

UNIVERSITE DE LIMOGES

FACULTE DE PHARMACIE



ANNEE 2006

THESE N°... 312/1A

SCD UNIV.LIMOGES



D 035 151989 1

**NUTRITION PARENTERALE PEDIATRIQUE :
ETAT DES LIEUX AU CHU DE LIMOGES**

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement le 23 juin 2006

par

Emilie CHEVALIER

Née le 24 juillet 1981 à Limoges (Haute-Vienne)

EXAMINATEURS DE LA THESE

Mme le Professeur Dominique CHULIA.....	- Président
Mme Aline LAGARDE.....	- Directeur
Mr le Docteur Antoine BEDU.....	- Juge
Mr le Docteur Jean-Claude DESPORT.....	- Juge
Mr le Professeur Gérard HABRIOUX.....	- Juge

UNIVERSITE DE LIMOGES
FACULTE DE PHARMACIE

DOYEN DE LA FACULTE

Monsieur le Professeur **HABRIOUX** Gérard

ASSESEURS

Madame le Professeur **CHULIA** Dominique

Monsieur **COMBY** Francis, Maître de conférence

PROFESSEURS

BENEYTOUT Jean-Louis

BIOCHIMIE-BIOLOGIE CELLULAIRE

BOTINEAU Michel

BOTANIQUE-CRYPTOLOGAMIE

BROSSARD Claude

PHARMACIE GALENIQUE

BUXERAUD Jacques

CHIMIE ORGANIQUE-CHIMIE THERAPEUTIQUE

CARDOT Philippe

CHIMIE ANALYTIQUE

CHULIA Albert José

PHARMACOGNOSIE

CHULIA Dominique

PHARMACIE GALENIQUE

DELAGE Christiane

CHIMIE GENERALE-CHIMIE MINERALE

DREYFUSS Gilles

PARASITOLOGIE

DUROUX Jean-Luc

PHYSIQUE-BIOPHYSIQUE

GHESTEM Axel

BOTANIQUE-CRYPTOLOGAMIE

HABRIOUX Gérard

BIOCHIMIE FONDAMENTALE

LACHATRE Gérard

TOXICOLOGIE

MOESCH Christian

HYGIENE-HYDROLOGIE-ENVIRONNEMENT

LOUDART Nicole

PHARMACODYNAMIE

ROGEZ Sylvie

BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE

MAITRES DE CONFERENCES

ALLAIS Daovy	PHARMACOGNOSIE
BASLY Jean-Philippe	CHIMIE ANALYTIQUE
BATTU Serge	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
CALLISTE Claude	BIOPHYSIQUE
CARDI Patrice	PHYSIOLOGIE
CLEDAT Dominique	CHIMIE ANALYTIQUE
COMBY Francis	CHIMIE THERAPEUTIQUE
DELEBASSEE Sylvie	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
DREYFUSS Marie Françoise	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
FAGNERE Catherine	CHIMIE ORGANIQUE
FROISSARD Didier	BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE
JAMBUT Anne-Catherine	CHIMIE THERAPEUTIQUE
LAGORCE Jean-François	CHIMIE ORGANIQUE (en disponibilité)
LARTIGUE Martine	PHARMACODYNAMIE
LIAGRE Bertrand	SCIENCES BIOLOGIQUES
LOTFI Hayat	TOXICOLOGIE
MARION-THORE Sandrine	CHIMIE THERAPEUTIQUE
MARRE-FOURNIER Françoise	BIOCHIMIE
MOREAU Jeanne	IMMUNOLOGIE
PARTOUCHE Christian	PHYSIOLOGIE
POUGET Christelle	PHARMACIE GALENIQUE
ROUSSEAU Annick	BIOMATHEMATIQUES
SIMON Alain	CHIMIE PHYSIQUE ET CHIMIE MINERALE
TROUILLAS Patrick	BIOMATHEMATIQUES ET INFORMATIQUE
VIANA Marylène	PHARMACIE GALENIQUE
VIGNOLES Philippe	INFORMATIQUE

PROFESSEUR CERTIFIE

MARBOUTY Jean-Michel	ANGLAIS
-----------------------------	---------

ATER

COURTIOUX Bertrand	Scé M. le Prof. DREYFUSS
DUMETRE Aurélien	Scé M. le Prof. DREYFUSS et MOESCH
FAURE Sébastien	Scé Mme le Prof. OUDART
YAHIAOUI Samir	Scé M. le Prof. BUXERAUD

REMERCIEMENTS

Même si cela peut paraître étonnant, mes premiers remerciements s'adressent au Docteur Jean-Luc Labourey qui a, en quelque sorte, été l'instigateur de cette thèse ayant pour thème la nutrition parentérale. Les trois mois que j'ai passés dans le service d'oncologie médicale restent mon meilleur terrain de stage hospitalier.

Je tiens à remercier Madame Aline Lagarde, pharmacien hospitalier, d'avoir bien voulu diriger ce travail de thèse et de m'avoir donné l'opportunité de participer au début d'un travail important concernant la prise en charge de la nutrition parentérale pédiatrique à la Pharmacie Centrale.

Je remercie chaleureusement Monsieur le Docteur Antoine Bedu de m'avoir permis de réaliser une enquête dans le service de Réanimation Néonatale, d'avoir relu avec attention mon manuscrit et accepté de juger ce travail.

Je remercie Madame le Professeur Dominique Chulia d'avoir accepté avec grand plaisir de présider mon jury de thèse avant une prochaine étape, autrement plus importante.

Je souhaite remercier Monsieur le Docteur Jean-Claude Desport ainsi que Monsieur le Professeur Gérard Habrioux pour leur participation en tant que membre du jury.

Je remercie et félicite Madame Danielle Bertin, infirmière du service de Réanimation Néonatale du CHU de Limoges pour son efficacité, sa disponibilité et sa bonne humeur. Sans elle, l'enquête n'aurait pu être menée à bien.

Je remercie chaleureusement Monsieur Benoît Niquet, attaché à la Pharmacie Centrale ainsi que Messieurs Laurent Arnaud et Michaël Famin, internes en pharmacie, pour leur aide.

Merci Christelle d'avoir accepté avec plaisir de relire mes travaux de thèse durant tes heures de repos afin de me servir de regard extérieur. Merci pour tes remarques avisées.

Merci Florence de m'avoir réconfortée et aidée quand je commençais à stresser et d'avoir toi aussi relu mon manuscrit alors que tu avais toi aussi une échéance.

Merci Nathalie d'avoir su me redonner de la motivation au bon moment.

Et bien entendu un grand merci à Papa, Maman, Alexandra, Carine, Christophe mais aussi à Hélène et à toi Fabrice pour m'avoir toujours soutenue même dans les moments un peu difficile, sans vous je ne serais rien...

SOMMAIRE

TABLE DES SYMBOLES ET ABREVIATIONS

INTRODUCTION

I. PREREQUIS POUR LA NUTRITION PARENTERALE EN PEDIATRIE

- I.1. LE NOUVEAU-NE PREMATURE, LE NOUVEAU-NE A TERME ET LE NOURRISSON
- I.2. LES BESOINS NUTRITIONNELS DE LA NAISSANCE A 2 ANS

II. LA NUTRITION PARENTERALE PEDIATRIQUE

- II.1. DEFINITION ET OBJECTIFS
- II.2. QUAND LA PRESCRIRE ?
- II.3. MODALITES DE LA PRESCRIPTION
- II.4. LES PATHOLOGIES
- II.5. LES NUTRIMENTS ET LES MELANGES NUTRITIONNELS
- II.6. LES VOIES D'ABORD
- II.7. LES MODALITES D'ADMINISTRATION
- II.8. LES COMPLICATIONS POSSIBLES ET LEUR SURVEILLANCE

III. LA FABRICATION DANS LE CADRE D'UNE PUI

- III.1. LES ASPECTS REGLEMENTAIRES
- III.2. LES PROBLEMES D'INSTABILITE
- III.3. LES PROBLEMES D'INCOMPATIBILITES PHYSICO-CHIMIQUES

IV. ANALYSE DE L'EXISTANT DANS LE SERVICE DE REANIMATION NEONATALE DU CHU DE LIMOGES : INVESTIGATION SUR DEUX MOIS

- IV.1. DESCRIPTION DU SERVICE DE PEDIATRIE
- IV.2. NOMBRE DE PATIENTS
- IV.3. LES PATHOLOGIES RENCONTREES CHEZ LES PATIENTS SOUS NP
- IV.4. LES MODALITES DE PRESCRIPTION
- IV.5. LES MODALITES ACTUELLES DE PREPARATION
- IV.6. LES MODALITES D'ADMINISTRATION
- IV.7. LA CONSOMMATION DE POCHE DE NUTRITION

CONCLUSION

REFERENCES

ANNEXES

TABLE DES FIGURES

TABLE DES TABLEAUX

TABLE DES MATIERES

TABLE DES SYMBOLES ET ABREVIATIONS

AA	: acide arachidonique
AAL	: acide α -linoléique
AET	: apports énergétiques totaux
AFSSaPS	: Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé
AG	: âge gestationnel
AGE	: acides gras essentiels
AGEPS	: Agence Générale des Equipements et Produits de Santé des Hôpitaux de Paris
AGPI	: acides gras polyinsaturés
AL	: acide linoléique
AMM	: autorisation de mise sur le marché
ANC	: apport nutritionnel conseillé
AP-HP	: Assistance Publique-Hôpitaux de Paris
ATU	: Autorisation Temporaire d'Utilisation
BPF	: Bonnes Pratiques de Fabrication
BPPrH	: Bonnes Pratiques de Préparation à l'Hôpital
CE	: communauté européenne
CLAN	: Comité de Liaison Alimentation Nutrition
CMM	: complexes myoélectriques migrants
DHA	: acide docosahexaénoïque
DLU	: date limite d'utilisation
DM	: dispositifs médicaux
ECUN	: entérocolite ulcéro-nécrosante
EPA	: acide écosapentaénoïque
ER	: équivalent rétinol
EVA	: éthylvinylacétate
HEPA	: <i>High Efficiency Particulate Air</i>
HTAP	: hypertension artérielle pulmonaire
IV	: intraveineuse
LEC	: liquide extracellulaire
LIC	: liquide intracellulaire
MMH	: maladie des membranes hyalines
NP	: nutrition parentérale

NPE : nutrition parentérale exclusive
OMS : Organisation Mondiale de la Santé
PE : Pharmacopée Européenne
PL : phospholipides
PSM : poste de sécurité microbiologique
PUI : Pharmacie à Usage Intérieur
PVC : polychlorure de vinyle
RCIU : retard de croissance intra-utérin
RDA : *Recommended Dietary Allowances*
RGO : reflux gastro-oesophagien
SA : semaine d'aménorrhée
SFNEP : Société Francophone de Nutrition Entérale et Parentérale
SNA : système nerveux autonome
SNC : système nerveux central
SNE : système nerveux entérique
TCL : triglycéride à chaînes longues
TCM : triglycéride à chaînes moyennes
TG : triglycéride
UFC : unité formant colonie
ZAC : zone d'atmosphère contrôlée

INTRODUCTION

A une époque où l'obésité est devenue un véritable problème de santé publique, il semble important de rappeler que s'alimenter est indispensable à la survie de l'Homme. Et, si la nutrition est fondamentale chez l'adulte, elle l'est encore plus chez l'enfant tant sur le plan physiologique que psychologique, quelque soit son âge [Corriol, 2002].

Les besoins nutritionnels de l'enfant étant plus élevés que ceux de l'adulte, il faut veiller à ce qu'ils soient toujours satisfaits afin d'assurer sa croissance et le bon développement de son organisme. Pourtant, certaines situations physiologiques ou pathologiques (prématurité, maladies digestives...) peuvent conduire à un état de dénutrition. Il est alors indispensable de compenser les pertes par une assistance nutritionnelle.

La prématurité est un état physiologique qui implique une prise en charge nutritionnelle en raison de l'immaturation de l'organisme et de ses diverses fonctions mais aussi en raison des besoins plus élevés de ces nouveaux-nés. Dans ce cas, une nutrition parentérale (NP) est mise en place, dans la mesure où les voies orales et entérales ne sont pas suffisamment matures pour pouvoir être efficaces.

Les débuts de la nutrition parentérale destinée à l'enfant datent des années 1960. A cette époque, des solutions hypertoniques, qui ne couvraient pas la totalité des besoins énergétiques, étaient administrées par voie périphérique. Puis, en 1966, Dudrick a mis au point, chez l'enfant, l'utilisation d'un cathéter dans la veine cave supérieure. Cette date a marqué le début réel de la nutrition parentérale pédiatrique. En Europe, les premières nutrition parentérales ont commencé en 1970, date à laquelle sont apparus, en France, les premiers services de gastro-entérologie/nutrition pédiatrique. Les problèmes médicaux et techniques étaient alors nombreux. Pourtant, les progrès technologiques en matière de cathéters, d'asepsie, de solutions nutritives industrielles, ont rendu la nutrition parentérale de plus en plus fiable. Ainsi, initialement réservée aux pathologies digestives, elle est aujourd'hui utilisée dans de nombreuses indications [Corriol, 2002] telles que la prématurité, la cancérologie...

En pédiatrie, ces préparations pour nutrition parentérale sont le plus souvent préparées « à la carte » en fonction des besoins précis de l'enfant et sont donc fabriquées de façon nominative. Ce sont des préparations magistrales qui doivent être réalisées pour un patient donné, selon une formule donnée et sous la responsabilité d'un pharmacien. Elles relèvent des missions obligatoires de la Pharmacie à Usage Intérieur (PUI). La centralisation de la fabrication au sein de la Pharmacie à Usage Intérieur fait également partie des recommandations des Bonnes Pratiques de Préparation à l'Hôpital (BPPrH) [BPPrH, 2002].

Les mélanges pour nutrition parentérale sont des milieux complexes destinés à être injectés. Ils sont constitués de nombreux éléments pouvant favoriser le développement d'infections ou encore interagir entre eux et ainsi diminuer, dans le meilleur des cas, la valeur nutritive ou provoquer des accidents plus graves en raison des risques de précipitation lors de l'association de certains composants (phosphates et calcium, ...). Il est donc important de maîtriser toutes les étapes depuis la fabrication jusqu'à l'administration au patient.

L'objet de ce travail est de quantifier les besoins en nutrition parentérale du service de Réanimation Néonatale du CHU de Limoges. Il constitue la première étape indispensable à l'étude de la faisabilité de la prise en charge de cette activité à la Pharmacie Centrale et à la mise en conformité par rapport aux Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF).

Ce travail présente, dans un premier temps, le système nutritif du nouveau-né et indique les besoins nutritionnels de la naissance jusqu'à l'âge de 2 ans. La deuxième partie définit la nutrition parentérale pédiatrique, précise les indications et les différents nutriments. Ensuite, l'étude détaille les recommandations concernant les Bonnes Pratiques de Fabrication pour la préparation des mélanges de nutrition parentérale. Enfin, la dernière partie rapporte l'enquête réalisée au sein du service de Réanimation Néonatale du CHU de Limoges en vue de la réorganisation de la prise en charge de la fabrication des poches de nutrition parentérale.

I. Prérequis pour la nutrition parentérale en pédiatrie

1.1. Le nouveau-né prématuré, le nouveau-né à terme et le nourrisson

1.1.1. Définitions

A l'heure actuelle, 95 % des nouveaux-nés naissent à terme mais la prématurité représente tout de même encore 5 % des naissances, dont 1 à 1,5 % représentent la grande prématurité [Laugier, 2002]. Cette dernière est responsable de la moitié des cas de mortalité néonatale et de la moitié des handicaps neuromoteurs de l'enfant. A ce titre, la prématurité pose un véritable problème de santé publique, en raison de l'incidence élevée, de la gravité des complications liées à la prématurité et de la lourdeur de la prise en charge tant sur le plan humain que d'un point de vue économique [Rambaud, 2005].

La définition de la prématurité est simple, il s'agit d'un défaut de maturité. Selon la définition de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), l'âge gestationnel (AG) permet de définir l'état de prématurité comme toute naissance avant le terme de 37 semaines d'aménorrhée (SA) révolues mais ayant lieu au moins après 22 semaines, pour un poids supérieur à 500 g [Rambaud, 2005]. La prématurité est divisée en plusieurs niveaux, ainsi :

- le prématuré est un enfant né « viable » avant 37 SA ;
- le grand prématuré est un enfant né avant 32 SA ;
- l'extrême prématurité est définie pour une naissance ayant lieu avant 28 SA ;
- le nouveau-né « viable » est un enfant né vivant avant la 22^{ème} SA ou pesant moins de 500 g selon la définition de l'OMS.

L'article 56 du Code Civil français [Code civil, 2003] précise que ces nouveaux-nés « viables » doivent être déclarés à l'état civil et mentionnés sur le livret de famille. Pour les nouveaux-nés prématurés de 22 à 27 SA décédant à la naissance, un certificat médical, attestant que l'enfant est né « vivant et viable », doit être délivré aux parents comme précisé à l'article 79-1 du Code Civil [Code civil, 2003].

En pratique, aujourd'hui, au regard des techniques de réanimation néonatale et des règles d'éthique, la viabilité n'est réelle en France qu'à partir de la 24^{ème} SA, comme l'a montré la dernière enquête nationale « Epipage » menée en 1997 [Laugier, 2002].

La prématurité est caractérisée par une immaturité de certaines fonctions de l'organisme pouvant être à l'origine de nombreuses pathologies. Ainsi, selon les fonctions touchées par cette immaturité, les risques encourus par le prématuré diffèrent. Ces risques sont répertoriés dans le tableau I ci-après.

Tableau I : Principaux risques encourus par le prématuré [Laugier, 2002]

Caractéristiques du prématuré	Conséquences pathologiques
<i>Absence de réserves et labilité de l'homéostasie métabolique</i>	Hypothermie, hypoglycémie, hypocalcémie
<i>Immaturité des centres respiratoires et immaturité pulmonaire</i>	Apnées aggravées par toute situation de stress (hypothermie, infection, hypoxie) ; maladie des membranes hyalines ; dysplasie broncho-pulmonaire
<i>Immaturité hépatique</i>	Ictère (risque d'ictère nucléaire) ; risque de toxicité des médicaments
<i>Diminution des défenses anti-infectieuses : immaturité du système immunitaire, fragilité des muqueuses</i>	Infections septicémiques ou localisées (poumons, articulation, méninges...), risque accru par la présence de prothèses (sondes d'intubation, cathéter central,...)
<i>Immaturité digestive : dysmotricité digestive, troubles de l'absorption, troubles de la succion-déglutition</i>	reflux gastro-oesophagien (RGO) ; entérocolite ulcéro-nécrosante ; risque de fausse route alimentaire
<i>Immaturité rénale</i>	Risque de toxicité des médicaments ; tubulopathies (chez le grand prématuré) avec perte de sodium ; risque de déshydratation aggravée par des pertes insensibles élevées dans les premiers jours en raison de l'immaturité cutanée
<i>Immaturité cardiovasculaire</i>	Persistance du canal artériel avec risque de décompensation cardiaque ; hyperreflexibilité vagale
<i>Immaturité cérébrale : fragilité des vaisseaux, vulnérabilité de la substance blanche périventriculaire</i>	Hémorragie intraventriculaire avec risque d'évolution vers une hydrocéphalie ; infarctus hémorragique périventriculaire, leucomalacie périventriculaire
<i>Immaturité rétinienne et sensibilité à l'hyperoxie</i>	Rétinopathie (en cas d'extrême prématurité)

Le nouveau-né correspond à la période de vie allant de la naissance à terme jusqu'au 28^{ème} jour (jusqu'à la chute du cordon). Un nouveau-né est dit à terme lorsque son âge gestationnel (AG) est supérieur ou égal à 37 SA. Comme le prématuré, le nouveau-né à terme est exposé aux mêmes complications mais avec une moindre fréquence en particulier dans les pays dit « développés » grâce à la médicalisation de la grossesse et de l'accouchement. Ces complications en particulier infectieuses restent un problème de santé publique dans les pays dits « en voie de développement »

Le nourrisson correspond à la période de vie allant du 28^{ème} jour à l'âge de 2 ans [Jourand, 2005]. C'est également une période sensible de la vie en raison des nombreuses maladies infectieuses « d'acquisition ». Les problèmes nutritionnels sont également importants à cette période, en particulier dans les pays « émergents ».

I.1.2. Maturation des fonctions de nutrition du nouveau-né

Chez l'Homme, la maturation des fonctions de digestion et d'absorption apparaît très précocement au cours de la vie intra-utérine. En effet, dès la fin du 2^{ème} trimestre de grossesse, le développement structural et fonctionnel du tube digestif fœtal rend possible une alimentation entérale, avec quasiment les mêmes capacités qu'un nouveau-né à terme. Cependant, certaines fonctions restent insuffisamment développées : la sécrétion d'amylase pancréatique est nulle et la sécrétion de lipase est faible comme celle des sels biliaires [Gold, 2000]. En effet, l'ontogenèse gastrique, intestinale, biliaire et pancréatique est achevée à un âge variable suivant le segment du tractus, le tissu ou la fonction digestive considéré. Il en est de même des fonctions métaboliques, hépatiques et rénales intervenant dans l'anabolisme, le catabolisme, la réabsorption et l'élimination des déchets [Jourand, 2005].

I.1.2.1. Développement du tractus digestif

C'est à la fin de la 12^e semaine de vie intra utérine que le tractus digestif acquiert une disposition anatomique identique à celle de l'adulte. Les muscles lisses du tractus digestif sont fonctionnels à la 22^{ème} SA, la muqueuse intestinale est mature à partir de la 28^{ème} SA [Jourand, 2005].

1.1.2.1.1. Succion-déglutition

La succion-déglutition d'un nouveau-né est un reflet important de la maturation neurologique prénatale. A partir de 15-20 semaines, le fœtus déglutit chaque jour entre 200 et 760 mL de liquide amniotique. Cependant, l'organisation rythmique succion-déglutition n'est effective qu'entre la 34^{ème} et la 36^{ème} semaines. Chez le nouveau-né à terme, le temps pharyngien de déglutition se déclenche de façon réflexe après chaque succion, si bien que l'organisation « une succion pour une déglutition » et sa coordination avec la respiration constituent une séquence automatisée. Cette coordination peut rester immature entre 34 et 36 SA mais la naissance accélère la maturation qui peut être observée après une à deux semaines seulement chez les enfants nés entre 34 et 36 SA [Gold, 2000].

1.1.2.1.2. Motricité digestive

La maturation de la motricité digestive progresse au cours du 3^{ème} trimestre de grossesse et se prolonge bien au-delà de la naissance à terme. Elle dépend, en effet, de la structure des muscles lisses de la paroi et de son système de commande, qui présente plusieurs niveaux de régulation nerveuse ainsi qu'un contrôle hormonal parallèle et puissant.

Les fibres musculaires lisses apparaissent entre la 12^{ème} et la 14^{ème} semaine de vie, en couche circulaire interne puis en couche longitudinale externe. Leur activité est initialement faible mais d'emblée cyclique avec alternance des phases de dépolarisation-repolarisation dont le rythme varie dans le temps et en fonction du niveau digestif. Chaque niveau du tube digestif est alors programmé afin d'assurer ses propres fonctions motrices permettant la digestion et la propulsion des aliments digérés.

Cette motricité du tube digestif est rendue possible par l'existence du système nerveux entérique (SNE) qui peut se diviser en SNE intrinsèque et SNE extrinsèque mis en place à la fin de la 27^{ème} SA [Jourand, 2005]. Le SNE intrinsèque est d'origine neurectodermique (issu de la crête neurale). Il est constitué de plexus sous muqueux et myentérique. Il fonctionne comme un arc réflexe, sans intervention nécessaire du système nerveux central (SNC). A chaque instant, des réflexes intra-muraux stimulent ou inhibent l'activité sécrétoire ou motrice. A 10-12 semaines de vie intra-utérine, la colonisation du tube digestif par les cellules des crêtes neurales est complète. La maturation fonctionnelle se fait progressivement : elle débute au 2^{ème} trimestre de grossesse et se poursuit au-delà de la naissance jusqu'à l'âge de 2 ans. En

ce qui concerne le SNE extrinsèque, l'innervation est assurée par le système nerveux autonome (SNA) sympathique, parasympathique et par le SNC. Sa mise en place, très précoce, a lieu au cours de la 1^{ère} moitié de la grossesse [Gold, 2000].

1.1.2.1.3. Activité de jeun et motricité post-prandiale

Du fait de l'innervation du tube digestif, il est possible de décrire, grâce à des études paramétriques, deux phases successives dans le processus digestif : l'activité de jeun et la motricité post-prandiale.

L'activité de jeun est une activité cyclique, principalement représentée par les complexes myoélectriques migrants (CMM) conditionnant l'activité propulsive. Cette activité est variable en fonction de l'AG :

- avant la 31^{ème} SA, il n'existe qu'une activité désorganisée, de faible amplitude ;
- entre 31 et 34 SA, apparaissent des salves de contractions rythmées propagées à 50 % ;
- au-delà de 34 SA, les salves sont plus longues, propagées à 90 % même si la période des CMM reste variable et toujours plus courte que chez l'adulte ;
- la vitesse de propagation continue encore d'augmenter après la naissance à terme.

La motricité post-prandiale est une activité contractile continue définissant des mouvements de segmentation et de propulsion. Son déclenchement met fin à l'activité de jeun. Cette motricité est détectable à partir de la 31^{ème} semaine de vie. Elle dépend du volume, de la densité calorique et de la qualité des nutriments, de la fréquence des repas et de la durée de l'alimentation [Gold, 2000].

1.1.2.1.4. Fermeture anale et méconium

La fermeture anale est effective à la 18^{ème} semaine, liée à la mise en place, toutefois incomplète jusqu'à la 25^{ème} semaine, de l'appareil sphinctérien et aux muco-sécrétions qui forment un tampon. L'innervation de cette partie du tube digestif est plus tardive en raison du sens crânio-caudal de l'apparition et de la maturation des structures. Le réflexe anal inhibiteur peut être mis en place à la 38^{ème} semaine, il dépend du SNE [Gold, 2000].

Le méconium est présent dans l'iléon dès le 70-85^{ème} jour de vie intra-utérine. Il est constitué d'eau à 70 %, de débris cellulaires provenant de la déglutition du liquide amniotique et de mucus intestinal. A ces principaux constituants, s'ajoutent les sécrétions enzymatiques et les pigments biliaires au fur et à mesure de la différenciation fonctionnelle. Ces différentes substances peuvent être dosées dans le liquide amniotique après la 3^{ème} semaine (date d'ouverture de la membrane anale) et avant la 18^{ème} semaine (date de la fermeture anale conduisant à l'installation de la continence anale). Le méconium s'installe ensuite dans le tube digestif jusqu'à la naissance, la continence du sphincter évitant la défécation *in utero*. Après la naissance, 94 % des prématurés émettent le méconium avant 48 h de vie, même si un retard est habituellement observé en cas de pathologies associées et notamment une détresse respiratoire. A l'inverse, une corticothérapie prénatale diminue ce délai d'émission [Gold, 2000].

1.1.2.1.5. Développement du foie et du pancréas

Le foie et le pancréas ont un développement précoce et sont, en partie, fonctionnels à partir de la 9^{ème} SA. La sécrétion biliaire débute quant à elle à la 12^{ème} SA.

La figure 1 récapitule les différentes étapes du développement du tractus digestif fœtal.

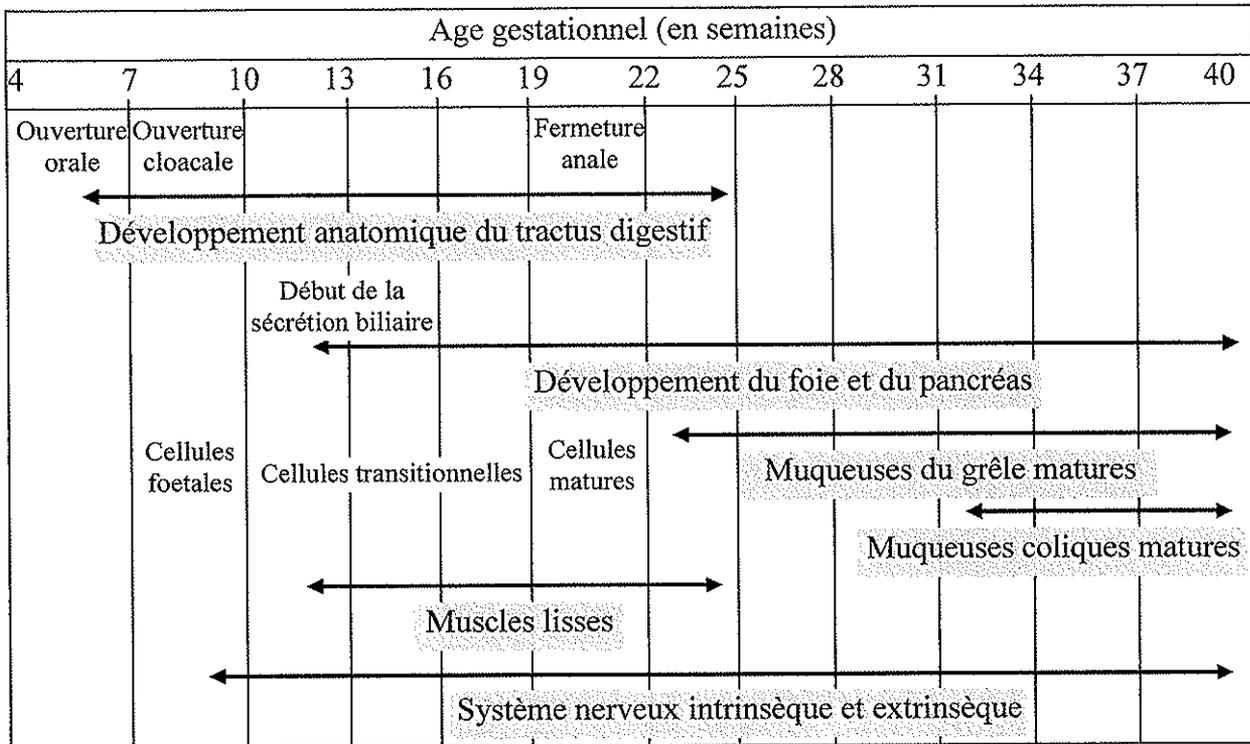


Figure 1 : Développement anatomique et histologique du tractus digestif fœtal en fonction de l'âge gestationnel [Jourand, 2005]

I.1.2.2. Développement enzymatique

Les différents systèmes enzymatiques ne se développent pas tous au même rythme. Cependant, l'ensemble de ces systèmes atteint sa maturité à partir du 7^{ème} mois de vie intra-utérine [Jourand, 2005].

I.1.2.2.1. Enzymes intestinales

Les enzymes intestinales apparaissent vers la 10^{ème} SA et leur développement est quasi complet au voisinage du terme, sauf exception, comme l'entérokinase intestinale dont l'activité à terme ne représente que 15 % de l'activité enzymatique de l'adulte [Jourand, 2005].

I.1.2.2.2. Enzymes pancréatiques

Les enzymes pancréatiques apparaissent plus tardivement et leur maturation reste inachevée à la naissance même dans le cas où le nouveau-né est à terme. Les endopeptidases, telles que la trypsine, la chymotrypsine, la carboxypeptidase et la lipase pancréatique, ne sont décelables qu'à partir de la 24^{ème} SA. Enfin, l'activité de l'amylase pancréatique est quasiment nulle au terme de la vie fœtale [Jourand, 2005].

1.1.2.2.3. Enzymes hépatiques

En raison de l'immaturation des enzymes fœtales, le catabolisme et l'anabolisme de certains acides aminés est déficient chez le nourrisson et plus encore chez le nouveau-né prématuré. En revanche, les enzymes intervenant dans le métabolisme des lipides sont matures précocement au cours de la vie intra-utérine [Jourand, 2005].

D'autre part, la glycogène synthétase est inactive avant la 28^{ème} SA. Les stocks de glycogène sont donc faibles et expliquent le risque d'hypoglycémie en absence d'apports glucidiques ou d'hyperglycémie en cas d'apports en glucose, même modérés, chez le prématuré de moins de 28 SA [Jourand, 2005].

1.1.2.3. Développement de la fonction rénale

Le développement des néphrons se fait de manière centrifuge, de la région juxtamédullaire vers la périphérie du cortex rénal. Les premiers néphrons apparaissent vers la 5^{ème} SA et deviennent fonctionnels vers la 8^{ème} SA. Leur maturation est complète vers 35 SA. Le développement tubulaire débute, quant à lui, vers la 9^{ème} SA et l'anse de Henlé est fonctionnelle à partir de 14 SA. La circulation artérielle rénale est établie vers la 9^{ème} SA [Jourand, 2005].

Ainsi, les différentes étapes du développement des fonctions de nutrition du fœtus rendent nécessaire une adaptation des apports nutritionnels en fonction du niveau de développement atteint. Ces apports doivent donc être modulés qualitativement et quantitativement (composition et modalité d'administration variables en fonction de l'âge gestationnel à la naissance).

1.2. Les besoins nutritionnels de la naissance à 2 ans

Les trois premières années de la vie d'un enfant constituent la phase de croissance la plus importante de l'Homme. En effet, c'est au cours de cette période qu'ont lieu les changements les plus importants : de nombreux systèmes terminent leur maturation, le poids est multiplié par quatre, la taille et le périmètre crânien doublés. L'enfant prend chaque année 6 kg et 25 cm : le gain pondéral est estimé à 30 g par jour durant les trois premiers mois de vie, 20 g les trois mois suivants, 12,5 g par jour au cours du deuxième semestre et 6 g par jour au-delà de cette période [Meyer, 2003]. Par conséquent, les besoins nutritionnels de l'enfant sont importants et essentiellement liés à la croissance. Il s'agit donc de bien les maîtriser afin de ne pas perturber son développement. Les apports nutritionnels doivent couvrir les dépenses énergétiques minimales dues au métabolisme de base et celles liées aux dépenses physiques. Ils doivent assurer le remplacement des éléments dégradés et couvrir les besoins protidiques et caloriques spécifiques de l'enfant, indispensables à son bon développement (croissance et maturation).

1.2.1. Définitions

L'OMS définit le besoin nutritionnel comme la plus faible quantité d'énergie ou d'un nutriment donné capable de maintenir des fonctions physiologiques, une croissance et un état de santé normaux. Toutefois, un autre paramètre est utilisé afin de répondre aux besoins nutritionnels de l'enfant. Il s'agit de l'apport nutritionnel conseillé (ANC), proche des *Recommended Dietary Allowances* (RDA) américaines qui correspond aux besoins nutritionnels moyens augmentés de deux écart-types de façon à répondre aux besoins de toute la population normale soit 97,5 % de la population générale, sauf dans le cas des besoins énergétiques où l'ANC correspond aux besoins moyens [Meyer, 2003].

1.2.2. Les besoins nutritionnels du nouveau-né prématuré

Du fait de l'immaturation organique et métabolique du prématuré, il convient de préciser ses besoins nutritionnels spécifiques d'un point de vue qualitatif et quantitatif.

I.2.2.1. Besoins hydriques

Les besoins en eau de l'enfant prématuré sont variables et dépendent de l'âge gestationnel et postnatal, de l'immaturité de la fonction rénale, de l'état clinique, des modifications des volumes des secteurs hydriques, des facteurs environnementaux et de l'importance des pertes hydriques.

Les pertes doivent être compensées afin d'éviter les phénomènes de déshydratation.

Ces pertes sont de deux types :

- les pertes extra rénales :
 - ✓ les pertes dues aux selles (5-6 mL/kg/j) ;
 - ✓ les pertes d'eau insensibles par la peau (9-16 mL/kg/j), le rapport surface corporelle/poids étant très nettement supérieur à celui d'un adulte ;
 - ✓ la perspiration (8-11 mL/kg/j) ;
- les pertes rénales (50-65 mL d'urine/kg/j) [Meyer, 2003].

Les pertes d'eau insensibles sont variables, dépendantes de l'AG, de l'âge postnatal, de l'agitation motrice, de la température corporelle (en effet, il faut apporter 10 mL/kg/j/°C supplémentaire au dessus de 37 °C), de l'humidité résiduelle et de la température ambiante. Chez le prématuré, ces pertes peuvent être fortement augmentées par la photothérapie et lorsqu'il est placé en berceau chauffant ; il faut dans ce cas augmenter les apports de 25 mL/kg/j.

Les pertes rénales sont, quant à elles, fonction de l'apport hydrique, de l'importance des pertes totales et modulées par la capacité rénale de concentration ou de dilution des urines. La capacité de dilution est satisfaisante chez le prématuré mais la capacité de concentration est faible, ne dépassant pas 400 à 500 mOsmol/kg [Laugier, 2002].

Chez un prématuré, les besoins se situent entre 150 et 180 mL/kg/j. Toutefois, certaines conditions pathologiques (défaillance cardiaque, canal artériel persistant) nécessitent une restriction hydrique et l'apport peut être réduit à 130 mL/kg/j [Laugier, 2002].

I.2.2.2. Besoins en sels minéraux

I.2.2.2.1. Les besoins en sodium, potassium et chlorures

Les besoins électrolytiques journaliers sont compris entre 1 et 4 mmol/kg/j pour le sodium, 1 et 3 mmol/kg/j pour les chlorures et 2 et 2,2 mmol/kg/j pour le potassium. Ces quantités permettent de couvrir les pertes fécales et les besoins liés à la croissance. Les besoins étant variables, seul un bilan biologique journalier permet de définir précisément les apports en électrolytes [Jourand, 2005].

I.2.2.2.2. Besoins phosphocalciques

Le calcium et le phosphore sont essentiels à la minéralisation osseuse, à l'excitabilité neuromusculaire (calcium ionisé) et à l'anabolisme musculaire (phosphore). Or, il existe une interdépendance des apports en calcium et phosphore et donc un rapport phosphocalcique défavorable réduit l'absorption du calcium [Jourand, 2005].

Un apport en calcium de 42 à 54 mg/kg/j est essentiel pour prévenir la déminéralisation du prématuré. Cependant, son absorption est influencée par de nombreux paramètres, tels que :

- l'AG ; en effet, l'absorption des graisses s'améliore avec l'âge du prématuré et l'absorption du calcium est facilitée ;
- les facteurs nutritionnels associés :
 - ✓ apport en vitamine D ; les besoins sont de 1000 et 3000 UI/j et en l'absence de vitamine D, seulement 20 % du calcium ingéré est absorbé ;
 - ✓ rapport phosphocalcique ;
 - ✓ apport en graisses ; plus les graisses contiennent d'acides gras saturés à longue chaîne, moins le calcium est absorbé. L'apport en graisses conditionne également l'absorption de la vitamine D liposoluble ;
 - ✓ apport en lactose ; celui-ci favorise l'absorption du calcium.

Chez le prématuré, il est essentiel que les apports en phosphore soient suffisants pour l'anabolisme azoté et la fixation osseuse du calcium. En pratique, le contrôle de la calcémie, de la phosphorémie, de la calciurie et de la phosphaturie permettent de réguler les apports phosphocalciques [Jourand, 2005].

Le magnésium est lui aussi indispensable à la minéralisation osseuse. Chez l'enfant prématuré, les besoins sont de 15 mg/kg/j [Jourand, 2005].

I.2.2.3. Besoins énergétiques

La quantité d'énergie stockée par le fœtus est très variable d'un individu à l'autre. Cette quantité est toutefois estimée aux alentours de 25 à 30 Kcal/kg/j. Ces réserves sont représentées par un stock de graisses d'autant plus faible que l'enfant est prématuré [Jourand, 2005].

Bien que le stock soit limité, le prématuré a besoin d'énergie pour couvrir ses dépenses, principalement dues :

- au métabolisme de base ;
- à l'activité physique ;
- à la thermorégulation ;
- à la synthèse tissulaire ;
- à l'énergie excrétée.

Ainsi, chez le prématuré, il existe un déséquilibre entre les réserves et les dépenses énergétiques. Il est donc indispensable de compenser ce déséquilibre, dans les premiers jours de la vie de l'enfant, afin de pallier aux pertes énergétiques par radiation et évaporation puis de fournir l'énergie nécessaire à l'obtention d'une croissance se rapprochant de celle du fœtus *in utero*.

En alimentation entérale, les apports énergétiques permettant d'assurer au prématuré « sain » une croissance quantitativement identique à celle du fœtus normal sont de 120 à 130 Kcal/kg/j. Ces apports tiennent compte des pertes fécales modérées et couvrent les dépenses énergétiques dues au métabolisme de repos, à l'activité musculaire habituelle, à la thermorégulation et à la croissance (synthèse et stockage) [Gold, 2000]. Des apports légèrement augmentés (10 %) sont nécessaires lorsque le prématuré présente un retard de croissance [Laugier, 2002]. En cas de nutrition parentérale, l'apport énergétique nécessaire est plus faible et situé autour de 80 Kcal/kg/j. Cette diminution des besoins lors d'une nutrition parentérale est liée au fait qu'il y a peu de pertes fécales, que la thermoneutralité est mieux contrôlée, que l'activité musculaire est réduite et que la dépense énergétique de repos est diminuée.

Si les besoins énergétiques sont importants pour le développement de l'enfant, le gain pondéral d'un prématuré dépend aussi de l'énergie non protéique et de l'apport azoté. En effet, à quantités de protéines absorbées et stockées égales, l'augmentation d'énergie absorbée entraîne une augmentation du gain en graisses de 14 à 37 % pour un gain pondéral similaire. Ainsi, en dehors de toute situation de stress, un apport énergétique non protéique de 80 à 100 Kcal/kg/j, bien équilibré entre lipides et glucides et assorti d'un apport protéique adéquat, permet un gain pondéral quantitativement (10 à 15 g/kg/j) et qualitativement satisfaisant (proche de celui du fœtus) pour les nouveaux-nés prématurés [Gold, 2000].

I.2.2.4. Besoins lipidiques

L'organisme renferme différents types de lipides jouant des rôles spécifiques. Les lipides simples sont essentiellement représentés par les triglycérides présents à plus de 95 % dans l'alimentation. Ces lipides sont formés par l'association d'une molécule de glycérol et de 3 acides gras polyinsaturés (AGPI) résultant de deux acides gras dits essentiels (AGE) : l'acide linoléique (AL) et l'acide α -linoléique (AAL). Les lipides composés, comme les phospholipides, les glycolipides ou les lipoprotéines, possèdent une partie non lipidique et sont des constituants essentiels de l'organisme [Dabadie, 1999].

Les apports lipidiques sont indispensables au bon développement de l'enfant. Ils doivent représenter 30 % des apports énergétiques totaux (AET). De plus, ils sont une source en acides gras essentiels nécessaires au développement cérébral, rétinien, à la myélinisation et à la maturation des fonctions neurosensorielles. En effet, les AGE sont les principaux constituants des membranes biologiques. Ils jouent un rôle dans la rigidité, la déformabilité et l'activité des protéines membranaires, notamment les récepteurs hormonaux. Ils sont de plus les précurseurs des prostaglandines et des leucotriènes [Meyer, 2003] intervenant dans les réactions inflammatoires ou l'agrégation plaquettaire. Les lipides composés sont les constituants essentiels des membranes biologiques et des organites intracellulaires (mitochondries). Enfin, le cholestérol est retrouvé dans les membranes cellulaires mais est également le précurseur de l'acide cholique et des sels biliaires d'une part et des hormones stéroïdiennes surrénaliennes et sexuelles d'autre part. Enfin les lipides sont les transporteurs des vitamines liposolubles A, D, E et K [Dabadie, 1999].

L'apport lipidique recommandé oscille entre 0,5 et 3,6 g/kg/j [Jourand, 2005].

I.2.2.5. Besoins en glucides

I.2.2.5.1. Digestion et absorption des glucides

Le glucose est parfaitement absorbé par le prématuré dès la 24^{ème} semaine d'AG. A la 28^{ème} SA, le saccharose et le maltose sont assimilés. En effet, l'activité lactase est mature et les maltases, isomaltases et saccharases sont présentes en quantité suffisante pour hydrolyser les substrats et les dextrines maltoses sont très aisément absorbées. Le lactose, sucre majoritaire du lait maternel, est digéré à partir de la 32^{ème} SA. En effet, les capacités enzymatiques de digestion du lactose sont limitées au cours de la première semaine de vie. Cet état peut être à l'origine d'une fermentation colique trop importante et générer des entérocolites nécrosantes [Jourand, 2005].

I.2.2.5.2. Besoins en glucides

Les besoins en glucides sont de 15 à 20 g/kg/j et le rapport administré est de 75 % de lactose et 25 % de dextrine maltose. Ces sucres sont oxydés à 80 %, les 20 % restants sont stockés sous forme de graisses avec une dépense énergétique importante et une production de CO₂ [Laugier, 2002].

Il faut aussi souligner le fait que les glucides possèdent d'autres intérêts que celui de l'apport énergétique. En effet, certains disaccharides et oligo-saccharides sont des facteurs bifidogènes, des ligands vitaminiques, des facteurs d'anti-adhésivité de germes, des facteurs de stimulation du péristaltisme intestinal et d'acidification colique [Jourand, 2005].

I.2.2.6. Besoins en protéines

I.2.2.6.1. Digestion et absorption

Chez le prématuré, l'activité protéolytique est plus faible que chez l'enfant né à terme du fait d'une moindre sécrétion d'endopeptidases et d'exopeptidases pancréatiques. Néanmoins, les capacités de digestion et d'absorption ne constituent pas un facteur limitant aux apports azotés du prématuré [Jourand, 2005].

1.2.2.6.2. Besoins en acides aminés

Chez le prématuré, certains acides aminés sont essentiels ou semi-essentiels en raison d'une synthèse insuffisante. Ainsi, 13 acides aminés sont indispensables au prématuré : arginine, cystéine, histidine, isoleucine, leucine, lysine, méthionine, phénylalanine, taurine, thréonine, tryptophane, tyrosine, valine. Les besoins sont listés dans le tableau II ci-après.

Tableau II : Besoins en acides aminés du prématuré [Ricour, 1996]

Acides aminés	Besoins en mg/kg/
<i>Arginine</i>	Non déterminé
<i>Cystéine</i>	59
<i>Histidine</i>	116
<i>Isoleucine</i>	162
<i>Leucine</i>	311
<i>Lysine</i>	427
<i>Méthionine</i>	56
<i>Phénylalanine</i>	124
<i>Taurine</i>	19
<i>Tyrosine</i>	72
<i>Thréonine</i>	115
<i>Tryptophane</i>	50
<i>Valine</i>	271

Un apport protéique de 3 à 3,5 g/kg/j permet une rétention protéique similaire à celle du fœtus au troisième trimestre de gestation. Ce niveau d'apport protéique peut paraître élevé mais n'entraîne pas de surcharge métabolique s'il s'accompagne d'un apport énergétique suffisant (supérieur à 30 Kcal/g de protéine). L'équilibre entre les apports protéiques et énergétiques est d'ailleurs facilement contrôlable au lit du patient, d'une part par la mesure du taux sanguin d'urée (ou de l'urée urinaire dans la mesure où il existe une corrélation entre l'urée sanguine et l'excrétion urinaire d'azote) et d'autre part par la surveillance du gain pondéral après les 10 premiers jours de vie et ce, en l'absence de pathologies rénales. Ainsi, si

le taux sanguin d'urée est supérieur à 3-4 mmol/L, pour une croissance insuffisante, il est nécessaire d'augmenter les apports caloriques. Si la croissance est normale, il faut réduire l'apport protidique. Lorsque le taux sanguin d'urée est inférieur à 1,7 mmol/L et que la croissance est insuffisante, il faut augmenter les apports azotés tout en maintenant les apports énergétiques [Laugier, 2002].

Tableau III : Conduite à tenir en matière d'apports azotés en fonction de l'état de croissance et du taux d'urée sanguin [Laugier, 2002]

	Croissance insuffisante	Croissance suffisante
Taux d'urée > 3-4 mmol/L	Diminution des apports azotés	Augmentation des apports caloriques
Taux d'urée < 3-4 mmol/L	Apports inchangés	Augmentation des apports azotés

I.2.2.7. Besoins en oligo-éléments

I.2.2.7.1. Besoins en fer

A 32 SA, le stock de fer ne représente que 50 % du stock normal à la naissance. Beaucoup de facteurs influencent l'absorption du fer et sa rétention :

- l'apport azoté ;
- l'apport en phosphore ;
- la pression partielle en oxygène ;
- le taux d'hémoglobine ;
- l'âge gestationnel et post natal.

Les besoins en fer du prématuré sont donc importants et s'élèvent à 2 mg/kg/jour [Jourand, 2005].

I.2.2.7.2. Besoins en zinc, cuivre, iode, sélénium, manganèse, chrome et molybdène.

L'absorption des oligo-éléments dépend de la forme d'apport et de l'âge gestationnel. Le tableau IV récapitule les besoins en oligo-éléments.

Tableau IV : Recommandations des apports en oligo-éléments chez le prématuré [Ricour, 1996]

Oligo-éléments	Besoins estimés (µg/kg/j)
<i>Zinc</i>	350 à 500
<i>Iode</i>	30 à 60
<i>Cuivre</i>	50 à 100
<i>Manganèse</i>	5 à 10
<i>Fluor</i>	Non déterminé
<i>Chrome</i>	0,2 à 0,3
<i>Sélénium</i>	1 à 3
<i>Molybdène</i>	1 à 2

I.2.2.8. Besoins en vitamines

Les taux sériques de vitamines chez le prématuré sont faibles et les besoins sont donc souvent accrus. Les vitamines B₆, C, D et E jouent en effet un rôle important dans les métabolismes azotés, lipidiques, phosphocalciques.

La vitamine E est essentielle pour éviter l'oxydation exagérée des lipides membranaires, notamment ceux des membranes érythrocytaires, et pour diminuer le risque d'hémolyse. L'administration de vitamine E est obligatoire en cas d'apport martial. La croissance cellulaire importante nécessite des apports en acide folique considérable.

La vitamine D participe à la minéralisation osseuse.

Une supplémentation en vitamine K1 est indispensable chez le prématuré afin de prévenir la survenue d'une maladie hémorragique du nouveau-né. En effet, le prématuré ne possède pas de réserve et la synthèse endogène est déficiente.

Le tableau V liste les besoins du prématuré.

Tableau V : Apports vitaminiques recommandés chez le prématuré [Ricour, 1996]

Vitamines	Apports recommandés par 24 h
<i>Vitamine A</i>	500 UI
<i>Vitamine D</i>	1200 à 1500 UI
<i>Vitamine E</i>	1 UI/g d'acide linoléinique
<i>Vitamine K</i>	20 µg
<i>Vitamine C</i>	20 à 45 mg
<i>Vitamine B₁</i>	250 µg
<i>Vitamine B₂</i>	450 µg
<i>Vitamine B₆</i>	300 à 500 µg
<i>Vitamine B₁₂</i>	0,3 µg
<i>Acide folique</i>	50 à 100 µg

Le tableau VI récapitule l'ensemble des besoins du nouveau-né prématuré.

Tableau VI : Récapitulatif des besoins de l'enfant prématuré [Ricour, 1996]

Types de besoins	Détails	Besoins estimés
<i>Besoins en eau</i>		100 à 200 mL/kg/j
<i>Besoins en sels minéraux</i>	Sodium	1 à 4 mmol/kg/j
	Potassium	2 à 2,2 mmol/kg/j
	Chlorures	1 à 3 mmol/kg/j
	Calcium	42 à 54 mg/kg/j
	Phosphore	37 à 47 mg/kg/j
	Magnésium	15 mg/kg/j
<i>Besoins énergétiques</i>		120 Kcal/kg/j
<i>Besoins lipidiques</i>		0,5 à 3,6 g/kg/j
<i>Besoins glucidiques</i>		5 à 20 g/kg/j
<i>Besoins protidiques</i>		1 à 4 g/kg/j
<i>Besoins en acides aminés</i>	Cystéine	59 mg/kg/j
	Histidine	116 mg/kg/j
	Isoleucine	162 mg/kg/j
	Leucine	311 mg/kg/j
	Lysine	427 mg/kg/j
	Méthionine	56 mg/kg/j
	Phénylalanine	124 mg/kg/j
	Taurine	19 mg/kg/j
	Tyrosine	72 mg/kg/j
	Thréonine	115 mg/kg/j
	Tryptophane	50 mg/kg/j
	Valine	271 mg/kg/j
<i>Besoins en oligo-éléments</i>	Fer	2 mg/kg/j
	Zinc	350 à 500 µg/kg/j
	Iode	30 à 60 µg/kg/j
	Cuivre	50 à 100 µg/kg/j
	Manganèse	5 à 10 µg/kg/j
	Chrome	0,2 à 0,3 µg/kg/j
	Sélénium	1 à 3 µg/kg/j
	Molybdène	1 à 2 µg/kg/j
<i>Besoins en vitamines</i>	Vitamine A	500 UI/j
	Vitamine D	1200 à 1500 UI/j
	Vitamine E	1 UI/g d'acide linoléique/j
	Vitamine K	20 µg/j
	Vitamine C	20 à 45 mg/j
	Vitamine B ₁	250 µg/j
	Vitamine B ₂	450 µg/j
	Vitamine B ₆	300 à 500 µg/j
	Vitamine B ₁₂	0,3 µg/j
	Acide folique	50 à 100 µg/j

I.2.3 Les besoins nutritionnels de 0 à 6 mois

Les besoins nutritionnels d'un nouveau-né de 0 à 6 mois sont basés sur les apports nutritionnels du lait maternel qui définissent les « apports adéquats » ou ANC. De plus, les besoins sont dépendants de l'immaturation digestive :

- absence de mastication ;
- déglutition adaptée uniquement aux fluides ;
- immaturité de la sécrétion de l' α -amylase pancréatique avant 6 mois ;
- immaturité des fonctions de ralentissement du transit avant 1 an ;
- immaturité de la digestion microbiologique avant 1 an faisant obstacle au bon métabolisme des polymères glucidiques (amidon et cellulose fermentescible), limitant ainsi l'apport glucidique au dextrine-maltose et lactose ;
- immaturité pariétale et immunitaire intestinale avec risque de survenue d'allergies alimentaires et d'infections digestives ;
- besoins hydriques accrus.

I.2.3.1. Besoins énergétiques

Selon les chiffres de l'OMS, les besoins énergétiques du nourrisson s'élèvent à 120 Kcal/kg/j.

I.2.3.2. Besoins glucidiques

Du point de vue quantitatif, l'importance des apports glucidiques ne doit pas être sous-estimée par rapport aux apports en protéides et acides gras essentiels. En effet, les glucides constituent un apport énergétique immédiatement utilisable ; or, un déficit ou un arrêt brutal de cet apport peut entraîner des troubles importants chez le nourrisson (troubles psychomoteurs notamment).

Du point de vue qualitatif, il n'existe pas de glucides essentiels. Ainsi, certains nourrissons sont intolérants au lactose, au saccharose, au galactose et au fructose mais ces intolérances n'ont pas de conséquences sur l'intégrité viscérale et cérébrale. En effet, il faut rappeler que le cerveau du nourrisson est un grand consommateur de glucose (environ 100 g/j, soit autant qu'un adulte) [Jourand, 2005].

I.2.3.3. Besoins protéiques

Les besoins en protéides du nourrisson sont très élevés par rapport à ceux de l'adulte, du fait de la croissance importante et de l'anabolisme tissulaire [Jourand, 2005]. En effet, les protéines sont les seules sources d'azote de l'organisme et il n'existe pas de réserve en protéines. En cas de carence, la synthèse se fait donc aux dépens des protéines de structure et notamment les protéines musculaires. Ces protéines sont pourtant indispensables au nouveau-né puisqu'elles assurent la croissance et le développement de son organisme (os, muscles, peau, phanères). Elles constituent également une ligne de défense (immunoglobulines), assurent le transport d'autres éléments (albumine, hémoglobine) et jouent un rôle au niveau enzymatique et hormonal [Dabadie, 1999]. Les apports protéiques doivent donc couvrir les besoins créés par la croissance et assurer le maintien des taux d'acides aminés indispensables et d'azote, sans pour autant modifier l'équilibre du milieu intérieur [Meyer, 2003]. Chez le nourrisson, en plus des 9 acides aminés essentiels à l'adulte (histidine, isoleucine, leucine, lysine, méthionine, phénylalanine, thréonine, tryptophane et valine), il existe un autre acide aminé indispensable : la cystéine qui ne peut être synthétisée du fait de l'immaturité métabolique [Jourand, 2005].

La capacité de digestion et d'absorption des protéines est toujours fonctionnelle chez le nouveau-né, quelque soit son AG. En effet, dès le 10^{ème} jour de vie, l'hydrolyse de 2 g/kg de poids/j est assurée [Gold, 2000].

Comme pour de nombreux éléments, le lait maternel constitue la référence en matière d'apport en acides aminés indispensables. Or, la consommation moyenne de lait maternel entre 0 et 6 mois est de 770 mL/j (550 à 1100 mL/j) et permet l'apport de 7 g de protéines nécessaires et suffisantes. Ainsi, la dose recommandée est de 7 g/j soit 1,1 g/kg/j même si un apport sécuritaire de 10 g/j peut être mis en place au cours de la première année de vie. Il ne faut toutefois, en aucun cas, dépasser la capacité d'élimination hépatique et rénale du nouveau-né [Meyer, 2003].

Le tableau VII indique les besoins en acides aminés du nourrisson.

Tableau VII : Besoins estimés en acides aminés [Jourand, 2005]

Acides aminés	Apports (mg/kg/j)
<i>Histidine</i>	33
<i>Isoleucine</i>	83
<i>Leucine</i>	135
<i>Lysine</i>	99
<i>Méthionine</i>	49
<i>Cystéine</i>	49
<i>Phénylalanine</i>	141
<i>Tyrosine</i>	141
<i>Thréonine</i>	68
<i>Tryptophane</i>	21
<i>Valine</i>	92

I.2.3.4. Besoins lipidiques

Il existe chez tous les nouveaux-nés une insuffisance de digestion et d'absorption des lipides, en raison de l'immaturation de leur organisme, se traduisant par une déficience de l'activité lipolytique d'origine pancréatique [Gold, 2000]. Ainsi, les directives européennes ESPGAN recommandent, pour le nouveau-né, un apport en acide linoléique compris entre 2600 et 6200 mg/100 g de matière sèche de lait et un apport en acide α -linoléique compris entre 290 et 870 mg/100 g de matière sèche de lait, le rapport des deux devant toujours se situer entre 5 et 10 [Meyer, 2003].

Les AGPI à chaînes longues semblent jouer un rôle dans le développement sensoriel du nouveau-né (maturation cérébrale et rétinienne). Leur niveau d'apport est inconnu mais les enfants nourris au lait maternel présentent des concentrations cérébrales, en ces acides, supérieures à celles des nourrissons alimentés par lait artificiel. Les apports conseillés en AGPI sont exprimés en pourcentage de l'apport énergétique total (AET) et listés dans le tableau VIII ci-après.

Tableau VIII : Apports conseillés en AGPI exprimés en pourcentage de l'AET [Meyer, 2003]

AGPI	Pourcentage de l'AET
Acide linoléique (AL)	2-4,5
Acide α -linoléique (AAL)	0,45-10
AL/AAL	5-10
Acide arachidonique, (AA)	0,1-0,25
Acide écosapentaénoïque, (EPA)	0,05-0,15
Acide docosahexaénoïque, (DHA)	0,4-1

I.2.3.5. Besoins hydriques

Les besoins en eau d'un nourrisson sont considérables. En effet, l'eau représente les trois quarts de la masse maigre de l'enfant avant 1 an [Jourand, 2005]. Cette eau est répartie dans deux secteurs en proportions différentes selon l'âge : liquide intracellulaire (LIC) et liquide extracellulaire (LEC). La répartition pour le nouveau-né et le prématuré est présentée par le tableau IX.

Tableau IX : Répartition de l'eau dans les deux secteurs en fonction de l'âge [Dabadie, 1999]

	Prématurés	Nouveaux-nés
<i>LIC (%)</i>	20	25
<i>LEC (%)</i>	60	50
<i>Total (%)</i>	80	75

Les apports recommandés en eau sont indiqués dans le tableau X.

Tableau X : Apports recommandés en eau chez le nouveau-né et le nourrisson [Jourand, 2005]

	Tranche d'âge	Volume d'eau recommandé (mL/kg/24 h)
<i>Nouveau-né à terme</i>	1-3 jours	70 à 100
	3-10 jours	125 à 150
<i>Nourrisson</i>	10 jours-1 mois	125 à 170
	1-6 mois	150 à 170

I.2.3.6. Besoins phosphocalciques

Les besoins en calcium dépendent de la rétention calcique osseuse lors de la croissance, du coefficient d'utilisation digestive et de l'imprégnation vitaminique D. Le squelette contient la quasi-totalité du calcium de l'organisme. Une partie du calcium est mobilisable et doit assurer un rôle biologique dans l'homéostasie, sous forme de calcium ionisé (rôle de cofacteur enzymatique, excitabilité neuromusculaire). Les besoins en calcium du nourrisson sont de l'ordre de 350 à 500 mg/j. Cette valeur tient compte des besoins d'anabolisme du squelette du nourrisson en pleine croissance, de la variabilité d'absorption et d'excrétion du calcium et d'une supplémentation en vitamine D dans l'alimentation.

Les besoins en phosphore sont liés à ceux en calcium puisqu'il intervient aussi dans le processus de croissance osseuse. Ils sont estimés aux alentours de 200 à 450 mg/j [Jourand, 2005]. Le rapport calcium/phosphore doit impérativement être supérieur à 1 durant la 1^{ère} année de vie [Dabadie, 1999].

I.2.3.7. Besoins électrolytiques

La perte de poids qui suit la naissance est due à une perte en eau associée à une contraction du secteur extracellulaire. Pendant les premiers jours de vie, les besoins en sodium sont faibles. Ils augmentent par la suite du fait de l'immaturation des mécanismes tubulaires de réabsorption. Ils peuvent atteindre 2 à 5 mmol/kg/j et même au-delà si le système est très immature.

Pendant la période transitionnelle des 15 premiers jours de vie, les hyponatrémies ou les hypernatrémies sont le plus souvent la conséquence d'un déséquilibre hydrique que d'un

apport inadéquat en sodium. Pendant cette période, il est donc important de contrôler les modifications de poids ainsi que les taux urinaires et sériques de sodium afin d'adapter les apports hydrosodés aux besoins. En période de croissance stable, ces besoins se situent aux alentours de 2 à 4 mmol/kg/j [Laugier, 2002].

Les apports en potassium doivent couvrir les pertes fécales, urinaires et cutanées et les besoins nécessaires à la croissance [Dabadie, 1999]. Ces apports doivent être compris entre 2 et 3 mmol/kg/j [Laugier, 2002].

Les apports en chlorures doivent quant à eux être de l'ordre de 35 à 70 mg/kg/j [Jourand, 2005].

Le magnésium joue, tout comme le calcium, un rôle important dans l'excitabilité neuromusculaire et une baisse de sa fraction ionisée sérique peut entraîner l'apparition de crise de tétanie ou de spasmophilie. Cependant, les besoins en magnésium sont 7 à 8 fois plus faibles que les besoins en calcium chez le nourrisson et sont compris entre 40 et 60 mg/j [Jourand, 2005].

I.2.3.8. Besoins en oligo-éléments

Les besoins en oligo-éléments du nourrisson sont très variables et sont listés dans le tableau XI.

Tableau XI : Besoins estimés en oligo-éléments chez le nourrisson [Jourand, 2005]

Oligo-éléments	Besoins estimés
<i>Fer</i>	8 mg/j
<i>Zinc</i>	5 mg/j
<i>Iode</i>	45 µg/j
<i>Cuivre</i>	0,5 mg/j
<i>Manganèse</i>	5 à 10 mg/j
<i>Fluor</i>	0,5 mg/j
<i>Chrome</i>	30 µg/j
<i>Sélénium</i>	13 µg/j
<i>Molybdène</i>	28 µg/j

Il faut noter l'importance des besoins en fer chez le nourrisson dont les apports doivent être rigoureusement contrôlés afin d'éviter tout risque de carence martiale [Jourand, 2005].

I.2.3.9. Besoins en vitamines

Les besoins vitaminiques n'ont longtemps été considérés que sous l'angle des maladies de carences (rachitisme, scorbut...). Aujourd'hui, ces carences ne se rencontrent quasiment plus dans les pays développés. Cependant, il existe quelques cas d'hypovitaminoses latentes et les nouveaux-nés doivent être supplémentés en plusieurs vitamines [Dabadie, 1999] d'autant plus que leur régime alimentaire est limité au lait maternel ou aux formules lactées, relativement pauvres en vitamines [Jourand, 2005].

I.2.3.9.1. Vitamine A

Les carences sévères en vitamine A se traduisent par une héméralopie, une cécité par xérophtalmie mais aussi par l'apparition de troubles cutanés comme des lésions de l'épithélium. Un apport de 500 UI/j est donc recommandé chez le nourrisson [Jourand, 2005].

I.2.3.9.2. Vitamine D

La vitamine D joue un rôle primordial dans la régulation de la parathormone, l'absorption digestive et la fixation osseuse du calcium. Les besoins en vitamine D chez le nouveau-né à terme sont de l'ordre de 400 UI/j associés à une exposition normale à la lumière [Jourand, 2005].

I.2.3.9.3. Vitamine E

La vitamine E ou α -tocophérol est une vitamine essentielle parce qu'elle possède un puissant pouvoir anti-oxydant et un effet stabilisateur des membranes cellulaires. En effet, elle protège les lipides membranaires de la peroxydation et contribue donc au maintien de l'intégrité des membranes cellulaires. Elle est présente dans les huiles végétales. Par conséquent, une carence en vitamine E se traduit par une altération des membranes cellulaires entraînant une hémolyse par destruction de la membrane érythrocytaire. Les besoins en vitamine E sont de 10 UI/j [Jourand, 2005].

1.2.3.9.4. Vitamine K

La vitamine K intervient dans la synthèse des facteurs de coagulation II, VII, IX et X. Chez l'adulte, la synthèse endogène permet de limiter les apports exogènes. Le nourrisson quant à lui ne possède pas de réserve de vitamine K et sa flore bactérienne intestinale est inexistante. En absence d'apports, il est donc carencé et cette carence se traduit par la survenue d'épistaxis ou d'hémorragies. L'apport en vitamines K est donc essentiel mais reste très variable en fonction de l'âge et de la pathologie associée. De plus, la résistance à la vitamine K exogène justifie un apport important en vitamine K de l'ordre de 5 µg/kg/j [Jourand, 2005].

1.2.3.9.5. Vitamines du groupe B

La vitamine B₁ est une coenzyme de la carboxylase et intervient dans le métabolisme de l'acide pyruvique. Par conséquent, les besoins en vitamine B₁ augmentent avec les besoins en glucides. Les besoins en vitamine B₁ des nourrissons sont compris entre 0,2 à 0,5 mg/j. Toutefois, il faut noter que les nourrissons allaités ne présentent aucune carence bien que l'apport en vitamine B₁ par le lait maternel soit inférieur à cette valeur [Jourand, 2005].

La vitamine B₂ ou riboflavine est un cofacteur d'enzymes intervenant dans les réactions d'oxydoréduction cellulaires et notamment les oxydations lipidiques. Les besoins sont de 500 µg/j. Tout risque de carence doit être prévenu car l'ariboflavinose, outre ses manifestations cutanées, peut entraîner des lésions cornéennes irréversibles [Jourand, 2005].

La vitamine B₆ ou pyridoxine et ses dérivés sont essentiels au métabolisme protidique et jouent aussi un rôle important au niveau cérébral. Chez le nourrisson, dont le régime alimentaire est essentiellement lacté, l'apport en vitamine B₆ a été fixé à 400 µg/j [Jourand, 2005].

La vitamine B₁₂ et les dérivés foliques agissent sur l'ADN des cellules en multiplication. Les besoins quotidiens en vitamines B₁₂ sont très faibles (2 à 4 µg/j) et les carences sont rares. Dans la mesure où l'acide folique entre en jeu dans le métabolisme des acides nucléiques des cellules en multiplication, toute hémolyse avec régénération ou toute

infection majore les besoins en acide folique. Les besoins en acide folique sont quantitativement beaucoup plus élevés que ceux en vitamine B₁₂ soit 150 µg/j [Jourand, 2005].

I.2.3.9.6. Vitamine C

Les besoins en acide ascorbique, agent réducteur indispensable, sont très élevés chez le nourrisson, de l'ordre de 30 à 35 mg/j [Jourand, 2005].

I.2.3.9.7. Vitamine PP

L'apport conseillé en vitamine PP chez le nourrisson est de 6 mg/j.

L'ensemble des besoins nutritionnels est récapitulé dans le tableau XII ci-après.

Tableau XII : Besoins nutritionnels du nouveau-né à terme [Laugier, 2002]

Eléments	Besoins
<i>Nutriments principaux (/kg/j)</i>	
Eau (mL)	120-150
Energie (Kcal)	100-120
Protéines (g)	2.5-3
Lipides (g)	3-4
Glucides (g)	8-12
<i>Minéraux (/kg/j)</i>	
Calcium (mg)	130
Phosphore (mg)	45
Magnésium (mg)	7
Sodium (mmol)	2-3
Potassium (mmol)	2-3
<i>Vitamines (/j)</i>	
A (µg ER) *	400
D (UI) **	300
E (UI) ***	5-10
K (UI)	0,05
C (mg)	
Acide folique (µg)	25-40
B ₁ (mg)	0,3
B ₂ (mg)	0,4
B ₆ (mg)	0,3
B ₁₂ (mg)	0,3
<i>Métaux (/j)</i>	
Fer (mg)	1
Zinc (mg)	800

* 1 µg ER = 1 µg équivalent rétinol = 3,3 UI de vitamine A

** 1 mg de cholécalférol = 40 UI de vitamine D

*** 1 mg d'α-tocophérol = 1,49 UI de vitamine E

1.2.4. Besoins nutritionnels de 6 mois à 2 ans

Cette période correspond à la phase de diversification alimentaire consistant à faire découvrir de nouveaux goûts à l'enfant mais surtout à compléter les apports lactés ne couvrant plus les besoins croissants [Meyer, 2003].

A l'âge d'un an, les besoins énergétiques ont légèrement diminué et approchent la valeur de 100 Kcal/kg/j. Cette relative constance des besoins énergétiques résulte de deux phénomènes opposés :

- une diminution des besoins métaboliques et anaboliques : par exemple, l'augmentation de la masse grasse induit une diminution des besoins en énergie voués à la thermogenèse ;
- une augmentation des besoins énergétiques destinés aux dépenses musculaires.

De plus, ces besoins sont modulés par l'influence des facteurs environnementaux tels que la température ambiante et des facteurs liés au développement psychomoteur de l'enfant comme le taux de gesticulation [Jourand, 2005].

Les ANC en protéines sont de 9 à 10 g/kg/j. Etant donné les besoins énergétiques élevés des enfants, il n'est pas nécessaire de restreindre les apports lipidiques, le modèle restant toujours celui du lait maternel. Les apports conseillés en AGE sont donc de 2 à 5 % de l'AET pour l'acide linoléique et de 0,4 à 1 % de l'AET pour l'acide α -linoléique. Le rapport entre ces deux AGE doit être compris entre 3 et 10.

Les besoins hydriques sont de l'ordre de 100 à 135 mL/kg/j. Les besoins en sodium sont de l'ordre de 920 mg soit 40 mmol/j. Les apports conseillés en vitamine E sont de 3 à 4 mg/j. Cette période correspond à la période d'apparition de la dentition. La dose prophylactique de fluor recommandée durant toute la période de dentition est de 0,05 mg/kg/j [Meyer, 2003].

Les apports recommandés en calcium, nécessaire à une minéralisation optimale des os, sont de l'ordre de 500 mg/j associés à 800 à 1000 UI/j de vitamine D. Cet apport en vitamine D doit être quotidien jusqu'à 18 mois. Enfin, les apports en fer doivent être compris entre 6 et 10 mg/j [Meyer, 2003].

I.2.5. Evaluation de l'état nutritionnel

Chez l'enfant, la dénutrition, quelle qu'en soit la cause, entraîne toujours un ralentissement de la croissance. Par conséquent, toute consultation pédiatrique doit comporter une évaluation clinique de l'état nutritionnel [Colomb, 2005a]. La simple analyse du carnet de santé, qui est en général bien rempli par les médecins, permet une évaluation « objective » de l'état nutritionnel de l'enfant [INSERM, 1999]. En pratique, trois critères permettent l'évaluation de l'état nutritionnel de l'enfant :

- critères cliniques ;
- critères biologiques ;
- impédance bioélectrique.

Toutefois, il n'existe pas de paramètres cliniques ou paracliniques parfaitement fiables pour évaluer et suivre à court terme l'évolution de l'état nutritionnel d'un enfant en réanimation [Colomb, 2005b]

I.2.5.1. Critères cliniques

I.2.5.1.1. Mesures anthropométriques

Les données anthropométriques, poids et taille, sont simples à mettre en œuvre, peu onéreuses et réalisables dans la plupart des situations médicales [Hasselmann, 2003]. Elles reposent sur une détermination :

- du poids qui est sensé représenter le niveau des réserves énergétiques de l'organisme. Il ne donne aucune indication sur la répartition de ces réserves entre la masse maigre et la masse grasse [Hasselmann, 2003] ;
- de la taille ; la connaissance de la taille et du poids permet le tracé de la courbe statur pondérale (Fig. 1) [Sempé, 1979] ;
- du périmètre crânien ;
- de l'indice de masse corporelle de Quetelet ou IMC selon la formule
$$IMC = \frac{Poids(kg)}{Taille^2(m^2)}$$
 [Hasselmann, 2003] ;
- de la circonférence musculaire brachiale qui permet une évaluation de la masse musculaire. Cependant, cette donnée est peu contributive dans le dépistage de la

dénutrition débutante car elle ne devient pathologique que pour des états de carences protéino-énergétiques très avancées ;

- du pli cutané tricipital qui permet une estimation de la masse grasse. Cette mesure est peu coûteuse et facilement réalisable mais elle est en réalité peu utilisée pour l'évaluation de la dénutrition du fait de son caractère opératoire dépendant [Hasselmann, 2003].

Ces critères anthropométriques constituent des standards en matière d'évaluation de l'état nutritionnel. Cependant, c'est l'évolution de ces données qui est importante, d'où la nécessité de les mesurer fréquemment afin de pouvoir les comparer. Chez le nourrisson, l'évaluation de l'état nutritionnel global passe principalement par les courbes de poids, de taille et de périmètre crânien [Jourand, 2005].

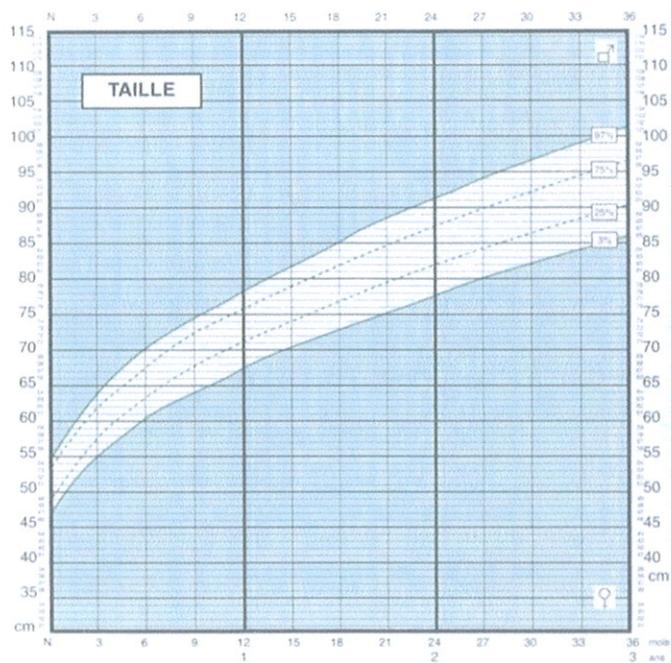


Figure 2 : Courbe staturale établie par Sempé et Pédrón [Sempé, 1979]

1.2.5.1.2. Recherche des manifestations cliniques des carences et excès nutritionnels

Certaines carences ont des manifestations cliniques rapides mais d'autres ne peuvent être détectées que très tardivement. Ainsi, l'observation des manifestations cliniques couplée à des tests biochimiques est un moyen efficace de juger de l'état nutritionnel du nourrisson [Jourand, 2005]. Le tableau XIII indique les signes cliniques et biologiques induits par les carences.

Tableau XIII : Exemples des signes cliniques et biologiques de carence [Jourand, 2005]

Eléments	Signes cliniques de carence	Signes biologiques de carence
<i>Sodium</i>	Signes de déshydratation extra-cellulaire avec hypovolémie, asthénie, vomissements	Hémoconcentration, perte de sodium élevée, activité rénine plasmatique augmentée
<i>Potassium</i>	Fatigabilité, paresthésies, iléus intestinal	Syndrome d'alcalose, hypokaliémie isolée
<i>Chlorures</i>	Syndrome d'alcalose: signes de tétanie par alcalose, signes d'hypokaliémie	Hypochlorémie avec alcalose
<i>Fer</i>	Pâleur cutanéomuqueuse, asthénie, dyspnée d'effort	Elévation de la protoporphyrine érythrocytaire, diminution de la ferritine plasmatique
<i>Lipides</i>	Amaigrissement, amincissement du pli cutané	Carence en acides gras essentiels
<i>Vitamine E</i>	Anémie hémolytique (prématuré)	Diminution de la vitamine E sérique
<i>Vitamine K</i>	Hémorragies des muqueuses cutanées ou profondes (hémorragies digestives et hématurie)	Temps de Quick allongé réversible par apport de vitamine K

I.2.5.2. Critères biologiques

Pour qu'un marqueur biochimique puisse être utilisé pour l'évaluation de l'état nutritionnel, il faut que le test soit facilement réalisable et d'un prix de revient faible afin de pouvoir le répéter au cours de l'hospitalisation [Hasselmann, 2003]. Les tests biochimiques permettent d'identifier spécifiquement des excès ou des carences. Cependant, il faut tenir compte du fait que certains dosages ne reflètent pas la réalité et sont susceptibles de fausser l'interprétation immédiate des résultats [Jourand, 2005]. Les marqueurs biochimiques les plus utilisés sont l'albumine, la préalbumine, la transferrine et la *Retinol Binding Protein*. Ces protéines, dont les demi-vies plasmatiques sont différentes, permettent de dater l'ancienneté de la dénutrition et d'évaluer la rapidité de la renutrition [Hasselmann, 2003].

I.2.5.2.1. L'albumine

L'albumine est la protéine plasmatique quantitativement la plus importante. Sa concentration plasmatique dépend de nombreux facteurs. En effet, une dénutrition, un état d'agression, une insuffisance hépatique entraînent une diminution de sa concentration. Cependant, sa demi-vie relativement longue (15-20 jours) la rend inutile pour le dépistage d'une altération nutritionnelle récente mais présente une bonne sensibilité pour la détection d'une dénutrition ancienne ; elle doit donc être dosée dès qu'une anomalie nutritionnelle a été détectée [Hasselmann, 2003].

I.2.5.2.2. La préalbumine

La préalbumine ou transthyrétine assure le transport d'une partie des hormones thyroïdiennes. Sa demi-vie courte (2 jours) permet le dépistage de malnutritions très récentes encore non visibles sur le plan clinique [Hasselmann, 2003].

I.2.5.2.3. La transferrine

En raison de sa demi-vie courte (8-10 jours) et de son faible stock extracellulaire, la transferrine permet de détecter les malnutritions récentes et d'apprécier l'effet de la réalimentation [Hasselmann, 2003]. Elle est aussi utilisée pour la détection des carences martiales, mais sa spécificité reste trop faible [Jourand, 2005].

I.2.5.2.4. La Retinol Binding Protein

La *Retinol Binding Protein*, dont la demi-vie est très courte (12 h), associée à la préalbumine assure le transport de la vitamine A. Comme la préalbumine, elle réagit rapidement aux modifications des apports nutritifs et permet une bonne évaluation de l'état nutritionnel. Cependant, son dosage est onéreux et elle n'est donc utilisée que pour les bilans courants [Hasselmann, 2003].

I.2.5.3. Impédance bioélectrique

L'impédancemétrie bioélectrique est basée sur la capacité des tissus hydratés à conduire l'énergie électrique. Elle permet une détermination de la composition corporelle en fonction de l'état d'hydratation. L'impédance bioélectrique est aujourd'hui probablement l'une des méthodes les plus précises et la seule méthode instrumentale permettant d'apprécier l'état nutritionnel au lit du malade. Elle est utilisée de façon exceptionnelle.

De nombreuses méthodes peuvent être utilisées pour l'évaluation de l'état nutritionnel d'un patient. Dans la pratique courante, les plus employées sont le calcul de l'IMC, la mesure du périmètre crânien, la courbe staturale-pondérale ainsi que le dosage de l'albumine et de la préalbumine.

II. La nutrition parentérale pédiatrique

II.1. Définition et objectifs

La nutrition parentérale (NP) consiste en l'administration de nutriments par toute voie autre que digestive. En pédiatrie, et plus particulièrement en néonatalogie, elle se substitue à un axe digestif anatomiquement ou fonctionnellement immature [Combeau, 1999].

Son administration peut avoir lieu par voie intraveineuse (IV) :

- périphérique, si l'osmolarité est inférieure est 750 mOsmol.L⁻¹ ;
- centrale, dès que l'osmolarité est supérieure à cette valeur et que la NP est prolongée [CLAN Hôpital Necker, 1998].

La NP est une technique de nutrition lourde qui peut exposer le patient à de nombreuses complications (techniques ou métaboliques). Cette méthode ne doit donc être envisagée que si l'indication est bien posée et que toutes les conditions sont réunies pour une préparation et une administration clairement définies [CLAN Hôpital Necker, 1998].

La NP apporte au patient la totalité des éléments nutritifs (glucose, lipides, acides aminés, oligo-éléments, vitamines et électrolytes) dont il a besoin [Lestreit, 1997]. Les nutriments perfusés doivent donc couvrir les besoins, mais ne pas être apportés de façon excessive, de manière à éviter la survenue d'effets délétères. La perfusion est réalisée dans la mesure du possible sous forme d'un mélange contenant l'ensemble des éléments mais certaines règles de mélange sont à respecter dans la mesure où certains nutriments sont fragiles (vitamines...), d'autres incompatibles en fonction de leurs proportions respectives (calcium et phosphore, calcium et lipides...) [CLAN Hôpital Necker, 1998].

La prescription d'une NP est donc un acte médical nécessitant la rédaction d'une ordonnance nominative spécifique de NP [CLAN CHU Limoges, 2003].

II.2. Quand la prescrire ?

La NP doit être prescrite quand la voie digestive ne permet pas de couvrir plus de 50 % des besoins nutritionnels pendant au moins 5 jours [CLAN Hôpital Necker, 1998].

Pour les nouveaux-nés prématurés, elle est mise en place dans les deux premiers jours de la vie s'il a été montré que la nutrition entérale (NE) ne pouvait pas être tolérée et parce qu'un prématuré ne peut pas survivre plus de 4 jours sans s'alimenter [Bethune, 2001].

II.3. Modalités de la prescription

La préparation de mélanges de NP ne peut pas avoir lieu en absence de prescription médicale. Conformément à l'article R.5194 du Code de la Santé publique [Code de la santé publique, 2005], la prescription doit comporter des informations obligatoires:

- le nom, la qualité du prescripteur, la signature, la date ;
- les nom, prénom, sexe et âge du malade ;
- la dénomination du médicament ou la composition détaillée dans le cas d'une préparation magistrale ;
- la posologie ;
- le mode d'administration ;
- la quantité prescrite ;
- la durée du traitement.

A ces mentions légales peuvent s'ajouter des informations spécifiques à la prescription de mélanges de NP :

- la prescription de chaque nutriment en grammes, en milligrammes ou en millimoles ; la prescription en millilitres doit être évitée et si elle est toutefois utilisée, il faut que le libellé complet exact du nutriment (nom et dosage) soit précisé [Corriol, 2005a] ;
- le volume final de la préparation ;
- le nombre total de calories ;
- l'ajout ou non de vitamines, oligo-éléments, électrolytes et éventuellement de médicaments ;
- l'osmolarité finale théorique,
- la voie d'administration (voie centrale ou périphérique) ;
- la date voire l'heure d'administration [Jourand, 2005].

II.4. Les pathologies

Longtemps vécue comme une fatalité, la dénutrition fait partie de la prise en charge globale de nombreuses pathologies en pédiatrie [INSERM, 1999]. Les principales indications de la NP chez l'enfant concernent d'une part, la période néonatale et d'autre part, un certain nombre de pathologies graves, essentiellement digestives, chez l'enfant plus grand. D'une manière générale, toute pathologie pédiatrique qui nécessite un contexte de réanimation nécessite la mise en place d'une NP au moins au cours de la phase aiguë.

II.4.1. Période néonatale

En période néonatale, plusieurs situations peuvent imposer une NP.

II.4.1.1. Prématurité

L'immatunité digestive du nourrisson conditionne les besoins nutritionnels. Ceci est encore plus manifeste chez le prématuré. En effet, comme cela a été expliqué précédemment, l'enfant né avant terme présente une immaturité organique et métabolique, conséquences d'une immaturité histologique et fonctionnelle. Cette immaturité justifie une nutrition adaptée en terme de forme, de composition et de rythme d'administration. De même, l'immatunité d'épuration du prématuré impose une limitation des apports quantitatifs tout en maintenant l'équilibre nutritionnel [Jourand, 2005]. De plus, de nombreuses pathologies liées à la prématurité rendent aussi la nutrition parentérale indispensable à la survie de l'enfant, comme par exemple un retard de croissance intra-utérin (RCIU) sévère.

Pour les prématurés de 34 à 37 SA, la nutrition se fait le plus souvent par voie périphérique. Tout prématuré de moins de 32 SA est alimenté par NP et NE. Les prématurés de moins de 28 SA sont nourris exclusivement par NP.

II.4.1.2. Détresse respiratoire

Les détresses respiratoires néonatales sont les plus importantes pathologies d'adaptation. En effet, l'adaptation cardio-pulmonaire est un phénomène relativement fragile en raison de la multiplicité des mécanismes intervenant. Ceci est encore plus vrai chez les prématurés de moins de 35 SA, chez qui certains systèmes enzymatiques ne sont pas encore

suffisamment développés ou n'existent même pas encore [Relier, 1989]. Aussi, toute détresse respiratoire conduit à la mise en place d'une NP.

II.4.1.2.1. Retard de résorption

La détresse respiratoire peut être due à un retard de résorption du liquide pulmonaire, sécrété par l'épithélium pulmonaire pendant la vie intra-utérine. Elle se traduit par une tachypnée, un geignement et une oxygénodépendance. Elle s'améliore en quelques heures avec un soutien ventilatoire. Le retard de résorption est plus facilement observé chez le nouveau-né prématuré, en cas d'accouchement par césarienne ou lorsque la mère suit un traitement par bêtamimétiques [Laugier, 2002].

II.4.1.2.2. Maladie des membranes hyalines (MMH)

La maladie des membranes hyalines est l'expression clinique d'une insuffisance qualitative et quantitative de la fonction tensioactive du surfactant pulmonaire sécrété dans les dernières semaines de gestation. Ce déficit est principalement provoqué par l'immatunité pulmonaire du nouveau-né mais peut aussi être la conséquence d'une destruction périnatale du surfactant [Gold, 2000]. La MMH est donc une manifestation de l'immatunité biochimique du poumon liée à la prématurité. Sa fréquence est proportionnelle à l'importance de la prématurité. En l'absence de surfactant, le travail respiratoire est important et les échanges gazeux limités [Laugier, 2002]. Cela se traduit donc par un tableau de détresse respiratoire avec une tachypnée, une cyanose oxygénodépendante et des signes de lutte respiratoire notamment des geignements expiratoires. Le traitement symptomatique repose sur une oxygénothérapie et une ventilation, le traitement étiologique sur l'administration de surfactant exogène [Gold, 2000].

II.4.1.3. Pathologies digestives

II.4.1.3.1. Grêle court

La résection massive du grêle distal et proximal chez le nourrisson nécessite la mise en place d'une nutrition parentérale exclusive afin de pallier à une dénutrition rapide. En effet, cette intervention entraîne un syndrome de non-absorption et, bien souvent, une entéropathie exsudative excluant l'usage de la voie orale pendant la période post-chirurgicale immédiate.

La nutrition parentérale sera également indiquée dans les suites opératoires des invaginations intestinales, des péritonites, des entérocolites ulcéro-nécrosantes et dans les cas de grêle hypokinétique après chirurgie intestinale [Jourand, 2005].

II.4.1.3.2. Occlusion néonatale et volvulus du grêle

Les occlusions néonatales sont des urgences chirurgicales pour le nouveau-né. Elles peuvent avoir plusieurs origines :

- intrinsèques à la suite d'une lésion du tube digestif ;
- extrinsèques par obstacle extra-intestinal ;
- fonctionnelles en raison d'un trouble du péristaltisme transitoire chez le prématuré.

Les signes cliniques classiquement observés sont la survenue de vomissements bilieux, de ballonnements intestinaux et une absence d'émission méconiale. Lorsque les vomissements sont verts, il s'agit d'un volvulus du grêle qui est une urgence thérapeutique [Laugier, 2002].

II.4.1.3.3. Laparoschisis

Le laparoschisis est une malformation congénitale sporadique, exceptionnellement associée à d'autres malformations. Il s'agit d'une ouverture pariétale para-ombilicale intéressant toutes les couches de la paroi abdominale. L'intestin est éviscéré, recouvert d'un enduit épais jaunâtre ou verdâtre, très adhérent à la séreuse digestive. Les anses intestinales ne sont pas recouvertes par une membrane et sont donc directement en contact avec le liquide amniotique. Parfois, le côlon et l'estomac peuvent aussi se hernier à travers la paroi.

Cette anomalie est rare (0,4 à 1,5/10 000), sans sexe ratio particulier mais les enfants atteints sont prématurés dans 60 % des cas et souvent hypotrophes et dysmatures [Laugier, 2002].

II.4.1.3.4. Entérocolite ulcéro-nécrosante (ECUN)

L'entérocolite ulcéro-nécrosante est une pathologie qui concerne habituellement les enfants de faible poids à la naissance et qui associe une composante infectieuse et vasculaire d'un segment plus ou moins étendu du tube digestif [Laugier, 2002]. Elle représente une pathologie grave, mutilante et parfois mortelle. Il s'agit d'une nécrose hémorragique de la paroi intestinale, survenant dans les 2/3 des cas au niveau de la terminaison iléo-caecale et s'accompagnant d'une invasion gazeuse de la paroi muqueuse et de la sous-muqueuse. Cette pathologie survient dans les premières semaines de vie et peut se compliquer d'une perforation intestinale [Relier, 1989].

II.4.1.3.5. Diarrhées rebelles du nourrisson

Les diarrhées graves et rebelles du nourrisson, qu'elles soient d'origine inflammatoire ou allergique, conduisent à des interruptions alimentaires rendant l'enfant encore plus vulnérable à une déshydratation grave [Jourand, 2005].

II.4.1.4. Pathologies neurologiques

II.4.1.4.1. Souffrance fœtale aiguë

La souffrance fœtale aiguë se définit comme une perturbation grave de l'oxygénation fœtale survenant au cours de l'accouchement. Elle peut être liée à la décompensation d'un état précaire de souffrance chronique ou à des accidents aigus lors de l'accouchement.

La souffrance fœtale peut être due à :

- une pathologie maternelle : insuffisance respiratoire, insuffisance cardiaque, hypotension, choc hémorragique ;
- une anomalie de la contraction utérine ;
- une anomalie du cordon ombilical ou du placenta ;
- des anomalies fœtales telles qu'une souffrance fœtale chronique, une anémie chronique, une infection amniotique, une prématurité ou un traumatisme (forceps) [Laugier, 2002].

II.4.1.4.2. Encéphalopathie

L'encéphalopathie est consécutive à une asphyxie périnatale. Celle-ci est due à une diminution de l'oxygénation du fœtus ou du nouveau-né (hypoxémie), à une altération des échanges gazeux (hypercapnie) ou à une diminution de la perfusion des différents organes (ischémie). Elle survient, le plus souvent, en cas d'anomalie du travail lors de l'accouchement de mère primipare et est d'autant plus redoutable que la grossesse était pathologique (postmaturité, RCIU, mère diabétique). Le traitement passe par une réanimation immédiate, un maintien de l'homéostasie, un arrêt des convulsions associées et une lutte contre l'œdème cérébral par un contrôle des apports liquidiens [Laugier, 2002].

II.4.1.5. Infections materno-fœtales bactériennes

L'infection materno-fœtale demeure à ce jour un véritable problème de santé publique. En effet, elle est la première cause d'hospitalisation et de mortalité périnatale en raison de la prématurité qu'elle engendre. Plusieurs voies de contamination sont possibles :

- voie hématogène par voie ombilicale lors d'une bactériémie maternelle ;
- voie ascendante après infection du liquide amniotique par des germes vaginaux ;
- voie périnatale lors du passage à travers la filière génitale ;
- voie postnatale à la suite d'une contamination hospitalière ou familiale.

Les micro-organismes les plus fréquemment responsables des infections materno-fœtales sont le streptocoque B et *Escherichia coli*. D'autres bactéries sont susceptibles de provoquer des infections : pneumocoques, méningocoques, *Staphylococcus aureus* ainsi que *Listeria monocytogenes*.

L'évolution est imprévisible, fonction de la virulence de la bactérie, de la taille de l'inoculum et du niveau des défenses immunitaires de l'enfant. Le traitement repose sur la prise d'une antibiothérapie adaptée à l'antibiogramme [Laugier, 2002].

II.4.1.6. Pathologies du système cardio-vasculaire

La fonction du cœur est d'assurer le transport de l'oxygène des capillaires pulmonaires jusqu'aux organes. Toute défaillance est donc potentiellement létale et nécessite une prise en charge rapide.

II.4.1.6.1. Persistance du canal artériel

En règle générale, le canal artériel se contracte à la naissance sous l'effet de l'augmentation de la pression de l'oxygène puis se ferme fonctionnellement dans les premiers jours de vie et anatomiquement dans les premières semaines de vie. Parfois, la fermeture ne se fait pas correctement et le canal artériel laisse passer du sang éjecté par le ventricule gauche vers la circulation pulmonaire. Cette anomalie se caractérise par un souffle cardiaque continu, une hyperpulsatilité artérielle, une pression artérielle diastolique basse, un œdème pulmonaire et un volume cardiaque augmenté à la radiographie [Laugier, 2002].

II.4.1.6.2. Transposition des gros vaisseaux

On appelle transposition des gros vaisseaux une anomalie congénitale de connexion entre les ventricules et leurs sorties artérielles : l'aorte naît du ventricule droit et l'artère pulmonaire du ventricule gauche. Il s'y associe le plus souvent une anomalie de relation entre les gros vaisseaux [Relier, 1989]. Le diagnostic postnatal repose sur l'existence d'une cyanose réfractaire à l'oxygène. Le traitement définitif est chirurgical et doit être réalisé dans les 15 premiers jours de vie [Laugier, 2002].

II.4.1.6.3. Cardiopathies congénitales

Les cardiopathies congénitales sont fréquemment associées à une dénutrition qui conditionne le pronostic de la correction chirurgicale. Les cardiopathies cyanogènes retentissent, en règle générale, sur la croissance staturo-pondérale, alors que les cardiopathies non cyanogènes ont un effet uniquement sur le poids. L'augmentation du travail du muscle cardiaque, la stimulation de l'hématopoïèse, l'ischémie relative du territoire splanchnique et une anorexie contribuent à la dénutrition dans cette pathologie.

Sur le plan pratique, l'insuffisance cardiaque impose une adaptation de l'apport hydrique et sodé des solutés de nutrition qui sont le plus souvent administrés par voie parentérale [INSERM, 1999].

II.4.1.7. Pathologies hématologiques

La pathologie hématologique la plus fréquente chez le nouveau-né est le syndrome hémorragique lié à un déficit en facteurs de coagulation vitamino-K dépendants. Le traitement est simple et passe par l'administration systématique de vitamine K₁ au nouveau-né [Laugier, 2002].

II.4.1.8. Malformation de l'appareil urinaire

Les anomalies de l'appareil urinaire ne nécessitent pas, en règle générale, une prise en charge chirurgicale immédiate, sauf en cas d'anomalie obstructive. Le traitement chirurgical ne sera réalisé que quelques mois après la naissance. En revanche, afin d'éviter la survenue de toute infection urinaire, les équipes pédiatriques recommandent la mise en place d'une antibioprophylaxie à long terme [Laugier, 2002].

II.4.1.9. Nouveau-né de mère diabétique

Le pourcentage de grossesses chez une femme atteinte d'un diabète, le plus souvent insulino-dépendant, est estimé à 0,3 %. Ces grossesses nécessitent un suivi important, dans la mesure où il s'ensuit une aggravation du diabète maternel (plus grande instabilité de la glycémie) et de la pathologie vasculaire.

Concernant le fœtus, si l'hyperglycémie n'est pas contrôlée dans les premières semaines de gestation, le principal risque est une augmentation de la survenue de malformations majeures touchant le cœur, le squelette, le système nerveux et l'appareil urogénital. Si ces hyperglycémies se répètent trop souvent, un hyperinsulinisme fœtal se développe en réponse à l'hyperglycémie induite chez le fœtus et entraîne l'apparition d'une macrosomie (augmentation de la taille et du poids) associée à une augmentation du panicule adipeux. Les nouveaux-nés de mère diabétique sont extrêmement fragiles, ils présentent un retard de maturation et des anomalies fonctionnelles du surfactant pulmonaire à l'origine de la survenue d'une MMH [Laugier, 2002].

II.4.2. Chez l'enfant plus grand

Chez l'enfant plus grand, les pathologies digestives, qu'elles soient séquelles de la période néonatale (séquelles d'un ECUN) ou de pathologies chirurgicales (comme par exemple, le volvulus responsable de grêle court) sont les principales pathologies nécessitant la mise en place d'une NP. Toutefois, d'autres maladies peuvent aussi requérir son instauration.

II.4.2.1. Pathologies digestives

II.4.2.1.1. Maladie de Crohn

La maladie de Crohn est une maladie inflammatoire chronique affectant la partie terminale de l'intestin grêle (l'iléon) et assez souvent le colon, rarement d'autres parties du tube digestif. Cette maladie se caractérise par une évolution en poussées. Chez l'enfant, elle a une prévalence de 2 pour 100 000 enfants. Elle est associée à une anorexie et à une malabsorption entraînant un déséquilibre entre les besoins et les apports. 30% des enfants atteints présentent en plus une dénutrition avec retard de croissance. L'assistance nutritionnelle est une alternative à la corticothérapie dont l'effet est délétère sur la croissance. Elle repose sur une nutrition entérale ou parentérale si l'état du grêle compromet l'absorption des nutriments ou expose à des complications chirurgicales. Dans tous les cas, la nutrition est hypercalorique (120 à 130 % des apports recommandés) [INSERM, 1999].

II.4.2.1.2. Insuffisance intestinale

L'insuffisance intestinale est due à une absorption intestinale insuffisante des nutriments. Plusieurs pathologies peuvent être responsables de cette insuffisance, parmi celles-ci, il faut citer :

- le syndrome de grêle court ;
- les complications d'ECUN;
- les pseudo-obstructions intestinales chroniques [INSERM, 1999] ;
- le syndrome de chasse qui survient en cas d'ablation chirurgicale d'une grande partie de l'intestin à la suite de problèmes vasculaires, d'une infection, d'un traumatisme ou d'une tumeur ;
- les malabsorptions congénitales, maladie cœliaque et entéropathie exsudative ;

- le mauvais transit intestinal, caractérisé par des contractions insuffisantes des muscles de l'intestin grêle empêchant la progression normale des aliments dans le tube digestif [Jourand, 2005].

La possibilité d'administrer au long cours des solutés hyperosmolaires comportant macronutriments, électrolytes, micronutriments et vitamines a transformé le pronostic de l'insuffisance intestinale chez l'enfant comme chez l'adulte.

II.4.2.1.3. Péritonite

Les péritonites néonatales ont toutes la même symptomatologie clinique : un syndrome occlusif bas caractérisé par une distension abdominale douloureuse à la palpation, une évacuation méconiale variable, des signes de détresse respiratoire. Elles nécessitent toutes une appendicectomie [Laugier, 2002].

II.4.2.2. Pathologies extra-digestives

II.4.2.2.1. Mucoviscidose

La mucoviscidose est la plus fréquente des maladies héréditaires. Elle se caractérise par une atteinte pulmonaire et digestive due à une anomalie des canaux chlorés des cellules de l'organisme. La mucoviscidose est associée dans 34 % des cas à un retard de croissance pondérale. L'augmentation de la dépense énergétique, des apports énergétiques insuffisants, une malabsorption des graisses et des protéines, des anomalies du métabolisme protéique et la récurrence d'épisodes infectieux contribuent à la dénutrition. Or, l'état nutritionnel est un facteur pronostic de la maladie [INSERM, 1999].

II.4.2.2.2. Hypertension artérielle pulmonaire

Les résistances vasculaires pulmonaires peuvent rester anormalement élevées après la naissance, soit par réduction du nombre de vaisseaux pulmonaires soit par vasoconstriction excessive. Cette réduction du lit vasculaire pulmonaire est la principale cause d'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP). Deux tableaux cliniques peuvent être observés :

- HTAP primitive concernant essentiellement les nouveaux-nés à terme atteint d'un RCIU ;
- HTAP secondaire à une détresse respiratoire médicale (MMH, inhalation méconiale, détresse respiratoire transitoire) ou chirurgicale [Gold, 2000].

II.4.2.2.3. Sida et pathologie tumorale

La perte de poids et de masse maigre est un index pronostique de mortalité dans le sida. Chez l'enfant atteint de sida, la nutrition parentérale, lorsque diarrhée et la malabsorption interdisent la voie entérale, améliore le poids. Cependant, le gain de masse corporelle concernerait surtout la masse grasse, sans effet sur la croissance staturale, et le gain fonctionnel reste à évaluer [INSERM, 1999].

Comme chez l'adulte, les pathologies tumorales (leucémies essentiellement chez l'enfant) s'accompagnent fréquemment d'un état de dénutrition des patients en raison des effets secondaires induits par les traitements. Aussi, il est fréquent de recourir à une NP au cours de la prise en charge d'un cancer.

II.4.2.2.4. Pathologies hépatiques

Les cas d'hépatites fulminantes, d'insuffisance hépatique grave et le syndrome de Reye sont des pathologies nécessitant l'utilisation de la voie parentérale afin de pallier aux dépenses accrues liées au stress, de freiner le catabolisme tissulaire et de rétablir une glycémie normale [Jourand, 2005].

II.5. Les nutriments et les mélanges nutritionnels

En NP, il est indispensable d'apporter tous les nutriments utilisés par l'organisme pour ses différents métabolismes :

- substrats énergétiques : solutions de glucose et émulsions lipidiques ;
- substrats azotés : solutions d'acides aminés ;
- apports minéraux : solutions d'électrolytes (sodium, potassium, calcium, phosphates, magnésium) ;
- apports en oligo-éléments : chrome, cobalt, cuivre, fer, fluor, iode, manganèse, molybdène, sélénium, zinc ;
- apports en vitamines : hydrosolubles et liposolubles.

Tous ces nutriments doivent être injectables, stériles et apyrogènes [Corriol, 2001].

La NP peut être apportée sous deux formes :

- une préparation à la carte réalisée par mélange des différents nutriments. Dans ce cas, les quantités sont parfaitement adaptées aux besoins précis du patient ;
- les mélanges industriels dont la composition est basée sur les besoins nutritionnels standard.

En pédiatrie, il existe très peu de mélanges standard en raison de la grande variabilité des besoins en fonction de l'âge et des pathologies des enfants. Toutefois, les laboratoires Fresenius-Kabi vont commercialiser, courant 2006, une nouvelle gamme de poche de NP spécialement étudiée, pour les besoins pédiatriques croissants.

II.5.1. Nutriments énergétiques

II.5.1.1. Solutions de glucose

Le glucose est un élément énergétique obligatoire lors de la préparation de toute NP. Il est utilisé en concentrations variables permettant un contrôle de l'apport calorique et du volume du mélange nutritionnel. Les différentes solutions (Gx %) disponibles sont listées dans le tableau ci-dessous [Corriol, 2001].

Tableau XIV : Caractéristiques des solutions de glucose

Produits	Concentration (g.L ⁻¹)	Apports caloriques (Kcal)	Osmolarité (mOsmol.L ⁻¹)
G10 %	100	400	555
G20 %	200	800	1130
G30%	300	1200	1680

II.3.1.2. Emulsions lipidiques

Les acides gras sont les seconds nutriments énergétiques utilisés en NP. Certains sont d'ailleurs des éléments de structure et sont dits « essentiels ». Ils sont perfusés sous forme de triglycérides (TG) émulsifiés par des phospholipides (PL). Le produit perfusé est une émulsion lipidique [Corriol, 2001].

L'émulsion lipidique est fabriquée à partir d'une huile (le plus souvent végétale) et de phospholipides d'œuf. L'huile la plus souvent utilisée est l'huile de soja composée de triglycérides à chaînes longues (TCL). D'autres huiles peuvent être employées afin d'apporter des triglycérides à chaînes moyennes (TCM), c'est le cas de l'huile de palme, de l'huile d'olive et de l'huile de poisson, celles-ci permettant un apport en acides gras oméga 3 polyinsaturés. Les émulsions lipidiques sont disponibles sous trois concentrations : 10, 20 et 30 % de triglycérides. Cependant, quelque soit la concentration, elles contiennent toutes la même quantité d'émulsifiant (12 g.L^{-1}) et un excès de phospholipides qui se regroupent sous forme de liposomes [Corriol, 2001].

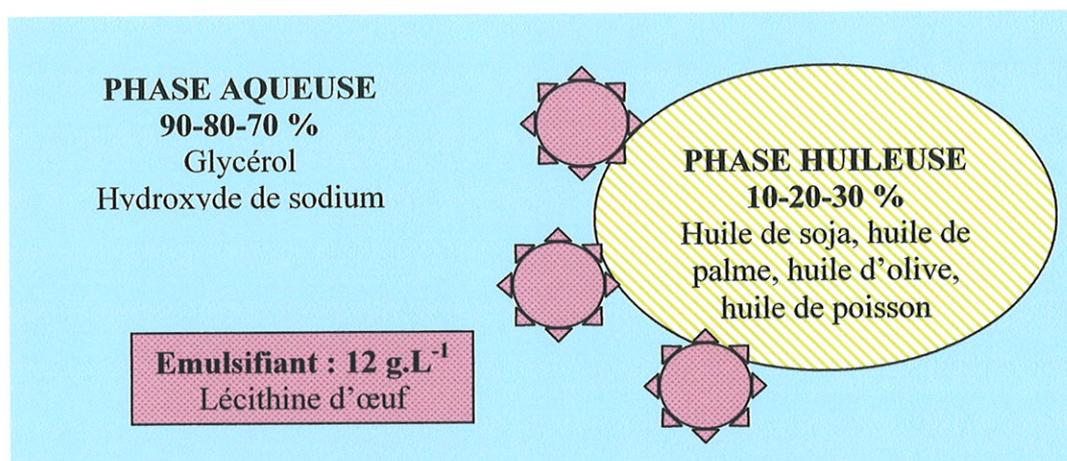


Figure 3 : Formule générale des émulsions lipidiques

Les émulsions lipidiques permettent :

- d'augmenter les apports énergétiques tout en nécessitant un faible volume ;
- d'atteindre les objectifs nutritionnels sur veine périphérique en raison d'une osmolarité inférieure à 300 mOsmol.

En revanche, ces émulsions ne sont pas recommandées :

- en phase initiale des états d'agression aiguë ;
- dans les états septiques graves.

Le tableau XV liste les émulsions lipidiques pouvant être utilisées en pédiatrie.

Tableau XV : Caractéristiques des émulsions lipidiques pédiatriques pour perfusion

Noms commerciaux	Clinoléic®	Médialipide® 20%	Intralipide®			Structolipides®	Omégaven®	
			10%	20%	30%			
Type d'émulsion	TCL	50 % TCM/50 % TCL	TCL			36 % TCM/64 % TCL	TCL	
Laboratoire	Baxter	B Braun	Fresenius-Kabi			Fresenius-Kabi	Fresenius-Kabi	
Présentation	Flacon verre	Flacon verre	Flacon verre			Poche	Flacon verre	
Contenance	100 mL	100 mL	100/250/500 mL			500 mL	100/500 mL	
Substance active	Huile d'olive : 16 g/100 mL Huile de soja : 4 g/100 mL	Huile de soja : 10 g/100 mL	Huile de soja				TG structurés : 2 g/100 mL	Huile de poisson : 10 g/100 mL
			10 g/100 mL	20 g/100 mL	30 g/100 mL			
Acides gras	AGE	64 g/100 mL	6 g/100 mL	12 g/100 mL	18 g/100 mL		10 g/100 mL	
	Profil des acides gras	AL : 20 % AAL : 2,1 %	AL : 27 % AAL : 3,5 %	AL : 54 %		AL : 27 % AAL : 5 %	AL : 4%	
Rapport PL/TG	0,06	0,06	0,12/0,06			0,06		
Excipients	Phosphatide d'œuf	+	0	0	0	0	+	
	Lécithine d'œuf purifiée	0	+	+	+	+	0	
	Glycérol	+	+	+	+	+	+	
	Oléate de sodium	+	+	0	0	0	+	
	Hydroxyde de sodium	+	0	+	+	+	+	
	Tocophérol	0	+	0	0	0	+	
Propriétés	EppI	+	+	+	+	+	+	
	Apports caloriques totaux	2000 Kcal.L ⁻¹	1968 Kcal.L ⁻¹	1100 Kcal.L ⁻¹	2000 Kcal.L ⁻¹	3000 Kcal.L ⁻¹	1960 Kcal.L ⁻¹	1120 Kcal.L ⁻¹
	pH	6 à 8	6 à 8		8		8	8
	Osmolarité	270 mOsmol.L ⁻¹	287 mOsmol.L ⁻¹		260 mOsmol.L ⁻¹		350 mOsmol.L ⁻¹	273 mOsmol.L ⁻¹
Indications	Prématuré	oui	oui	oui	oui	non	non	
	Enfant de plus de 2 ans	oui	oui	oui	oui	oui	oui	

II.5.2. Nutriments azotés

L'azote est un nutriment primordial en nutrition parentérale. Il est apporté sous forme de solutions contenant des acides aminés qui interviennent dans la synthèse protéique et jouent un rôle dans divers métabolismes [Corriol, 2001]. Les solutions commerciales (Tableau XVI) sont des solutions d'acides aminés synthétiques sous forme lévogyre.

Tableau XVI : Solutions d'acides aminés utilisées en pédiatrie

Noms commerciaux	Vaminolact®	Vintène®	Primène®	Nutriline 12®	Vamine®
<i>Laboratoire</i>	Fresenius-Kabi	Baxter	Baxter	Fresenius-Kabi	Fresenius-Kabi
<i>Présentation</i>	Flacon verre	Flacon verre	Flacon verre	Flacon verre	Flacon verre
<i>Contenance</i>	100/500 mL/1 L	250/500 mL	100/250 mL	250/500 mL	500 mL/1 L
Composition en acides aminés en g.L ⁻¹					
<i>Acide aspartique</i>	4,1	3	6	7,5	5,2
<i>Cystéine</i>	1	2	1,89	0,8	1,7
<i>Histidine</i>	2,1	4	3,8	3,6	3,1
<i>Isoleucine</i>	3,1	7	6,7	3,2	5
<i>Méthionine</i>	1,3	7	2,4	2	2,4
<i>Ornithine</i>	0	1,27	3,18	0	0
<i>Taurine</i>	0,3	0	0,6	0	0
<i>Proline</i>	5,6	11	3	2,6	10,3
<i>Sérine</i>	3,8	3	4	1,3	9,6
<i>Thréonine</i>	1,4	5,5	3,7	3,2	3,8
<i>Tryptophane</i>	1,4	2,5	2	0,8	1,3
<i>Valine</i>	3,6	7	7,6	4	5,5
<i>Lysine</i>	5,6	10	11	4,4	5
<i>Phénylalanine</i>	2,7	9	4,2	4,5	7
<i>Alanine</i>	6,3	13	8	4,8	3,8
<i>Glycine</i>	2,1	9,2	4	6,4	2,7
<i>Arginine</i>	4,1	15	8,4	13,8	4,2
<i>Tyrosine</i>	0,5	0,40	0,45	0,3	0,6
<i>Leucine</i>	7,1	14	10	5,6	6,7
<i>Acide glutamique</i>	7,1	5	10	7,5	11,5
<i>Quantité d'azote (g.L⁻¹)</i>	9,6	20	15	12,8	12
<i>Quantité d'acides aminés (g.L⁻¹)</i>	65,3	128	100	76,4	89,4
<i>Teneur en 8 acides aminés essentiels (%)</i>	42	48	48	37	40
<i>Apports caloriques (Kcal.L⁻¹)</i>	240	512	400	340	360
<i>Rapport calorico-azoté</i>	26	26	26	26	26
<i>pH</i>	5,2	7,3	6,5	7	7
<i>Osmolarité</i>	500	1140	700	554	1120
<i>Indications</i>	Prématuré Nourrisson Enfant	Enfant	Prématuré Nourrisson Enfant	Prématuré Nourrisson Enfant	Enfant

II.5.3. Electrolytes

Les apports en électrolytes peuvent se faire soit par l'utilisation de solutions prêtes à l'emploi renfermant l'ensemble des électrolytes, soit sous forme de solutions contenant un ou plusieurs électrolytes, parfois associés à du glucose. Le tableau XVII liste les différents produits disponibles.

Tableau XVII : Solutions électrolytiques disponibles en pédiatrie

Noms commerciaux	Ionitan®	Phocytan®
<i>Laboratoire</i>	Aguettant	Aguettant
<i>Présentation</i>	Flacon	Flacon
<i>Contenance</i>	40 mL	100 mL
Composition (mmol)		
<i>Sodium</i>	50	66
<i>Potassium</i>	48	0
<i>Calcium</i>	4	0
<i>Magnésium</i>	2	0
<i>Phosphates</i>	2,66	33
<i>Chlorures</i>	79	0
<i>Acétate</i>	10	0
<i>Sulfate</i>	2	0
<i>Lactate</i>	4	0
<i>Glucose</i>	0	33

II.5.4. Oligo-éléments

Les oligo-éléments sont apportés sous forme de mélanges prêts à l'emploi et les besoins plus spécifiques par des ampoules séparées d'oligo-éléments tels que le zinc, le sélénium, le molybdène... (Tableau XVIII). Le tableau XIX récapitule les différentes solutions utilisables en pédiatrie.

Tableau XVIII : Apports spécifiques d'oligo-éléments

Noms commerciaux	Molybdène®	Sélénium®	Zinc®
<i>Laboratoire</i>	Aguettant	Aguettant	Aguettant
<i>Présentation</i>	Flacon	Flacon	Flacon
<i>Contenance</i>	10mL	10mL	10 mL
<i>Composition (µg/flacon)</i>	200	100	1000

Tableau XIX : Solutions commerciales d'oligo-éléments

Noms commerciaux	Décan®	Nonan®	Tracutil®	Tracitrans®	Oligo-éléments prem®
<i>Laboratoire</i>	Aguettant	Aguettant	B. Braun	Fresenius-Kabi	AP-HP
<i>Présentation</i>	Flacon	Flacon	Ampoule	Ampoule	Ampoule
<i>Contenance</i>	40mL	40mL	10 mL	10mL	10mL
Composition (/ampoule ou flacon)					
<i>Zinc (mg)</i>	10000	10000	3300	6500	76,9
<i>Manganèse (mg)</i>	200	200	550	270	0,77
<i>Cuivre (mg)</i>	480	480	760	1300	7,8
<i>Fer (mg)</i>	1000	1000	2000	1100	0
<i>Molybdène (µg)</i>	25	25	10	20	0
<i>Sélénium (µg)</i>	70	70	24	30	0
<i>Iode (µg)</i>	1,52	1,52	127	127	0
<i>Fluor (mg)</i>	1450	1450	570	950	0,33
<i>Chrome (µg)</i>	15	0	10	10	51
<i>Cobalt (µg)</i>	1,47	1,47	0	0	0

II.5.5. Vitamines

Au cours d'une NP, il est nécessaire d'apporter régulièrement toutes les vitamines afin de prévenir tout risque de carence. Les vitamines liposolubles (A, D, E et K) sont disponibles sous forme d'émulsions ou de solutions micellaires en mélange avec les vitamines hydrosolubles. Les vitamines hydrosolubles sont, quant à elles, disponibles sous forme de solutions. Il existe aussi des solutions individuelles de vitamines pour les besoins plus spécifiques de chaque patient. Les solutions vitaminiques disponibles sur le marché sont listées dans le tableau XX.

Tableau XX : Les spécialités vitaminiques disponibles en pédiatrie

Noms commerciaux	Cernevit®	Vitalipide enfant®	Soluvit®	Hydrosol Polyvitaminé Bon®
<i>Laboratoire</i>	Baxter	Fresenius-Kabi	Fresenius-Kabi	Bouchara-Recordati
<i>Présentation</i>	Lyophilisat	Emulsion injectable	Lyophilisat	Ampoule 2 mL
<i>Vitamine A (UI)</i>	3500	2300	0	5000
<i>Vitamine D₂ (UI)</i>	0	400	0	0
<i>Vitamine D₃ (UI)</i>	220	0	0	1000
<i>Vitamine K₁ (mg)</i>	0	0,2	0	0
<i>Vitamine E (UI)</i>	11,2	7	0	1,4
<i>Vitamine B₁ (mg)</i>	3,5	0	2,5	2
<i>Vitamine B₂ (mg)</i>	4,1	0	3,6	1,5
<i>Vitamine B₅ (mg)</i>	17,2	0	15	4
<i>Vitamine B₆ (mg)</i>	4,5	0	4	2
<i>Vitamine B₈ (µg)</i>	69	0	60	0
<i>Vitamine PP (mg)</i>	46	0	40	10
<i>Acide folique (µg)</i>	400	0	400	0
<i>Vitamine B₁₂ (µg)</i>	6	0	5	0
<i>Vitamine C (mg)</i>	125	0	100	50

II.5.6. Les mélanges industriels pédiatriques

Dès 1975, la Pharmacie Centrale des Hôpitaux de Paris s'engage dans le développement de différentes formules de solutions de NP pédiatrique, en partenariat avec le laboratoire Kabi Vitrum. Il en résulte, en 1988, la mise à disposition de deux préparations hospitalières « NP100 prématurés » et « NP2 enfants » en solution pour perfusion [Corriol, 1987]. L'Assistance Publique-Hôpitaux de Paris (AP-HP) a d'ailleurs récemment obtenu une autorisation de mise sur le marché (AMM) pour ces deux préparations. Parallèlement à l'obtention de cette AMM, à l'instigation du conseil de développement scientifique de l'Agence Générale des Equipements et Produits de Santé des Hôpitaux de Paris (AGEPS), une réflexion a été engagée afin de proposer une éventuelle standardisation de la NP pédiatrique afin de répondre aux besoins croissants des Pharmacies à Usage Intérieur. Il en a résulté, dans un premier temps, le développement de solutions standard en poches monocompartimentées qui peuvent éventuellement être complétées en fonction de la prescription médicale par ajout d'électrolytes, de vitamines ou même de médicaments. Trois formules binaires vont ainsi être commercialisées sous le statut d'Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) de cohorte [Pradeau, 2005]. La composition de ces solutions est détaillée dans le tableau XXI.

Tableau XXI : Composition des mélanges industriels pédiatriques

Noms commerciaux	NP100 prématurés AP-HP®	NP2 enfants AP-HP®	Pédiaven AP-HP® nouveaux-nés			Pédiaven AP-HP® enfants		
			1	2	3	G15	G20	G25
Fresenius-Kabi/AP-HP								
<i>Laboratoire</i>	Flacon	Flacon	Poche	Poche	Poche	Poche	Poche	Poche
<i>Présentation</i>	500 mL	500 mL	250 mL	250 mL	250 mL	1000 mL	1000 mL	1000 mL
<i>Contenance</i>	10,15	9,9	3,8	4,3	18,2	15	20	25
<i>Acides aminés (g)</i>	1,45	1,31	0,5	0,6	2,56	2,1	2,9	3,6
<i>Azote (g)</i>	75	100	25	25	0	150	200	250
<i>Glucose (g)</i>	10	12,5	0	5	0	30	30	40
<i>Sodium (mmol)</i>	10	17,5	0	4,3	18	25	25	40
<i>Potassium (mmol)</i>	5,5	5,5	0	2,3	2,4	8	8	10
<i>Phosphore (mmol)</i>	4,5	3,75	2,3	1,9	0	6	6	8
<i>Calcium (mmol)</i>	1	1,65	0,5	0,4	1,7	4	4	6
<i>Magnésium (mmol)</i>	10	12,5	0	5	0	39	39	30
<i>Chlorures (mmol)</i>	15*	15*	0	0	0	150	150	300
<i>Cobalt (µg)</i>	2*	2*	0,5	0,75	2,75	20	20	40
<i>Chrome (µg)</i>	30*	30*	57,5	65	280	300	300	600
<i>Cuivre (µg)</i>	50*	50*	20	22,5	100	500	500	1000
<i>Fluor (µg)</i>	50*	50*	0	0	0	500	500	1000
<i>Iode (µg)</i>	5*	5*	2,5	2,5	2,5	50	50	100
<i>Manganèse (µg)</i>	10*	10*	1,5	1,5	6,75	100	100	200
<i>Molybdène (µg)</i>	5*	5*	0	0	0	50	50	100
<i>Sélénium (µg)</i>	5*	5*	4,75	5,25	22,5	50	50	100
<i>Zinc (µg)</i>	100*	100*	507,5	575	2430	2000	2000	4000
<i>Calories non protéiques (Kcal)</i>	600	800	100	100	0	600	800	1000
<i>Calories totales (Kcal)</i>	680	880	115	117	72	660	880	1100

* composition molaire pour 1 mL

II.6. Les voies d'abord

La NP peut être administrée par voie veineuse périphérique ou centrale. Ce choix dépend de plusieurs paramètres qui sont :

- la durée prévisible de la NP ;
- l'osmolarité des solutions de nutrition ;
- le capital veineux du nourrisson [Colomb, 2005].

I.6.1. Voie veineuse périphérique

La NP par voie veineuse périphérique n'est que rarement envisagée pour une durée supérieure à une semaine, chez l'enfant. Elle ne doit pas être utilisée si les solutés nutritifs présentent une osmolarité supérieure à $750 \text{ mOsmol.L}^{-1}$ [Colomb, 2005]. Pour rendre les solutés moins hyperosmolaires, il faut un apport en lipides supérieur ou égal à 50 % des apports caloriques. En effet, seules les émulsions lipidiques ont une osmolarité proche de celle du plasma et confèrent alors un effet anti-thrombogène local. Enfin, la voie périphérique nécessite un capital veineux des membres supérieurs suffisant (plus de 2 veines) [Collège de nutrition, 2001].

Cette voie est le plus souvent utilisée pour une complémentation de la NE et est très fréquemment employée en néonatalogie chez les prématurés modérés (33 à 35 SA). L'abord brachial par la veine basilique est une voie qui n'expose pratiquement à aucun accident lors de la ponction vasculaire. Elle est donc utilisée en première intention pour des nutritons de courte durée (une dizaine de jours) [Hasselman, 2001].

I.6.2. Voie veineuse centrale

En raison de la dilution se produisant dans les gros troncs veineux à haut débit, l'administration par voie centrale autorise l'utilisation de solutions hypertoniques. Cette voie d'administration nécessite la mise en place d'un cathéter veineux central [Colomb, 2005].

L'extrémité du cathéter arrive à l'entrée du cœur à partir :

- de la veine ombilicale, dans les premiers jours de vie ;
- d'une veine superficielle périphérique (cathéter épicutanéocave) ;
- d'une veine profonde (jugulaire interne, sous-clavière) [Laugier, 2002].

I.6.2.1. Voie ombilicale

En période néonatale immédiate, l'artère ombilicale permet un accès au réseau profond (Figure 4). La position optimale du cathéter ombilical est l'entrée de l'oreillette droite. Cependant, cette voie ne doit pas être utilisée en routine et de façon prolongée car il existe un risque de thrombose de la veine porte pouvant se compliquer, par la suite, d'une hypertension portale [Laugier, 2002].



Figure 4 : Utilisation de l'artère ombilicale pour la perfusion de NP [Néonatalogie, 2005]

I.6.2.2. Veine superficielle périphérique et cathéter épicutanéocave

C'est la voie privilégiée pour la mise en place des cathéters épicutanéocaves utilisés essentiellement chez les prématurés et en néonatalogie. L'abord se fait préférentiellement par voie brachiale dans le système veineux céphalique ou basilique avec mise en place d'un cathéter au fil de l'eau. L'extrémité terminale est positionnée dans la veine cave supérieure à l'entrée de l'oreillette droite.

De la même façon, ces cathéters épicutanéocaves peuvent, plus rarement, être mis en place au niveau des membres inférieurs dans le système saphène. L'extrémité distale du cathéter est alors positionné dans la veine cave inférieure à l'entrée de l'oreillette droite.

I.6.2.3. Veine profonde

La **veine jugulaire interne** est la veine profonde principale du cou. Le cathétérisme jugulaire est plus facile que l'abord sous-clavier, avec un taux moindre de pneumothorax et de fausses routes [Laugier, 2002]. Cependant, l'accès par cette veine comporte un risque infectieux plus important en raison notamment de la proximité de la bouche et de la difficulté de réaliser des pansements étanches et d'immobiliser correctement le cathéter [Hasselmann, 2001]. Le point de ponction est situé 15 mm au-dessus du bord supérieur de la clavicule (Figure 5).

La **veine sous-clavière** est un tronc veineux volumineux qui fait suite à la veine axillaire et traverse le creux sus-claviculaire. L'accès à la veine sous-clavière (Figure 5) se situe quelques millimètres sous le rebord inférieur de la clavicule [Laugier, 2002]. C'est la voie d'abord permettant les meilleurs soins de *nursing* du cathéter et qui expose le moins aux risques d'infection. Cependant, c'est une voie réputée dangereuse. Les principales complications sont le risque de survenue d'un pneumothorax et de ponction de l'artère sous-clavière avec possibilité d'hémorragie [Hasselmann, 2001].

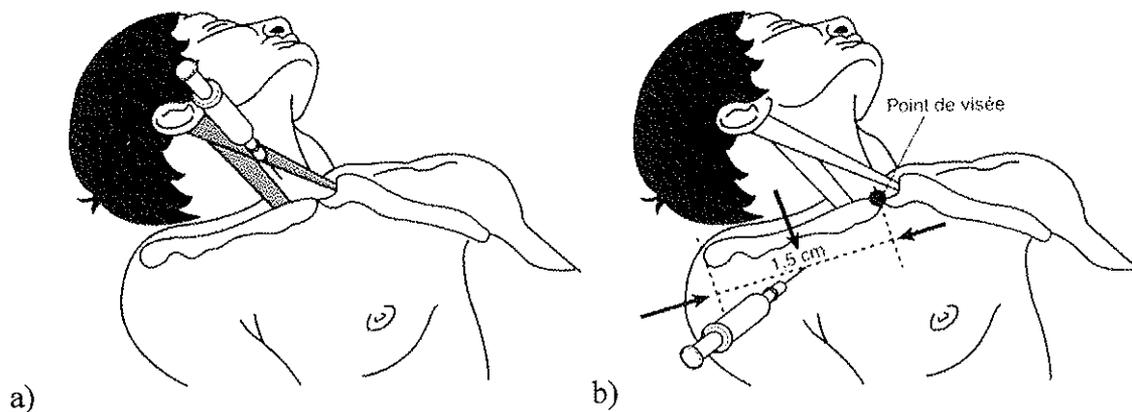


Figure 5 : Ponction a) de la veine jugulaire interne et b) de la veine sous-clavière [Hasselmann, 2001]

II.7. Les modalités d'administration

Il existe deux modalités d'administration possible : cyclique ou continue.

L'administration cyclique consiste à perfuser les nutriments sur une durée variant de 10 à 16 h permettant une période de jeun. Ce mode d'administration présente l'avantage de mimer un pseudo cycle nyctéméral avec une alternance jeun-alimentation plus proche de l'apport physiologique et une meilleure efficacité nutritionnelle. Toutefois, il faut noter que l'augmentation du débit de perfusion peut entraîner des effets secondaires comme des troubles hydroélectrolytiques avec, en particulier, des hyperglycémies ou des hypoglycémies. De plus, cette méthode augmente le risque infectieux par augmentation des branchements-débranchements du cathéter [Corriol, 2005b].

L'administration continue de la NP consiste, quant à elle, à perfuser les solutions nutritives sur 24 h [Corriol, 2005b]. Il s'agit du mode d'administration habituel des patients de réanimation. Elle assure une délivrance continue des nutriments, évite les variations glycémiques et lipidiques et répartit les besoins hydriques sur le nyctémère [Hasselmann, 2001].

II.8. Les complications possibles et leur surveillance

Les progrès de la NP ont permis de sauver un grand nombre d'enfants, en particulier les très grands prématurés [Laugier, 2002]. Cependant, cette technique présente un risque iatrogène très important. La survenue de complications doit être surveillée afin de pouvoir les traiter précocement. Ces complications peuvent être classées en deux catégories :

- techniques, qui peuvent elle-même être divisées en complication mécaniques (secondaires aux cathéters, pompes, lignes et connecteurs) et infectieuses (secondaires au risque septique lié à la présence d'un cathéter) ;
- métaboliques ou nutritionnelles liées à une NP inadaptée : elles peuvent concerner l'ensemble des macro-nutriments ou des micro-nutriments et se traduisent, le plus fréquemment, par des complications hépato-biliaires [Collège de nutrition, 2001].

II.8.1. Les complications

II.8.1.1. Les complications techniques

II.8.1.1.1. Complications mécaniques liées au cathéter

Au moment de l'insertion du cathéter, plusieurs complications peuvent survenir. Pour la voie centrale, il existe un risque d'échec de la pose dans 5 % des cas en fonction des variations anatomiques, d'un défaut de remplissage et de l'expérience de l'opérateur. Les complications les plus fréquentes sont :

- un hématome local (plaie vasculaire) ;
- un hémithorax ;
- un pneumothorax,
- un chylothorax (ponction du canal thoracique) ;
- une embolie gazeuse ;
- des lésions nerveuses.

En ce qui concerne la voie périphérique, la principale complication est l'œdème, secondaire à l'effraction veineuse. La survenue d'un œdème et d'une rougeur associée est le signe du développement d'une veinite et impose le retrait du cathéter. Le risque peut être diminué par l'administration d'héparine [Collège de nutrition, 2001].

Après sa mise en place, les complications possibles liées au cathéter sont le risque d'occlusion, de déplacement ou de fissuration [Corriol, 2005b].

II.8.1.1.2. Infections du cathéter

Le mécanisme infectieux classique est la progression de germes, le long du cathéter depuis l'orifice cutané et la colonisation de la ligne nutritive [Corriol, 2005b]. Les germes les plus souvent en causes sont du genre *Staphylococcus* (*aureus* ou *epidermidis*), *Pseudomonas* ou *Klebsiella* mais il peut aussi s'agir de levures (*Candida albicans*) [Collège de nutrition, 2001]. La prévention repose sur deux principes fondamentaux :

- le respect des règles d'asepsie lors de la pose, de la réalisation du pansement et de l'utilisation de la ligne nutritive ;
- la limitation de la durée du cathétérisme au strict nécessaire [Corriol, 2005b].

II.8.1.1.3. Thrombo-phlébites

Les thrombo-phlébites sont liées aux agressions mécaniques et chimiques que subissent les veines cathétérisées. Les thromboses peuvent être des thromboses locales au point d'entrée du cathéter ou des thromboses profondes affectant la veine cave supérieure [Corriol, 2005b].

II.8.1.2. Les complications métaboliques

II.8.1.2.1. Complications hépato-biliaires

Les complications hépato-biliaires de la NP peuvent être secondaires à la pathologie sous-jacente ou liées aux modalités de la nutrition [Corriol, 2005b]. Elles sont représentées par des stéatoses, des cholestases, des lithiases biliaires voire des fibroses et des cirrhoses [Collège de nutrition, 2001]. Les principaux facteurs de risques sont de deux types :

- patient-dépendants liés au jeune âge et à la prématurité en raison de l'immaturation hépatique, à une NP exclusive, à une résection étendue du grêle, à une obstruction intestinale ou à des bactériémies à répétition ;
- nutrition-dépendants liés à une NP continue, à des apports caloriques, azotés ou lipidiques journaliers excessifs qui peuvent entraîner la survenue d'une cholestase [Corriol, 2005b].

II.8.1.2.2. Complications osseuses

La NP prolongée peut être à l'origine d'une ostéomalacie vitamino-carentielle [Collège de nutrition, 2001] ou d'une ostéopénie due à des troubles du métabolisme phosphocalcique [Corriol, 2005b].

II.8.1.2.3. Autres complications métaboliques et nutritionnelles

La NP peut être responsable :

- d'une perturbation électrolytique (hyponatrémie ou hypernatrémie, hyperkaliémie) ;
- d'une hypertriglycéridémie ;
- d'une hyperglycémie qui nécessite une adaptation du débit de perfusion du glucose voire un apport d'insuline ;
- une hypoglycémie, à redouter en cas d'arrêt brutal des apports glucidiques ;

- de carences liées à un apport inadapté en vitamines et oligo-éléments [Corriol, 2005b].

II.8.2. La surveillance

La surveillance porte sur trois niveaux.

II.8.2.1. Surveillance de la ligne veineuse

La surveillance de la ligne veineuse passe par plusieurs étapes :

- un contrôle radiologique réalisé de façon systématique après la pose du cathéter et au moindre doute de déplacement ;
- un examen du site d'insertion du cathéter ;
- une surveillance de la courbe thermique chez le grand enfant, une surveillance de la survenue d'une dysrégulation thermique ou glycémique chez l'enfant plus petit.

II.8.2.2. Dépistage des complications liées aux apports nutritionnels

Une surveillance étroite doit être effectuée en phase d'instauration de la NP et les prescriptions doivent être revues quotidiennement durant toute la période initiale. La surveillance se fait par suivi biologique qui comprend :

- une mesure quotidienne de la glycémie, de la phosphorémie et de la calcémie ;
- la réalisation de ionogrammes sanguins et urinaires de façon quotidienne ;
- un dosage hebdomadaire des triglycérides plasmatiques ;
- des tests hebdomadaires de cholestase et de cytolyse hépatique en raison du risque de complications hépato-biliaires.

Chez les prématurés, les bilans sanguins ne peuvent pas être réalisés quotidiennement en raison du risque d'anémie qu'ils peuvent entraîner.

II.8.2.3. Surveillance de l'efficacité de la nutrition

Les variations de poids sont souvent utilisées, dans un premier temps, comme un marqueur de l'efficacité de la NP. Cependant, elles sont plus un reflet des variations du bilan hydrique que de la véritable efficacité nutritionnelle, surtout en réanimation et en phase d'instauration de la NP.

La réalisation du bilan azoté reste l'un des moyens biologiques les plus simples pour tester l'efficacité nutritionnelle. Cependant, cette méthode nécessite des conditions rigoureuses de recueil urinaire qui sont presque impossible à obtenir chez l'enfant. C'est pourquoi, la vitesse de croissance est un marqueur plus fiable de l'efficacité de la nutrition chez l'enfant à moyen et à long terme [Corriol, 2005b].

Le tableau XXII résume les modalités de prévention et de surveillance des complications de la NP.

Tableau XXII : Modalités de prévention et de surveillance des principales complications de la
 NP [Corriol, 2005b]

Risque	Prévention	Surveillance
<i>Infection</i>	Respect des protocoles de manipulation des cathéters et des modalités de fabrication des mélanges nutritifs	Aspect du site de pose Température corporelle Contrôles hémodynamiques Hémocultures
<i>Déplacement du cathéter avec épanchement sous-cutané, pleural et péricardique</i>	Qualité de la fixation sous-cutanée (trajet, manchon) et extra-cutanée (fils, adhésifs, bandes)	Clinique Radiographique Echographique
<i>Obstruction du cathéter</i>	Entretien par rinçage au sérum physiologique Respect des règles de compatibilité médicaments-nutriments	Perméabilité à l'injection Qualité du reflux Alarmes de la pompe Echographie Opacification
<i>Thrombose vasculaire</i>	Prévention des infections Taille du cathéter adapté à la taille des vaisseaux perfusés Position de l'extrémité du cathéter	Clinique Radiographique Angiographique
<i>Hyperglycémie</i> <i>Hyperosmolarité</i> <i>Hypoglycémie</i>	Respect des recommandations en matière d'apport et de débit de perfusion	Glycémie Glycosurie
<i>Excès ou déficit en eau et sodium</i>	Adaptation des apports à l'âge, aux pertes et à l'état nutritionnel	Poids Oedèmes Diurèse Ionogrammes sanguins et urinaires
<i>Acidose hyperchlorémique</i>	Apport de sodium et de potassium sous forme de lactate	Ionogrammes sanguins et urinaires
<i>Intolérances aux lipides</i>	Respect des recommandations en matière d'apport et de débit de perfusion	Hyperthermie Bilan hépatique Triglycérides Hémostase Numération plaquettaire

III. La fabrication dans le cadre d'une PUI

La fabrication de préparations stériles impose des exigences concernant les locaux, le matériel, la mise en place d'un système de management de la qualité, la formation et l'évaluation du personnel [BPF, 1999].

III.1. Les aspects réglementaires

L'article L. 5121-1 du Code de la Santé Publique définit la préparation magistrale comme : « tout médicament préparé extemporanément en pharmacie selon une prescription destinée à un malade donné ».

La réalisation de préparations magistrales est une des missions obligatoires de la Pharmacie à Usage Intérieur [Décret n°2000-1316, 2000]. Les préparations de NP réalisées dans une PUI doivent obéir aux règles régissant les PUI et s'appliquant à la préparation des médicaments stériles. A ce titre, la PUI doit adapter ses locaux à cette activité, s'équiper de matériel de fabrication et de contrôles adéquat mais aussi former son personnel. Afin de garantir au mieux la sécurité des patients consommateurs de ces préparations, un groupe d'experts, coordonné par l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSaPS), a rédigé un projet de texte des Bonnes Pratiques de Préparation à l'Hôpital [BPPrH, 2002]. Des recommandations ont été émises par le Club des pharmaciens de la Société Francophone de Nutrition Entérale et Parentérale (SFNEP) à partir de ce texte. Ces recommandations, constituées de plusieurs références comprenant chacune un ou plusieurs critères, sont détaillées ci-après [Corriol, 2005a].

III.1.1. Le système documentaire

Chaque PUI doit disposer d'un système documentaire adapté, essentiel à la gestion de la qualité. Il doit contenir tous les documents nécessaires à la validation de la faisabilité des préparations pour nutrition parentérale. Ces documents doivent être clairs, exploitables et bien gérés [Corriol, 2005a].

Ce système doit comporter des documents réglementaires (normes...) mais aussi des documents internes indispensables au suivi de l'assurance qualité.

III.1.1.1. Documents réglementaires

Il n'existe pas de normes spécifiques à la préparations des mélanges pour nutrition parentérale mais le projet de texte des BPPrH devrait bientôt être disponible. En attendant sa parution, le texte essentiel régissant les préparations de NP est le guide des Bonnes Pratiques de Fabrication [BPF, 1999].

Bien que les normes ne fassent pas précisément référence à la NP, il est possible de se référer à d'autres textes comme ceux de l'ASPEC ou de l'AFNOR [Debray, 2001].

Les documents doivent permettre d'apprécier la compatibilité des nutriments et la stabilité physico-chimique des préparations de NP. En effet, en NP, le mélange de nombreux constituants expose au risque d'interactions physico-chimiques pouvant avoir deux conséquences néfastes sur la tolérance lors de la perfusion : d'une part, la formation de précipités en cas d'incompatibilité entre deux nutriments (notamment l'interaction phosphates-calcium) et d'autre part, la dégradation des éléments les plus fragiles aboutissant à une diminution de l'apport nutritionnel ou à la formation de produits de qualité dégradée [Corriol, 2005a].

III.1.1.2. Documents internes

La qualité des préparations stériles est assurée par l'application constante de procédures écrites [Debray, 2001]. Le système documentaire doit donc contenir des documents relatifs aux opérations de préparation et de contrôle.

Ces documents sont :

- les procédures générales pour l'habillage, le déroulement des préparations, le nettoyage, les contrôles... ;
- les instructions de travail décrivant précisément chaque opération ;
- les spécifications de chaque matière première et article de conditionnement,
- les cahiers de suivi de maintenance des équipements et du matériel (hotte à flux d'air laminaire, isolateurs, balances...);
- les fiches d'amélioration de la qualité ;

- les dossiers de lot de chaque fabrication (ces dossiers doivent être conservés à la pharmacie jusqu'à un an après la date de péremption du lot puis transférés dans les archives de l'hôpital pendant 20 ans) ;
- les cahiers de laboratoire (conservés pendant au moins 5 ans).

Le système documentaire doit donc être maîtrisé. Les documents doivent être créés, approuvés, validés, datés, signés, référencés, indexés, mis à jour et archivés. Ils doivent, de plus, être diffusés, connus et compris de tous les utilisateurs [Corriol, 2005a].

III.1.2. Le personnel

Les préparations de NP ne doivent être réalisées que si la pharmacie dispose d'un personnel adapté, placé sous la responsabilité du pharmacien. En effet, ces préparations ne peuvent être assurées que par le pharmacien (y compris l'interne en pharmacie) ou des préparateurs, sous la responsabilité effective du pharmacien [Corriol, 2005a].

Le personnel participant à la fabrication des mélanges pour NP doit être qualifié, c'est-à-dire qu'il doit recevoir une formation initiale et continue adaptée à son poste, formation qui doit être régulièrement vérifiée [Corriol, 2005a].

Les activités de contrôles, d'entretien des locaux et du matériel sont confiées à un personnel qualifié, toujours placé sous la responsabilité du pharmacien [Corriol, 2005].

III.1.3. Les locaux et les équipements

Les préparations de NP ne peuvent être réalisées que si la PUI possède les moyens matériels appropriés. En effet, celles-ci doivent être fabriquées en zone d'atmosphère contrôlée (ZAC) afin de garantir la stérilité. Pour cela, chaque étape de l'élaboration des préparations doit être réalisée dans une ZAC précise.

Les ZAC sont divisées en 4 classes : A, B, C et D, dont les caractéristiques particulières au repos et en activité ainsi que les caractéristiques microbiologiques sont détaillées dans les tableaux XXIII et XXIV [Corriol, 2005a].

Tableau XXIII : Caractéristiques particulières des ZAC au repos et en activité [Corriol, 2005a]

Classes	Au repos					En activité	
	Nombre maximal autorisé de particules par m ³ de taille égale ou supérieure à						
	0,1 µm	0,2 µm	0,3 µm	0,5 µm	5 µm	0,5 µm	5 µm
<i>A</i> (ISO 5)	100000	23700	10200	3500 3520	0 29	3500 ND*	0 ND
<i>B</i> (ISO 6)	1000000	237000	102000	35000 35200	0 293	350000 ND	20000 ND
<i>C</i> (ISO 7)				350000 352000	2000 2930	3500000	200000 ND
<i>D</i> (ISO 8)				3500000 3520000	20000 29300	ND	ND

*ND : non défini (norme NF EN ISO 14644-1)

Tableau XXIV : Caractéristiques microbiologiques des ZAC en activité [Corriol, 2005a]

Classes	Valeurs limites recommandées de contamination biologique			
	Echantillon d'air UFC*/m ³	Boîte de Pétri (diamètre 90 mm) UFC/4 h	Gélose contact (diamètre 55 mm) UFC/plaque	Empreinte de gants (5 doigts) UFC/gant
<i>A</i>	< 1	< 1	< 1	< 1
<i>B</i>	10	5	5	5
<i>C</i>	100	50	25	-
<i>D</i>	200	100	50	-

*UFC : unité formant colonie

L'air des ZAC de classes A, B et C est filtré sur filtre HEPA (*High Efficiency Particulate Air*) ayant au minimum une efficacité de rétention de 99,97 % des particules de 0,3 µm de diamètre. Cet air doit être constamment renouvelé afin d'éliminer les particules, sans pour autant provoquer trop de turbulences qui entraîneraient la remise en suspension des particules déposées. Les ZAC doivent toujours être en surpression par rapport à l'extérieur afin de limiter l'entrée des particules dans la zone d'atmosphère contrôlée.

L'étape de fabrication, et ce quelque soit le procédé, doit être réalisée dans une ZAC de classe A.

Deux types d'équipement permettent l'obtention d'une classe A :

- une hotte à flux d'air laminaire unidirectionnel ou un poste à sécurité microbiologique (PSM) dans une salle d'atmosphère contrôlée ;
- un isolateur en surpression [Corriol, 2005a].

III.1.3.1. Hotte à flux d'air laminaire horizontal

Dans la hotte, l'écoulement laminaire de l'air assure une protection contre la contamination microbiologique. En effet, ce type d'écoulement évite le dépôt des particules contaminées sur l'objet à protéger. Le flux d'air doit s'écouler à une vitesse de 0,3 à 0,5 m.s⁻¹ pour une classe ISO 5 [Corriol, 2005a].

III.1.3.2. Poste de sécurité microbiologique

Le PSM assure la même protection du produit stérile que la hotte à flux d'air laminaire horizontal dans la mesure où l'air est filtré et sa vitesse d'écoulement vertical identique. De plus, il assure la protection du personnel et de l'environnement [Corriol, 2005a].

III.1.3.3. Isolateur

L'isolateur est un système clos stérile qui n'échange pas d'air non filtré ou de contaminants avec l'environnement adjacent [Jourand, 2005]. En effet, c'est une barrière physique étanche effectuant une séparation entre une ambiance interne stérile et une ambiance environnante non stérile [Corriol, 2005a]. Le manipulateur reste à l'extérieur et travaille dans l'enceinte par l'intermédiaire de manchons ou dans un scaphandre [Debray, 2001].

Dans le cas de la NP, l'isolateur est en surpression par rapport à l'environnement immédiat. A l'intérieur, l'air est turbulent [Corriol, 2005a].

L'utilisation d'isolateurs présente trois avantages :

- aménagement minimal des locaux qui ne sont pas nécessairement des ZAC ;
- souplesse d'utilisation pour les manipulateurs ;
- présence d'une barrière physique entre le manipulateur et les produits [Debray, 2001].

III.1.4. Les matières premières et les articles de conditionnement

A chaque livraison, il est indispensable de vérifier l'intégrité des emballages et des conditionnements.

III.1.4.1. Les matières premières

Les matières premières utilisées en nutrition parentérale sont soit des spécialités pharmaceutiques stériles, présentées sous forme injectable (solution, émulsion, lyophilisat, poudre...) soit, parfois, des matières premières fournies par un établissement pharmaceutique et ne possédant pas d'AMM.

Lorsqu'il s'agit d'une spécialité pharmaceutique, aucun contrôle spécifique n'est exigé à la réception du produit. C'est le cas des solutions d'acides aminés, de glucose, d'électrolytes, d'oligoéléments, de vitamines et des émulsions lipidiques.

S'il n'existe pas de spécialités pharmaceutiques adaptées sur le marché, il faut utiliser des matières premières stériles, sous forme de solutions injectables. A réception de ces produits, est exigé un bulletin d'analyse. Le numéro de lot de l'ensemble des matières premières doit être enregistré afin de garantir l'assurance qualité [Corriol, 2005a].

III.1.4.2. Les articles de conditionnement

Les dispositifs médicaux (DM) utilisés pour la fabrication doivent être stériles, à usage unique et apyrogène. Dans le cas contraire, ils doivent être stérilisés et le caractère apyrogène doit être justifié par une recherche d'endotoxine. Enfin, le conditionnement final qui est un DM possédant le marquage CE est exclusivement stérile, à usage unique [Corriol, 2005a].

Les contenants les plus adaptés aux mélanges de NP sont les poches copolymère d'éthylène et d'acétate de vinyle (EVA) (éthylvinylacétate) qui sont des poches souples, à usage unique. Les poches en polychlorure de vinyle (PVC) sont à proscrire, notamment pour les mélanges ternaires, en raison du risque d'interaction avec les lipides conduisant au relargage de plastifiants (phtalates) dans les mélanges de NP. Les nouveaux contenants multicouches peuvent être compatibles avec les mélanges et même améliorer leur stabilité mais, dans le cas présent, les données fournisseur doivent démontrer cette compatibilité [Corriol, 2005a].

III.1.5. La préparation

III.1.5.1. Principes généraux

Du fait du caractère injectable des mélanges, il est nécessaire de respecter des règles d'hygiène : nettoyage du matériel, de la zone de travail et de l'ensemble des locaux. L'organisation de la préparation doit permettre d'éviter toute contamination microbienne, particulaire ou pyrogène, toute erreur et toute confusion.

Concernant la fabrication de mélanges pour NP, la décision de la réalisation ou de la non réalisation de la préparation incombe au pharmacien responsable qui doit apprécier sa faisabilité, sa conformité par rapport aux connaissances scientifiques, médicales et techniques du moment et son innocuité. Ainsi, s'il estime qu'une préparation est dangereuse, il doit le signaler au médecin prescripteur et lui proposer, si possible, une alternative. L'évaluation de la faisabilité est bien évidemment réalisée conformément à une procédure écrite [Corriol, 2005a].

III.1.5.2. Répartition aseptique

La préparation aseptique consiste à fabriquer un mélange stérile à partir de constituants stériles, dans un conditionnement stérile et en maintenant la stérilité tout au long de la réalisation. Le mélange final n'étant pas stérilisable après conditionnement, il existe deux méthodes de préparation aseptique qui sont :

- la répartition aseptique en système clos ;
- la répartition aseptique en système ouvert [Corriol, 2005a].

III.1.5.2.1. Répartition aseptique en système clos

Ce mode de répartition est la méthode de choix pour les préparations de NP notamment parce qu'elle est associée à un faible risque de contamination des mélanges dit risque de niveau 1 [Corriol, 2005a].

La répartition aseptique est dite en système clos lorsque le prélèvement et le transfert des matières premières vers le conditionnement final ont lieu sans contact avec le milieu environnant. La préparation doit être réalisée en présence de systèmes permettant le prélèvement et le transfert d'un produit stérile vers le contenant final stérile (poche). Les systèmes de fermeture des contenants et le matériel de transfert doivent rester en place pendant toute la durée du transfert. Le transfert est uniquement assuré par une aiguille, une tubulure ou tout autre dispositif de transfert stériles. Le prélèvement d'une solution stérile à partir d'une ampoule dans un environnement de classe A peut être considéré comme un transfert en système clos si celui-ci est immédiat. Cependant, l'utilisation de flacons avec des bouchons en élastomères percutables reste à privilégier [Corriol, 2005a].

III.1.5.2.2. Répartition aseptique en système ouvert

Ce mode de répartition est associé à un risque élevé de contamination dit risque de niveau 2, il doit donc être couplé à une filtration stérilisante.

La filtration stérilisante est adaptée à la préparation des mélanges binaires [Combeau, 1999] mais ne peut pas être utilisée en présence d'émulsion lipidique [Debray, 2001].

III.1.5.2.3. Validation de la répartition aseptique

Que la répartition aseptique ait lieu en système ouvert ou en système clos, elle doit faire l'objet d'une validation par simulation sur des milieux de culture. Ce test est appelé test de remplissage aseptique ou media fill test. Cet essai de simulation doit se rapprocher le plus possible des procédés de préparation aseptique et en comprendre toutes les étapes. Ainsi, l'ensemble des matières premières est substitué par un milieu de culture dont la fertilité a été préalablement vérifiée et tous les accessoires de préparation sont utilisés (tubulure de transfert, aiguilles, seringues pour le prélèvement éventuel de petits volumes, poches vides...). Le nombre de poches remplies au cours du test doit être représentatif de l'activité quotidienne. Il est parfois utile de réaliser le test dans diverses situations rencontrées de façons habituelles ou

inhabituelles (gant percé, arrêt plus ou moins prolongé de la ventilation...). La stérilité est vérifiée après une durée d'incubation de 14 jours à température adaptée. Cet essai doit être réalisé après toute modification majeure de l'équipement ou du procédé [Corriol, 2005a].

III.1.5.3. Etiquetage

L'étiquetage des préparations de NP doit être conforme à la réglementation en vigueur et doit donc comporter :

- l'identification de la pharmacie qui a réalisé la préparation ;
- le nom et le prénom du patient pour les préparations magistrales ;
- la dénomination ;
- la formule pharmaceutique avec la composition quantitative complète du mélange ;
- le numéro de lot ;
- la date limite d'utilisation ;
- le numéro d'ordonnancier attribué lors de la dispensation ;
- la date d'administration ;
- la voie d'administration ;
- la durée de perfusion ;
- le mode de conservation [Corriol, 2005a].

III.1.5.4. Conservation et transport

Après leur fabrication, les préparations sont immédiatement stockées dans des conditions compatibles avec leur conservation [Corriol, 2005a].

La date limite d'utilisation (DLU) est justifiée sur la base d'essais de stabilité des composants les plus fragiles : vitamine C, médicaments, oligoéléments, d'essais de stabilité des mélanges ternaires et des interactions contenu-contenant, et sur la base d'études bibliographiques. Il faut aussi prendre en compte la nature du conditionnement (poche EVA, conditionnement multicouches faisant barrière à l'oxygène, emballage sous vide) qui influence la durée de stabilité [Corriol, 2005a].

Lorsque les préparations doivent être conservées en milieu réfrigéré après fabrication, le transport est réalisé dans un conteneur clos en respectant la chaîne du froid [Corriol, 2005a]. Le respect de la chaîne du froid peut être vérifié grâce à des intégrateurs temps/température.

Ils donnent une indication visuelle et irréversible de la température et de la durée d'exposition au-dessus du seuil de température pré-établi [Debray, 2001].

Enfin, l'emballage doit être suffisamment solide afin d'exclure tout risque d'altération du contenant et du contenu [Corriol, 2005a].

III.1.6. Contrôle du produit fini et gestion des anomalies

III.1.6.1. Principes généraux

L'activité de contrôle doit être séparée et indépendante de l'activité de préparation. Les méthodes de contrôles doivent être validées, le matériel qualifié et entretenu. Les réactifs et substances de références doivent faire l'objet d'analyses et de contrôles réguliers.

Le personnel doit être formé au contrôle, qualifié et évalué de façon régulière.

Le contrôle est une étape importante, car aucune préparation ne peut être libérée avant qu'elle n'ait été jugée conforme aux spécifications. Les préparations terminées, en attente de contrôles, doivent être mises en quarantaine.

Une sous-traitance des contrôles peut être envisagée lorsque la pharmacie ne dispose pas des moyens adéquats [Corriol, 2005a].

III.1.6.2. Lot et échantillonnage du lot

Un lot est défini comme une quantité donnée de préparation terminée, telle qu'elle puisse être considérée comme homogène. Ainsi, pour les contrôles physico-chimiques, un lot est défini comme égal à une poche, si sa composition est spécifique, ou à plusieurs poches de même composition. Pour les contrôles de stérilité, un lot est formé de plusieurs poches dont les conditions de préparation sont homogènes.

L'échantillonnage doit être représentatif du lot. Pour cela, il est réalisé selon des procédures écrites précisant à la fois le nombre d'échantillons et le volume à prélever.

Les échantillons de chaque lot doivent être conservés dans une échantillothèque [Corriol, 2005a].

III.1.6.3. Contrôles physico-chimiques du mélange

Les contrôles physico-chimiques les plus fréquemment réalisés en routine sont :

- la pesée des poches ;
- la mesure de l'osmolarité ;
- la mesure du pH ;
- la concentration en électrolytes majeurs (sodium, potassium, calcium...) ;
- la granulométrie des émulsions lipidiques.

III.1.6.4. Contrôles de la forme injectable

Les mélanges de NP sont des formes injectables et doivent donc respecter les critères de stérilité, d'apyrogénicité et d'absence de particules comme toute préparation injectable.

III.1.6.4.1. Stérilité

L'essai de stérilité s'applique aux substances, préparations ou objets qui doivent être stériles. Cependant, un résultat favorable signifie seulement qu'aucun microorganisme contaminant n'a pu être décelé dans l'échantillon examiné, dans les conditions de l'essai. Le degré de garantie assuré par l'absence d'unités contaminées dans l'échantillon est fonction de l'efficacité du plan d'échantillonnage adapté. L'extension du résultat à tout un lot requiert la certitude que le produit a été préparé dans des conditions homogènes [Pharmacopée Européenne, 2005].

Qu'il s'agisse d'une préparation par lot ou d'une préparation magistrale, la stérilité doit être assurée par le respect d'un ensemble de conditions et de paramètres incluant notamment :

- la qualification des équipements ;
- la qualité des matières premières et des articles de conditionnement ;
- la maîtrise de la méthode de fabrication ;
- le contrôle systématique de l'environnement sur le plan microbiologique ;
- la formation du personnel [Jourand, 2005].

L'essai de stérilité appliqué au produit fini doit être considéré comme le dernier d'une série de contrôles permettant de garantir la stérilité. L'essai de stérilité tel qu'il est décrit par la Pharmacopée Européenne (PE) n'est pas envisageable en routine pour les préparations de NP réalisées par une PUI.

Un contrôle microbiologique peut être effectué, en routine, par la mise en culture d'un échantillon du lot à contrôler. Les conditions opératoires de la mise en culture sont les mêmes que celles utilisées lors de la préparation [Corriol, 2005a].

III.1.6.4.1.1. Milieux de culture

Les milieux de culture doivent être appropriés aux espèces recherchées. En effet, ces milieux doivent permettre le développement de bactéries aérobies, anaérobies mais aussi pouvoir déceler des champignons et des moisissures. Ainsi :

- le milieu au thioglycolate est principalement destiné à la recherche des bactéries anaérobies mais permet aussi la détection des bactéries aérobies ;
- le milieu à l'hydrolysate de caséine et de soja est principalement destiné à la recherche des bactéries aérobies mais permet également la détection des levures et des moisissures ;
- d'autres milieux peuvent être utilisés, à conditions que leur aptitude à assurer la croissance d'un large spectre de microorganismes ait été démontrée [Pharmacopée Européenne, 2005].

Il est possible, après validation, d'utiliser des milieux pour hémoculture, milieux enrichis par rapport aux milieux simples qui permettent la croissance de la plupart des bactéries rencontrées en milieu hospitalier [Corriol, 2005a]. Les milieux de culture utilisés pour l'essai de stérilité doivent avoir été préalablement testés afin de s'assurer de leur fertilité concernant une liste de souches de microorganismes définie par la PE [Pharmacopée Européenne, 2005].

III.1.6.4.1.2. Mise en culture

La mise en culture peut être réalisée en utilisant soit la technique de filtration sur membrane soit la technique d'ensemencement direct du milieu nutritif avec le produit à examiner. Les quantités de produits à utiliser pour la réalisation de l'essai de stérilité sont indiquées dans le tableau XXV.

Tableau XXV : Quantités minimales à utiliser pour le recherche de contaminations bactériennes et fongiques [Pharmacopée Européenne, 2005]

Quantité contenue dans chaque récipient	Quantité minimale à examiner
< 1 mL	Contenu entier d'un récipient
1 mL ou plus mais < 4 mL	Moitié du contenu d'un récipient
4 mL ou plus mais < 20 mL	2 mL
20 mL ou plus et jusqu'à 100 mL (compris)	10 % du contenu, sauf indication contraire
> 100 mL	10 % du contenu avec un minimum de 50 mL, sauf indication contraire

III.1.6.4.1.2.1 Filtration sur membrane

La filtration sur membrane doit être utilisée chaque fois que la nature du produit le permet (préparations aqueuses filtrables) [Pharmacopée Européenne, 2005]. Le système de filtration stérilisante sur membrane est reconnu pour sa fiabilité. Il s'agit d'un système totalement clos, réduisant ainsi l'apparition de faux positifs. Les membranes utilisées doivent avoir une porosité nominale inférieure ou égale à 0,45 µm et un diamètre de l'ordre de 50 mm. De plus, leur efficacité de rétention des microorganismes doit avoir été préalablement établie [Debray, 2001]. L'appareil de filtration et la membrane doivent être stérilisés par des moyens appropriés. L'appareil doit être tel que la solution à examiner puisse être introduite et filtrée dans des conditions aseptiques. Il doit de plus permettre soit l'enlèvement de la membrane pour la transférer dans les milieux de culture, soit l'addition des milieux de culture et l'incubation de l'appareil lui-même [Pharmacopée Européenne, 2005].

Le produit est prélevé par une pompe péristaltique et directement transféré dans les chambres de filtration. Après rinçage des membranes, les milieux de culture sont introduits dans les chambres respectives [Corriol, 2005a]. Celles-ci sont alors mises à incuber 7 jours à 30-35 °C pour l'essai destiné à la recherche des bactéries et à 20-25 °C pour celui destiné à la recherche des champignons [Pharmacopée Européenne, 2005]. Les poches sur lesquelles l'essai de stérilité est réalisé sont toujours des poches supplémentaires qui ne seront jamais administrées. Cette méthode reste cependant difficile à mettre en œuvre dans les unités de préparation travaillant en isolateur [Corriol, 2005a]

III.1.6.4.1.2.2. Ensemencement direct

Cette méthode est facilement applicable au contrôle des mélanges nutritifs hospitaliers quelle que soit la méthode de préparation et les équipements de l'unité (hotte à flux d'air laminaire ou isolateur). Sa principale limite est le faible volumeensemencé qui réduit sa sensibilité [Corriol, 2005a].

Cette technique consiste à ensemenecer directement le milieu de culture avec les quantités de préparation préalablement indiquées (Tableau XXV) de façon que le rapport préparation/milieu soit environ de 1 à 10. Les milieuxensemencés sont placés en incubateur pendant 14 jours, dans les mêmes conditions de température que celles utilisées en filtration stérilisante.

III.1.6.4.1.2.3. Ensemencement des milieux pour hémoculture

Dans le cas des mélanges ternaires, la méthode par ensemenecement direct dans les milieux nutritifs standard (thioglycolate, trypticase soja) ne peut être utilisée telle quelle car les lipides entraînent l'apparition d'un trouble du milieu rendant indécélable, par examen visuel, la réalité d'une croissance bactérienne et fongique. La technique nécessite alors plusieurs ensemenecements successifs sur de nouveaux milieux de culture en fin d'incubation, ce qui multiplie les manipulations et augmente le risque de contamination mais aussi le délai de réponse définitive. Une alternative est donc envisagée pour tester les mélanges binaires et ternaires : l'ensemenecement des milieux pour hémocultures qui présente l'avantage de pouvoir tester la stérilité :

- par examen visuel de la surface gélosée des milieux biphasiques : une réaction est positive en cas de survenue de trouble de la phase liquide du milieu de culture ou d'apparition de coloration sur la phase solide. Ce système évite les repiquages successifs, donc les risques de contamination et diminue le temps de réponse ;
- par lecture du CO₂ formé pour les systèmes automatiques : une réaction est positive en cas de variation de la coloration ou de l'intensité de fluorescence [Corriol, 2005a].

III.1.6.4.2. Recherche des endotoxines

Les endotoxines bactérienne peuvent entraîner des réactions fébriles. La recherche de ces éléments se fait à l'aide du test du *limulus* [Pharmacopée Européenne, 2005] et ne se justifie que si la préparation est réalisée en milieu ouvert.

III.2. Les problèmes d'instabilité

III.2.1. Emulsion lipidique

Les mélanges ternaires sont des préparations chimiquement complexes, renfermant un grand nombre de composants aqueux mélangés à une émulsion lipidique (émulsion huile dans eau, L/H) [Corriol, 2005a]. Il est, par conséquent, indispensable de s'assurer de la stabilité de l'ensemble de ces composés depuis la préparation jusqu'à l'administration au malade. En effet, une émulsion est une forme galénique qui requiert une surveillance accrue en raison de son instabilité et du risque de toxicité lié à l'administration de globules huileux trop gros. En effet, l'instabilité de l'émulsion peut se manifester par un grossissement progressif mais irréversible des globules lipidiques. Or, au-delà d'un diamètre de 6 μ m, il existe un risque d'occlusion des capillaires pouvant entraîner des embolies pulmonaires [Lestreit, 1997].

La rapidité d'apparition de l'instabilité est fonction de :

- la composition du mélange ;
- son mode de préparation ;
- ses modalités de conservation [Lestreit, 1997].

Afin d'assurer la stabilité galénique des émulsions lipidiques utilisées en NP, ces émulsions doivent posséder trois propriétés principales :

- une faible granulométrie des globules huileux (diamètre de l'ordre de 200 à 300 nm) ;
- l'existence d'un phénomène de répulsion électrostatique entre les globules, caractérisée par un potentiel Zéta de l'ordre de -40 mV ;
- un pH neutre ou légèrement basique de la phase aqueuse [Corriol, 2005a].

L'instabilité des émulsions peut être se traduire par plusieurs phénomènes :

- le crémage c'est-à-dire rassemblement des globules en surface du liquide dispersant si le liquide dispersé est plus léger ;
- la sédimentation qui correspond au regroupement du liquide dispersé au fond du récipient s'il possède une masse volumique plus importante que celle du liquide dispersant ;
- la floculation qui se traduit par un rapprochement des globules lorsque les masses volumiques des deux phases sont proches ;
- la coalescence des globules lipidiques dispersés avec séparation complète des phases aqueuse et huileuse.

Lorsque l'instabilité se traduit uniquement par un crémage ou une sédimentation, l'homogénéité est facilement rétablie par simple retournement. En revanche, s'il existe un phénomène de coalescence, il y a rupture complète et irréversible de l'émulsion conduisant à une séparation de phases.

La vitesse de crémage ou de sédimentation est régie par la loi de Stokes et calculée selon la formule $v = \frac{2r^2 g(\rho_1 - \rho_2)}{9\eta}$. D'après cette formule, il est possible d'en déduire que l'émulsion est d'autant plus stable que :

- le rayon r (m) des globules est petit ;
- la différence de masse volumique $\rho_1 - \rho_2$ (g.cm^{-3}) entre les deux liquides est faible ;
- la viscosité η de la phase dispersante est élevée.

Le phénomène de coalescence dépend, quant à lui, de la tension interfaciale existant entre les deux liquides. Afin d'assurer la stabilité de l'émulsion, celle-ci doit être aussi faible que possible [Le Hir, 2001].

La figure 6 représente les différentes évolutions des émulsions.

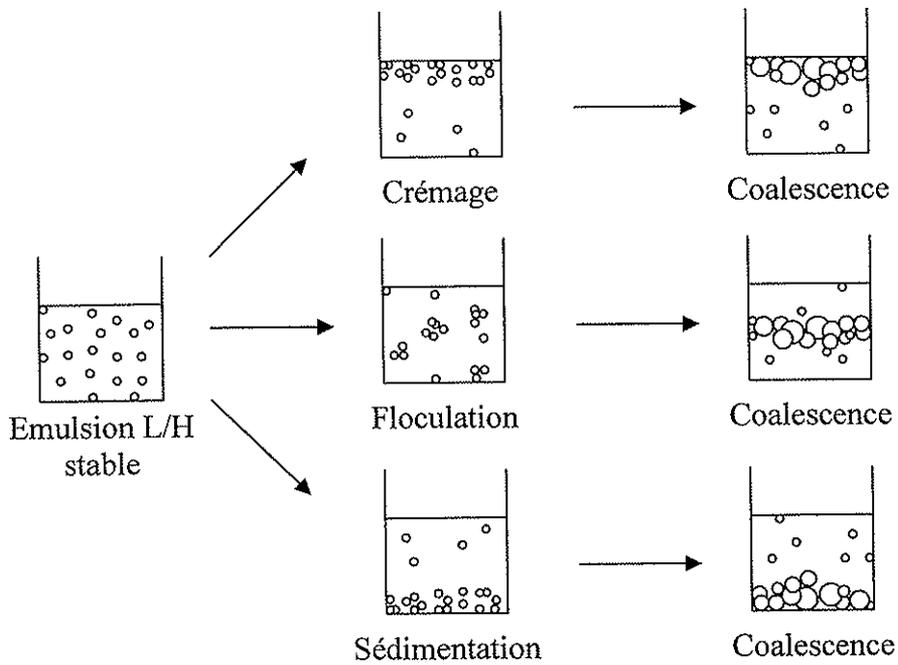


Figure 6 : Les différentes voies de rupture des émulsions

La rupture d'une émulsion peut être la résultante de plusieurs situations :

- variation de pH ou de température ;
- concentration en sels ou en cations divalents trop élevée, ce qui diminue le potentiel Zéta du système (Figure 7) ;
- mauvaises conditions de conservation...

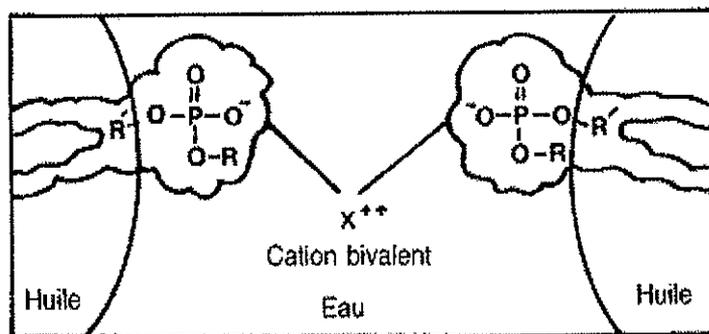


Figure 7 : Influence des cations divalents sur les émulsions lipidiques [Pannatier, 2004]

Le tableau XXVI liste les facteurs influençant la stabilité des émulsions lipidiques introduites dans les mélanges ternaires.

Tableau XXVI : Facteurs influençant la stabilité des émulsions lipidiques dans les mélanges ternaires [Allwood, 2005]

Facteurs de risque	Conditions de survenue du précipité
<i>Concentration en cations divalents</i>	Hautes concentrations
<i>pH</i>	pH faible
<i>Concentration en glucose</i>	Trop faible ou trop élevée
<i>Composition des sources commerciales de lipides</i>	Absence d'oléate de sodium
<i>Concentration en lipides</i>	Mélanges à 10 % moins stables que ceux à 20 %
<i>Proportion en lipides dans le mélange final</i>	Faible ratio en lipides (< 6 :1)
<i>Age de l'émulsion</i>	« Vieille » émulsion
<i>Transport</i>	Agitation excessive
<i>Température de conservation</i>	Température élevée

Ceci souligne l'importance que peut avoir l'ordre d'introduction des nutriments dans la poche de NP sur la stabilité de la préparation [Jourand, 2005].

III.2.2. Glucose et acides aminés

Les solutions de glucose utilisées pour la réalisation des poches de NP sont très stables. Cependant, elles entrent dans la composition des mélanges binaires et ternaires où elles constituent le composé majoritaire. Or, le glucose est responsable de l'apparition de la réaction de Maillard par interaction avec les acides aminés. Cette réaction entre le groupement carbonyle du sucre et les fonctions amines des acides génère des composés aromatiques : les mélanoïdines (Figure 8) souvent colorés et qui sont à l'origine du brunissement de la préparation, de la baisse du pH du mélange et de la diminution de sa valeur nutritive [Debray, 2001].

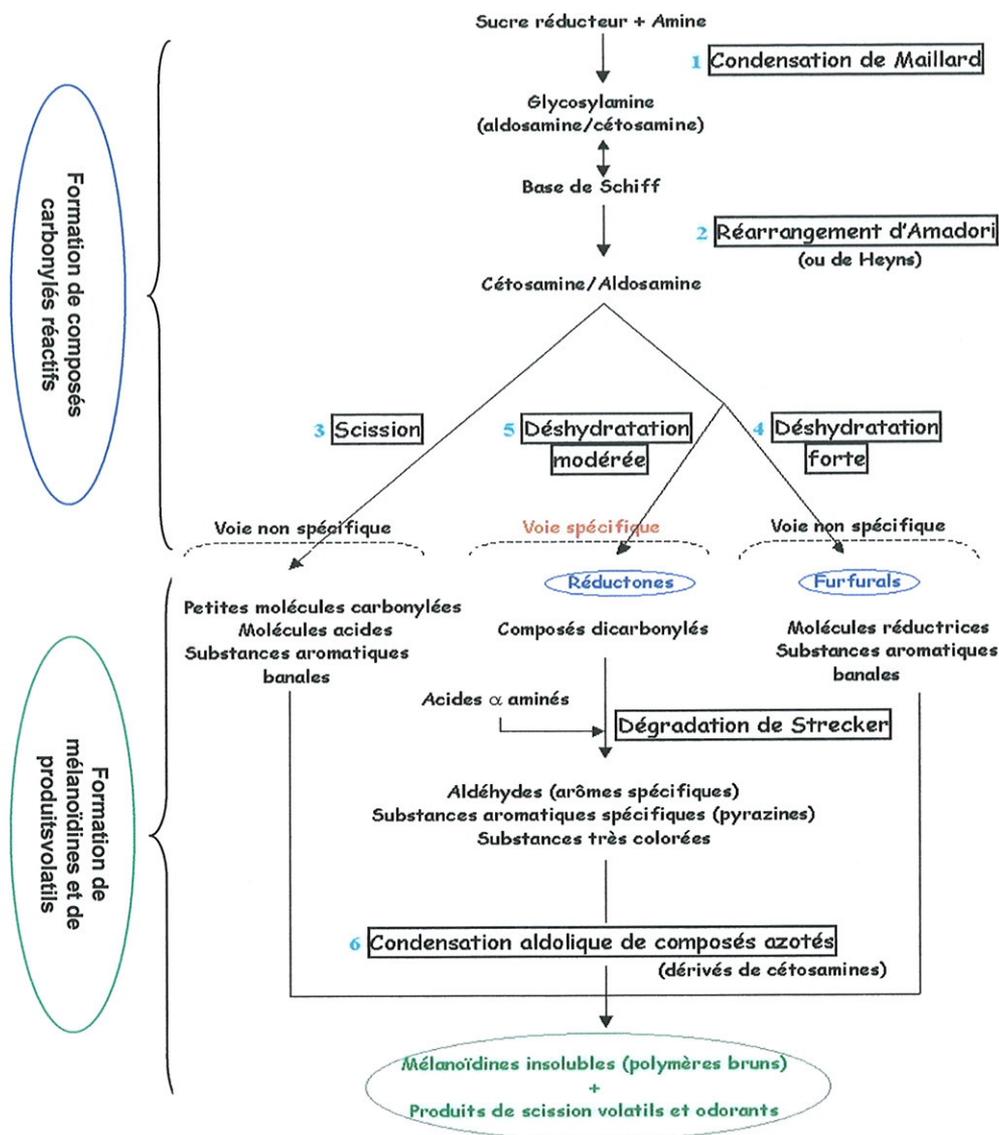


Figure 8 : Etapes de la réaction de Maillard [Ecole Normale Supérieure de Lyon, 2006]

Concernant les solutions d'acides aminés, elles possèdent un pouvoir tampon permettant d'atténuer les variations du pH du mélange afin de le maintenir autour de la neutralité. Cependant, leur fragilité, et en particulier celle des solutions de cystéine et de tryptophane, conditionne, le plus souvent, l'ordre d'introduction dans le mélange et la péremption de la préparation [Jourand, 2005].

III.2.3. Electrolytes

Les électrolytes, en particulier les cations divalents, peuvent être responsables de modifications de l'équilibre de la préparation finale en provoquant des réactions de complexation et de précipitation qui nuisent à sa stabilité [Jourand, 2005]. De plus, il faut rester très prudent devant la survenue de ces réactions qui ne sont pas toujours visibles macroscopiquement mais qui peuvent avoir des conséquences pour le patient à titre de diminution de la valeur nutritive ou de risque d'embolie.

L'ensemble des phénomènes décrits ci-dessus confirme la stabilité limitée dans le temps des mélanges de NP. Ils démontrent aussi le fait que les concentrations en électrolytes et en acides aminés, la température et le pH sont des facteurs importants à prendre en compte lors de toute fabrication [Jourand, 2005].

III.3. Les problèmes d'incompatibilités physico-chimiques

En NP, le mélange de nombreux constituants expose au risque d'interactions physico-chimiques qui peuvent se traduire par :

- la formation de précipités en cas d'incompatibilité entre deux nutriments (par exemple, l'interaction qui existe entre le calcium et les phosphates est un problème récurrent des services de pédiatrie et de néonatalogie) ;
- la dégradation des éléments les plus fragiles.

III.3.1. Incompatibilités phosphocalciques

La couverture des besoins nutritionnels en NP implique l'apport de phosphates et de calcium. Le phénomène de précipitation du phosphate de calcium est l'un des risques majeurs de déstabilisation d'un mélange de NP [Gellis, 2000]. En effet, ces deux éléments possèdent une faible solubilité et peuvent précipiter si les limites de solubilités sont dépassées.

De nombreux facteurs peuvent affecter la solubilité de ces deux électrolytes :

- concentrations élevées en calcium et phosphates ;
- nature du sel de calcium utilisé ;
- composition et concentration en acides aminés du mélange ;
- température et pH de la solution ;

- présence d'autres électrolytes ;
- ordre du mélange ;
- débit de perfusion ;
- durée de stockage [Driss Chaieb, 2006].

L'apparition d'un précipité phosphocalcique peut être immédiate ou différée dans le temps. Le précipité formé est soit visible à l'œil nu soit invisible. Il peut entraîner un risque d'obstruction du cathéter et être à l'origine d'accidents thromboemboliques. Les facteurs intervenant dans la formation d'un précipité sont multiples et interdépendants [Corriol, 2005a]. Ils sont listés dans le tableau XXVI ci-après.

Les concentrations maximales, pour un litre de solution de NP, compatibles avec une absence de précipité sont de 7,5 mmol de calcium et 10 mmol de phosphates. Les limites de solubilité sont de 5 mmol.L⁻¹ et 30 mmol.L⁻¹ de calcium en présence de respectivement 13 mmol.L⁻¹ et 9 mmol.L⁻¹ de phosphates inorganiques [Driss Chaieb, 2006].

Afin de limiter la formation d'un précipité, il faut introduire les phosphates dans la solution de glucose, le calcium dans la solution d'acides aminés et mélanger les deux [Pannatier, 2004].

Tableau XXVII : Facteurs de risque de précipitation phosphocalcique [Corriol, 2005a],
[Allwood, 2005]

Facteurs de risque	Impact sur le risque de formation du précipité
<i>Augmentation de la concentration en calcium et phosphates</i>	↗
<i>Nature du sel de calcium :</i>	
chlorure de calcium	↗
gluconate de calcium	↘
phosphate de sodium ou de potassium	↗
glucose-1-phosphate	↘
<i>Nature des sels de phosphates :</i>	
dihydrogénophosphate	↗
hydrogénophosphate	↘
<i>Augmentation de la concentration en acides aminés</i>	↘
<i>Augmentation de la concentration en magnésium</i>	↗
<i>Augmentation du pH</i>	↗
<i>Augmentation de la concentration en glucose</i>	↘
<i>Augmentation de la concentration en lipides</i>	↗
<i>Augmentation de température</i>	↗
<i>Ordre du mélange</i>	
ajout du calcium dans un grand volume	↘
ajout du calcium avant les phosphates	↗
<i>Agitation en cours de mélange</i>	↘

Le risque d'apparition d'un précipité existe aussi en présence de magnésium et de phosphates avec formation de phosphate de magnésium [Allwood, 2005].

III.3.2. Stabilité des vitamines

Les vitamines sont les éléments les plus fragiles entrant dans la composition des mélanges de NP. Elles doivent donc être introduites dans les poches juste avant leur administration ou au maximum dans les 48 h qui la précède.

Les principaux facteurs à l'origine de leur dégradation sont :

- l'exposition à la lumière ;
- la nature du plastique des poches utilisées ;
- le matériel de perfusion ;
- la température de conservation [Allwood, 1997] ;
- la présence d'agents oxydants ou réducteurs.

Les vitamines les plus sensibles à la lumière sont le rétinol (vitamine A) et la riboflavine (vitamine B₂). En effet, sous l'action des rayons ultraviolets, il peut exister une photolyse de ces vitamines [Allwood, 2005].

Les vitamines liposolubles (A, D, E et K) peuvent interagir avec les composants plastiques des poches et notamment le PVC. Les poches en PVC sont donc à proscrire en NP [Allwood, 1997].

La vitamine C et la thiamine (vitamine B₁) sont, quant à elles, sensibles aux réactions d'oxydoréduction. La thiamine peut être réduite par des agents réducteurs pour donner des composés dépourvus d'activité, alors que la vitamine C est oxydée en présence d'oxygène [Allwood, 1997]. Cette réaction est rapide et le plus souvent complète en moins de 48 h, cette oxydation dépendant de la teneur en oxygène. L'origine de l'oxygène est variable : il peut être dissout dans la poche en raison de l'introduction de glucose, il peut venir de l'aération de la poche lors du remplissage ou encore de la perméation à travers la poche [Allwood, 2005]

III.3.3. Réactions de précipitation avec les oligo-éléments

La présence d'oligo-éléments dans les solutions d'acides aminés peut être à l'origine de la formation de microprécipités.

Les mélanges de NP préparés avec de la Vamine® (Fresenius-Kabi) ou du Vaminolact® (Fresenius-Kabi) contiennent par exemple, une faible quantité de sulfure d'hydrogène. Or, l'addition de sels de cuivre, présents dans toutes les solutions d'oligo-éléments, entraîne la formation lente d'un précipité de sulfure de cuivre. Ce précipité est généralement invisible avant 7 jours mais il peut cependant générer un risque embolique. Il est donc nécessaire de limiter la durée de conservation des mélanges contenant ces deux solutions d'acides aminés [Allwood, 2005].

III.3.4. Interactions entre lipides et électrolytes

Afin d'assurer la stabilité des émulsions lipidiques, des agents émulsifiants sont additionnés. Ces agents contiennent des phospholipides présentant une région polaire et une région apolaire. En raison de cette caractéristique, ils vont donc pouvoir se positionner à l'interface huile-eau et former une couche entourant les gouttelettes lipidiques. Ces gouttelettes sont alors chargées négativement et se repoussent pour assurer la stabilité (Figure 9).

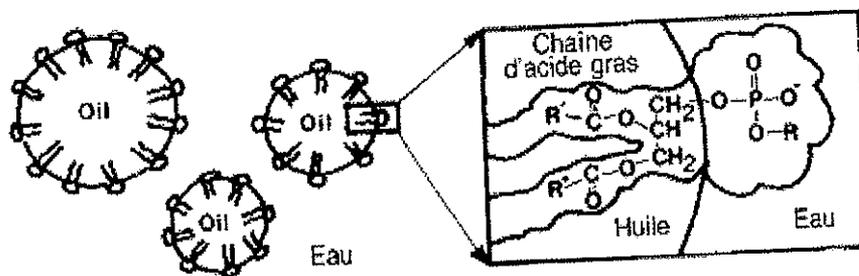


Figure 9 : Orientation de l'émulsifiant à la surface de séparation de la phase aqueuse et de la phase huileuse [Pannatier, 2004]

L'introduction de cations divalents, en particulier le calcium, peut provoquer une diminution de la charge négative à la surface des globules huileux et une disparition progressive des forces de répulsion. Il en résulte alors une agrégation des gouttelettes lipidiques et une instabilité du mélange [Hernando, 2003].

Dans un mélange ternaire, il faut respecter les quantités maximales d'électrolytes à ajouter afin de ne pas déstabiliser le mélange. Les teneurs maximales en électrolytes sont répertoriées dans le tableau XXVIII.

Tableau XXVIII : Quantités maximales en électrolytes à additionner à un mélange ternaire
[Pannatier, 2004]

Electrolytes	Concentration (mmol.L⁻¹)
<i>Sodium</i>	80
<i>Potassium</i>	60
<i>Calcium</i>	5
<i>Magnésium</i>	3,5
<i>Zinc</i>	0,007

III.3.5. NP et médicaments

Les patients alimentés par NP présentent souvent une pathologie nécessitant l'administration concomitante de médicaments. Cependant, ils disposent souvent d'un nombre d'accès veineux réduit et les médicaments doivent alors être co-administrés avec la NP [Husson, 2003].

Malheureusement, il existe très peu d'études de stabilité et de compatibilité des nutriments de NP avec les médicaments. Il faut donc essayer dans la mesure du possible de ne pas les administrer en même temps.

IV. Analyse de l'existant dans le service de Réanimation Néonatale du CHU de Limoges : investigation sur deux mois

La troisième partie de ce document a montré que la fabrication des poches de NP doit suivre un cadre réglementaire strict et être effectuée sous la responsabilité d'un pharmacien. Or, la NP pédiatrique n'est pas encore prise en charge par la Pharmacie Centrale du CHU de Limoges. Le présent travail doit donc permettre une quantification de l'activité de fabrication des poches de NP réalisées dans le service de Réanimation Néonatale, ceci afin de mener ultérieurement une étude de faisabilité de cette activité par la Pharmacie Centrale.

Ainsi, afin de déterminer le nombre de poches de nutrition parentérale préparées par le service de pédiatrie du CHU de Limoges, une enquête a été menée, dans le service de Réanimation Néonatale, sous la forme d'un questionnaire rempli avec l'aide de l'infirmière responsable de la fabrication. L'analyse du questionnaire (Annexe) a ensuite permis de faire l'état des lieux concernant la NP depuis sa prescription jusqu'à son administration.

IV.1. Description du service de pédiatrie

Le service de Réanimation Néonatale comporte 10 lits destinés aux nouveaux-nés et 4 lits de soins intensifs permettant l'accueil d'enfants plus grands. Cependant, seuls 12 lits sont occupés au maximum. Ce service constitue, avec la maternité du CHU, le seul centre de niveau III de la région Limousin. Ce service accueille toutes les pathologies néonatales nécessitant une réanimation ou des soins intensifs. Les autres centres de néonatalogie de la région (Guéret, Brive et Tulle) accueillent les nouveaux-nés ne relevant pas de la réanimation ou des soins intensifs. Près de 350 enfants par an sont pris en charge dans cette unité dont une centaine de grands prématurés.

IV.2. Nombre de patients

Au cours des deux mois d'investigation (du 16 janvier 2005 au 19 mars 2005), il y a eut 690 journées d'hospitalisation soit un taux d'occupation de 78 %.

55 patients ont été hospitalisés durant cette période et 32 d'entre eux ont reçu au moins une journée de nutrition parentérale. Les perfusions préparées pour les 24 autres patients étaient soit du Plasmalyte® (Baxter) soit un mélange de glucose et d'électrolytes, utilisés en temps que « garde veine ».

Les dossiers des 32 patients ayant bénéficiés de NP ont été étudiés, les principaux résultats figurent dans les diagrammes suivants.

IV.3. Les pathologies rencontrées chez les patients sous NP

Le service de Réanimation Néonatale du CHU de Limoges accueille essentiellement les nouveaux-nés prématurés. Aussi, la nutrition parentérale est mise en place en raison de leur immaturité digestive. Toutefois, celle-ci est souvent associée à d'autres pathologies plus ou moins lourdes. Ainsi, au cours des deux mois d'investigation dans le service, différentes pathologies ont été relevées (Figure 10).

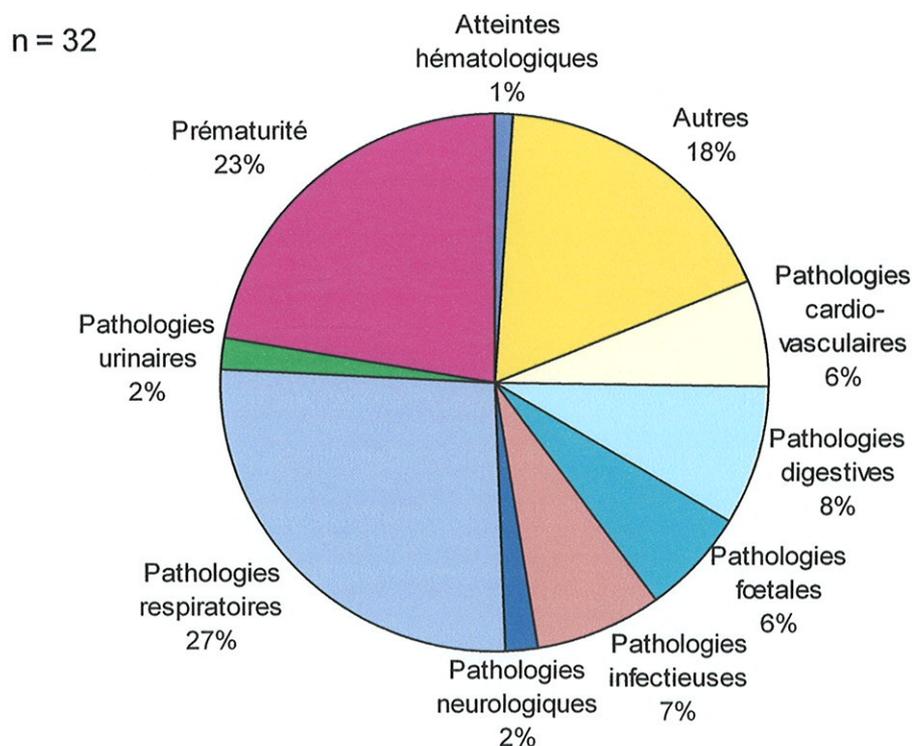


Figure 10 : Pathologies rencontrées chez l'ensemble des 32 patients ayant bénéficié d'une NP au cours de deux mois d'investigation dans le service de Réanimation Néonatale

Sur les 32 patients de l'étude, 21 sont prématurés, 6 sont des nouveaux-nés à termes. Les 5 autres patients sont soit des nourrissons soit des enfants plus grands.

Les figures 11, 12 et 13 détaillent les pathologies rencontrées en fonction des tranches d'âge.

A noter que ces prématurés avaient un âge gestationnel moyen de 30 SA ; 11 sont nés avant 32 SA et 2 nouveaux-nés à 25 SA. Le poids de naissance moyen était de 1359 g avec des poids extrêmes variant de 553 g dans le cas du prématuré de 25 SA à 4470 g pour le nouveau-né de mère diabétique.

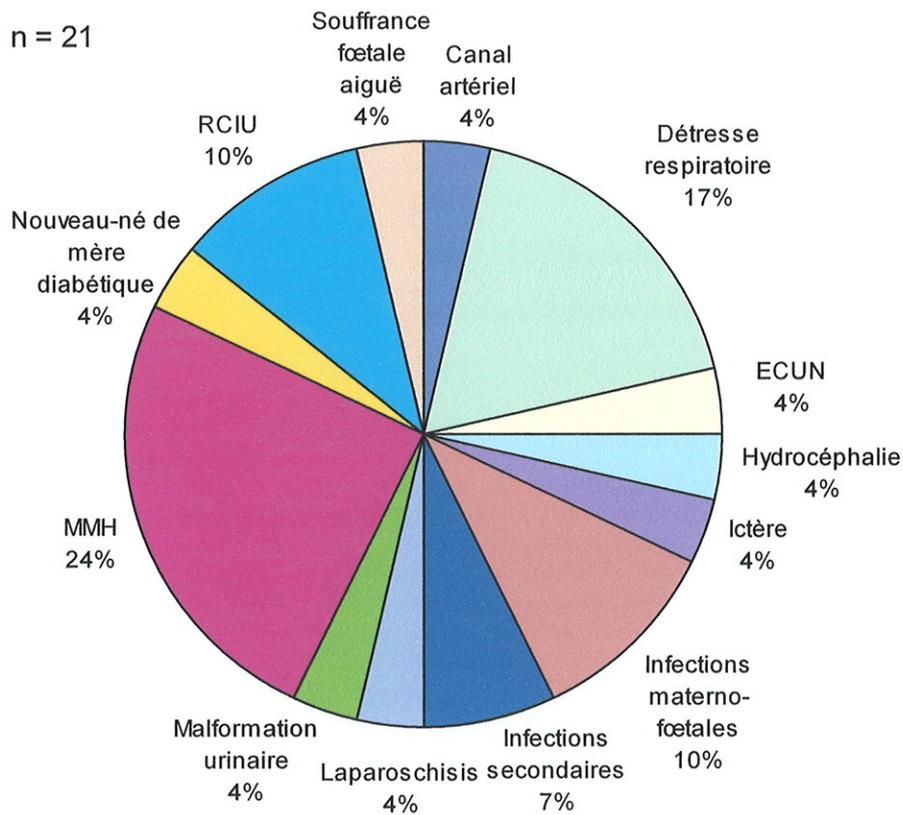


Figure 11 : Principales pathologies chez les 21 prématurés

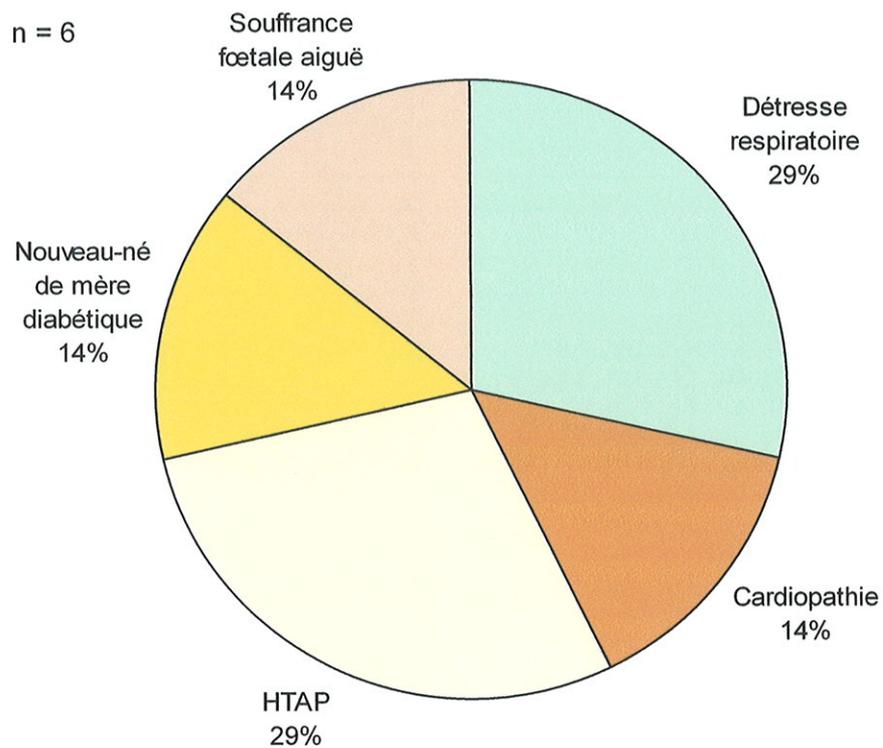


Figure 12 : Principales pathologies rencontrées chez les 6 nouveaux-nés à terme

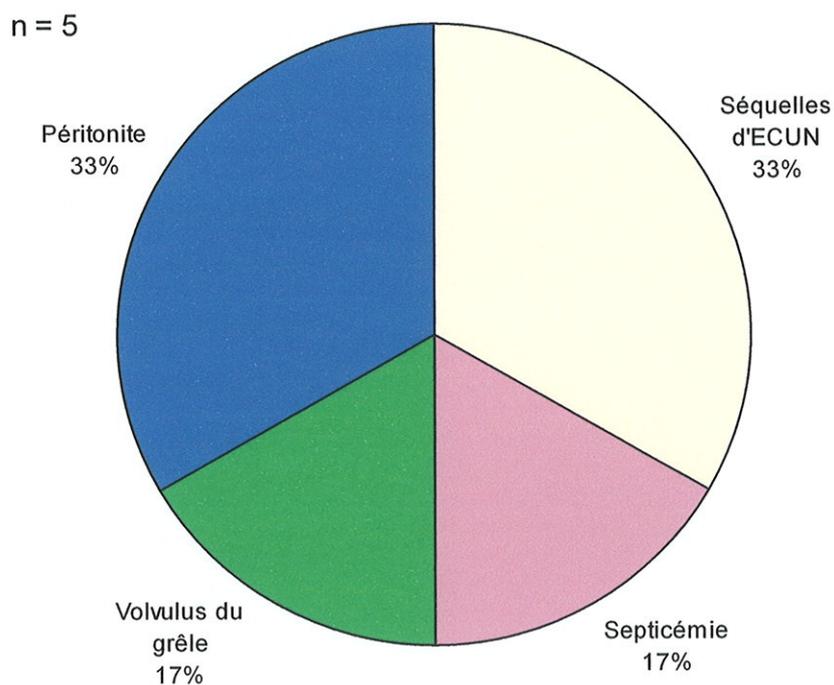


Figure 13 : Principales pathologies rencontrées chez les 5 nourrissons et enfants plus grands

IV.4. Les modalités de prescription

La prescription de NP se fait sur une feuille spécifique qui comporte à la fois les bilans à réaliser et les médicaments à administrer. Celle-ci présente les mentions obligatoires qui sont :

- l'identité du patient ;
- le poids ;
- la date ;
- le nom et la signature du médecin.

Concernant la prescription de la nutrition, sont précisés :

- la voie d'administration (centrale ou périphérique) ainsi que le type de cathéters utilisés ;
- la composition en mL du mélange de NP ou le volume de mélange industriel prescrit ;
- la quantité de médicament ajouté à la nutrition ;
- le volume total et le débit de la perfusion de nutrition ;
- le volume et le débit de perfusion des lipides.

La prescription est réalisée soit par un interne, et dans ce cas elle est obligatoirement cosignée par le médecin senior, soit par le senior.

La prescription est réalisée quotidiennement, au cours de la visite du médecin, soit généralement entre 9 h et 12 h. La prescription est généralement faite après analyse des bilans sanguins, en particulier ionogrammes, prélevés entre 7 h et 8 h.

IV.5. Les modalités actuelles de préparation

La préparation des poches de NP est réalisée quotidiennement, week-end et jours fériés compris.

Les mélanges sont préparés sous une hotte à flux d'air laminaire vertical, acquise par le service en 2000. Cette hotte est contrôlée par le service d'hygiène de l'hôpital tous les 6 mois.

La validation consiste en :

- une mesure de la vitesse du flux d'air ;
- un comptage particulaire.

La hotte répond aux critères de classe ISO 5 selon la norme ISO 14644-1 correspondant à une classe A au niveau pharmaceutique. Cependant, l'environnement immédiat de la hotte n'est pas validé dans la mesure où celle-ci n'est pas disposée dans une ZAC mais dans un local du service de Réanimation Néonatale.

La fabrication est réalisée par deux personnes (infirmière ou puéricultrice) : une manipulatrice et une assistante. L'habillage et la préparation des poches de NP s'effectuent selon des protocoles définis et validés par l'unité d'hygiène de l'établissement.

Le remplissage des poches s'effectue par gravité au moyen de lignes de remplissage stériles (tubulures et rampes de robinets). Cette technique correspond à la définition de la répartition aseptique en système clos.

Un contrôle par mirage de la préparation est généralement effectué.

Les préparations sont réalisées entre 10h30 et 14 h. La durée de fabrication varie, en fonction du nombre de poches, entre 1h30 et 4 h dans les cas extrêmes.

IV.6. Les modalités d'administration

L'administration des poches de NP se fait de façon continue sur 24 h. En effet, la mise en place se fait à 14 h et le renouvellement est réalisé le lendemain à la même heure.

Une homogénéisation n'est pas systématiquement effectuée avant la mise en place de la nutrition.

Il existe des modalités particulières pour l'administration des vitamines et des lipides. En effet, comme cela a déjà été expliqué, les vitamines sont des éléments fragiles et ne sont donc pas directement incorporées dans les poches. Quant aux lipides, lorsqu'ils sont présents, ils limitent la stabilité des mélanges comme décrit précédemment. Ainsi :

- l'Hydrosol polyvitaminé Bon[®] (Bouchara-Recordati) est additionné à une petite quantité de mélange nutritif dans une seringue, branchée sur la rampe. Les vitamines sont donc administrées en Y, au pousse seringue, sur une durée de 2 h ;
- les lipides sont perfusés de la même façon sur une durée de 16 à 20 h.

Certains médicaments comme l'érythropoïétine et la ranitidine, sont incorporés dans la poche de mélange. L'héparine est adjointe systématiquement à raison d'une unité par millilitre perfusé afin de limiter les occlusions du cathéter, en particulier pour les microcathéters épicutanéocaves et le risque thromboembolique. Les autres médicaments (morphine, antibiotiques...) sont administrés en dérivation.

La figure 14 schématise le système d'administration des poches de NP.

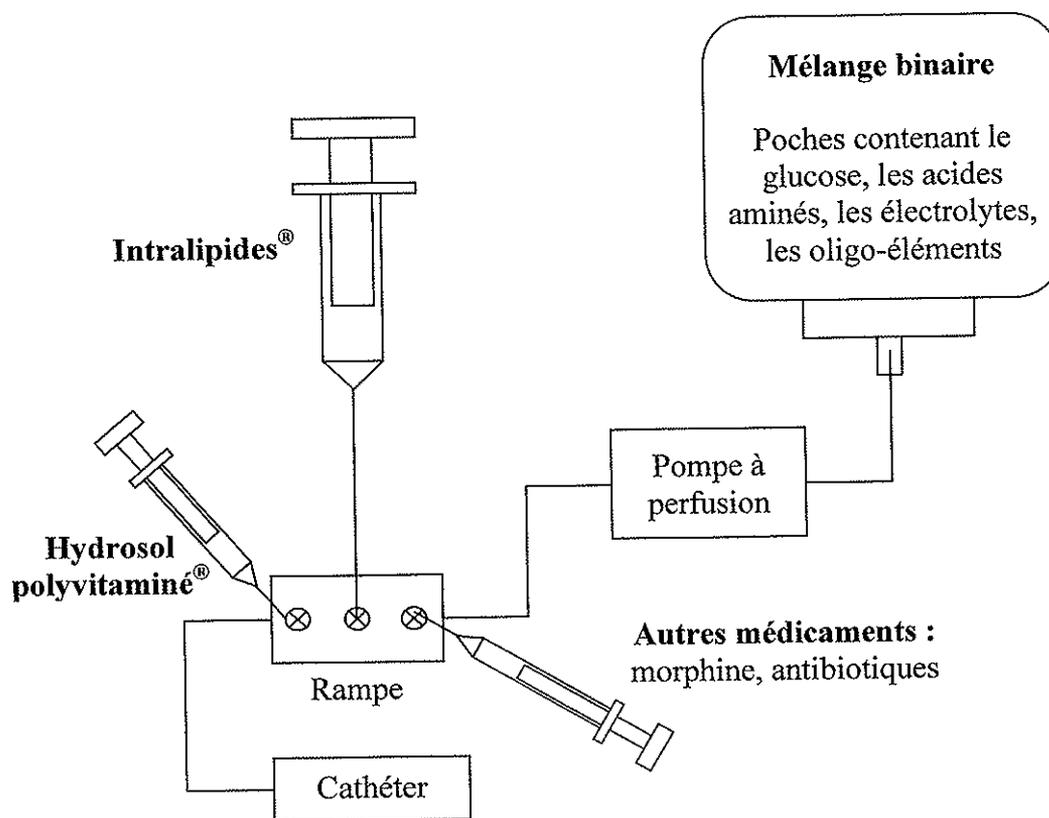


Figure 14 : Schéma des modalités d'administration des poches de NP

IV.7. La consommation de poches de nutrition

IV.7.1. Nombre de poches consommées

Parmi ces 55 patients, seuls 32 patients ont reçu au moins une journée de nutrition parentérale. Les perfusions préparées pour les 24 autres étaient soit du Plasmalyte[®] (Baxter) soit un mélange de glucose et d'électrolytes, utilisés en temps que « garde veine ».

Parmi les 32 patients alimentés par voie parentérale, certains ont bénéficié d'un mélange industriel de type NP 100[®] (AP-HP). Les autres ont, quant à eux, reçu des mélanges dits « à la carte ». La figure 15 indique, pour la durée d'enquête, le nombre de poches de mélange industriel et de mélange à la carte administrées chaque jour.

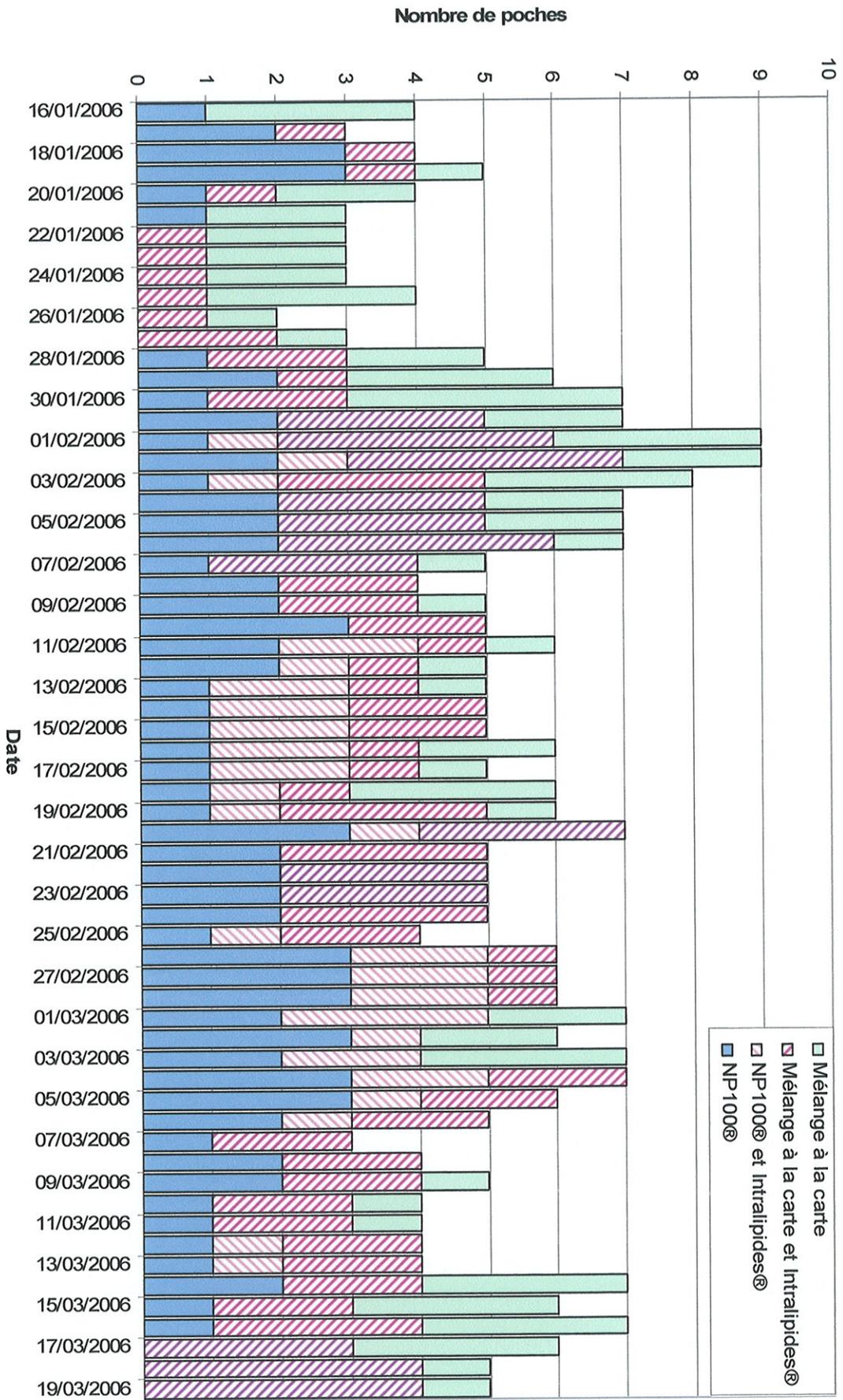


Figure 15 : Consommation de poches de NP du 16 janvier au 19 mars 2006

A la vue de ces graphiques, plusieurs informations peuvent être dégagées :

- au total, 332 poches ont été préparées au cours des 2 mois d'études (9 semaines ou 63 jours) soit 37 poches par semaine ou 5,2 poches par jour ;
- parmi celles-ci, il faut distinguer 199 mélanges à la carte et 133 poches de NP 100[®] ;
- les 199 poches de mélange à la carte et les 133 poches de NP 100[®] (supplémentées en électrolytes et médicaments) consommées durant la période de l'étude, correspondraient respectivement à 1200 et 800 poches par an soit une estimation totale de 2000 poches toutes compositions confondues ;
- le nombre maximal de mélanges préparés par jour est de 9 poches ;
- les lipides sont plus souvent associés aux mélanges à la carte (117 fois sur 199 soit 58 %) qu'aux formules industrielles (34 fois sur 133 soit 26 %). En effet, leur administration est souvent stoppée avant la fin de la NP exclusive.

IV.7.2. Voies d'administration

Dans le service de Réanimation Néonatale, 298 administrations sur 332 (90 %) se font par voie centrale (Figure 16). En effet, la voie veineuse périphérique est en général seulement utilisée le premier jour lorsqu'un cathéter central n'a pas encore été mis en place ou si l'enfant arrive dans le service durant la nuit.

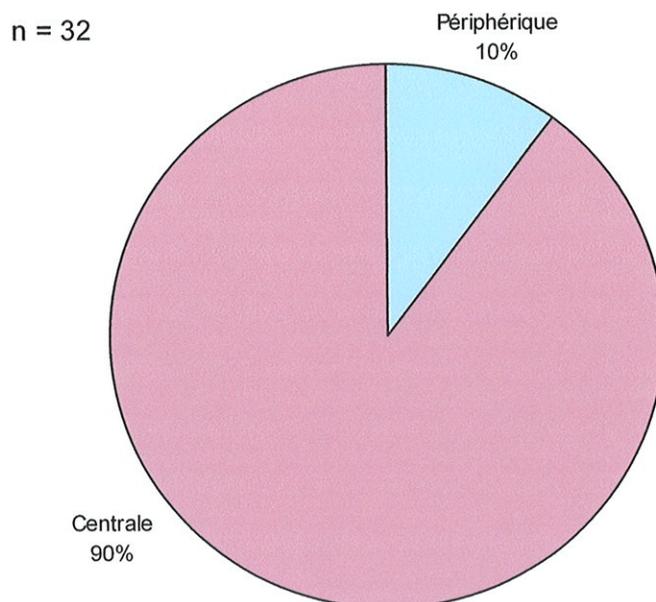


Figure 16 : Voies d'administration des poches de NP

La figure 17 précise les différents types de cathéters utilisés pour une administration par voie centrale.

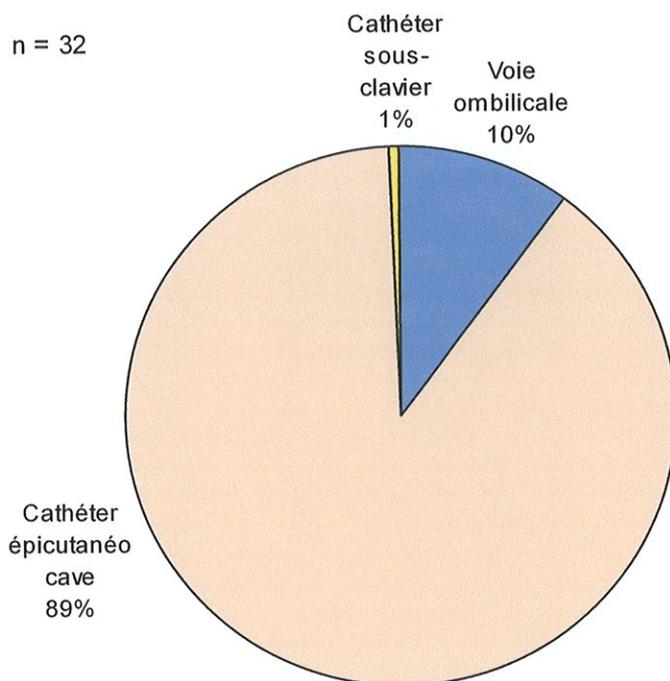


Figure 17 : Les voies centrales utilisées

IV.7.3. Durée de la nutrition

Au cours des deux mois d'enquête, la durée moyenne d'administration de la NP était de 11 jours avec un minimum d'une journée et une durée maximale de 48 jours.

Dans la plupart des cas (68 % des patients), la NP a une durée inférieure à 11 jours (Figure 18).

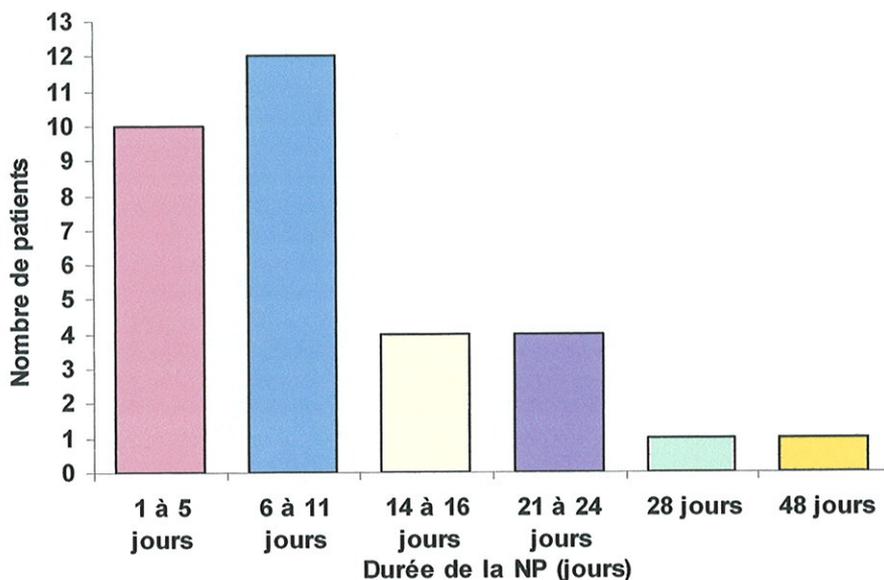


Figure 18 : Durée de la NP

IV.7.4. Changement de composition des poches de NP

Il existe une grande variabilité des besoins d'un nourrisson à l'autre. La difficulté principale en NP reste la variabilité des besoins chez un même nourrisson, d'un jour à l'autre, voire même en cours de journée.

Sur les 332 poches préparées au cours des deux mois d'investigation, 8 mélanges ont dus être fabriqués à nouveau, ce qui représente seulement 3 % des préparations.

L'analyse des résultats de l'enquête montre que la prescription a dû être modifiée au moins une fois au cours d'une journée, pendant toute la durée de la NP (Figure 19).

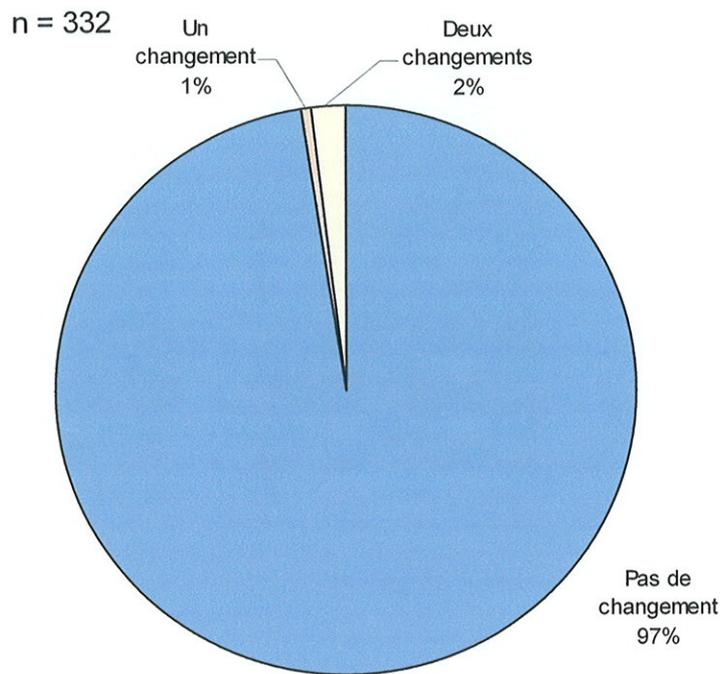


Figure 19 : Nombre de changements de composition des perfusions au cours d'une même journée

Il faut noter que la composition de la poche d'un patient a dû être modifiée deux fois en cours de journée et ce, à deux jours d'intervalle.

CONCLUSION

L'importance d'une bonne nutrition n'est pas une idée nouvelle... Déjà 400 ans avant J-C, Hippocrate disait que « l'alimentation est notre première médecine ». Au siècle dernier, le lien entre carences alimentaires et maladies graves a été démontré. Plus récemment est née l'idée qu'en dehors de toute malnutrition, certaines pathologies pouvaient être liées à des facteurs nutritionnels. Il en est ainsi pour les deux plus grandes causes de décès en France, à savoir les maladies cardio-vasculaires et les cancers.

A l'inverse, certaines pathologies et même certains états physiologiques particuliers peuvent conduire à un phénomène de dénutrition. C'est le cas de la prématurité, état physiologique qui induit une immaturité des grandes fonctions de l'organisme et notamment de l'appareil digestif rendant impossible une alimentation par voie orale ou entérale. Or, dans la mesure où il est indispensable de s'alimenter pour survivre, la prise en charge nutritionnelle passe donc par l'instauration d'une nutrition parentérale.

Il est clairement établi que les besoins nutritionnels varient fortement en fonction de l'âge. Cette variabilité est encore plus marquée dans le cas des naissances prématurées. Aussi, la nutrition parentérale mise en place doit être individuellement adaptée.

Pour des raisons historiques mais aussi pratiques (modification possible de la prescription au cours de la même journée, entrée de nuit dans le service), la fabrication des mélanges de NP pédiatrique est souvent réalisée au sein même du service, au cas par cas, par les infirmières. Or, les solutions nutritives sont des préparations magistrales nécessitant des contrôles spécifiques et précis et dont la réalisation relève des missions obligatoires de la Pharmacie à Usage Intérieur. En effet, la réalisation de ces préparations au sein de la Pharmacie Centrale assure des conditions de fabrication optimales et une garantie de qualité de ces mélanges.

Après une étude bibliographique concernant les besoins nutritionnels, les grands principes de la nutrition parentérale pédiatrique et les modalités de fabrication, l'objet de ce travail a été une analyse du questionnaire distribué dans le service de Réanimation Néonatale du CHU de Limoges. Cette enquête a permis d'effectuer une première quantification des

besoins du service. La Pharmacie Centrale pourra alors s'appuyer sur cette analyse pour son étude de faisabilité de la prise en charge de la nutrition parentérale. A court terme, elle doit améliorer les conditions de fabrication au sein même du service de Réanimation Néonatale.

Puis, à plus long terme, cette étude lui permettra de définir :

- les besoins humains ;
- le matériel requis ;
- les contrôles à mettre en œuvre ;
- les horaires de fabrication ;
- les problèmes logistiques...

L'étude de faisabilité passe aussi par une analyse économique afin de comparer le coût engendré par une sous-traitance, confiée à un façonnier, à celui engendré par une prise en charge complète par la Pharmacie Centrale. L'étude n'en est encore qu'à ses prémices...

REFERENCES

Allwood M.C., Stability of parenteral nutrition mixtures. Hospital Pharmacy Europe, July/August 2005, p 51-53.

Allwood M.C., Kearney M.C.J., Compatibility and stability of additives in parenteral nutrition admixtures. Nutrition, 1998, 14 : p 697-706.

Anonyme. Le bébé prématuré : son alimentation.

(www.neonatalogie.com/bebe_premature_alimentation.php - 25k), site consulté le 16/06/05.

Article 5104-15 du décret n°2000-1316 du 26 décembre 2000 relatif aux missions des Pharmacies à Usage Intérieur.

Bethune K., The use of standard parenteral nutrition solutions in pediatrics: a UK perspective. Nutrition, 2001, 17 (4) : p 357-359.

Bonnes Pratiques de Fabrication : Médicaments à usage humain et médicaments vétérinaires. Commission Européenne, Strasbourg, 1999.

Bonnes Pratiques de Préparations à l'Hôpital. Projet Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé Paris, 2002.

Chenevriér P., Brossard D., Mise en place du contrôle de l'osmolalité sur les mélanges pour nutrition parentérale. Pharm. Hosp. Franç., 1997, 119 : p 25-30.

CLAN, Bonnes pratiques en nutrition parentérale chez l'adulte. Centre Hospitalier Universitaire de Limoges, 2003, 7 p.

CLAN, Guide de la nutrition parentérale par voie centrale chez l'enfant. Groupe hospitalier Necker Enfants Malades, 1998, 16 p.

Code civil. 102^{ème} éd., Paris : Dalloz, 2003, 2139 p.

Code de la Santé Publique. 20^{ème} éd., Paris : Dalloz, 2006, 2236 p.

Collège de nutrition, Alimentation entérale et parentérale (2): Alimentation parentérale. Cah. Nutr. Diét., 2001, 36 (hors série 1) : p 142-148.

Colomb V. (a), Indications et stratégies de prise en charge nutritionnelle chez l'enfant agressé. Nut. Clin. Métab., 2005, 19 (4) : p 219-222.

Colomb V. (b), Stratégies de dépistage de la dénutrition chez l'enfant hospitalisé. Nut. Clin. Métab., 2005, 19 (4) : p 229-233.

Combeau D., Brion F., Automates et fabrication de poches de nutrition parentérale pédiatrique : analyse des systèmes actuels. J. Pharm. Clin., 1999, 18 (2) : p 171-178.

Corriol O., Les techniques en nutrition artificielle : les produits utilisés en nutrition parentérale. In : Traité de nutrition artificielle de l'adulte. 2^{ème} éd., Paris: Springer-Verlag France, 2001, p 501-513.

Corriol O., Crauste-Manciet S., Arnaud P., Brion F. et *al.*, Recommandations pour la préparation des mélanges de nutrition parentérale, Nut. Clin. Métab., 2005, 19 : p 30-55.

Corriol O., Ozier Y., Nutrition parentérale, 13 p.

(<http://www.educ.necker.fr/cours/pole2nutrition/alimparenterale.pdf>), site consulté le 01/04/05.

Dabadie A., Alimentation de l'enfant. Mise à jour avril 1999.

(<http://www.med.univ-rennes1.fr/etud/pediatrie/alimentation.htm#3.2>), site consulté le 21/09/05.

De Curtis M., Candusso M., Pieltain C., Rigo J., Effect of fortification on the osmolality of human milk. Arch. Dis. Child Fetal Neonatal Ed., 1999, 81 : p 141-143.

Debray M., Etude préliminaire à la mise en place d'une unité de fabrication de poches de nutrition parentérale à la pharmacie centrale du Centre Hospitalier Régional Universitaire de

Lille. Mémoire de diplôme interuniversitaire de nutrition artificielle. Université René Descartes, Paris V, 2001, 74 p.

Driss Chaieb S., Chaumeil J.C., Jebnoun S., Krouf N., Hedhili A., Sfar S., Calcium and phosphate compatibility studies in different neonatal parenteral nutrition mixtures. *European Journal of Hospital Pharmacy Science*, 2006, 12 (2) : p 35-40.

Ecole Nationale Supérieure de Lyon, Les différentes étapes de la réaction de Maillard. (http://www.ens-lyon.fr/DSM/magistere/projets_biblio/2001/emessine/etapes1.htm#schéma), site consulté le 11/05/06.

Gellis C., Arvouet A., Sautou-Miranda V., Exbrayat V., Tramier V., Corny-Peccoux S., Chopineau J., Etude préliminaire de hautes concentrations calciques et phosphatées en mélanges ternaires pédiatriques de nutrition parentérale. *Nut. Clin. Métab.*, 2000, 14 : p 34-46.

Gnamien S., Les grandes techniques de préparation en alimentation parentérale. Journée pharmacotechnie Acophra : Alimentation parentérale. Annecy, juin 1999. (<http://www.adiph.org/acophra/r100699-2.html>), site consulté le 16/09/05.

Gold F., Foetus et nouveau-né de faible poids. 2^{ème} éd., Paris : Masson, 2000, 216 p. (Collection de périnatalité).

Greer F.R., Do breastfed infants need supplemental vitamins?, *Pediatr. Clin. North Am.*, 2001, 48 : p 415-423.

Hamosh M., Bioactive factors in human milk. *Pediatr. Clin. North Am.*, 2001, 48 : p 69-86.

Hasselmann M., Kummerlen C., Matériel et modalités d'administration de la nutrition parentérale. In : *Traité de nutrition artificielle de l'adulte*. 2^{ème} éd., Paris: Springer-Verlag France, 2001, p 485-497.

Hasselmann M., Alix E., Outils et procédure de dépistage de la dénutrition et de son risque en milieu hospitalier, *Nut. Clin.Métab.*, 2003, 17 : p 218-226.

Hébuterne X., Technique de la nutrition entérale : matériel, solutions, modalités d'administration. In : Traité de nutrition artificielle de l'adulte. 2^{ème} éd., Paris: Springer-Verlag France, 2001, p 453-472.

Heird W.C., The role of polyunsaturated fatty acids in term and preterm infants and breastfeeding mothers. *Pediatr. Clin. North Am.*, 2001, 48 : p 173-183.

Hernando V., Rieutord A., Brion F., Prognon P., Evidence for lipids-calcium ions interactions using fluorescent probing in paediatric nutrition admixtures. *Talanta*, 2003, 60 : p 543-554.

Institut national de la santé et de la recherche médicale, Carences nutritionnelles. Etiologies et dépistage. INSERM : Paris, 1999, p 163-172.

Jourand A., Nutrition parentérale et assistance parentérale pédiatrique. Centralisation de la fabrication de nutriments parentéraux pédiatriques à l'hôpital Pellegrin. Thèse de doctorat en Pharmacie. Bordeaux : Université de Bordeaux II, 2005, 159 p.

Kunz C., Rudloff S., Baler W., Klein N., Strobel S., Oligosaccharides in human milk: structural, functional and metabolic aspects. *Annu. Rev. Nutr.*, 2000, 20 : p 699-722.

Laugier J., Rozé J-C., Soins aux nouveaux-nés. Avant, pendant et après la naissance, Paris : Masson, 2002, 739 p.

Ledouble V., Chassagne M., Guedon C., Dieu B., Bilan d'activité d'une unité de fabrication de poches pour nutrition parentérale. *Pharmacie Hospitalière Française*, 1992, 101 : p 1853-1859.

Le Hir A., Pharmacie galénique : bonnes pratiques de fabrication des médicaments. 8^{ème} éd, Paris : Masson, 2001, 402 p.

Lestreit J.M., Lebreton-Doussaud V., May I., Programme d'assurance qualité en nutrition parentérale pédiatrique. *J. Pharm. Clin.*, 1997, 16 (3) : p 193-198.

Meyer F., Alimentation et besoins nutritionnels du nourrisson et de l'enfant. In : Pédiatrie, module 3. Paris : Ellipses, 2003, p 93-102. (Collection Réussir l'internat).

Ministère de la Santé, de la famille et des personnes handicapées, Institut National de Prévention et d'Education pour la Santé, Bronchiolite. réf : 98-03764-DE, octobre 2003, 3 p (http://www.mag-pluspharmacie.com/iso_album/bronchio.pdf), site consulté le 03/05/06.

Pannatier A., Stabilité des solutions de TPN : influence des électrolytes. Journée Lausannoise de nutrition clinique de soins intensifs, CHUV, Lausanne, 24 novembre 2004. (http://www.chuv.ch/pha/pha_conf_tpn_electrolyte.pdf), site consulté le 06/05/06.

Pradeau D., Solutions standardisées pédiatriques : une nouvelle stratégie. Nut. Clin. Métab. 2005, 19 (S2) : p 102-104.

Rambaud P., Prématurité et hypotrophie à la naissance : épidémiologie, causes et prévention. (<http://www-sante.ujf-grenoble.fr/SANTE/neonat/PREHYPNNE/Prehypnntext.html>), site consulté le 15/09/05.

Relier J.P., Laugier J., Salle B.L., Médecine périnatale. Paris : Flammarion Médecine-Sciences, 1989, 700 p.

Ricour C., Ghisolfi J., Putet G., Goulet O., Traité de nutrition pédiatrique. Paris : Maloine, 1996, 1088 p.

Sempé M., Pedron G., Roy-Pernot MP., Auxologie : méthodes et séquences, Paris : Théraplix 1979.

Washington C., The stability of intravenous fat emulsion in TPN mixtures. Int. J. Pharm., 1990, 66 : p 1-21.

Zawadzki E., Monard F., Joron S., Préparation et contrôles des poches de nutrition parentérale pour la réanimation néonatale. Pharm. Hosp. Franç., 1999, 130 : p 149-155]

ANNEXES

I. LE PATIENT

* SA :

* Poids :

* Nombre de changement de composition par jour :

Après-midi

Nuit

Matin

* Nombre de changement de composition par semaine :

Etiquette

SIGMA

II. MISE EN PLACE DE LA NUTRITION

* Date de début :

* Date de fin :

III. VOIE D'ADMINISTRATION

Périphérique

Centrale

IV. TYPE DE KT

VO

Epicutanéocave

Sous-clavier

Broviac

Autre

V. HORAIRE DE LA PRESCRIPTION

* Bilan biologique avant prescription

Systématique

1 fois sur 2

Autre fréquence, laquelle ?

*** Paramètres biologiques pris en compte**

K^+ Na^+ Ca^{2+}

Autres, lesquels ?

*** Rythme des prescriptions**

Tous les jours Tous les deux jours

Autre fréquence, laquelle ?

*** Horaire de prescriptions**

9h15/9h30 10h15/10h30 11h15/11h30 12h15/12h30

Plus tard, quel horaire ?

*** Modalités de prescriptions le week-end et les jours fériés**

(Qui prescrit ?, à quelle heure ?...)

VI. TYPE DE NUTRITION

*** Composition**

VII. FABRICATION

*** Document de fabrication** OUI, lequel ? NON

Prescription OUI NON

Autre OUI, préciser NON

*** Horaire de fabrication**

12h/13h 13h/14 h 14h/15h 15h/16h

Autre

*** Technique de fabrication**

Remplissage

Seringue

Gravité (Tubulure)

Contenant

Poches souple

Autres

Supplémentation des poches OUI, lesquelles ? NON

IL

HPV

Médicaments ajoutés dans la poche OUI, lesquels ? NON

Azantac[®]

Néorécormon[®]

Héparine

Homogénéisation OUI NON

Par retournement OUI, combien ? NON

Autre OUI NON

Contrôles effectués

Mirage Vérification du volume Autre

Aucun

*** Durée de préparation**

*** Modalités de fabrication le week-end**

IV MODE D'ADMINISTRATION

*** Heure de mise en place des nutriments**

*** Durée moyenne d'administration**

* **Changement de débit ?** OUI, ↗ ou ↘

NON

* **Complément de perfusion ?** OUI

NON

Nombre de poches préparées par jour :

Temps de préparation de l'ensemble des poches :

Remarques éventuelles :

TABLE DES FIGURES

- Figure 1 : Développement anatomique et histologique du tractus digestif fœtal en fonction de l'âge gestationnel
- Figure 2 : Courbe staturo-pondérale établie par Sempé et Pédrón
- Figure 3 : Formule générale des émulsions lipidiques
- Figure 4 : Utilisation de l'artère ombilicale pour la perfusion de NP
- Figure 5 : Ponction a) de la veine jugulaire interne et b) de la veine sous-clavière
- Figure 6 : Les différentes voies de rupture des émulsions
- Figure 7 : Influence des cations divalents sur les émulsions lipidiques
- Figure 8 : Etapas de la réaction de Maillard
- Figure 9 : Orientation de l'émulsifiant à la surface de séparation de la phase aqueuse et de la phase huileuse
- Figure 10 : Pathologies rencontrées chez les patients sous NP au cours de deux mois d'investigation dans le service de Réanimation Néonatale
- Figure 11 : Pathologies associées à la prématurité
- Figure 12 : Pathologies rencontrées chez le nouveau-né à terme
- Figure 13 : Pathologies rencontrées chez les nourrissons et les enfants plus grands
- Figure 14 : Schéma des modalités d'administration des poches de NP
- Figure 15 : Consommation de poches de NP du 16 janvier au 19 mars 2006
- Figure 16 : Voies d'administration des poches de NP
- Figure 17 : Les voies centrales utilisées
- Figure 18 : Durée de la NP
- Figure 19 : Nombre de changements de composition des perfusions au cours d'une même journée

TABLES DES TABLEAUX

- Tableau I : Principaux risques encourus par le prématuré
- Tableau II : Besoins en acides aminés du prématuré
- Tableau III : Conduite à tenir en matière d'apports azotés en fonction de l'état de croissance et du taux d'urée sanguin
- Tableau IV : Recommandations des apports en oligo-éléments chez le prématuré
- Tableau V : Apports vitaminiques recommandés chez le prématuré
- Tableau VI : Récapitulatif des besoins de l'enfant prématuré
- Tableau VII : Besoins estimés en acides aminés
- Tableau VIII : Apports conseillés en AGPI exprimés en pourcentage de l'AET
- Tableau IX : Répartition de l'eau dans les deux secteurs en fonction de l'âge
- Tableau X : Apports recommandés en eau chez le nouveau-né et le nourrisson
- Tableau XI : Besoins estimés en oligo-éléments chez le nourrisson
- Tableau XII : Besoins nutritionnels du nouveau-né à terme
- Tableau XIII : Exemples des signes cliniques et biologiques de carence
- Tableau XIV : Caractéristiques des solutions de glucose
- Tableau XV : Caractéristiques des émulsions lipidiques pédiatriques pour perfusion
- Tableau XVI : Solutions d'acides aminés utilisées en pédiatrie
- Tableau XVII : Solutions électrolytiques disponibles en pédiatrie
- Tableau XVIII : Apports spécifiques d'oligo-éléments
- Tableau XIX : Solutions commerciales d'oligo-éléments
- Tableau XX : Les spécialités vitaminiques disponibles en pédiatrie
- Tableau XXI : Composition des mélanges industriels pédiatriques
- Tableau XXII : Modalités de prévention et de surveillance des principales complications de la NP
- Tableau XXIII : Caractéristiques particulières des ZAC au repos et en activité
- Tableau XXIV : Caractéristiques microbiologiques des ZAC en activité
- Tableau XXV : Quantités minimales à utiliser pour le recherche de contaminations bactériennes et fongiques
- Tableau XXVI : Facteurs influençant la stabilité des émulsions lipidiques dans les mélanges ternaires
- Tableau XXVII : Facteurs de risque de précipitation phosphocalcique
- Tableau XXVIII : Quantités maximales en électrolytes à additionner à un mélange ternaire

TABLE DES MATIERES

REMERCIEMENTS.....	1
SOMMAIRE.....	2
TABLE DES SYMBOLES ET ABREVIATIONS.....	3
INTRODUCTION.....	5
I. PREREQUIS POUR LA NUTRITION PARENTERALE EN PEDIATRIE.....	7
I.1. LE NOUVEAU-NE PREMATURE, LE NOUVEAU-NE A TERME ET LE NOURRISSON.....	7
I.1.1. Définitions.....	7
I.1.2. Maturation des fonctions de nutrition du nouveau-né.....	9
I.1.2.1. Développement du tractus digestif.....	9
I.1.2.1.1. Succion-déglutition.....	10
I.1.2.1.2. Motricité digestive.....	10
I.1.2.1.3. Activité de jeun et motricité post-prandiale.....	11
I.1.2.1.4. Fermeture anale et méconium.....	11
I.1.2.1.5. Développement du foie et du pancréas.....	12
I.1.2.2. Développement enzymatique.....	13
I.1.2.2.1. Enzymes intestinales.....	13
I.1.2.2.2. Enzymes pancréatiques.....	13
I.1.2.2.3. Enzymes hépatiques.....	14
I.1.2.3. Développement de la fonction rénale.....	14
I.2. LES BESOINS NUTRITIONNELS DE LA NAISSANCE A 2 ANS.....	15
I.2.1. Définitions.....	15
I.2.2. Les besoins nutritionnels du nouveau-né prématuré.....	15
I.2.2.1. Besoins hydriques.....	16
I.2.2.2. Besoins en sels minéraux.....	17
I.2.2.2.1. Les besoins en sodium, potassium et chlorures.....	17
I.2.2.2.2. Besoins phosphocalciques.....	17
I.2.2.3. Besoins énergétiques.....	18
I.2.2.4. Besoins lipidiques.....	19
I.2.2.5. Besoins en glucides.....	20
I.2.2.5.1. Digestion et absorption des glucides.....	20
I.2.2.5.2. Besoins en glucides.....	20
I.2.2.6. Besoins en protéines.....	20
I.2.2.6.1. Digestion et absorption.....	20
I.2.2.6.2. Besoins en acides aminés.....	21
I.2.2.7. Besoins en oligo-éléments.....	22
I.2.2.7.1. Besoins en fer.....	22
I.2.2.7.2. Besoins en zinc, cuivre, iode, sélénium, manganèse, chrome et molybdène.....	23
I.2.2.8. Besoins en vitamines.....	23
I.2.3. Les besoins nutritionnels de 0 à 6 mois.....	26
I.2.3.1. Besoins énergétiques.....	26
I.2.3.2. Besoins glucidiques.....	26
I.2.3.3. Besoins protéiques.....	27
I.2.3.4. Besoins lipidiques.....	28
I.2.3.5. Besoins hydriques.....	29
I.2.3.6. Besoins phosphocalciques.....	30
I.2.3.7. Besoins électrolytiques.....	30
I.2.3.8. Besoins en oligo-éléments.....	31
I.2.3.9. Besoins en vitamines.....	32
I.2.3.9.1. Vitamine A.....	32
I.2.3.9.2. Vitamine D.....	32
I.2.3.9.3. Vitamine E.....	32
I.2.3.9.4. Vitamine K.....	33
I.2.3.9.5. Vitamines du groupe B.....	33
I.2.3.9.6. Vitamine C.....	34
I.2.3.9.7. Vitamine PP.....	34
I.2.4. Besoins nutritionnels de 6 mois à 2 ans.....	36
I.2.5. Evaluation de l'état nutritionnel.....	37

I.2.5.1. Critères cliniques.....	37
I.2.5.1.1. Mesures anthropométriques.....	37
I.2.5.1.2. Recherche des manifestations cliniques des carences et excès nutritionnels.....	39
I.2.5.2. Critères biologiques.....	40
I.2.5.2.1. L'albumine.....	40
I.2.5.2.2. La préalbumine.....	40
I.2.5.2.3. La transferrine.....	40
I.2.5.2.4. La Retinol Binding Protein.....	41
I.2.5.3. Impédance bioélectrique.....	41
II. LA NUTRITION PARENTERALE PEDIATRIQUE	42
II.1. DEFINITION ET OBJECTIFS.....	42
II.2. QUAND LA PRESCRIRE ?	42
II.3. MODALITES DE LA PRESCRIPTION.....	43
II.4. LES PATHOLOGIES	44
II.4.1. Période néonatale.....	44
II.4.1.1. Prématurité.....	44
II.4.1.2. Détresse respiratoire.....	44
II.4.1.2.1. Retard de résorption.....	45
II.4.1.2.2. Maladie des membranes hyalines (MMH).....	45
II.4.1.3. Pathologies digestives.....	45
II.4.1.3.1. Grêle court.....	45
II.4.1.3.2. Occlusion néonatale et volvulus du grêle.....	46
II.4.1.3.3. Laparoschisis.....	46
II.4.1.3.4. Entérocolite ulcéro-nécrosante (ECUN).....	47
II.4.1.3.5. Diarrhées rebelles du nourrisson.....	47
II.4.1.4. Pathologies neurologiques.....	47
II.4.1.4.1. Souffrance fœtale aiguë.....	47
II.4.1.4.2. Encéphalopathie.....	48
II.4.1.5. Infections materno-fœtales bactériennes.....	48
II.4.1.6. Pathologies du système cardio-vasculaire.....	49
II.4.1.6.1. Persistance du canal artériel.....	49
II.4.1.6.2. Transposition des gros vaisseaux.....	49
II.4.1.6.3. Cardiopathies congénitales.....	49
II.4.1.7. Pathologies hématologiques.....	50
II.4.1.8. Malformation de l'appareil urinaire.....	50
II.4.1.9. Nouveau-né de mère diabétique.....	50
II.4.2. Chez l'enfant plus grand.....	51
II.4.2.1. Pathologies digestives.....	51
II.4.2.1.1. Maladie de Crohn.....	51
II.4.2.1.2. Insuffisance intestinale.....	51
II.4.2.1.3. Péritonite.....	52
II.4.2.2. Pathologies extra-digestives.....	52
II.4.2.2.1. Mucoviscidose.....	52
II.4.2.2.2. Hypertension artérielle pulmonaire.....	52
II.4.2.2.3. Sida et pathologie tumorale.....	53
II.4.2.2.4. Pathologies hépatiques.....	53
II.5. LES NUTRIMENTS ET LES MELANGES NUTRITIONNELS	53
II.5.1. Nutriments énergétiques.....	54
II.5.1.1. Solutions de glucose.....	54
II.5.1.2. Emulsions lipidiques.....	54
II.5.2. Nutriments azotés.....	57
II.5.3. Electrolytes.....	58
II.5.4. Oligo-éléments.....	58
II.5.5. Vitamines.....	60
II.5.6. Les mélanges industriels pédiatriques.....	61
II.6. LES VOIES D'ABORD.....	63
I.6.1. Voie veineuse périphérique.....	63
I.6.2. Voie veineuse centrale.....	63
I.6.2.1. Voie ombilicale.....	64
I.6.2.2. Veine superficielle périphérique et cathéter épicutanéocave.....	64
I.6.2.3. Veine profonde.....	65
II.7. LES MODALITES D'ADMINISTRATION.....	66

II.8. LES COMPLICATIONS POSSIBLES ET LEUR SURVEILLANCE	66
II.8.1. Les complications.....	67
II.8.1.1. Les complications techniques	67
II.8.1.1.1. Complications mécaniques liées au cathéter	67
II.8.1.1.2. Infections du cathéter.....	67
II.8.1.1.3. Thrombo-phlébites.....	68
II.8.1.2. Les complications métaboliques.....	68
II.8.1.2.1. Complications hépato-biliaires.....	68
II.8.1.2.2. Complications osseuses.....	68
II.8.1.2.3. Autres complications métaboliques et nutritionnelles.....	68
II.8.2. La surveillance.....	69
II.8.2.1. Surveillance de la ligne veineuse.....	69
II.8.2.2. Dépistage des complications liées aux apports nutritionnels.....	69
II.8.2.3. Surveillance de l'efficacité de la nutrition.....	70
III. LA FABRICATION DANS LE CADRE D'UNE PUI.....	72
III.1. LES ASPECTS REGLEMENTAIRES.....	72
III.1.1. Le système documentaire.....	72
III.1.1.1. Documents réglementaires	73
III.1.1.2. Documents internes.....	73
III.1.2. Le personnel	74
III.1.3. Les locaux et les équipements.....	74
III.1.3.1. Hotte à flux d'air laminaire horizontal	76
III.1.3.2. Poste de sécurité microbiologique	76
III.1.3.3. Isolateur	76
III.1.4. Les matières premières et les articles de conditionnement.....	77
III.1.4.1. Les matières premières.....	77
III.1.4.2. Les articles de conditionnement.....	77
III.1.5. La préparation.....	78
III.1.5.1. Principes généraux.....	78
III.1.5.2. Répartition aseptique	78
III.1.5.2.1. Répartition aseptique en système clos	79
III.1.5.2.2. Répartition aseptique en système ouvert.....	79
III.1.5.2.3. Validation de la répartition aseptique	79
III.1.5.3. Etiquetage	80
III.1.5.4. Conservation et transport.....	80
III.1.6. Contrôle du produit fini et gestion des anomalies.....	81
III.1.6.1. Principes généraux.....	81
III.1.6.2. Lot et échantillonnage du lot.....	81
III.1.6.3. Contrôles physico-chimiques du mélange.....	82
III.1.6.4. Contrôles de la forme injectable	82
III.1.6.4.1. Stérilité	82
III.1.6.4.2. Recherche des endotoxines.....	86
III.2. LES PROBLEMES D'INSTABILITE	86
III.2.1. Emulsion lipidique.....	86
III.2.2. Glucose et acides aminés.....	89
III.2.3. Electrolytes	91
III.3. LES PROBLEMES D'INCOMPATIBILITES PHYSICO-CHIMIQUES.....	91
III.3.1. Incompatibilités phosphocalciques.....	91
III.3.2. Stabilité des vitamines	94
III.3.3. Réactions de précipitation avec les oligo-éléments	95
III.3.4. Interactions entre lipides et électrolytes.....	95
III.3.5. NP et médicaments	96
IV. ANALYSE DE L'EXISTANT DANS LE SERVICE DE REANIMATION NEONATALE DU CHU DE LIMOGES : INVESTIGATION SUR DEUX MOIS.....	97
IV.1. DESCRIPTION DU SERVICE DE PEDIATRIE	97
IV.2. NOMBRE DE PATIENTS	97
IV.3. LES PATHOLOGIES RENCONTREES CHEZ LES PATIENTS SOUS NP	98
IV.4. LES MODALITES DE PRESCRIPTION	101
IV.5. LES MODALITES ACTUELLES DE PREPARATION	101

IV.6. LES MODALITES D'ADMINISTRATION	102
IV.7. LA CONSOMMATION DE Poches DE NUTRITION	104
IV.7.1. Nombre de poches consommées.....	104
IV.7.2. Voies d'administration.....	106
IV.7.3. Durée de la nutrition.....	107
IV.7.4. Changement de composition des poches de NP	108
CONCLUSION	110
REFERENCES	112
ANNEXES	117
TABLE DES FIGURES	123
TABLES DES TABLEAUX.....	124
TABLE DES MATIERES.....	125

SERMENT DE GALIEN

Je jure en présence de mes Maîtres de la faculté et de mes condisciples :

- d'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;
- d'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;
- de ne jamais oublier ma responsabilité, mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.

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

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

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

BON A IMPRIMER N° 312

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE

Vu, le Doyen de la Faculté

VU et PERMIS D'IMPRIMER
LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ

RESUME en français

La prématurité est un état physiologique qui induit une immaturité des grandes fonctions de l'organisme et notamment de l'appareil digestif. Par conséquent, les voies orales et entérales ne sont pas suffisamment matures pour pouvoir être efficaces et il est donc nécessaire de recourir à la mise en place d'une nutrition parentérale. Or, il est clairement établi que les besoins nutritionnels sont très variables en fonction de l'âge et que cette variabilité est encore plus marquée chez le prématuré. Aussi, les mélanges de nutrition parentérale doivent être adaptés aux besoins spécifiques de chacun. C'est pourquoi, en pédiatrie, les préparations de nutrition parentérale sont le plus souvent réalisées « à la carte », en fonction des besoins précis, au sein même du service, par les infirmières. Toutefois, ces mélanges étant fabriqués de façon nominative, ils sont considérés comme des préparations magistrales. Ils relèvent donc des missions obligatoires de la Pharmacie à Usage Intérieur et doivent être préparés selon un cadre réglementaire précis, sous la responsabilité d'un pharmacien. De plus, la centralisation de cette activité à la Pharmacie Centrale fait partie des recommandations des Bonnes Pratiques de Préparation à l'Hôpital. Afin d'étudier la faisabilité de la prise en charge de la fabrication des mélanges de nutrition parentérale pédiatrique par la Pharmacie centrale du CHU de Limoges, un état des lieux a été réalisé dans le service de Réanimation Néonatale sous forme d'un questionnaire. Cette étude a permis une première quantification des besoins de ce service.

TITRE en anglais

PAEDIATRIC PARENTERAL NUTRITION: INVENTORY WITH THE CHU OF LIMOGES

RESUME en anglais

Prematurity is a physiological state which induces an immaturity of the great functions of the organization and in particular of the digestive system. Consequently, the oral and enteral ways are not sufficiently developed to be able to be effective and it is thus necessary to resort to the installation of a parenteral nutrition. However, it is clearly established that the nutritional needs are very variable according to the age and that this variability is marked even at the premature one. Also, the mixtures of parenteral nutrition must be adapted to the specific needs for each one. This is why, in paediatric services, the preparations of parenteral nutrition are generally carried out for each particular need, according to the definite needs, within the service, by the nurses. However, these mixtures are manufactured in a personal way; they are considered as masterly preparations. Thus, they rise of the obligatory missions of Pharmacy of Interior Use and must be manufactured according to a precise lawful framework, under the responsibility of a pharmacist. Moreover, the centralization of this activity to Central Pharmacy belongs to the recommendations of the Good Practices of Preparation at the Hospital. In order to study the feasibility of the assumption of responsibility of the manufacture of the mixtures of paediatric parenteral nutrition by the Central Pharmacy of the CHU of Limoges, an inventory was carried out in the neonatal intensive care unit under a form of a questionnaire. This study allowed a first quantification of the needs of this service.

DISCIPLINE-SPECIALITE DOCTORALE

Pharmacie

MOTS CLES

Prématurité, besoins nutritionnels de l'enfant, nutrition parentérale pédiatrique, enquête

INTITULE ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE

Pharmacie Centrale
CHU de Limoges
2, avenue Martin-Luther-King
87042 LIMOGES Cedex