90)
Glycine (mmol/l) (%)	333 (100)	325 (97,6)	315 (94,6)	330 (99,1)	308 (92,5)	318 (100)	299 (94)	285 (90)	320 (101)	289 (91)	332 (100)	302 (91)	305 (92)	297 (89)	292 (88)	320 (100)	298 (93)	306 (96)	303 (95)	295 (92)
L-Alanine (mmol/l) (%)	435 (100)	433 (99,5)	401 (92,2)	424 (97,5)	399 (91,7)	423 (100)	391 (92)	377 (89)	412 (97)	389 (92)	440 (100)	392 (89)	393 (89)	390 (89)	390 (89)	415 (100)	396 (95)	395 (95)	402 (97)	379 (91)
L-Valine (mmol/l) (%)	308 (100)	310 (100,6)	292 (94,8)	301 (97,7)	284 (92,2)	297 (100)	281 (95)	264 (89)	293 (99)	282 (95)	308 (100)	278 (90)	276 (90)	283 (92)	268 (87)	301 (100)	287 (95)	282 (94)	290 (96)	268 (89)
L-Leucine (mmol/l) (%)	372 (100)	364 (97,8)	350 (94,1)	358 (96,2)	339 (91,1)	358 (100)	339 (95)	317 (89)	341 (95)	338 (94)	373 (100)	330 (88)	333 (89)	338 (91)	326 (87)	360 (100)	345 (96)	336 (93)	337 (94)	319 (89)
L-Tyrosine (mmol/l) (%)	12 (100)	11,7 (97,5)	11,1 (92,5)	11,6 (96,7)	11,6 (96,7)	12,7 (100)	10,8 (85)	9,9 (78)	12,2 (96)	10,2 (80)	11,9 (100)	10,4 (87)	10,4 (87)	10,7 (90)	10,5 (88)	11,2 (100)	10,9 (97)	10,7 (96)	11,3 (101)	10,1 (90)

**Table 8. Results of amino acids assays for adult parenteral nutrition mixture**

Parameters	AD 0					AD 20					AD 100					AD 200				
	Ref Value	D2	D4	D8	D15	Ref Value	D2	D4	D8	D15	Ref Value	D2	D4	D8	D15	Ref Value	D2	D4	D8	D15
L-Lysine (mmol/l) (%)	234 (100)	216,6 (93)	212 (91)	210 (90)	215 (92)	231 (100)	211,2 (91)	217 (94)	215 (93)	214 (93)	232 (100)	217,5 (94)	216 (93)	212 (91)	217 (94)	230 (100)	213,75 (93)	211 (92)	218 (95)	218 (95)
L-Arginine (mmol/l) (%)	287 (100)	275,5 (96)	270 (94)	257 (90)	263 (92)	279 (100)	249,6 (89)	249 (89)	263 (94)	257 (92)	273 (100)	258 (95)	263 (96)	259 (95)	260 (95)	273 (100)	245 (90)	245 (90)	264 (97)	265 (97)
Acide L-aspartique (mmol/l) (%)	62 (100)	57 (92)	59 (95)	56 (90)	57 (92)	61 (100)	59,2 (97)	58 (95)	60 (98)	57 (93)	61 (100)	57 (93)	60 (98)	58 (95)	57 (93)	60 (100)	56,25 (94)	57 (95)	58 (97)	61 (102)
Acide L-glutamique (mmol/l) (%)	116 (100)	104,5 (90)	105 (91)	104 (90)	104 (90)	115 (100)	105,6 (92)	107 (93)	108 (94)	107 (93)	111 (100)	106,5 (96)	107 (96)	105 (95)	105 (95)	113 (100)	102,5 (91)	105 (93)	109 (96)	104 (92)
Glycine (mmol/l) (%)	449 (100)	399 (89)	418 (93)	402 (90)	420 (94)	450 (100)	416 (92)	402 (89)	412 (92)	415 (92)	446 (100)	397,5 (89)	410 (92)	413 (93)	412 (92)	447 (100)	405 (91)	414 (93)	421 (94)	396 (89)
L-Alanine (mmol/l) (%)	492 (100)	465,5 (95)	454 (92)	440 (89)	449 (91)	489 (100)	456 (93)	463 (95)	467 (96)	470 (96)	481 (100)	454,5 (94)	450 (94)	456 (95)	462 (96)	489 (100)	437,5 (89)	448 (92)	469 (96)	460 (94)
L-Valine (mmol/l) (%)	202 (100)	188,1 (93)	182 (90)	184 (91)	183 (91)	200 (100)	187,2 (94)	188 (94)	187 (94)	188 (94)	197 (100)	186 (94)	190 (96)	185 (94)	181 (92)	201 (100)	182,5 (91)	179 (89)	186 (93)	190 (95)
L-Leucine (mmol/l) (%)	369 (100)	336,3 (91)	334 (91)	332 (90)	337 (91)	365 (100)	340,8 (93)	336 (92)	342 (94)	336 (92)	358 (100)	336 (94)	334 (93)	336 (94)	334 (93)	358 (100)	332,5 (93)	329 (92)	336 (94)	339 (95)
L-Tyrosine (mmol/l) (%)	7,2 (100)	7,03 (98)	7,3 (101)	6,8 (94)	6,5 (90)	7,1 (100)	7,2 (101)	7 (99)	7,3 (103)	6,8 (96)	7,3 (100)	7,05 (97)	7 (96)	7,1 (97)	7 (96)	7,2 (100)	6,875 (95)	6,5 (90)	7,1 (99)	7,2 (100)

**Table 9. Results of Trace Element assays for adult parenteral nutrition mixture**

Parameters	AD 0					AD 20					AD 100					AD 200				
	Ref Value	D2	D4	D8	D15	Ref Value	D2	D4	D8	D15	Ref Value	D2	D4	D8	D15	Ref Value	D2	D4	D8	D15
Zinc (µmole/l) (%)	93,26 (100)	102,15 (110)	101,93 (109)	106,34 (114)	104,11 (112)	96,37 (100)	99,83 (104)	99,21 (103)	104,13 (108)	97,12 (101)	100,17 (100)	100,74 (101)	102,08 (102)	101,45 (101)	103,7 (104)	95,37 (100)	115,98 (122)	113,81 (119)	91,29 (96)	85,62 (90)
Cuivre (µmole/l) (%)	2,553 (100)	2,63 (103)	2,765 (108)	2,665 (104)	2,671 (105)	2,525 (100)	2,625 (104)	2,555 (101)	2,613 (103)	2,67 (106)	2,456 (100)	2,612 (106)	2,669 (109)	3,197 (130)	3,245 (132)	2,671 (100)	2,769 (104)	2,762 (103)	2,836 (106)	2,729 (102)
Manganèse (µmole/l) (%)	0,981 (100)	0,879 (90)	0,967 (99)	0,906 (92)	0,925 (94)	0,969 (100)	0,96 (99)	0,967 (100)	1,011 (104)	0,991 (102)	0,901 (100)	0,991 (110)	0,91 (101)	1,029 (114)	0,943 (105)	0,942 (100)	0,93 (99)	0,961 (102)	0,976 (104)	0,955 (101)
Iode (nmole/l) (%)	750 (100)	726 (97)	774 (103)	731 (97)	752 (100)	723 (100)	702 (97)	727 (101)	741 (102)	735 (102)	722 (100)	718 (99)	732 (101)	718 (99)	741 (103)	745 (100)	728 (98)	745 (100)	741 (99)	705 (95)
Sélénium (µmol/L) (%)	0,82 (100)	0,86 (105)	0,74 (90)	0,77 (94)	0,79 (96)	0,78 (100)	0,78 (100)	0,77 (99)	0,79 (101)	0,79 (101)	0,79 (100)	0,79 (100)	0,77 (97)	0,8 (101)	0,88 (111)	0,77 (100)	0,81 (105)	0,92 (119)	0,81 (105)	0,83 (108)
Molybdate (µg/l) (%)	15,07 (100)	16,47 (109)	15,94 (106)	16,11 (107)	16,17 (107)	16,12 (100)	16,08 (100)	16,16 (100)	16,18 (100)	16,38 (102)	15,3 (100)	15,99 (105)	15,82 (103)	16,84 (110)	16,25 (106)	15,5 (100)	16,3 (105)	16,78 (108)	17,02 (110)	17,12 (110)
Chrome (µg/l) (%)	8,35 (100)	8,45 (101)	8,56 (103)	8,46 (101)	8,52 (102)	9,45 (100)	9,3 (98)	8,99 (95)	8,99 (95)	8,79 (93)	9,47 (100)	9,32 (98)	9,3 (98)	9,69 (102)	9,35 (99)	10,54 (100)	10,32 (98)	10,75 (102)	10,63 (101)	10,56 (100)
Fer (µmole/l) (%)	11,57 (100)	11,97 (103)	11,88 (103)	11,94 (103)	11,71 (101)	11,37 (100)	11,38 (100)	11,42 (100)	11,52 (101)	11,34 (100)	11,18 (100)	11,96 (107)	11,58 (104)	11,64 (104)	12,07 (108)	11,41 (100)	11,65 (102)	11,73 (103)	11,65 (102)	11,61 (102)

**Table 10. Results of Trace Element assays for pediatric parenteral nutrition mixture**

Parameters	PED 0					PED 2					PED 6					PED 12				
	Ref Value	D2	D4	D8	D15	Ref Value	D2	D4	D8	D15	Ref Value	D2	D4	D8	D15	Ref Value	D2	D4	D8	D15
Zinc (µmole/l) (%)	57,68 (100)	59,02 (102)	64,66 (112)	57,45 (100)	53,58 (93)	49,42 (100)	52,08 (105)	53,53 (108)	53,74 (109)	52,66 (107)	55,67 (100)	58,24 (105)	56,83 (102)	58,56 (105)	57,14 (103)	55,89 (100)	58,62 (105)	59,03 (106)	58,66 (105)	59,41 (106)
Cuivre (µmole/l) (%)	4,065 (100)	4,147 (102)	4,522 (111)	4,528 (111)	4,289 (106)	4,021 (100)	4,484 (112)	4,539 (113)	4,609 (115)	4,732 (118)	4,619 (100)	5,185 (112)	5,454 (118)	5,52 (120)	5,485 (119)	4,945 (100)	5,45 (110)	5,637 (114)	5,497 (111)	5,631 (114)
Manganèse (µmole/l) (%)	2,535 (100)	2,545 (100)	2,449 (97)	2,484 (98)	2,52 (99)	2,367 (100)	2,477 (105)	2,438 (103)	2,43 (103)	2,543 (107)	2,413 (100)	2,465 (102)	2,395 (99)	2,322 (96)	2,271 (94)	2,435 (100)	2,494 (102)	2,651 (109)	2,464 (101)	2,654 (109)
Iode (nmole/l) (%)	438 (100)	464 (106)	450 (103)	461 (105)	465 (106)	436 (100)	434 (100)	448 (103)	443 (102)	452 (104)	441 (100)	435 (99)	456 (103)	451 (102)	453 (103)	433 (100)	464 (107)	441 (102)	441 (102)	441 (102)
Sélénium (µmol/L) (%)	0,78 (100)	0,79 (101)	0,84 (108)	0,81 (104)	0,87 (112)	0,81 (100)	0,72 (89)	0,8 (99)	0,89 (110)	0,87 (107)	0,81 (100)	0,77 (95)	0,83 (102)	0,92 (114)	0,89 (110)	0,8 (100)	0,77 (96)	0,82 (103)	0,93 (116)	0,85 (106)
Molybdate (µg/l) (%)	60,89 (100)	67,46 (111)	66,76 (110)	68,31 (112)	68,09 (112)	62,97 (100)	65,32 (104)	65,91 (105)	68,09 (108)	67,69 (107)	64,37 (100)	69,32 (108)	73,23 (114)	68,55 (106)	68,33 (106)	63,14 (100)	68,58 (109)	67,49 (107)	67,5 (107)	68,25 (108)
Chrome (µg/l) (%)	19,97 (100)	20,55 (103)	20,78 (104)	20,38 (102)	20,72 (104)	20,53 (100)	21,54 (105)	20,72 (101)	21,23 (103)	21,44 (104)	22,07 (100)	22 (100)	23,76 (108)	22,78 (103)	23,27 (105)	22,31 (100)	23,12 (104)	23,25 (104)	22,96 (103)	23,3 (104)
Fer (µmole/l) (%)	9,13 (100)	9,61 (105)	9,57 (105)	9,46 (104)	9,75 (107)	9,62 (100)	9,37 (97)	10,08 (105)	9,69 (101)	9,62 (100)	9,53 (100)	9,76 (102)	9,6 (101)	9,46 (99)	9,49 (100)	9,01 (100)	9,62 (107)	9,77 (108)	9,51 (106)	10,17 (113)

**Table 11. Results of glucose assays for pediatric parenteral nutrition mixture**

Parameters	PED 0					PED 2					PED 6					PED 12				
	Ref Value	D2	D4	D8	D15	Ref Value	D2	D4	D8	D15	Ref Value	D2	D4	D8	D15	Ref Value	D2	D4	D8	D15
Glucose (mmol/L)	27,9	26,4	26,5	24,9	22,6	25,3	25	25,7	25,9	21,7	26,8	27,2	27,5	33,1	24,5	26,8	24	27,3	26,2	23,9
(%)	(100)	(95)	(95)	(89)	(81)	(100)	(99)	(102)	(102)	(86)	(100)	(102)	(103)	(124)	(91)	(100)	(90)	(102)	(98)	(89)

**Table 12. Results of glucose assays for adult parenteral nutrition mixture**

Parameters	AD 0					AD 20					AD 100					AD 200				
	Ref Value	D2	D4	D8	D15	Ref Value	D2	D4	D8	D15	Ref Value	D2	D4	D8	D15	Ref Value	D2	D4	D8	D15
Glucose (mmol/L)	22,8	24	22,9	22	21,1	22,5	21,8	22,5	19,3	23,6	23,8	24,2	24,3	20,2	21,4	20,9	22,5	28,8	23,2	21,1
(%)	(100)	(105)	(100)	(96)	(93)	(100)	(97)	(100)	(86)	(105)	(100)	(102)	(102)	(85)	(90)	(100)	(108)	(138)	(111)	(101)

**Table 13. Results of vitamins assays for pediatric parenteral nutrition mixture**

Parameters	PED 0					PED 2					PED 6					PED 12				
	Ref Value	D2	D4	D8	D15	Ref Value	D2	D4	D8	D15	Ref Value	D2	D4	D8	D15	Ref Value	D2	D4	D8	D15
Alpha-tocophérol E (UI) (%)	47 (100)	47,5 (101)	48,1 (102)	46,6 (99)	41,2 (88)	46,08 (100)	60 (130)	46,8 (102)	45,3 (98)	40,3 (87)	47 (100)	48,7 (104)	49,6 (106)	46 (98)	39,6 (84)	47,21 (100)	47,8 (101)	47,1 (100)	44,1 (93)	36,9 (78)
Thiamine B1 (mg/ml) (%)	875,7 (100)	828,7 (95)	838,2 (96)	825,5 (94)	769,6 (88)	854,6 (100)	829 (97)	787 (92)	814 (95)	783,5 (92)	849,3 (100)	823 (97)	856,7 (101)	817,9 (96)	757,9 (89)	841 (100)	803,7 (96)	852,6 (101)	792,4 (94)	749,1 (89)
Acide Folique B9 (%)	101,9 (100)	154,6 (152)	115,5 (113)	153,2 (150)	148,6 (146)	95,5 (100)	154,2 (161)	98,9 (104)	158,2 (166)	151,7 (159)	112,9 (100)	119,3 (106)	119,6 (106)	114,2 (101)	153,3 (136)	94,2 (100)	105,5 (112)	154,2 (164)	113,5 (120)	117,4 (125)
Cyanocobalamine Vit B12 (%)	52 (100)	116 (223)	88 (169)	120 (231)	45 (87)	74 (100)	111 (150)	121 (164)	91 (123)	<45	82 (100)	115 (140)	114 (139)	109 (133)	56 (68)	77 (100)	120 (156)	86 (112)	61 (79)	108 (140)

**Table 14. Results of vitamins assays for adult parenteral nutrition mixture**

Parameters	AD 0					AD 20					AD 100					AD 200				
	Ref Value	D2	D4	D8	D15	Ref Value	D2	D4	D8	D15	Ref Value	D2	D4	D8	D15	Ref Value	D2	D4	D8	D15
Alpha-tocophérol E (UI) (%)	35,6 (100)	46,1 (129)	56,7 (159)	33,9 (95)	50,7 (142)	47,6 (100)	49 (103)	82,7 (174)	42,2 (89)	46,1 (97)	24,6 (100)	42 (85)	46,9 (95)	42 (85)	44,3 (90)	36,5 (100)	38,2 (105)	38 (104)	43,5 (119)	60,4 (165)
Thiamine B1 (mg/ml) (%)	353,9 (100)	341,4 (96)	338,8 (96)	329,3 (93)	324,8 (92)	346,7 (100)	345,6 (100)	332,5 (96)	329 (95)	329 (95)	350,4 (100)	341,1 (97)	332,6 (95)	328,1 (94)	325,3 (93)	343,8 (100)	341 (97)	331,1 (94)	329,1 (94)	326,8 (93)
Acide Folique B9 (%)	16,9 (100)	23,6 (70)	23,8 (70)	38,1 (113)	37,6 (111)	16,8 (100)	36,3 (108)	38,2 (114)	23,9 (71)	23,6 (70)	18,4 (100)	37,2 (101)	23,7 (64)	36,7 (100)	39,1 (106)	39 (100)	36,9 (95)	38,2 (98)	36,9 (95)	37,4 (96)
Cyanocobalamine Vit B12 (%)																				

---

## *Discussion générale*

---

La nutrition parentérale par sa composition complexe et son caractère acide (pH bas), a montré un impact dans la survenue d'acidose métabolique hyperchlorémique. C'est un facteur aggravant l'hyperchlorémie par ses apports en oligoéléments et électrolytes sous forme de sels de chlorure. Une alternative consiste à apporter ces éléments sous forme d'acétates (acétate, lactate, citrate,...), et prévenir la survenue d'une hyperchlorémie en amont, mais également de traiter une acidose métabolique à l'aide du pouvoir tampon des acétates. En traitement des acidoses métaboliques hyperchlorémique, l'indication de l'utilisation du lactate est posée sur la valeur du pH et du bicarbonate et adapté lorsque le pH est alcalin et/ou la valeur de bicarbonate > 30 mmol/L. A l'heure actuelle, il existe encore trop peu de spécialité disponible sur le marché français, seul le LACTATE DE SODIUM 11,2% (m/v) de l'AGEPS ® est commercialisé, ce qui ne permettra pas de couvrir tous les besoins. De plus, il n'existe aucune recommandation quant à l'utilisation de ces lactates chez l'adulte malgré le risque connu d'hyperchlorémie. Il est donc important d'une part de communiquer sur le sujet afin d'améliorer les pratiques et d'autre part d'établir des nouvelles recommandations afin d'inciter les industriels à développer le marché des acétates.

L'objectif d'une étude de stabilité est de développer et valider une méthode indicatrice de stabilité afin de suivre l'évolution de notre élément d'intérêt dans la matrice. Les poches de nutrition parentérale dites « à la carte » sont des poches réalisées en fonction des besoins biologiques et cliniques de chaque patient.

Le développement et la validation de nouvelles méthodes de dosage est un processus chronophage, nécessitant des ressources humaines importantes, ainsi il a été décidé d'utiliser les méthodes déjà validées en routine au Centre Hospitalier Grenoble Alpes pour doser les éléments de la matrice.

Les étapes de développement de méthode et de validation sont indispensables pour poursuivre l'étude à l'aide de la méthode choisie. Dans cette étude, les résultats obtenus lors de ces étapes ont été conformes aux résultats attendus. Le traitement des échantillons a permis d'obtenir le lactate sous forme d'acide lactique afin de permettre la séparation sur la colonne chromatographique choisie. La méthode s'est montrée sélective et spécifique avec des échantillons témoins (sans lactate) ne présentant aucun signal au temps de rétention de notre molécule. Tout au long de l'étude, l'acide lactique a été dosé dans les mêmes conditions analytiques, et a montré un profil de stabilité conforme avec des résultats compris entre 90 % et 110 %. Ces résultats ont été retrouvés pour les mélanges pédiatriques et pour les mélanges adultes. Ces résultats confirment la stabilité de notre élément d'intérêt, le lactate de sodium, dans les mélanges nutritifs binaire et ternaire aux concentrations testées.

La chromatographie liquide haute performance a été la méthode analytique indicatrice de stabilité choisie pour cette étude afin de suivre notre élément d'intérêt. Un développement de méthode autour du lactate de sodium dans les mélanges nutritifs puis une validation de méthode analytique ont été des étapes indispensables afin de mener cette étude de stabilité du lactate de sodium dans les poches de nutrition parentérale.

Dans notre étude, le lactate de sodium était le seul élément dont les concentrations variées d'une poche à l'autre, tous les autres éléments composants

la matrice étaient quantitativement identiques. La stratégie employée était d'étudier le comportement de la molécule de Lactate de Sodium dans une matrice composée d'éléments à leur concentration maximale, des conditions aussi appelées « worst case ».

Pour les poches « à la carte » avec lipides, modèle de poche administré à la population adulte, une analyse de l'émulsion lipidique a été réalisée. L'analyse granulométrique et du potentiel zêta n'ont pas montré de signes d'instabilité au cours du temps. Ces résultats permettent d'affirmer que l'ajout de Lactate de Sodium n'augmente pas le risque de déstabilisation de l'émulsion lipidique, qui se traduit par des phénomènes connus de coalescence ou de floculation (22).

En ce qui concerne l'étude de la stabilité chimique des poches de nutrition parentérale, le dosage des électrolytes a été réalisé au laboratoire de contrôle qualité, avec la méthode appliquée en routine. La valeur obtenue à J0 est considérée comme la valeur référence. Les électrolytes analysés sont le sodium ( $\text{Na}^+$ ), le potassium ( $\text{K}^+$ ) et le calcium ( $\text{Ca}^{2+}$ ). Les résultats ont montré des valeurs situées entre 90% et 110% de la valeur de référence, limites d'acceptabilité fixées. La précipitation phospho-calcique dans la nutrition parentérale est une interaction bien documentée, ces résultats prouvent qu'aucune interaction avec le calcium ne semble avoir été mis en évidence tout au long de l'étude (23).

Les dosages du glucose, des oligoéléments, des vitamines et des acides aminés ont été réalisés à l'Institut de Biologie & Pathologie (IBP) du CHU Grenoble Alpes. Ces analyses ont pour objectif de contrôler le milieu nutritif qui compose la matrice, la méthode utilisée pour chacun des éléments a été au préalable validée sur une matrice plasmatique. Pour la partie glucidique, les données analysées montrent une tendance similaire des résultats lorsqu'on compare la poche référence sans lactate

avec les poches contenant du lactate. Cette comparaison nous permet de dire que la présence de lactate à différentes concentrations n'a pas impactée la stabilité du glucose présent dans nos mélanges nutritifs. Durant la première semaine, les fluctuations observées entrent 90% et 110% restent dans les limites d'acceptation fixées et permettent de confirmer que la teneur en glucose est statistiquement similaire. Les dernières analyses ont montré des valeurs de glucose inférieures à 90% dans les poches pédiatriques, ces résultats peuvent être corrélés à la méthode d'analyse et nécessitent une investigation complémentaire afin de confirmer la bonne teneur en glucose au bout de 15 jours (20).

Les données obtenues après analyse des oligoéléments n'ont pas montré de différences significatives entre les poches avec ou sans lactate. L'analyse a été réalisée à l'aide d'une méthode séparative, l'ICP-MS, l'ensemble des résultats obtenus étaient compris entre 90% et 110%. Le cuivre est un oligoélément indispensable pour l'organisme. Les différents dosages réalisés ont donné des résultats surprenant avec une augmentation de la teneur en cuivre tout au long de l'étude. L'interprétation de ces données paraît difficile mais le cuivre est un élément connu pour se fixer sur les acides aminés et donc l'explication d'une fixation suivi d'un relargage possible de cet élément pourrait être une piste pour l'interprétation de ces données (24).

La vitamine B9 a été analysée à l'aide d'une méthode non séparative, les premiers résultats obtenus sont en dehors des limites d'acceptabilité fixées et ne nous permettent donc pas d'interpréter le dosage de cette vitamine. On peut tout de même noter que les résultats n'étaient pas impactés par la présence de lactate de sodium, les variations observées étaient similaires entre poches avec ou sans lactate. Les vitamines B1 et E ont été analysées à l'aide d'une méthode séparative

permettant une meilleure interprétation des résultats. La vitamine E est une vitamine liposoluble et se dissout dans la partie lipidique de notre mélange ce qui peut impacter les résultats. En effet, la phase mobile est 100% aqueuse et a donc pour objectif de faire sortir la partie lipidique parmi les premiers éléments afin d'isoler l'acide lactique. Les poches adultes sont composées de lipides, milieu de dissolution de la vitamine E, l'analyse des résultats montre des variations importantes et confirme l'idée que la stratégie utilisée ne permet pas de conclure sur le profil de stabilité de cette vitamine. Ces variations touchent également la poche sans lactate, ce qui permet d'extrapoler et dire que la présence de lactate n'a pas d'impact sur le profil de stabilité de la vitamine E. Les poches pédiatriques ne contiennent pas de lipides, les résultats obtenus dans ces poches montre un profil de stabilité similaire entre les poches avec et sans lactate. L'interprétation possible de ces résultats confirme l'impact de la méthode d'analyse sur les résultats obtenus dans les poches adultes. Une baisse de la teneur en vitamine E le dernier jour de l'étude met en évidence une dégradation des vitamines au fil du temps non impactée par la présence de lactate (21). Au sujet de la vitamine B1, vitamine hydrosoluble, les poches pédiatriques et adultes présentent un profil de stabilité conforme aux limites d'acceptabilité fixées.

L'ensemble des acides aminés ont été analysés à l'aide d'une méthode séparative. Les résultats de ces analyses ont montré des profils de stabilité conforme aux limites d'acceptabilité fixées, permettant de conclure positivement sur la stabilité des acides aminés en présence de lactate aux différentes concentrations testées. La L-Lysine, acide aminé basique, présentant des caractéristiques similaires au lactate n'a montré aucune différence significative de concentration, avec ou sans lactate tout au long de l'étude (25).

D'un point de vue pratique, ce travail permet dès à présent d'utiliser le lactate de sodium en mélange dans les milieux nutritifs parentéraux. Sur la base des données de stabilité obtenue durant ce travail, il est désormais possible d'ajouter jusqu'à 120 mmol/L de Lactate de sodium dans les formulations ternaires adultes et jusqu'à 85 mmol/L de lactate de sodium dans les formulations binaires pédiatriques. La durée de conservation validée dans cette étude est de 8 jours entre 2 et 8°C, suivis de 24 h à température ambiante (temps de perfusion inclus). Concernant l'utilisation du lactate de sodium dans les mélanges nutritifs parentéraux avec AMM, il n'existe aucune donnée de stabilité et les données de cette étude ne sont pas extrapolables. Il conviendrait de réaliser des études de supplémentation dans la poche ou en dérivation (Y) du lactate de sodium dans les différents mélanges disponibles. En pratique, afin de ne pas limiter le bénéfice de l'utilisation du lactate de sodium chez les patients présentant des acidoses métaboliques hyperchlorémique, un patient nécessitant une supplémentation en lactate pourrait le recevoir sur une autre voie d'administration (VVC ou VVP). Dans ce dernier cas, cette solution étant hyperosmolaire (2000 mOsm/L), une dilution au 1/2 dans l'eau PPI sera nécessaire avant son administration.

## **Stabilité physico-chimique du Lactate de Sodium dans des mélanges nutritifs parentéraux.**

La nutrition parentérale est indiquée chez l'adulte et l'enfant dans les syndromes d'obstruction intestinale aiguë ou chronique, les vomissements répétés ou incoercibles, l'insuffisance intestinale et en échec d'une nutrition entérale. Pour les nouveau-nés prématurés, elle permet de couvrir les besoins métaboliques de base et également d'obtenir une croissance satisfaisante.

Des cas d'acidoses métaboliques hyperchlorémiques sont rapportés chez les patients recevant des mélanges nutritifs parentéraux. Bien que l'état physiopathologique du patient joue un rôle dans le mécanisme de survenue de l'acidose métabolique, la composition des mélanges nutritifs parentéraux (MNP) est un facteur aggravant ce trouble. Aussi, pour la population pédiatrique, les recommandations des sociétés savantes préconisent désormais l'apport d'électrolytes par des solutions *chlore-free*. En effet, le chlore est présent dans les MNP sous forme de chlorhydrate (apport d'électrolytes) ou d'acide chlorhydrique (maintien pH optimal).

Pour traiter et prévenir ces acidoses métaboliques hyperchlorémiques, l'analyse de la littérature a montré l'intérêt de l'utilisation des acétates (lactate ou acétate) dans la composition des MNP. La composition des MNP industriels permet de respecter les recommandations sur les limites d'apports en chlore. Concernant les MNP « individualisés » ou « à la carte » préparés au sein des pharmacies hospitalières ou par les sous-traitants façonniers, le respect des recommandations *chlore-free* est moins aisé du fait du manque de disponibilité des matières premières. En effet, en France, seul le LACTATE DE SODIUM AP-HP 11,2% (m/V) (AGEPS) est commercialisé alors que d'autres formes d'acétates (sodium,

potassium) sont disponibles au Canada et aux Etats-Unis. Bien qu'il n'existe aucune donnée de stabilité physico-chimique de cette spécialité en mélange dans des MNP, il est utilisé par la plupart des centres français de nutrition parentérale.

Dans ce travail, nous avons étudié la stabilité du lactate de sodium dans deux formules de MNP destinées à des patients adultes et nouveau-nés prématurés. Pour chacune des formules, des concentrations croissantes de lactate de sodium ont été ajoutées (jusqu'à 84,9 mmol/L pour la pédiatrie et 126,4 mmol/L pour la formule adulte). Ces mélanges ont été conservés pendant 15 jours à 4° C, à l'abri de la lumière, suivis de 24 heures à température ambiante. Quelle que soit la formule et pour chaque concentration de lactate de sodium, les différents contrôles analytiques réalisés ont mis en évidence la stabilité des mélanges entre J0 et J8 à 4°C. Le lactate de sodium peut donc être ajouté en toute sécurité dans les MNP, ce qui permettra de traiter et/ou de limiter la survenue d'acidose métabolique chez l'adulte, l'enfant et le nouveau-nés prématurés nécessitant une nutrition parentérale prolongée.

Ce travail permet donc de confirmer l'intérêt clinique du lactate de sodium et de sécuriser son ajout dans les MNP binaires ou ternaires. Les recommandations des sociétés savantes adultes ne préconisent pas encore l'emploi des acétates, mais les résultats probants de ce travail permettront de promouvoir son utilisation dans cette population. Une attention devra être portée sur l'optimisation de la disponibilité des acétates sur les marchés français et européen. En effet, la seule forme commercialisée en France est celle de l'AGEPS et présente, de ce fait, un risque important de pénurie par l'absence d'alternative et une production monocentrique. De plus, du fait de son conditionnement en flacon verre, cette spécialité contient de l'aluminium, ce qui constitue un risque pour les malades ayant

une fonction rénale altérée, incluant les nouveau-nés prématurés. Ainsi, l'importation d'autres formes d'acétates est un enjeu majeur pour développer et pérenniser l'utilisation des acétates dans l'ensemble des centres français de nutrition parentérale et améliorer la prise en charge de ces patients

**VU ET PERMIS D'IMPRIMER**

Grenoble, le : 31/10/22

**LE DOYEN  
DE L'UFR DE PHARMACIE**

**M. le Pr. Michel SÈVE**

**LE DIRECTEUR DE THESE**

Mme Dr Marjorie DURAND

**LE TUTEUR UNIVERSITAIRE**

M. Dr Julien LENNHARDT

Pour la Présidente  
et par délégation  
—  
Le Doyen de Pharmacie  
Pr. Michel SEVE

## Bibliographie

1. Genton l, majno p, raguso c, hans db, pichard c. Intégration de l'évaluation nutritionnelle à l'examen médical lors de l'admission à l'hôpital. :14.
2. Barnoud d. Place de la nutrition parentérale en réanimation. Réanimation. Août 2009;18(6):493-500.
3. Cecchi-tenerini r, pierrat c, vanneste a. Evaluation des pratiques en matière de nutrition parentérale pédiatrique [internet]. 2015. Disponible sur: <https://www.igas.gouv.fr/img/pdf/2014-168r.pdf>
4. Sabrina layec, carmen stefanescu, olivier corcos, aurélien amiot, isabelle pingnot, bernard messing, et al. Les vraies indications de la nutrition parentérale. 2011; disponible sur: <https://www.fmcgastro.org/wp-content/uploads/file/pdf-2011/les-vraies-indications-de-la-nutrition-parenterale.pdf>
5. Dall'osto h, simard m, delmont n, mann g, hermitte m, cabrit r, et al. Nutrition parentérale : indications, modalités et complications. Emc - hépato-gastroenterol. Juill 2005;2(3):223-48.
6. Bouteloup c, thibault r. Arbre décisionnel du soin nutritionnel. Nutr clin métabolisme. Févr 2014;28(1):52-6.
7. Cuerda c, pironi l, arends j, bozzetti f, gillanders l, jeppesen pb, et al. Espen practical guideline: clinical nutrition in chronic intestinal failure. Clin nutr. Sept 2021;40(9):5196-220.
8. Colomb v. Nutrition artificielle à domicile chez l'enfant. Indications et organisation. Arch pédiatrie. Janv 2001;8(1):79-85.
9. Haute autorité de santé. Nutrition parentérale en néonatalogie. 2018; disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2018-06/argu\\_np\\_neonat\\_2018-06-28\\_11-18-23\\_280.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2018-06/argu_np_neonat_2018-06-28_11-18-23_280.pdf)
10. Bourdon po. Nutrition parentérale chez le prématuré : pas simplement une question de survie. :75.
11. Jochum f, moltu sj, senterre t, nomayo a, goulet o, iacobelli s, et al. Espghan/espen/espr/cspen guidelines on pediatric parenteral nutrition: fluid and electrolytes. Clin nutr. Déc 2018;37(6):2344-53.
12. Tietje c, brouder a, éditeurs. International conference on harmonisation of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use. In: handbook

- of transnational economic governance regimes [internet]. Brill | nijhoff; 2010 [cité 22 mars 2021]. P. 1041-53. Disponible sur: [https://brill.com/view/book/edcoll/9789004181564/bej.9789004163300.i-1081\\_085.xml](https://brill.com/view/book/edcoll/9789004181564/bej.9789004163300.i-1081_085.xml)
13. Sautou v. Guide méthodologique des études de stabilité des préparations. Clermont-ferrand] [pau: sfcg gerpa; 2013.
  14. Nhs. Standard-protocol-for-deriving-and-assessment-of-stability-part-4-parenteral-nutrition.pdf. Disponible sur: <https://dev.sps.nhs.uk/wp-content/uploads/2022/04/nhs-pqa-standard-protocol-for-deriving-and-assessment-of-stability-part-4-parenteral-nutrition.pdf>
  15. Ph. Eur. 10.0, 2301 (01/2017). In: pharmacopoeia 100 european.
  16. Beaufoy j. Guidance for the validation of pharmaceutical quality control analytical methods. :80.
  17. Jean-daniel h. Stabilité physico-chimique d'injectables reconstitués en milieu hospitalier : 35 ans de recueil de données. J pharm belg. 2017;10.
  18. Ph.eur. Lactate de sodium.
  19. Anses. Guide de validation des méthodes d'analyses. Anses/pr3/07/01 version a; 2015.
  20. Yaillan al, serre c, fayard j, faucon m, thomaré p, filali s, et al. Production and stability study of a hospital parenteral nutrition solution for neonates. J pharm anal. Avr 2019;9(2):83-90.
  21. Ferguson ti, emery s, price-davies r, cosslett ag. A review of stability issues associated with vitamins in parenteral nutrition. E-spen j. Avr 2014;9(2):e49-53.
  22. Samimi S, Maghsoudnia N, Eftekhari RB, Dorkoosh F. Lipid-Based Nanoparticles for Drug Delivery Systems. In: Characterization and Biology of Nanomaterials for Drug Delivery [Internet]. Elsevier; 2019 [cité 12 oct 2022]. p. 47-76. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780128140314000039>
  23. Korb V, Berger S, Spiesser L, Hugot PH, Djoussa-Kambou S, Corriol O. Optimisation des apports phosphocalciques dans les solutions de nutrition parentérale pédiatrique. Nutr Clin Métabolisme. mars 2006;20(1):5-9.
  24. Allwood MC, Kearney MCJ. Compatibility and stability of additives in parenteral nutrition admixtures. Nutrition. sept 1998;14(9):697-706.
  25. Unger N, Holzgrabe U. Stability and assessment of amino acids in parenteral nutrition solutions. J Pharm Biomed Anal. janv 2018;147:125-39.



# **Serment de Galien**



« En présence des Maîtres de la Faculté, des Conseillers de l'Ordre des Pharmaciens et de mes condisciples, je jure :

**D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) 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.**

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

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

## Ramzi Bettayeb

La nutrition parentérale est indiquée lorsqu'une nutrition entérale est contre-indiquée ou lorsque la tolérance de celle-ci ne permet pas de couvrir complètement les besoins énergétiques et/ou hydroélectrolytiques. Des cas d'acidoses métaboliques hyperchlorémiques sont rapportés chez les patients recevant des mélanges nutritifs parentéraux. Ce travail fait état des connaissances du mécanisme de survenue de l'acidose métabolique hyperchlorémique chez les patients sous nutrition parentérale dont l'étiologie est dépendante de l'état physiopathologique du patient et des composants de la nutrition parentérale. Dans le cas des nouveau-nés prématurés, l'immaturité rénale et hépatique sont des facteurs favorisant l'apparition des acidoses métaboliques. Par ailleurs, la composition complexe des mélanges nutritifs parentéraux (MNP) est susceptible d'aggraver ces acidoses. En effet, les MNP peuvent entraîner des déséquilibres hydro-électrolytiques et métaboliques par un excès ou un déficit en éléments nutritifs. Aussi, pour la population pédiatrique, les recommandations des sociétés savantes préconisent désormais l'apport d'électrolytes par des solutions « Chlore-free ». En effet, le chlore est présent dans les MNP sous forme de chlorhydrate (apport d'électrolytes) ou d'acide chlorhydrique (maintien pH optimal). L'apport d'électrolytes sous forme de sels d'anion organiques apparaît comme un moyen efficace pour prévenir l'acidose métabolique dans ces populations.

Parmi ces anions organiques, les acétates présentent des bénéfices thérapeutiques et notamment, le lactate de sodium qui a suscité un intérêt particulier dans cette étude. En effet, en France, seul le LACTATE DE SODIUM AP-HP 11,2% (m/V) (AGEPS) est commercialisé alors que d'autres formes d'acétates (sodium, potassium) sont disponibles au Canada et aux États-Unis. En pratique, cet électrolyte est utilisé dans des MNP par la plupart des centres hospitaliers bien qu'il n'existe aucune donnée de stabilité physico-chimique de cette spécialité en mélange dans des MNP. Dans ce travail, nous avons étudié la stabilité du lactate de sodium dans deux formules de MNP destinées à des patients adultes et nouveau-nés prématurés. Pour chacune des formules, des concentrations croissantes de lactate de sodium ont été ajoutées (jusqu'à 84,9 mmol/L pour la pédiatrie et 126,4 mmol/L pour la formule adulte). Ces mélanges ont été conservés pendant 15 jours à 4° C, à l'abri de la lumière, suivis de 24 heures à température ambiante. Quelle que soit la formule et pour chaque concentration de lactate de sodium, les différents contrôles analytiques réalisés ont mis en évidence la stabilité des mélanges entre J0 et J8 à 4°C. Le lactate de sodium peut donc être ajouté en toute sécurité dans les MNP, ce qui permettra de traiter et/ou de limiter la survenue d'acidose métabolique chez l'adulte, l'enfant et le nouveau-né prématurés nécessitant une nutrition parentérale prolongée.

**MOTS CLES :** Stabilité, Lactate de sodium, Nutrition

**FILIERE :** Pharmacie Hospitalière – Pratique et recherche