

Maîtrise Universitaire en Pharmacie

Travail Personnel de Recherche

Evaluation de l'emploi de filtres pour les alimentations parentérales dans une unité de soins intensifs pédiatriques

présenté à la

Faculté des sciences de
l'Université de Genève

par

Jennifer Anne Gygli

Responsable

Prof. André Pannatier

Superviseurs

**Dr. Ermindo Di Paolo
Dr. Jacques Cotting**

Genève
2009

Remerciements

Ce travail personnel de recherche n'aurait pas été réalisable sans l'aide, la collaboration et les connaissances de nombreuses personnes.

Tout d'abord, je tiens à remercier infiniment le Docteur Ermino Di Paolo, Pharmacien responsable de l'Assistance Pharmaceutique de Pédiatrie, de m'avoir guidé, fait confiance et suivi tout au long de ce travail et également pour sa relecture attentive et ses précieux conseils.

Je remercie également le Professeur André Pannatier, Pharmacien-Chef du Service de Pharmacie du CHUV, de m'avoir permis de découvrir le milieu de la pharmacie hospitalière. Ses conseils et son intérêt porté envers mon travail ont permis l'évolution et la réalisation de ce dernier.

J'adresse également un grand merci au Docteur Jacques Cotting, médecin-Chef du Service de Soins Intensifs de Pédiatrie, pour son investissement, son enthousiasme et son soutien pendant toute la durée de ce travail.

Tous mes remerciements s'adressent également à Madame Christine Caparrus, Infirmière répondante du matériel des Soins Intensifs de Pédiatrie, pour sa grande disponibilité, pour m'avoir appris à faire les montages des expériences et pour son aide tout au long de mes manipulations.

Je remercie chaleureusement Madame Stéphanie Maier, Pharmacienne responsable des préparations des nutriments parentéraux, d'avoir préparé de nombreuses nutriments parentéraux pour mes expériences et également de m'avoir montré et appris comment les fabriquer, ainsi que de m'avoir accordé sa confiance.

Je tiens à remercier cordialement Madame Claire-Lise Chollet, Infirmière Chef de l'Unité des Soins Intensifs de Pédiatrie, ainsi que toute son équipe, de m'avoir bien accueillie dans leur unité et d'avoir toléré les « concerts » des pompes et des pousses-seringues.

Je remercie également Monsieur Stephan Schaefer, Médecin assistant de l'institut de Pathologie, ainsi qu'à Messieurs Mario Suva, Médecin assistant, et Jacques Maillardet, Photographe, de m'avoir permis de filtrer et de photographier mes échantillons.

Je remercie cordialement Docteur Pierre Voirol, Pharmacien responsable de l'Unité d'Assistance Pharmaceutique, de m'avoir proposé son aide et ses conseils ainsi que de m'avoir partagé son bureau. J'offre également mes remerciements au Docteur Bertrand Hirschi, Pharmacien Chef Adjoint, ainsi qu'à tous les membres du Service de Pharmacie du CHUV qui m'ont permis de travailler dans un environnement agréable.

J'aimerais également remercier Madame Christiane Ruffieux, Cheffe de projet statisticienne, Monsieur Marc Demaeyer, Chef de l'atelier de Maintenance Médicale, et les services de Néonatalogie et des Soins Continus, d'avoir consacré du temps à répondre à mes questions.

Je remercie les industries Fresenius Kabi, Pall et Braun de m'avoir donné des échantillons.

Finalement, je tiens à remercier ma famille et mes amis proches qui m'ont soutenue et encouragée tout au long de mes études et durant ce travail de diplôme.

Résumé

Ce travail personnel de recherche d'une durée de 15 semaines, a été effectué, en première année de Master en Pharmacie, à la Pharmacie du CHUV ainsi qu'aux Soins Intensifs de Pédiatrie, du 16 février 2009 au 29 mai 2009. Il a été sous la supervision des Docteurs Ermindo Di Paolo et Jacques Cotting et sous la responsabilité du Professeur André Pannatier.

Les alimentations parentérales totales (TPN) sont des mélanges complexes d'acides aminés, de glucose, de lipides, d'électrolytes, d'éléments-trace et de vitamines destinés à être perfusés chez des enfants ne pouvant s'alimenter complètement par voie entérale. Les recommandations internationales recommandent de filtrer les TPN lors de leur administration chez les patients les plus à risque étant donné qu'il a été démontré que les filtres offrent une protection contre les particules, les précipités, les bulles d'air et la contamination microbienne.

Depuis 2000, les Soins intensifs de pédiatrie utilisent des filtres Pall à 0,2 et 1,2 micromètres lors de l'administration de TPN. Durant ces années, les soignants ont constaté que la pression dans ces dispositifs pouvait s'élever, conduisant parfois à l'obturation de ces derniers. Des tests préliminaires ont montré que l'élévation de la pression était surtout due aux émulsions lipidiques.

L'objectif principal de ce travail a été de mettre au point une méthode permettant de mesurer l'augmentation de pression dans les filtres utilisés lors de l'administration des nutriments parentéraux en faisant varier différents paramètres (appareils, filtres, montages, lipides, débits, administration de NP binaires et ternaires avec et sans précipité) et d'essayer d'en déterminer les raisons.

La mesure de la pression des filtres a pu être faite grâce à des têtes de pressions reliées au filtre et à un moniteur IntelliVue, dont les mesures étaient retranscrites toutes les minutes dans un logiciel informatique.

Les pressions mesurées au cours de ces expériences étaient largement inférieures aux limites de tolérance des filtres qui sont entre 1140 et 2325 mmHg selon le type de filtre. En effet, la pression maximale mesurée lors de l'observation de deux types d'appareils différents était de 171 ± 53 mmHg, de 223 ± 54 mmHg lors de l'étude comparant les filtres, de même que pour celle des émulsions lipidiques, de 353 ± 50 mmHg lors de l'évaluation de l'effet du débit et de 94 ± 21 mmHg lors de la comparaison de deux montages différents.

La méthode mise au point pour mesurer la pression, a permis de montrer que la constitution des filtres et des lipides, ainsi que le débit fixé lors de l'administration, sont des facteurs qui ont une influence sur la pression mesurée avant les filtres. Les résultats obtenus avec une solution d'acides-aminoés et de glucose ont pu démontrer que l'augmentation de la pression était surtout due aux émulsions lipidiques. Les pressions mesurées ont pu rendre possible la comparaison de deux types de dispositifs médicaux. Ce procédé a également mis en évidence des différences de pression entre deux montages n'administrant pas les nutriments parentéraux de façon similaire. De plus, cette technique a exposé l'effet d'un précipité sur le filtre.

En conclusion, la méthode mise au point a permis de mesurer l'augmentation de la pression au niveau des filtres lors de l'administration des nutriments parentéraux et a permis de constater que la pression varie en fonction des différents filtres, des émulsions lipidiques de diverses compositions, du débit, du montage et de la constitution de la nutrition parentérale. Cette procédure, en revanche ne prouve pas que l'emploi des filtres chez les patients les plus à risque, notamment les prématurés et les enfants, soit nécessaire. D'autres méthodes devraient être développées ou utilisées pour démontrer cela.

Mots clés: Nutrition parentérale filtre, pression, lipides, soins intensifs de pédiatrie

Lexique des abréviations

AEDC	Alimentation Entérale à Débit Continu à la pompe
ASHP	American Society of Health-System Pharmacists
ASPEN	American Society of Parenteral and Enteral Nutrition
AOF	Alimentation Orale Fractionnée
BPF	Bonnes Pratiques de Fabrication
BPPrH	Bonnes Pratiques de Préparation à l'Hôpital
CHUV	Centre Hospitalier Universitaire Vaudois
CVC	Tunnelled Central Venous Catheter (= Voie veineuse centrale tunnelée)
DMCP	Département Médico-Chirurgical de Pédiatrie
ESPEN	European Society of Parenteral and Enteral Nutrition
ESPGHAN	European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology And Nutrition
EVA	Ethylène Vinyle Alcool
FDA	Food and Drug Administration
JPEN	Journal of Parenteral and Enteral Nutrition
LCT	Long-Chain Triglycerides (= Triglycérides à chaîne longue)
MCT	Medium-Chain Triglycerides (= Triglycérides à chaîne moyenne)
NP	Nutrition parentérale
PAV-1.2	Pression AVant le filtre de 1.2 µm
PAP-1.2	Pression APRès le filtre de 1.2 µm
PAV-0.2	Pression AVant le filtre de 0.2 µm
PAP-0.2	Pression APRès le filtre de 1.2 µm
PAV-F1	Pression AVant le 1 ^{er} filtre
PEF	Pression Entre les deux filtres
PAP-F2	Pression APRès le 2 ^{ème} filtre
PAP-M	Pression APRès le Mélange NP binaire, lipides et vitamines
PVC	Polymère de Chlorure Vinyle
PICC	Peripherally Inserted Central Catheter (= Cathéter central inséré périphériquement)
SIP	Soins Intensifs de Pédiatrie
TPN	Total Parenteral Nutrition (= Nutrition parentérale totale)
USP	United States Pharmacopeia
VVC	Voie Veineuse Centrale
VVP	Voie Veineuse Périphérique
ZAC	Zone à Atmosphère Contrôlée

TABLE DES MATIERES

1	INTRODUCTION.....	1
1.1	LES NUTRITIONS PARENTERALES TOTALES.....	1
1.2	LES LIPIDES.....	3
1.3	LES PROBLEMES DE STABILITES ET D'INCOMPATIBILITES.....	4
1.4	LES FILTRES.....	5
1.5	REVUE DE LITTERATURE.....	7
1.6	OBJECTIF DU TRAVAIL.....	7
2	METHODE.....	7
2.1	GENERALITES.....	7
2.1.1	<i>Description de la méthode générale.....</i>	7
2.1.2	<i>Conditions de travail.....</i>	8
2.1.3	<i>Matériel utilisé.....</i>	8
2.2	COMPARAISON ENTRE UNE POMPE ORCHESTRA® ET UN POUSSE-SERINGUE.....	9
2.2.1	<i>But.....</i>	9
2.2.2	<i>Méthode.....</i>	9
2.3	COMPARAISON DE DIFFERENTS FILTRES.....	11
2.4	MESURE DE LA PRESSION DE DEUX FILTRES MONTES EN SERIE.....	12
2.5	COMPARAISON DE DIFFERENTS LIPIDES.....	12
2.6	COMPARAISON ENTRE LE MONTAGE SIP ET LE MONTAGE PALL.....	13
2.6.1	<i>Montage effectué aux SIP.....</i>	13
2.6.2	<i>Montage recommandé par Pall.....</i>	13
2.6.3	<i>Fabrication d'une nutrition parentérale binaire.....</i>	14
2.7	COMPARAISON DE DEBITS DIFFERENTS.....	14
2.8	MELANGES AVEC UN PRECIPITE.....	14
2.8.1	<i>Nutrition parentérale binaire avec précipité.....</i>	14
2.8.2	<i>Nutrition parentérale ternaire avec précipité.....</i>	14
2.8.3	<i>Nutrition parentérale ternaire déstabilisée.....</i>	15
2.8.4	<i>Photographie d'un précipité.....</i>	15
2.9	TRAITEMENT DES RESULTATS.....	15
3	RESULTATS ET DISCUSSION.....	16
3.1	COMPARAISON ENTRE UNE POMPE ORCHESTRA® ET UN POUSSE-SERINGUE.....	16
3.2	COMPARAISON DE DIFFERENTS FILTRES.....	17
3.3	MESURE DE LA PRESSION DE DEUX FILTRES MONTES EN SERIE.....	19
3.4	COMPARAISON DE DIFFERENTS LIPIDES.....	20
3.5	COMPARAISON ENTRE LE MONTAGE SIP ET LE MONTAGE PALL.....	22
3.6	COMPARAISON DE DEBITS DIFFERENTS.....	24
3.7	MELANGE PHOSPHATE ET CALCIUM.....	26
3.7.1	<i>Nutrition parentérale binaire avec précipité.....</i>	26
3.7.2	<i>Nutrition parentérale ternaire avec précipité.....</i>	28
3.7.3	<i>Nutrition parentérale ternaire déstabilisée.....</i>	29
3.7.4	<i>Photographie d'un précipité.....</i>	30
4	CONCLUSION.....	31
5	PERSPECTIVES.....	32
6	BIBLIOGRAPHIE.....	33
7	ANNEXES.....	36

1 Introduction

1.1 Les nutritons parentérales totales

Les alimentations parentérales totales (TPN : abréviation venant de l'anglais pour Total Parenteral Nutrition) sont des mélanges complexes de nombreux constituants. Elles sont destinées à être perfusées chez des patients, notamment des enfants, ne pouvant s'alimenter par voie entérale. Les recommandations internationales recommandent de filtrer les TPN [1].

Les alimentations parentérales totales ne sont pas les nutritons utilisées en premier recours car la voie digestive est privilégiée. En effet, sur 1'000 patients nécessitant un support nutritionnel, 900 peuvent être mis sous alimentation mixte AOF (= Alimentation Orale Fractionnée) / AEDC (= Alimentation Entérale à Débit Continu à la pompe) et 100 devront bénéficier d'une alimentation parentérale exclusive. Parmi ces 100 patients, seuls 5 patients nécessitent d'une alimentation parentérale totale, les 95 autres pouvant être nourris par une alimentation parentérale partielle [2], [3].

Les indications à l'alimentation parentérale totale sont une haute obstruction intestinale, un iléus paralytique sévère, une fistule intestinale à haut débit, une résection subtotala du grêle, une pancréatite aiguë sévère avec iléus grave, un intestin radique ou chimiothérapeutique, des maladies inflammatoires en phase aiguë ou une fistule importante, des diarrhées sévères et des vomissements persistants [4].

Une TPN est contre-indiquée lorsque la nutrition entérale est efficace ou lors d'une période post-opératoire ou post-traumatique immédiate chez les sujets non ou peu dénutris pouvant dans la semaine qui suit l'opération reprendre une alimentation couvrant 60% des besoins caloriques [5].

L'une des voies d'administration des alimentations parentérales est par voie veineuse périphérique (VVP, dans les mains et les bras) si la durée d'administration est brève et si la nutrition parentérale est partielle. Cette voie est très rarement utilisée en pédiatrie et néonatalogie dû aux problèmes d'osmolarité. L'autre voie, qui est presque toujours utilisée chez les enfants et les prématurés est la voie veineuse centrale (VVC) qui se divise en voie veineuse centrale non-tunnelée (PICC : abréviation venant de l'anglais pour Peripherally Inserted Central Catheter) et en voie veineuse centrale tunnelée (CVC : abréviation venant de l'anglais pour tunnelled Central Venous Catheter). La voie PICC est insérée périphériquement (veines basilique, céphalique ou axillaire) et est utilisée chez les patients non chroniques. Quant à la CVC (veines centrales sous-clavière, jugulaire ou fémorale), elle est utilisée en continu sur un long terme chez les patients chroniques. Cette voie permet d'éviter les risques d'infections [1], [6].

Le pharmacien d'hôpital joue un rôle important au niveau des TPN. En effet, il valide l'ordre médical (en vérifiant les teneurs des différents nutriments), ensuite il formule les TPN en fonctions des quantités prescrites et validées selon les Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF). Finalement ce dernier vérifie que les préparations sont étiquetées, dispensées, conservées et administrées de façon adéquate. Au niveau de l'assistance pharmaceutique, il répond aux questions concernant les TPN comme les problèmes d'incompatibilités et de stabilités par exemple.

Au CHUV, les nutritons parentérales sont utilisées notamment dans les unités des Soins Intensifs de Pédiatrie (SIP), en Néonatalogie et en Pédiatrie. En effet, en 2008, le nombre de TPN administrées a été de 1093 en Néonatalogie, de 205 en Pédiatrie et de 1030 aux SIP, soit un total de 2328 pour le Département Médico-Chirurgical de Pédiatrie (DMCP) (annexes 1 et 2).

Les nutriments nécessaires à une nutrition parentérale complète sont l'eau, les acides aminés, les glucides (hydrates de carbone), les graisses (les lipides), les électrolytes (tels que le sodium, potassium, calcium, magnésium, fer, zinc, manganèse, cuivre, chrome, sélénium, molybdène, chlore, phosphore, fluor et iode), les vitamines hydrosolubles (telles que la thiamine, riboflavine, niacine, pyridoxine, acide folique, cobalamine, acide pantothénique, biotine, acide ascorbique) et les vitamines hydrosolubles (telles que les vitamines A, D, E et K) [7]. Les composants d'une nutrition parentérale doivent non seulement couvrir les besoins de base de l'organisme, mais également assurer la

croissance chez le nouveau-né et l'enfant, compenser les pertes chez l'adulte en hypercatabolisme et être adaptés aux troubles métaboliques secondaires à certaines situations pathologiques [8]. Les posologies pour chaque nutriment sont différentes selon les prématurés, les enfants et les adultes. Le tableau ci-dessous résume les posologies des différents constituants des nutrition parentérales pédiatriques.

Tableau 1 : Posologies des différents constituant des nutrition parentérales pédiatriques [1]

	Valeurs pour les prématurés	Valeurs pour les enfants
Glucose [mg/kg/min]	4-8	Jusqu'à 3 kg : 13 De 3 à 10 kg : 11-13 De 10 à 15 kg : 8 à 10 De 15 à 20 : 7-8 Au dessus de 20 kg < 8
Acides aminés [g/kg/j]	1.5-4	0 à 1 mois : 1.5-3 2 mois à 3 ans : 1-2.5 3 à 18 ans : 1-2
Lipides [g/kg/j]	0.5-4 (introduire par paliers de 0.5)	0.5-3
Sodium [mmol/kg/j]	3-5	2-3
Potassium [mmol/kg/j]	2-5	1.5-3
Calcium [mmol/kg/j]	1.3-3	0.2-0.8
Phosphates [mmol/kg/j]	1-2.3	0.2-0.5
Rapport Ca : P [mmol]	1.3-1.7	1
Magnésium [mmol/kg/j]	0.1-0.2	0.1-0.2

Les nutrition parentérales peuvent être sous plusieurs formes différentes : les mélanges binaires (NP binaires), les mélanges ternaires (NP ternaires) et les nutrition à compartiments. Les mélanges ternaires, appelés aussi mélange « tout-en-un » de l'anglais « all-in-one » (AIO), sont composés principalement d'acides aminés, de glucides et de lipides, auxquels sont éventuellement ajoutés les électrolytes, les oligo-éléments et les vitamines. Les mélanges binaires, également appelés « 2-en-1 », sont constitués essentiellement d'acides aminés et de glucides ainsi qu'éventuellement d'électrolytes, d'oligo-éléments et de vitamines, mais les lipides sont administrés par une autre voie, dite en Y. Quant aux nutrition à compartiments, fabriquées par des industries, elles contiennent 3 compartiments : le premier contenant les acides aminés et le glucose, le deuxième contenant les lipides et le troisième étant vide afin de permettre le mélange des deux premiers compartiments [9] [10].

Les nutrition parentérales sont conditionnées dans des poches (mono-, bi- ou tri-compartmentale) ou dans des flacons en verre. Les poches bi-compartmentées d'Aminomix 1[®] et les poches tri-compartmentées d'Oliclinomel[®] GF-E 2.2% et de NutTRIflex[®] lipid sp sont utilisées au DMCP (annexe 1, tableau A1-5). Les poches standards sont fabriquées par l'industrie pharmaceutique. Une pharmacie d'hôpital prépare des solutions « à la carte » ou selon un standard établi par l'établissement suivant le besoin du patient. Les mélanges hospitaliers « à la carte » ou standards sont soumis aux Bonnes Pratiques de Préparation à l'Hôpital (BPPrH) ce qui signifie que la taille maximale du lot préparé par jour ne doit pas dépasser 50 ou 15 000 par année sinon il faut passer à l'échelle industrielle avec le référentiel adéquat (BPF) [11].

Lors de la préparation, il existe différents mode de transfert : le transfert par gravité, par l'intermédiaire d'une pompe péristaltique, par pression d'azote ou par le vide. Actuellement, la pharmacie du CHUV remplit ces poches à l'aide d'une pompe à vide car cette méthode permet un écoulement accéléré [8].

1.2 Les lipides

Les lipides sont des molécules organiques insolubles dans l'eau et solubles dans les solvants organiques apolaires. L'hydrophobie est une des propriétés biologiques les plus significatives des lipides. Cette propriété est essentiellement assumée par un constituant particulier des lipides qui sont les acides gras, qui jouent des rôles importants dans les voies de transduction des signaux. Ils sont des chaînes hydrocarbonées de longueur et de degré d'insaturation divers qui se terminent par un groupe acide carboxylique. Les lipides servent de molécules énergétiques, de molécules signal et de constituants des membranes. Les triglycérides constituent des réserves d'énergie métabolique extrêmement concentrée parce qu'ils sont réduits et anhydres. Le rendement de l'oxydation complète d'un acide gras est d'environ 9 kcal/g, alors qu'il n'est que de 4 kcal/g pour les glucides ou les protéines. La base de cette grande différence de rendement calorique est que les acides gras sont beaucoup plus réduits [12].

Sur le marché, il existe toutes sortes d'émulsions lipidiques de constitutions différentes. En effet les lipides peuvent être composés d'huile de soja, d'huile d'olive ou d'huile de poisson par exemple. Les émulsions lipidiques utilisées en nutrition parentérale sont des émulsions huile dans l'eau (L/H : lipophile dans hydrophile).

L'évolution des émulsions lipidiques peut être divisée en trois générations. La première est constituée d'huile de soja, riche en triglycérides à chaîne longue (LCT : composés de plus de 14 atomes de carbones), très riche en acides gras ω -6 polyinsaturés, comme le Lipovenös® par exemple.

Les émulsions de deuxième génération contiennent soit pour moitié des LCT et pour moitié des triglycérides à chaîne moyenne (MCT : composés de 8 à 12 carbones) comme le Lipofundin® par exemple, soit un mélange huile d'olive et huile de soja comme le ClinOleic® par exemple.

Quant aux émulsions de la troisième génération, elles sont composées d'acides gras de la série ω -3 issus d'huiles de poisson, comme l'Omegaven® ou le SMOFlipid® entre autres [13].

Les émulsions lipidiques de 1^{ère} génération sont iso-osmotiques au plasma et permettent d'abaisser l'osmolarité des solutés de nutrition parentérale et par conséquent, la tolérance sur l'endothélium veineux est améliorée [14].

En ce qui concerne les émulsions lipidiques de 2^{ème} génération, leurs MCT sont très rapidement oxydés et donc moins stockés ce qui améliore leur utilisation énergétique. Ils ne sont pas impliqués dans la synthèse des eicosanoïdes (prostaglandines et autres médiateurs impliqués dans l'inflammation) et sont donc neutres sur l'inflammation et l'immunité. De plus, ne contenant pas de double liaison, ils ne sont pas sensibles aux réactions de peroxydation [15].

Pour ce qui est des acides gras ω -3, étant incorporés à la membrane cellulaire, ils permettent une amélioration de la fluidité de la membrane et une modification de la signalisation intracellulaire. Ils contrôlent de nombreux gènes ce qui conduit à une activité anti-inflammatoire [14].

Dans le tableau 2 figure la composition des lipides de quelques émulsions lipidiques disponibles sur le marché.

Tableau 2 : Composition de quelques émulsions lipidiques disponibles sur le marché [16]

Lipides	Composition de l'émulsion lipidique (sans les excipients) [%]			
	Huile de soja purifiée (LCT)	Huile d'olive raffinée	Triglycérides à chaîne moyenne (MCT)	Huile de poisson raffinée
Lipovenös® 20%	100	-	-	-
Lipofundin® MCT/LCT 20%	50	-	50	-
ClinOleic® 20%	20	80	-	-
Omegaven®	-	-	-	100
SMOFlipid®	30	25	30	15

En général, les émulsions lipidiques sont constituées des mêmes excipients tels que des phospholipides d'œuf servant d'émulgateur, de glycérol étant un adjuvant osmolaire, du α -tocopherol (Vit.E) étant un

antioxydant qui bloque les radicaux libres lors de la réaction d'oxydation en chaîne, ce qui permet d'éviter le dédommagement des membranes cellulaire, et d'eau servant de véhicule [17].

La stabilité d'une émulsion lipidique varie en fonction de plusieurs facteurs tels que le pH, le glucose, les acides aminés et les électrolytes par exemple. En effet, s'il y a une diminution du pH, la taille des gouttelettes lipidiques augmente et la présence de glucose peut déstabiliser la solution. Par contre les acides aminés ont un effet protecteur (un effet tampon) mais les électrolytes tels que les ions divalents comme le calcium (Ca^{2+}) et le magnésium (Mg^{2+}) abaissent le potentiel zeta, ce qui diminue également la stabilité [8].

Les gouttelettes lipidiques des nutrition parentérales ont une taille moyenne de 300 ± 60 nm [18]. La Pharmacopée Européenne n'a pas de limites de taille des globules dans les émulsions lipidiques. En revanche, la Pharmacopée des Etats Unis (USP : United States Pharmacopeia) énonce que le diamètre moyen des globules (MDS) devrait être inférieur à 500 nm et que les globules de diamètre de plus de 500nm (PFAT₅) ne devraient pas dépasser les 0.05 % (volume-poids) des lipides [19].

En cas d'instabilité, les gouttelettes lipidiques vont s'agglomérer car les forces électrostatiques de répulsion sont diminuées. Ce phénomène, également appelé floculation peut se transformer en crémage si les agrégats migrent à la surface de l'émulsion. Il est réversible contrairement à l'étape de coalescence où la rupture est complète et irréversible [20].

1.3 Les problèmes de stabilités et d'incompatibilités

Une TPN est stable 24 heures à température ambiante et 5 jours au réfrigérateur (4-8°C). Il est important de respecter ces délais car leur stabilité est très sensible. En effet, de nombreux problèmes de stabilité peuvent être rencontrés. Un mélange d'acides aminés et de glucose peut subir la réaction de Maillard qui s'observe par un jaunissement de la solution [21]. Certains acides aminés tels que la glycine et la leucine peuvent se décomposer par photo-oxydation, réaction qui peut être de plus accélérée lors de la présence de la vitamine riboflavine (vit. B2). Quant aux vitamines, le rétinol (vit. A), la riboflavine (vit. B2) et la pyridoxine (vit. B6) sont sensibles à la lumière et les vitamines D et E sont parfois adsorbées sur les plastiques [22].

Les paramètres extérieurs tels que la température, la lumière et l'oxygène sont également des facteurs influençant la stabilité des TPN. Les TPN préparées pour les prématurés à la Pharmacie du CHUV sont conservées à l'abri de la lumière dans une poche opaque même durant leur administration et la tubulure est également opaque (annexe 2, figure A2-5). Toutes les nutrition parentérales, une fois préparées, sont gardées au réfrigérateur.

L'incompatibilité physique la plus redoutée et la plus répandue est la précipitation du phosphate de calcium. Normalement, ce sont les phosphates monobasique (H_2PO_4^-) et dibasique (HPO_4^{2-}) qui sont présents dans les NP (figure 1). Le phosphate dibasique est un sel beaucoup moins soluble (2.1 mmol/l vs 130 mmol/l) et donc plus à craindre lors d'un précipité avec un sel de calcium. Le paramètre influençant le plus la stabilité du phosphate de calcium est le pH de la solution finale qui dépend de la concentration d'acides aminés et de glucose. Des valeurs élevées du pH favorisent la formation du précipité. Ainsi l'administration de lipides au mélange augmente les risques de précipitation à cause de l'élévation du pH. La température est également un élément influençant la stabilité. En effet, lorsqu'elle augmente, elle libère le calcium du gluconate du calcium et transforme les phosphates monobasiques en dibasiques. Ces ions libérés peuvent alors réagir entre eux et former un précipité [8], [22].

Les types de sels ont un rôle important dans la précipitation du phosphate de calcium. Les sels inorganiques se dissocient beaucoup plus facilement que les sels organiques. Le fait d'utiliser un seul sel organique permet déjà d'augmenter les concentrations de calcium et de phosphates dans une solution de nutrition parentérale [23], [24].

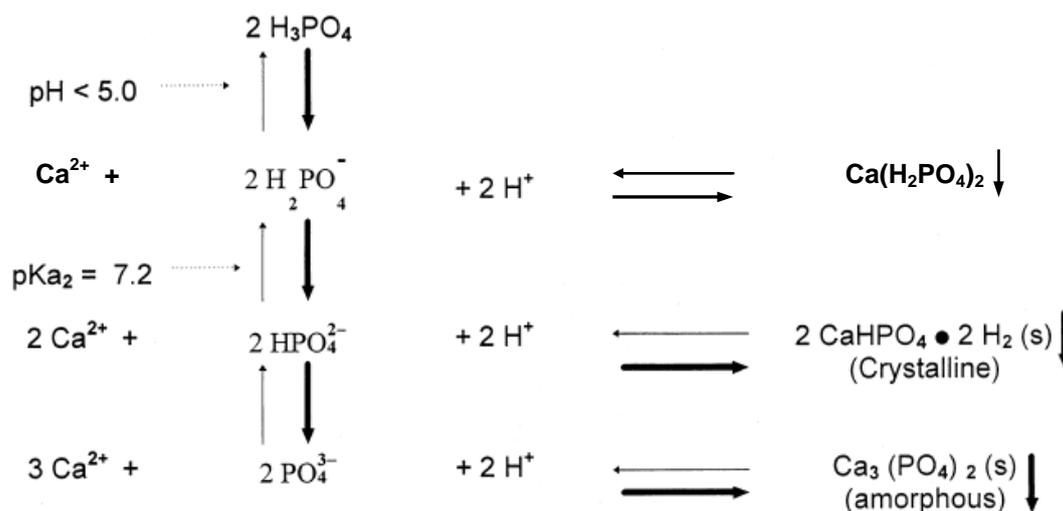


Figure 1 : Dissociation des ions phosphates et interaction avec les ions calcium [22]

Pour éviter la précipitation de phosphate de calcium, il ne faudrait pas dépasser les concentrations critiques en phosphate et en calcium, utiliser de préférence des sels organiques, diluer au maximum et séparément les deux sels avant de les mélanger et dans tous les cas, introduire les phosphates en premier. Par conséquent, l'ordre recommandé des mélanges est le suivant :

- 1) Introduire le phosphate dans la solution de glucose.
- 2) Introduire le calcium dans la solution d'acides aminés.
- 3) Mélanger les deux solutions.
- 4) Ajouter les lipides [25].

D'autres recommandations pour préserver la stabilité d'une émulsion, sont de ne pas dépasser les concentrations critiques en électrolytes, d'adapter la durée de stabilité en fonction du contenu en cations, surtout les divalents (tels que le Ca^{2+} et le Mg^{2+} par exemple), de ne pas faire d'adjonction directement dans les lipides, excepté l'eau ppi et d'introduire les lipides en dernier dans la poche [26].

1.4 Les filtres

Les filtres ont deux tailles de membranes différentes qui sont $0.2 \mu\text{m}$ et $1.2 \mu\text{m}$. Les filtres à $0.2 \mu\text{m}$ sont utilisés pour filtrer les nutrition parentérales binaires ainsi que les médicaments et les filtres à $1.2 \mu\text{m}$ sont employés lors de l'administration d'émulsions lipidiques ou de nutrition parentérales. Ces derniers permettent la rétention des particules (tels que les précipités par exemple), des champignons, tels que les levures *Candida albicans* et *Malassezia futur*, ainsi que des bulles d'air. Etant donné que leur membrane ne retient pas les endotoxines, il est recommandé de les changer toutes les 24 heures. Les filtres Pall Lipipor TNA1E, TNA2E et NLF2E sont un exemple de filtres possédant une membrane de $1.2 \mu\text{m}$.

En ce qui concerne les filtres de $0.2 \mu\text{m}$, comme les filtres Posidyne NEO96E par exemple, ils protègent le patient contre des incompatibilités médicamenteuses et permettent de retenir les particules et précipités d'une taille supérieure à $0.2 \mu\text{m}$. De plus, ayant une membrane chargée positivement, ils sont capables de retenir des bactéries et des endotoxines et peuvent donc être changé moins fréquemment que les autres filtres, à savoir toutes les 96 heures [27].

Aucun filtre ne peut être employé avec des produits sanguins cellulaires, ni pour filtrer des préparations suspectées d'être pyrogènes ou contaminées par des micro-organismes.

Beaucoup de filtres existent sur le marché. Ils se distinguent par leurs paramètres qui diffèrent, comme par exemple, leur débit maximal et leur pression maximale recommandés, la surface et la constitution de leur membrane. Les annexes 9 et 10 donnent les informations sur les différents filtres Pall et B Braun [28] et [29].

La partie la plus importante du filtre est la membrane, qui est composée de deux petites parties hydrophiles (à 0.02 µm pour tous les filtres) et d'une grande partie hydrophobe (à 0.2 ou 1.2 µm selon le type de filtre), qui est la partie principale de la membrane (figure 2). Cette partie peut être constituée de polyamide ou de polyethersulphone (Supor®). Les deux parties hydrophiles, servant à l'élimination de l'air automatique, sont composées de polytétrafluoroéthylène (PTFE).

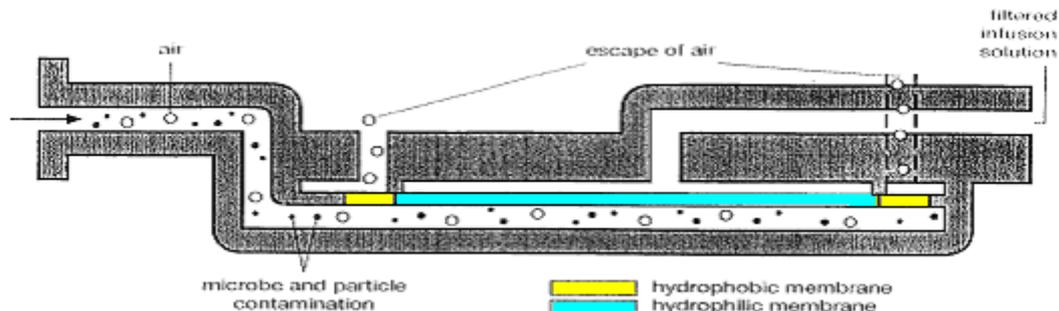


Figure 2 : Schéma d'un filtre [30]

Différentes études ont montré que les filtres permettent de retenir les précipités, les bactéries, les champignons et les bulles d'air [1], [9], [10], [26], [31] [32]. Les recommandations internationales recommandent les avis suivants :

- 1) Les filtres devraient être administrés aux patients les plus à risque qui sont les prématurés, les enfants, les immunodéprimés et les patients qui ont une thérapie intensive ou longue.
- 2) Les filtres devraient être placés aussi proche que possible du patient.
- 3) Les filtres devraient être administrés sur les NP binaires et les NP ternaires et changés toutes les 24h. Les filtres de 0.2 devraient être utilisés lors de l'administration de solutions non lipidiques et changés toutes les 96h [9].

Depuis 2000, les filtres Pall à 0,2 et 1,2 µm sont employés aux SIP lors de l'administration de TPN. Le nombre de filtres utilisés aux SIP est relativement important. En effet, en 2008 le nombre de cartons de 50 filtres Posidyne NEO96E a été de 107, de 2 cartons de filtres Lipipor TNA1E et de 12 cartons de filtres Lipipor TNA2E¹.

Le montage recommandé par Pall pour l'administration des nutriments parentéraux binaires est représenté dans la figure ci-dessous. Des schémas plus détaillés figurent à l'annexe 16.

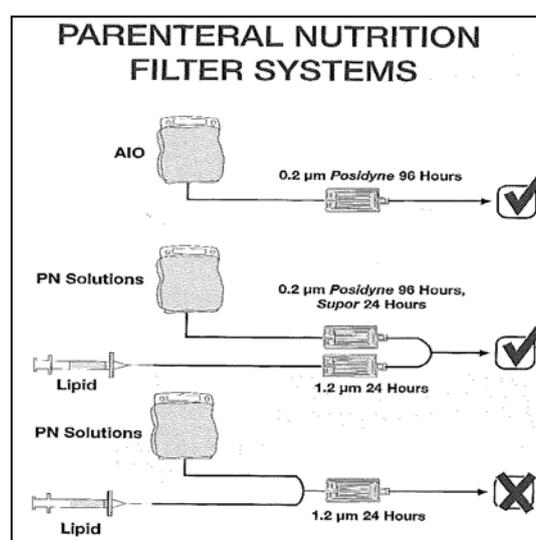


Figure 3 : Montage recommandé par Pall [27]

¹ Valeurs données par Mme Christine Caparrus, Infirmière répondante du matériel des SIP.

1.5 Revue de littérature

De nombreuses études ont été faites sur l'utilité des filtres [1], [9], [10], [26], [31], [32], ainsi que sur les émulsions lipidiques [13] [14] [15] [17] [18] et également sur les problèmes de compatibilités entre le phosphate et le calcium [22],[23], [24], [26] [33], [34] [35].

Les méthodes appliquées lors de ces différentes études ont été diverses : comptage des particules, observation de la croissance et/ou de la présence de bactéries (par mesure de l'absorbance), comparaison de différentes études entre autres.

A ce jour, encore aucune étude ne semble s'être basée sur la mesure de la pression des filtres, ce qui explique pourquoi aucun article à ce sujet n'est cité dans ce travail.

Cependant, lors d'un travail de diplôme, effectué en 2008 aux HUG, une méthode a été utilisée pour déterminer la pression générée par le cathéter Silastic, le Connectub et les filtres. Pour cela, la pression instantanée sur le pousse-seringue à été relevée à $t = 0, 1, 2, 3, 4, 5, 10, 15, 20, 25$ et 30 minutes [36].

Il semblerait qu'à ce jour, seuls des tests préliminaires sur la mesure de la pression des filtres ont été effectués au de sein de l'Unité des Soins Intensifs de Pédiatrie du CHUV par la méthode qui va être mise au point lors de ce travail. L'idée de mesurer la pression est venue suite à des constatations faites par les soignants, qui ont observé que la pression dans ces dispositifs pouvait s'élever, conduisant parfois à l'obturation de ces derniers. Les tests préliminaires ont montré que l'élévation de pression était surtout due aux émulsions lipidiques.

1.6 Objectif du travail

Le but principal de ce travail est de mettre au point une méthode permettant de mesurer l'augmentation de pression dans les filtres utilisés lors de l'administration des nutriments parentéraux en faisant varier différents paramètres (appareils, filtres, montages, lipides, débits, administration de NP binaires et ternaires avec et sans précipité) et d'essayer d'en déterminer les raisons.

2 Méthode

2.1 Généralités

2.1.1 Description de la méthode générale

La méthode du montage permettant de mesurer les pressions des filtres est décrite en détail au point 2.2.2. La variation de la pression a été observée dans 7 cas différents.

Dans un premier temps, afin de s'assurer que le débit de la pompe volumétrique Orchestra[®] Module MVP MS utilisée lors des expériences est régulier et exact, elle va être comparée à un pousse-seringue kdScientific ayant une reproductibilité connue ($\pm 0.1\%$) et une plus grande précision ($\pm <1\%$ vs $\pm 5\%$) [37] [38].

Deuxièmement, divers filtres de deux entreprises différentes vont être utilisés et comparés entre eux. Il s'agit de trois différents filtres de la maison Pall et de deux différents filtres de l'industrie B Braun.

Dans un troisième temps, l'effet d'un 2^{ème} filtre mis en série dans le montage va être observé.

Quatrièmement, cinq lipides de composition différente vont être comparés entre eux.

Ensuite, le montage recommandé par Pall pour l'administration des nutriments parentéraux binaires va être testé et comparé au montage actuel fait au SIP.

Puis, afin d'observer l'effet d'un débit supérieur, deux filtres vont être testés avec un débit 5 fois plus élevé que le débit appliqué dans les expériences précédentes.

Finalement, les limites d'un filtre vont être testées en filtrant une nutrition parentérale ayant un précipité. Afin de pouvoir comparer les deux types de nutrition parentérales, le précipité va être formé dans une nutrition parentérale binaire ainsi que dans une nutrition parentérale ternaire. L'effet de la chaleur va également être observé sur une NP ternaire.

Pour toutes les expériences, le débit de 3ml/h a été fixé pour l'administration des émulsions lipidiques.

2.1.2 Conditions de travail

Les expériences de ce travail de recherche ont été effectuées *in vitro* au CHUV dans une chambre inoccupée (n°815) aux Soins intensifs de Pédiatrie, à température ambiante, afin d'être le plus proche possible des conditions réelles d'administration des nutrition parentérales.

Toutes les expériences ont été effectuées en triplica (n=3) pour obtenir plus de précision et de reproductibilité. Afin d'être le plus proche possible de la réalité, chaque expérience a été effectuée sur une durée de 24 heures étant donné que les nutrition parentérales sont administrées, en général, sur ce laps de temps. Deux montages ont été effectués afin que deux expériences puissent être faites le même jour. Ainsi, plus de 80 expériences ont été effectuées au cours de ce travail. Le plan de travail de toutes les expériences, établi au début du travail de recherche et ajusté au cours du temps, se trouve à l'annexe 3. La méthode effectuée lors de ce travail est basée sur la procédure écrite des SIP qui figure à l'annexe 4.

2.1.3 Matériel utilisé

Toutes les expériences ont utilisé le matériel figurant dans le tableau 3.

Tableau 3 : Matériel utilisé pour les expériences

N°	Matériel	Nom	Fournisseur	Numéro de lot/de référence
1	Pompe volumétrique	Orchestra® Module MPV MS	Fresenius Vial	REF/SN : 083010/19056333 REF/SN : 2030 04 00128
2	Tubulure pour pompe Orchestra®	MS 10	Fresenius Vial	Lot: 84383458
	Ecrans	IntelliVue MP70	Philips	N° attribué par le service technique : 2600 23 00054 2600 23 00055
3	Tubulure	Injectomat line	Fresenius Kabi	Lot: 32365368
4	Filtre	Pall Lipipor TNA1E (1.2 µm)	Pall	Lot: 05-257
5	Cathéter	Cathéter Cook® double lumière 4F 5cm	Cook	Lot : E1833599
6	Tête de pression	Monitoring kit Transpac®	Hospira	Lot : 50-466-5G
7	Seringue	Seringue Omnifix® 10 ml	B Braun Medical	Lot : 8L24048
8	Robinet	BD Connecta™	Becton Dickinson	Lot : 8348416H60
9	Balance	Mettler PM 4000	Mettler – Toledo	SNR M89719
10	Lipides	Lipovenös® 20% 100 ml	Fresenius Kabi	Lot :16 AK0226

Les filtres, les tubulures, les robinets et les lipides ont été changés à chaque expérience.

Les écrans IntelliVue MP70 sont calibrés tous les 2 ans. Quant aux pompes volumétriques Orchestra® Module MVP MS et aux pousse-seringues Orchestra® Module DPS, ils sont calibrés tous les 3 ans. De plus ces appareils sont nettoyés, désinfectés et contrôlés tous les six mois. Chaque appareil est équipé d'un label indiquant la date du dernier calibrage ainsi que du prochain préventif. Les pompes volumétriques et les pousse-seringues sont également munis d'un label présentant la date du prochain contrôle. Les informations concernant les appareils utilisés et les tests effectués lors de la maintenance préventive des appareils IntelliVue figurent aux annexes 5.1 et 5.2 respectivement. Les contrôles effectués sur les pompes et pousse-seringues Orchestra® se font de la même façon que les pousse-seringues Agilia Injectomat (annexe 5.3). Un certificat de contrôle de qualité est délivré lors de chaque contrôle. Un exemple de ce dernier est disponible à l'annexe 5.4.

La pression a pu être mesurée grâce à des têtes de pression Monitoring kit Transpac[®] qui étaient reliées chacune par un câble aux boîtiers IntelliVue. Ces derniers étaient connectés à l'écran IntelliVue MV70, qui était branché à un ordinateur. Ainsi, les pressions mesurées pouvaient être observées sur les écrans et dans le programme informatique Métavision[®]. Ce logiciel a permis de sauvegarder toutes les minutes les mesures des pressions effectuées.

2.2 Comparaison entre une pompe Orchestra[®] et un pousse-seringue

2.2.1 But

Tout d'abord, le débit de la pompe volumétrique Orchestra[®] Module MVP MS utilisée lors des expériences a été testé car c'est un paramètre important à connaître pour la suite des expériences. Pour cela, le débit de la pompe Orchestra[®] Module MPV MS a été comparé au débit du pousse-seringue kdScientific ayant une reproductibilité connue ($\pm 0.1\%$) et une plus grande précision ($\pm <1\%$ vs $\pm 5\%$). Les expériences ont été faites dans les mêmes conditions, c'est-à-dire avec les mêmes filtres, lipides et débits.

2.2.2 Méthode

Le matériel nécessaire, en plus du matériel listé dans le tableau 3, a été un pousse-seringue kdScientific Model 100 series (Model 789100B, série n°106914) et une seringue BD Plastipak[™] de 50 ml (Becton Dickinson, Réf : 300137).

Le montage permettant de mesurer la pression a été préparé selon la figure 4. La photo de l'annexe 6 illustre ce montage.

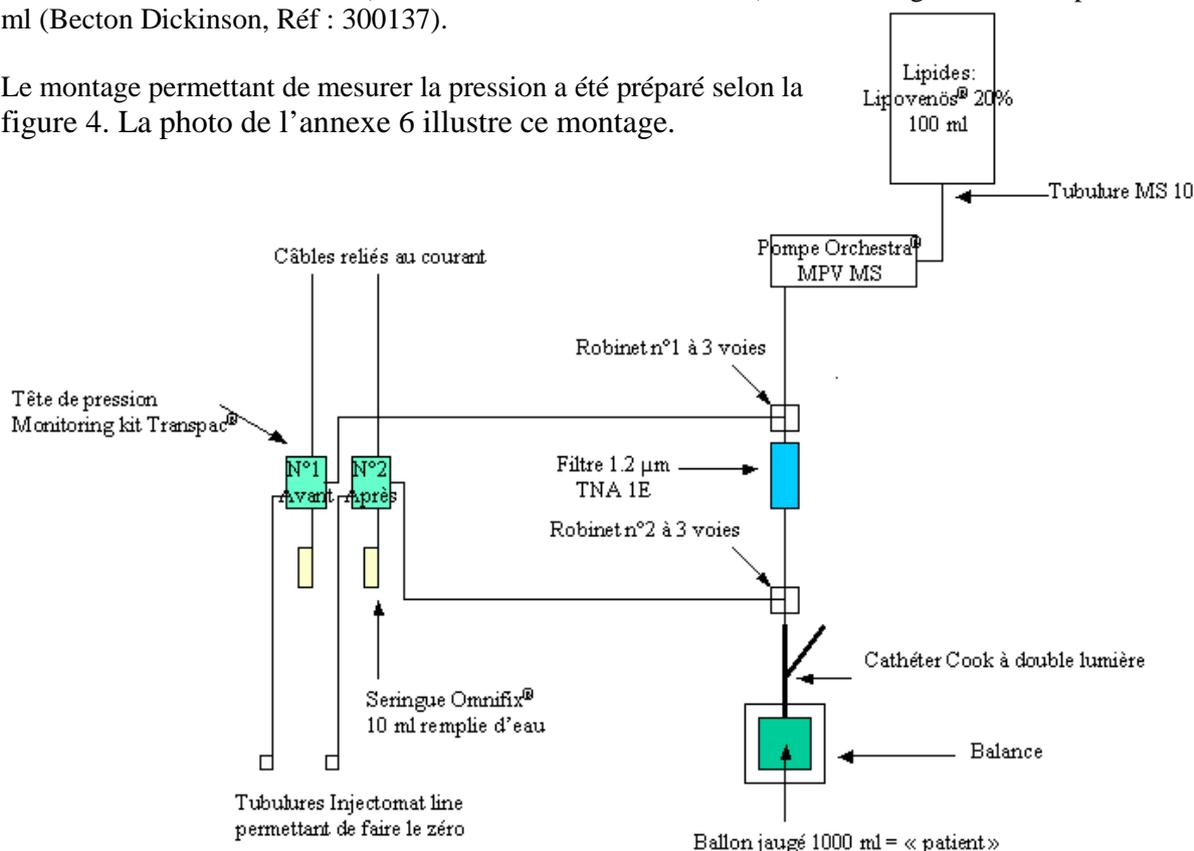


Figure 4 : Schéma du montage expérimental général

En général, toutes les expériences ont été effectuées sur une durée de 24 heures, à l'exception de celles-ci car le volume maximal de la seringue pouvant être utilisée avec le pousse-seringue kdScientific était de 50 ml. Ainsi pour ces deux expériences, comparant la pompe Orchestra[®] MPV MS et le pousse-seringue kdScientific, le volume de 50 ml a été choisi, de ce fait, les lipides ont été administrés sur 16h40 environ à un débit de 3 ml/h.

Tout d'abord, la pompe volumétrique Orchestra[®] MPV MS a été préparée. Pour cela, la tubulure MS 10 a été insérée à l'intérieur du flacon des lipides Lipovenös[®] 20%. Le flacon a ensuite été fixé (à l'envers) au statif et la tubulure a été fixée dans la pompe volumétrique Orchestra[®] MPV MS. Afin de ne pas avoir de problème d'occlusion, il est important de vérifier qu'aucune bulle d'air ne soit présente dans la tubulure. Si telle est le cas, la tubulure doit être purgée. Après avoir allumé la pompe (en appuyant sur le bouton %), le volume [ml] et le débit [ml/h] voulus ont été réglés à l'aide des flèches ↑↓. Après avoir validé chaque valeur, la pompe a été mise en mode pause pendant toute la préparation du montage. Pour cela, il a fallu appuyer sur le bouton rouge « stop », choisir le temps de pause voulu et le valider en appuyant sur la flèche ← [38].

Ensuite, la tubulure MS 10 a été fixée au robinet n°1 (sur lequel a également été fixée la tubulure de la tête de pression n°1) qui a été fixé au filtre Pall Lipipor TNA1E. Ce dernier a été relié au robinet n°2 (où arrive la tête de pression n°2), auquel a été fixé un cathéter. Le bout du cathéter a été placé dans un ballon jaugé de 1000 ml préalablement taré. Il est important de vérifier à ce stade du montage que le bout du cathéter soit à la même hauteur que le filtre posé à plat, afin d'avoir une mesure de la pression la plus juste possible.

Afin de pouvoir mesurer la pression avant et après le filtre, deux têtes de pression Monitoring kit Transpac[®] ont été fixées sur un support. Chaque tête de pression possède 3 voies et 2 embouts de connexion (figure 5). La première voie (câble blanc et court avec un bout en forme de cloche) a été connectée à l'appareil Pression T (1006B) (Philips) à l'aide d'un câble gris afin que les valeurs puissent être lues sur l'écran IntelliVue Philips (préalablement allumé). Pour la première tête de pression, le paramètre « PAV-1.2 » a été sélectionné sur l'écran. Ainsi, toutes les mesures de la pression avant le filtre sont enregistrées sous « PAV-1.2 ». En ce qui concerne les mesures de la pression après le filtre, le paramètre « PAP-1.2 » a été choisi. Ensuite, une seringue contenant 10 ml d'eau a été fixée à la deuxième voie, afin que le système puisse être purgé après chaque expérience. La troisième voie de la tête de pression n°1 (tubulure blanche, fine et longue) a été fixée au robinet n°1 (où arrivent les lipides), qui a été placé avant le filtre Pall Lipipor TNA1E. Quant à la troisième voie de la tête de pression n°2, elle a été fixée au robinet n°2 (qui a été placé après le filtre). Finalement, afin de pouvoir effectuer un zéro dans notre montage, une tubulure Injectomat line a été connectée à l'embout n°2 [39].

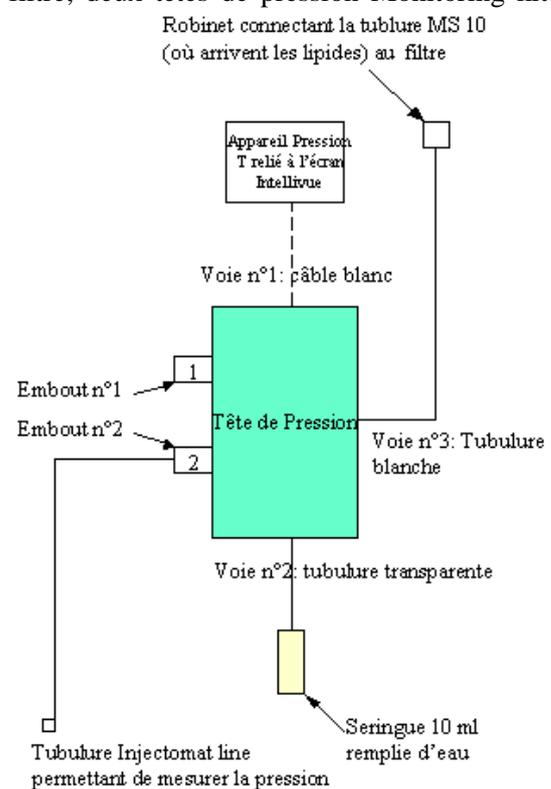


Figure 5 : Schéma d'une tête de pression

Avant que l'expérience puisse débuter, les zéros des pressions ont été faits. Pour cela, le robinet de l'embout n°2 de chaque capteur de pression a été ouvert et le bout de la tubulure Injectomat line (fixée à l'embout n°2), auquel le bouchon a été ôté, a été posée au même niveau que le filtre et du bout du cathéter. Ensuite la touche « zéro » du bas de l'écran IntelliVue a été appuyée, puis la touche « zéros pressions » a été maintenue. Une fois les zéros effectués, le robinet de chaque capteur de pression a été fermé (tout en gardant le bout de la tubulure Injectomat line au même niveau que le filtre) et la tubulure a été rebouchée.

Afin de pouvoir savoir si le débit est constant, le ballon jaugé récoltant les lipides a été placé sur une balance qui était reliée à un ordinateur portable possédant le programme « Balance Link ». Ce programme permet d'enregistrer dans un fichier Excel la quantité de lipides récoltée en grammes par minute sur un laps de temps donné, en l'occurrence 24 heures. Le mode d'emploi de ce dernier se

trouve à l'annexe 7. N'ayant qu'une seule balance et un seul ordinateur portable, la récolte des données n'a pas pu être effectuée à $n=3$ pour chaque expérience, mais à $n=1$.

Ainsi, après avoir vérifié que tous les robinets soient ouverts, que la tubulure MS 10 soit déclampée, l'expérience peut débuter. Pour cela, le mode « pause » de la pompe Orchestra[®] (préalablement programmé) a été désactivé en appuyant sur le bouton vert de la pompe. Il est important de vérifier que le débit et le volume programmés soient toujours corrects.

L'évolution de l'expérience et la récolte des données visibles sur l'écran a été observée grâce au programme informatique Métavision[®] (qui est un logiciel de dossiers informatisés des patients). Il a permis de récolter les mesures de pressions effectuées toutes les minutes.

Tout d'abord, il a fallu créer deux patients fictifs attribués à la chambre 815 au lit n°1 et n°2 en cliquant sur l'onglet « patient », puis « administration ». En allant dans l'onglet « patient », puis « liste patient », il a été possible de choisir le patient, en l'occurrence l'expérience voulant être observée. Les valeurs de la pression mesurées avant le filtre (PAV-1.2) et celles mesurées après le filtre (PAP-1.2) ont pu être observées en sélectionnant la fonction « visualiser les paramètres » qui apparaît lorsque le bouton droit de la souris est maintenu. Après avoir entré les dates de l'expérience et les avoir validées en appuyant sur « appliquer », les valeurs sont lisibles et peuvent être vues sous forme de graphique en appuyant sur l'onglet « graph ». Le graphique et les valeurs ont ensuite été transférés dans un fichier Word (Microsoft[®] Excel 2000) et un fichier Excel (Microsoft[®] Excel 2000) respectivement.

A la fin de l'expérience, les pompes ont été arrêtées. Les cathéters ont été nettoyés à l'aide d'une seringue de 10 ml d'eau distillée et les tubulures permettant de mesurer la pression ont été rincées à l'eau en ouvrant le robinet de la seringue et en appuyant sur la partie supérieure de la tête de pression afin que l'eau puisse passer. Avant de refaire un montage, il est important de vérifier que les tubulures ne contiennent pas de bulles d'air et que le robinet ait été refermé.

Le montage de l'expérience avec le pousse-seringue kdScientific a été effectué de la même manière qu'avec la pompe Orchestra[®] MPV MS, la différence étant que les lipides ont été introduits dans une seringue BD Plastipak[™] de 50 ml qui a été fixée sur le pousse-seringue kdScientific. Le débit a également été réglé à 3 ml/h et le volume à 50 ml à l'aide du protocole de l'appareil [37]. De plus, le diamètre du piston de la seringue, qui était de 26.7 mm, a été introduit lors du réglage du pousse-seringue.

2.3 Comparaison de différents filtres

Cette partie du travail a été d'observer comment se comporte un type de lipide à un débit défini avec différents filtres, puis de les comparer entre eux. Trois filtres de la maison Pall ont été utilisés lors de cette étude et 2 filtres de l'industrie B Braun qui sont les filtres Intrapur Lipid et Intrapur Neonat[®] Lipid. Les 3 filtres Pall étudiés sont les suivants : Lipipor TNA1E, TNA2E, NLF2E. Les notices d'utilisation des différents filtres sont disponibles à l'annexe 8. Les expériences avec chaque filtre ont été effectuées dans les mêmes conditions, c'est-à-dire avec le même lipide, le même volume et le même débit.

La méthode de ces expériences est la même que la méthode décrite au paragraphe 2.2.2 et le schéma du montage est le même que celui de la figure 4. Le changement des filtres a été le seul paramètre, le seul élément du montage qui a été modifié lors de cette étude. 72 ml de lipides ont été administrés pendant 24 heures à un débit de 3 ml/h. Le matériel utilisé est indiqué dans les tableaux 3 et 4.

Tableau 4 : Filtres utilisés pour l'expérience

N°	Matériel	Nom	Fournisseur	Numéro de lot
1	Filtre	Pall Lipipor TN1E (1.2 µm)	Pall	05-257
2	Filtre	Pall Lipipor TNA2E (1.2 µm)	Pall	08-276
3	Filtre	Pall Lipipor NLF2E (1.2 µm)	Pall	07-520
4	Filtre	B Braun Intrapur® Lipid (1.2 µm)	B Braun Médical	9A21018911
5	Filtre	B Braun Intrapur® - Neonat Lipid (1.2 µm)	B Braun Médical	9B26018031

2.4 Mesure de la pression de deux filtres montés en série

L'objectif de cette partie a été d'observer l'effet de l'ajout d'un 2^{ème} filtre mis en série. Ce montage a été comparé à un système à un seul filtre. Les mêmes conditions ont été appliquées aux expériences.

Le matériel utilisé pour cette expérience est identique au matériel figurant au tableau 3. La méthode appliquée pour cette étude est similaire à la méthode décrite au paragraphe 2.2.2. La différence réside dans le fait qu'un filtre supplémentaire a été utilisé (figure A11-1, annexe 11), ainsi la mesure de la pression a été effectuée d'une manière un peu différente. En effet, la mesure de la pression a été effectuée avant le 1^{er} filtre, entre le 1^{er} et le 2^{ème} filtre et après le 2^{ème} filtre. De ce fait, une troisième tête de pression a été ajoutée au support de la même manière que les deux précédentes décrites au point 2.2.2. Les mesures de la pression effectuées par cette troisième tête de pression, Pression Entre les deux Filtres (PEF), sont visibles sur l'écran IntelliVue et dans Métavision® sous ce nom (PEF). Tout comme au point 2.3, 72 ml de lipides ont été administrés pendant 24 heures à un débit de 3 ml/h.

Une fois ces expériences effectuées, les résultats ont été comparés aux résultats obtenus lors de la mesure de la pression avec un seul filtre.

2.5 Comparaison de différents lipides

Le but de cette partie a été de comparer 5 lipides de composition différente afin d'observer l'effet des lipides sur la pression. Les différents lipides ont été testés avec le même type de filtre, le TNA1E, les mêmes volume et débit. Afin de confirmer les observations faites lors des tests préliminaires, une mesure de la pression du Vamina® Glucose a également été effectuée.

La méthode appliquée pour cette étude est la même qu'au point 2.2.2. Le schéma du montage est le même que celui de la figure 4. Le changement des lipides a été le seul paramètre qui a été modifié lors de cette étude. Les lipides utilisés ont été les suivants : Lipovenös® 20%, Lipofundin® MCT/LCT 20%, ClinOleic® 20%, Omegaven® et SMOFlipid® (annexe 12, tableau A12-1). 72 ml de lipides ont été administrés pendant 24 heures à un débit de 3 ml/h. Pour la reproductibilité des expériences, le type de filtre testé, en l'occurrence le TNA1E, a toujours été le même. Le matériel utilisé est indiqué dans les tableaux 3 et 5.

Tableau 5 : Composants utilisés pour l'expérience

N°	Composant	Nom	Fournisseur	Numéro de lot
1	Lipides	Lipovenös® 20% 100 ml	Fresenius Kabi	16 BG0039
2	Lipides	ClinOleic 20% 100 ml	Baxter	08K18A92
3	Lipides	Lipofundin MCT/LCT 20% 250 ml	B Braun Médical	353 5762
4	Lipides	Omegaven® 100 ml	Fresenius Kabi	16BG0247
5	Lipides	SMOFlipid® 250 ml	Fresenius Kabi	16CAO152
6	Glucose – Acides aminés - électrolytes	Vamina® Glucose 100ml	Fresenius Kabi	16BM0091

2.6 Comparaison entre le montage SIP et le montage Pall

La maison Pall recommande d'administrer les nutriments parentéraux avec deux filtres disposés en parallèle afin de filtrer la nutrition parentérale d'un côté et de filtrer les lipides de l'autre (figure 3). Aux SIP, le personnel soignant préfère placer le filtre après l'intersection de la nutrition parentérale et des lipides (annexe 13) afin que le filtre puisse retenir un éventuel précipité obtenu lors du mélange. La raison du montage appliqué aux SIP est de permettre une plus grande sécurité pour le patient. Le but de cette partie du travail a été d'administrer une nutrition parentérale binaire avec les lipides en Y des deux façons citées ci-dessus, c'est-à-dire une fois selon les recommandations de la maison Pall et une autre fois de la façon administrées aux SIP et d'observer la variation de la pression.

2.6.1 Montage effectué aux SIP

La base du montage est effectuée de la même façon qu'au paragraphe 2.2.2, mais différents éléments s'ajoutent à ce dernier. Tout d'abord, une 4^{ème} tête de pression a été installée. En effet, 4 têtes de pressions sont nécessaires lors de cette expérience afin de mesurer la pression avant et après le filtre Pall Posidyne NEO96E (PAV-0.2 et PAP-02) par lequel passe la NP binaire ainsi qu'avant et après le filtre Pall Lipipor TNA1E (PAV-1.2 et PAP-1.2) par lequel passent les lipides. Le montage a été fait selon la figure A13-1 de l'annexe 13. La photo de la figure A13-2 illustre ce montage. La NP binaire a été administrée à un débit de 15 ml/h pendant 24 heures.

Un autre élément qui s'ajoute à ce montage est le mélange de vitamines Cernevit[®]. Afin d'être aussi proche que possible des conditions hospitalières, ces vitamines ont été administrées de la même façon qu'aux SIP, ainsi, une demi ampoule a été administrées sur les 6 premières heures à un débit de 0.5 ml/h. Seule une demi-ampoule est administrée habituellement aux SIP car la posologie usuelle pour un adulte et un enfant de plus de 11 ans est une ampoule-flacon par jour [16]. Par conséquent, une ampoule-flacon sous forme lyophilisée de 750 mg a été diluée avec 6 ml d'eau injectable (Aqua ad injectabilia B Braun). La seringue a été placée dans un pousse-seringue Orchestra[®] Module DPS et le volume limite de 3 ml a été enregistré (en appuyant sur le bouton « ml » sur le côté droit de l'appareil) afin que l'administration s'arrête après 3 ml et que la dose voulue de 375 mg ne soit pas dépassée [40].

La seringue des lipides a été placée sur un autre pousse-seringue Orchestra[®] Module DPS (annexe 15, figure A15-2). Etant donné que le volume maximum des seringues est de 50 ml et que le volume total des lipides à administrer est de 72 ml, une première seringue de 22 ml a été administrée, puis a été remplacée par la deuxième de 50 ml. Le matériel utilisé est indiqué dans les tableaux 3 et 6.

Tableau 6 : Matériel utilisé pour l'expérience

N°	Matériel	Nom	Fournisseur	Numéro de lot/de référence
1	Filtre	Posidyne NEO96E	Pall	Lot: 09-034
2	Pousse-seringue	Orchestra [®] Module DPS	Fresenius Vial	REF/SN : 2030 05 00171 REF/SN : 2030 05 00113
3	Rampe à 3 robinets	Rampe à 3 robinets Discifix [®]	B Braun	Lot : 081192051
4	Vitamines	Cernevit [®] 750 mg	Baxter	Lot: LE08B032

2.6.2 Montage recommandé par Pall

La méthode pour le montage recommandé par Pall est la même que pour le montage effectué aux SIP au paragraphe 2.6.1 excepté la place du filtre TNA1E sur le montage. Le schéma du montage se trouve à l'annexe 14. Les vitamines et les deux seringues des lipides ont été préparées et administrées de la même façon. En ce qui concerne les têtes de pression, les trois premières (« PAV-0.2 », « PAP-0.2 » et « PAV-1.2 ») ont été placées exactement au même endroit. La quatrième mesure de la pression est la seule qui diffère un peu. En effet, elle n'a pas été placée après le filtre TNA1E, mais après l'intersection du mélange de la nutrition parentérale binaire avec les lipides et les vitamines (PAP-M), au niveau du troisième robinet de la rampe Discifix[®]. Le matériel utilisé est indiqué dans les tableaux 3 et 6.

Les photos de l'annexe 15 présentent certains éléments détaillés des montages des deux expériences cités ci-dessus.

2.6.3 Fabrication d'une nutrition parentérale binaire

Les nutriments parentéraux binaires ont été fabriqués pour un patient fictif âgé de 2 mois environ, pesant 4.8 kg à qui 3 g/kg/j de lipides sont administrés. Ainsi, 14.4 g de lipides sont administrés par jour, ce qui représente 72 ml d'une émulsion lipidique à 20%. La formulation avec tous les constituants est détaillée dans le tableau 18-1 de l'annexe 18. L'annexe 17 représente un exemple de formulaire utilisé à la pharmacie CHUV d'une NP pédiatrique. Les NP ont été fabriqués selon les recommandations pour la préparation des mélanges de nutrition parentérale [41]. Ainsi les nutriments parentéraux ont été préparés dans une zone à atmosphère contrôlée (ZAC) de classe A sous un flux laminaire unidirectionnel.

2.7 Comparaison de débits différents

Etant donné que l'administration des lipides au cours des expériences précédentes a toujours été effectuée avec le même débit, de 3ml/h, l'effet d'un débit plus élevé sur le filtre a été testé. Pour cela, deux filtres ont été testés, le TNA1E de la maison Pall et l'Intrapur® Lipid de l'industrie B Braun avec un débit 5 fois plus élevé, soit de 15 ml/h. Les résultats obtenus lors de la comparaison des filtres (point 2.3), vont être repris afin de pouvoir faire la comparaison avec un débit supérieur.

Deux montages ont été effectués lors de cette étude : le premier avec le filtre Pall Lipipor TNA1E et le deuxième avec le filtre B Braun Intrapur® Lipid. La méthode utilisée a été suivie de la même façon que décrite au point 2.2.2, seul le débit réglé sur la pompe Orchestra® Module MPV MS a été modifié. Le matériel utilisé est indiqué dans les tableaux 3 et 7.

Tableau 7 : Filtres utilisés pour les expériences

N°	Matériel	Nom	Fournisseur	Numéro de lot/de référence
1	Filtre	Pall Lipipor TN1E (1.2 µm)	Pall	Lot: 05-257
2	Filtre	B Braun Intrapur® Lipid (1.2 µm)	B Braun	Lot: 9A21018911

2.8 Mélanges avec un précipité

Finalement, l'effet de la variation de la pression a été observé en testant les limites d'un filtre. Pour cela, une nutrition parentérale contenant un précipité a été administrée. Dans le but de comparer les deux types de nutrition parentérales, le précipité a été formé dans une nutrition parentérale binaire ainsi que dans une ternaire.

2.8.1 Nutrition parentérale binaire avec précipité

Deux NP binaires ont été préparées selon la formulation décrite dans le tableau 18-1 de l'annexe 18. Une contenait une forte concentration de phosphate et de calcium inorganiques et l'autre une forte concentration de phosphate et calcium inorganiques. Les concentrations des composés inorganiques ont été choisies de façon à être dans la zone de précipitation [25]. Les expériences ont été testées selon le montage effectué aux SIP (annexe 13, figure A13-1).

2.8.2 Nutrition parentérale ternaire avec précipité

Lors du montage de la NP ternaire, un seul filtre a été nécessaire et donc deux têtes de pression ont suffi. Les vitamines ont également été administrées durant les 6 premières heures. Le montage a été effectué selon le schéma de la figure A19-1 de l'annexe 19.

La NP ternaire contenant un précipité de phosphate de calcium a été fabriquée dans les mêmes conditions que les NP binaires, selon la formulation décrite dans le tableau 18-2 de l'annexe 18. Une NP ternaire normale (sans précipité) a également été préparée afin de pouvoir faire des comparaisons.

2.8.3 *Nutrition parentérale ternaire déstabilisée*

Afin de tester la stabilité à la chaleur d'une NP ternaire, une nutrition parentérale normale a été fabriquée et a été laissée 9h30 à l'étuve à 50°C.

2.8.4 *Photographie d'un précipité*

Afin qu'une photographie d'un filtre avec et sans un précipité de phosphate de calcium puissent être faites par le médecin monsieur Schaefer et ses collègues, un échantillon de 150 ml d'une NP binaire normale et un échantillon d'une NP binaire avec précipité ont été préparés (annexe 20). Les échantillons ont ensuite été filtrés sur un filtre de 0.22 μm , puis ont été photographiés à l'aide d'un appareil numérique (annexe 21, figures 21-1 et 21-2). Le précipité obtenu sur le filtre a été récupéré afin de pouvoir faire une photo d'une coupe histologique.

2.9 Traitement des résultats

Les résultats ont été traités par Excel (Microsoft® Excel 2000) pour effectuer les histogrammes des pressions moyennes et maximales, ainsi que par GraphPad Prism® (Version 4.02, 2004) pour réaliser les graphiques. Les résultats sont exprimés par la moyenne \pm l'écart-type. Les tests statistiques ont été effectués à l'aide du programme GraphPad InStat® (Version 3.05, 2000). Le test statistique choisit pour comparer les résultats est une analyse de variances paramétriques (one-way ANOVA) suivie du test *post hoc* de Tuckey-Kramer. Les résultats ont été considérés significativement différents lorsque la P value était inférieure à 0.05.

3 Résultats et discussion

3.1 Comparaison entre une pompe Orchestra[®] et un pousse-seringue

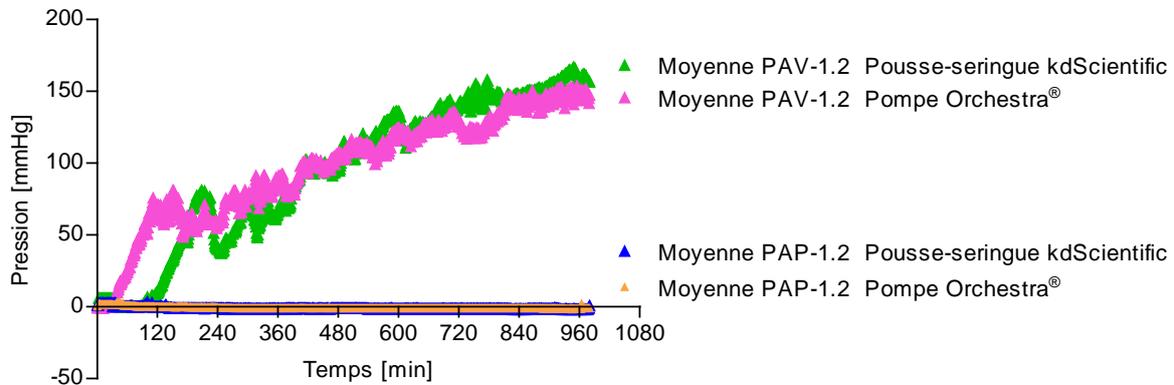


Figure 6 : Graphique des moyennes des pressions avant et après le filtre (PAV-1.2 et PAP-1.2) du pousse-seringue kdScientific et de la pompe Orchestra[®]

La figure A22-1 de l'annexe 22 montre un exemple d'un résultat brut d'une expérience, obtenu sur Métavision[®]. Chaque courbe représentée sur le graphique de la figure 6 représente la moyenne des trois expériences effectuées avec le pousse-seringue kdScientific et avec la pompe Orchestra[®] MPV MS.

La pression moyenne mesurée après les filtres (PAP-1.2) est nulle et constante (-1 ± 1 mmHg) tout au long des deux expériences (annexe 22, tableau A22-1). La valeur négative peut être expliquée par le fait que l'endroit où la pression a été mesurée après le filtre n'est pas tout à fait à la même hauteur que le filtre (qui est la hauteur à laquelle ont été faits les zéros).

Les moyennes des courbes des pressions mesurées avant les filtres (PAV-1.2) sont relativement proches. L'augmentation de la pression avec le pousse-seringue kdScientific a lieu un peu plus tardivement, soit environ 80 minutes plus tard. Dans les deux cas, des fluctuations peuvent être observées. Une explication probable à ces variations serait l'émulsion lipidique. Il se pourrait que les gouttelettes lipidiques soient retenues un certain moment à la surface de la membrane du filtre avant de se déformer et passer dû à la pression induite par la pompe ou par le pousse-seringue. La figure 7 montre un schéma de l'hypothèse du phénomène de déformation des gouttelettes lipidiques qui pourraient éventuellement passer au niveau du filtre à cause de la pression engendrée par les pompes [42].

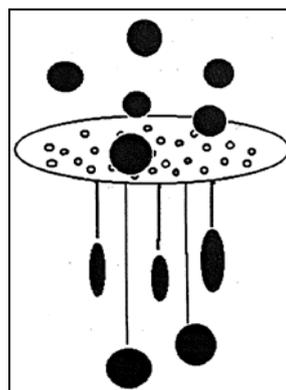


Figure 7 : Gouttelettes lipidiques

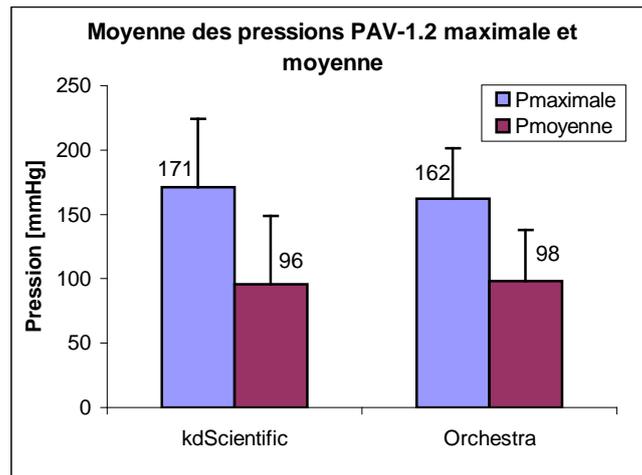


Figure 8 : Histogramme des pressions maximale et moyenne mesurées avant le filtre (PAV-1.2) du pousse-seringue kdScientific et de la pompe Orchestra®

Etant donné que les valeurs de la pression mesurée après le filtre (PAP-1.2) étaient presque nulles (-1 ± 1 mmHg), seules les valeurs de la mesure de la pression avant le filtre (PAV-1.2) figurent dans l'histogramme de la figure 8. Dans cette figure, en tenant compte de l'écart-type, les pressions moyennes et maximales PAV-1.2 pour chaque expérience peuvent être considérées identiques et ne sont pas significativement différentes ($P > 0.05$) (annexe 22, tableau A22-2).

Le tableau A22-3 de l'annexe 22 présente pour chaque expérience, le coefficient de détermination et l'équation de la droite de la quantité de lipides récoltée en fonction du temps. Les coefficients de détermination sont proches de 1, ce qui démontre une relation linéaire entre la quantité de lipides récoltée et le temps. D'après ces résultats, le débit du pousse-seringue et de la pompe sont constants ce qui signifie que les fluctuations observées sur la figure 6 ne seraient pas dues à l'appareil mais dues probablement à l'émulsion lipidique et au filtre comme supposé précédemment.

3.2 Comparaison de différents filtres

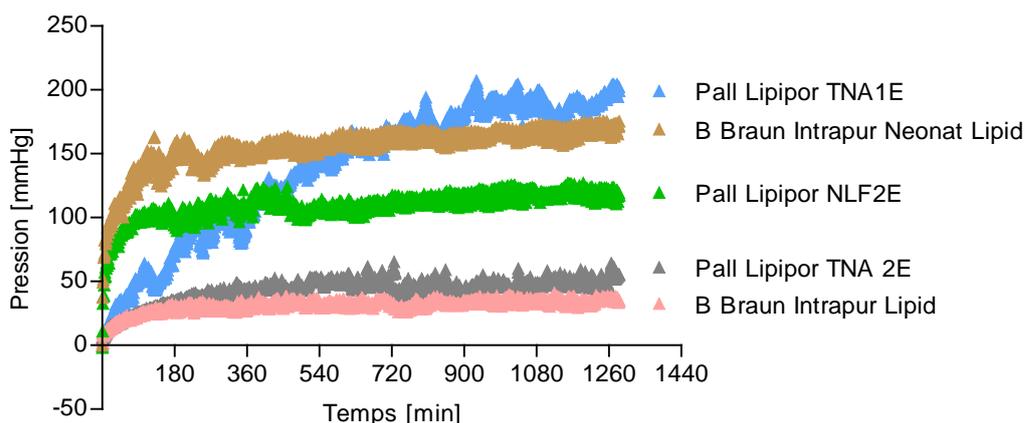


Figure 9 : Graphique de la moyenne de la pression mesurée avant chaque filtre (PAV-1.2)

Chaque courbe représentée sur le graphique de la figure 9 représente la moyenne des trois expériences effectuées pour chaque filtre, de la pression mesurée avant chacun d'eux (PAV-1.2). La pression mesurée après les filtres (PAP-1.2) ne figure pas sur ce graphique car la pression moyenne est nulle et constante tout au long de chaque expérience (annexe 23, figure A23-1 et tableau A23-1). De plus, d'après les résultats obtenus au tableau A23-3, toutes les pressions mesurées après les filtres ne sont pas significativement différentes ($P > 0.05$).

Les informations concernant les différents filtres Pall et B Braun se trouvent aux annexes 9 et 10 respectivement.

Le plateau de saturation de la pression des filtres Intrapur® Lipid et TNA2E est bas, fluctue peu et a été atteint rapidement. Il semblerait que la surface de la membrane principale ait une influence. En effet, ces deux filtres ont une surface de membrane étendue: 18 cm² pour le TNA2E et 10 cm² pour l’Intrapur® Lipid. Bien que la surface du filtre TNA1E soit également grande (11cm²), il atteint un plateau seulement vers la fin de l’administration, après 17 heures environ, contrairement à tous les autres qui l’ont atteint après 2h30 environ. Cette différence pourrait être due à la composition de la membrane filtrante du TNA1E, seul filtre ayant une membrane composée de polyamide. Il semblerait que ce filtre, composé de polyamide, se sature moins rapidement.

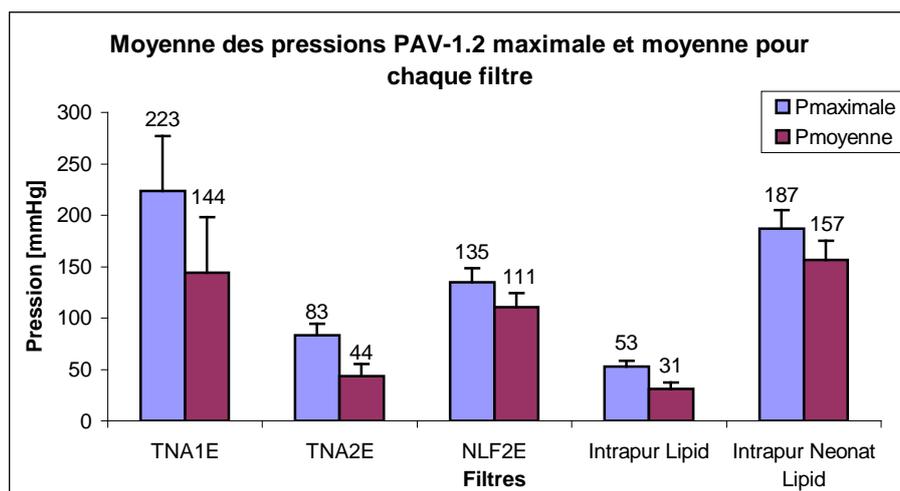


Figure 10 : Histogramme des PAV-1.2 maximale et moyenne pour chaque filtre

Une autre façon de présenter les pressions PAV-1.2 de chaque filtre (figure 10) a été de présenter la moyenne des pressions maximales et moyennes sur une tranche d’une heure (annexe 23, figures A23-3 et A23-4). Cette représentation permet d’observer une augmentation des pressions au cours du temps.

Etant donné que les membranes des autres filtres sont tous composés de polyethersulphone, l’hypothèse suivante a été effectuée : le rapport entre la résistance du filtre et la surface de sa membrane devrait être le même pour chaque filtre. Les résultats obtenus de cette supposition figurent dans le tableau 8 ci-dessous.

La résistance au filtre pour chacun d’eux a été calculée à partir la loi de Darcy:

$$R = \frac{\Delta P}{D} [\Omega] \quad \text{[Equation 1]}$$

Où la résistance R est exprimée en ohms [Ω], la différence de pression en [mmHg] et le débit D en [ml/h] [43].

Tableau 8 : Résultats obtenus des différents filtres

Filtres	Pall			B Braun	
	TNA1E	TNA2E	NLF2E	Intrapur® Lipid	Intrapur® Neonat Lipid
Pmax [mmHg]	223 ± 54	83 ± 11	135 ± 13	53 ± 6	187 ± 19
Débit [ml/h]	3				
Résistance [Ω]	74	28	45	18	62
Surface [cm ²]	11	18	4.5	10	1.6
R/S [Ω /cm ²]	6.8	1.5	10.0	1.7	38.9

Seuls les rapports des filtres TNA2E et Intrapur® Lipid sont proches. Ces différences entre les filtres pourraient s’expliquer par le fait qu’il n’y a pas seulement la surface de la membrane qui change entre ces filtres mais également les débits et les pressions maximales recommandées. En effet, le débit

maximum du filtre TNA2E est de 500 ml, tandis que celui du filtre NLF2E est de 75 ml. Le rapport entre ces deux débits est de 6.6, tandis que le rapport entre la surface de ces deux filtres est de 4.0.

D'après les résultats obtenus au tableau A23-4 de l'annexe 23, la relation entre la quantité de lipides récoltée et le temps est linéaire, ce qui signifie que le débit de la pompe est constant. La figure A23-2 présente un exemple d'un des graphiques obtenus de la quantité de lipides récoltée au cours du temps lors de chaque expérience (grâce au programme « Balance Link »).

En conclusion, les pressions des filtres varient en fonction de la constitution, de la taille et de la forme du filtre ainsi que de la composition et la surface de sa membrane.

3.3 Mesure de la pression de deux filtres montés en série

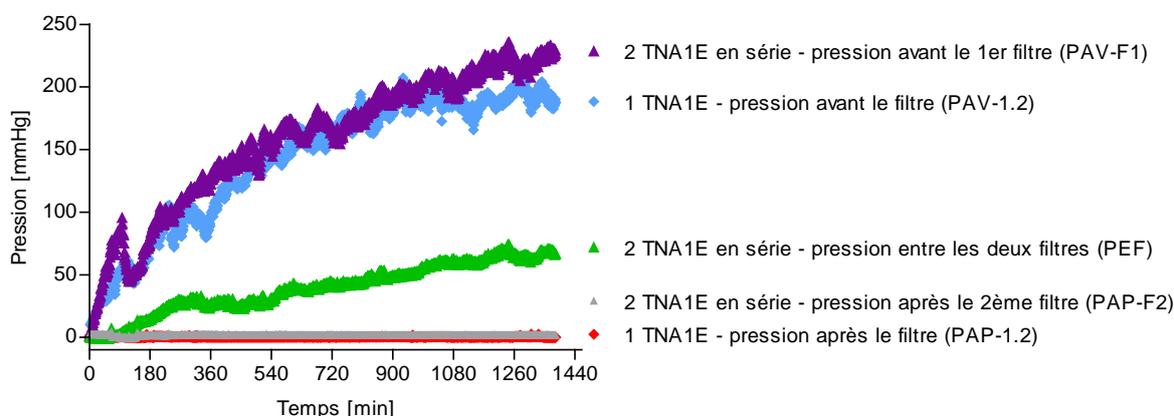


Figure 11 : Graphique de la moyenne des pressions pour l'expérience avec un filtre et celle avec deux filtres en série

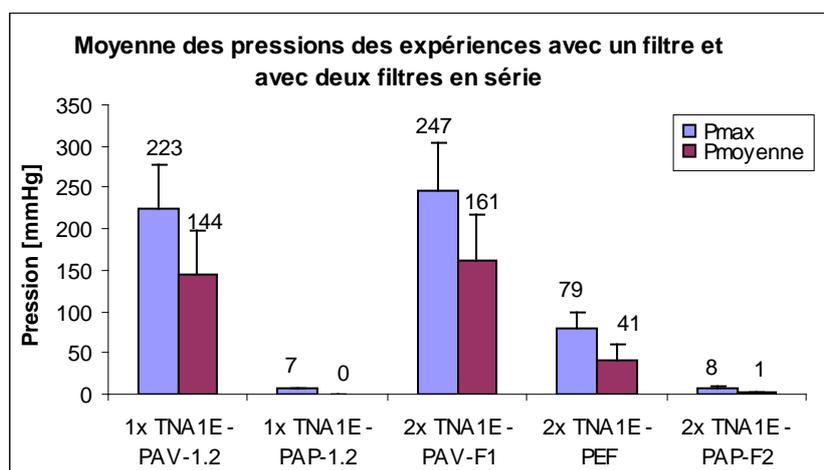


Figure 12 : Histogramme des pressions maximale et moyenne des pressions pour l'expérience avec un filtre et celle avec deux filtres en série

La pression mesurée avant un et avant deux filtres ont l'air proches (PAV-1.2 et PAV-F1). En tenant compte de l'écart-type, les deux pressions maximales et moyennes sont identiques. En effet les deux pressions n'ont pas de différence significative ($P > 0.05$) (annexe 24, tableau A24-2). La courbe de la pression mesurée entre les deux filtres (PEF) est nettement plus basse et significativement différente à toutes les autres pressions mesurées. Les pressions moyennes mesurées entre le filtre et le patient (PAP-1.2 et PAP-F2) sont nulles et constantes tout au long de l'administration et ne sont pas statistiquement différentes ($P > 0.05$) (annexe 24, tableaux A24-1 et A24-2).

Lors des deux expériences, la relation entre la quantité de lipides récoltée et le temps est linéaire, ce qui signifie que le débit de la pompe est constant dans les deux cas (annexe 24, tableau A24-3).

Le fait d'ajouter un 2^{ème} filtre au montage a permis d'observer que la pression entre les deux filtres (PEF) est clairement diminuée. Cette pression PEF n'est pas nulle étant donné que la présence du 2^{ème} filtre engendre une certaine résistance.

Il se pourrait que la composition de l'émulsion lipidique ait changé après la première filtration, car si ça n'avait pas été le cas, la pression mesurée entre les deux filtres aurait certainement été la même que celle mesurée avant le 1^{er} filtre. Pour avoir une réponse à cette hypothèse, si le temps à disposition le permettait, il aurait fallu effectuer une analyse microscopique de l'émulsion lipidique avant le 1^{er} filtre, entre les deux filtres et à la sortie du 2^{ème} filtre.

3.4 Comparaison de différents lipides

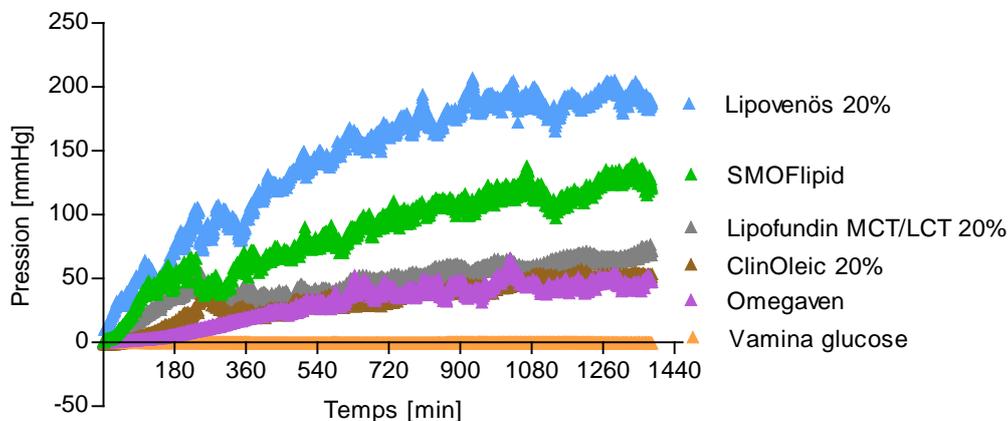


Figure 13 : Graphique de la moyenne de la pression PAV-1.2 pour chaque lipide et pour le Vamina® glucose

Chaque courbe de la figure 13 représente la moyenne de la pression PAV-1.2 des trois essais effectués pour chaque constituant. La moyenne de la pression PAP-1.2, mesurée après le filtre, est toujours nulle et toutes les pressions PAP-1.2 sont similaires ($P > 0.05$) (annexe 25, tableaux A25-1 et A25-3). La pression moyenne du Vamina® glucose, mesurée avant le filtre, est également nulle (0 ± 0 mmHg), ce qui confirme les résultats obtenus lors des tests préliminaires. C'est-à-dire que ce sont les émulsions lipidiques qui sont responsables de l'augmentation de la pression dans les NP.

La pression moyenne mesurée pour chaque constituant après le filtre était dans tous les cas nulle et constante ($P > 0.05$) (annexe 25, figure A25-1 et tableaux A25-1 et A25-3).

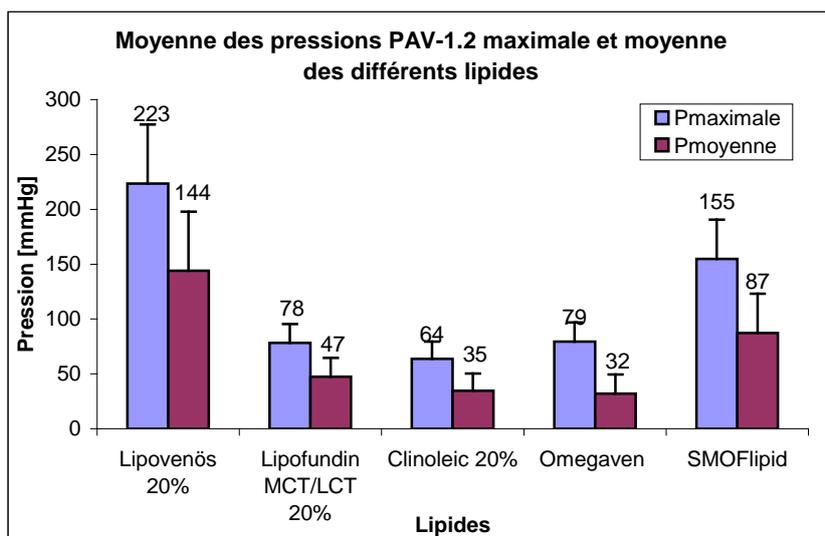


Figure 14 : Histogramme des pressions PAV-1.2 maximale et moyenne pour chaque lipide

L'augmentation de la pression est très différente selon le type de lipides. Ces différences ne semblent pas être dues à leurs excipients car tous les lipides possèdent les mêmes (annexe 12, tableau 12-2), mais à la constitution de la phase lipidique qui est différente (tableau 2).

D'après les figures 13 et 14, le Lipovenös® provoque la plus forte augmentation de pression, ce qui pourrait être expliqué par la constitution de la partie lipidique de son émulsion. En effet, c'est le seul à être constitué à 100% d'huile de soja purifiée riche en triglycérides à chaîne longue (tableau 2). L'Omegaven®, dont le principe actif est uniquement à base d'huile de poisson, semble augmenter le moins (figure 13). L'augmentation de la pression du ClinOleic® est également faible. Il atteint plus rapidement son plateau que l'Omegaven®. En ce qui concerne le Lipofundin®, sa pression maximale est également relativement basse. D'après le test de comparaison de Tukey-Kramer, le Lipofundin®, le Clinoleic® et l'Omegaven® ne sont pas significativement différents ($P > 0.05$) (annexe 25, tableau A25-2).

La pression du SMOFlipid® est plus élevée que les trois émulsions citées précédemment, mais plus basse que le Lipovenös®, ce qui pourrait être expliqué par la composition de la phase huileuse de l'émulsion. En effet, il est composé de 30% de LCT et sa pression maximale est 31% inférieure à la pression maximale du Lipovenös® (figure 14 : 223 vs 155). Ceci montre que l'augmentation de la pression pourrait être engendrée par les LCT. Dans le cas du Lipofundin®, sa pression maximale n'est par contre pas 50% (tableau 2) inférieure à celle du Lipovenös®, mais de 65% (figure 14 : 223 vs 78 mmHg). Cependant, cette différence peut être expliquée par le fait que les écart-types sont relativement grands. La pression maximale du ClinOleic® est 71% inférieure à la pression maximale du Lipovenös® (figure 14 : 223 vs 64 mmHg). En considérant les écart-types, cette valeur est assez proche de la valeur théorique, qui est de 80% (tableau 2). L'augmentation de la pression pourrait être due au fait que les triglycérides à chaîne longue provoqueraient probablement une plus grande résistance sur la membrane du filtre en se fractionnant lorsque l'émulsion est administrée.

Tableau 9 : Granulométrie des émulsions lipidiques

Emulsions lipidiques	Taille moyenne des gouttelettes [nm] [18] [44]
Lipovenös® 20%	275
Lipofundin® MCT/LCT 20%	287
ClinOleic® 20%	276
Omegaven®	-
SMOFlipid®	-

A ce jour, il ne semblerait pas qu'il y ait d'information sur la taille moyenne des gouttelettes des émulsions lipidiques de l'Omegaven® et du SMOFlipid®. Cependant, vu la taille moyenne des

gouttelettes relativement proche du Lipovenös[®], du Lipofundin[®] et du ClinOleic[®] (tableau 9) et les résultats significativement différents obtenus de ces deux derniers lipides versus le Lipovenös[®] ($P < 0.001$), il ne semblerait pas que la granulométrie ait un lien avec l'augmentation de la pression (annexe 25, tableau A25-2).

Comme observé aux points 3.1, 3.2 et 3.3, la relation entre la quantité de lipides récoltée et le temps est linéaire pour chaque lipide, ce qui signifie que le débit de la pompe est constant (annexe 25, tableau A25-4).

La mesure de la pression ne permet pas de déterminer si une émulsion lipidique est meilleure qu'une autre mais montre que la variation de la pression serait due à la constitution des lipides. Jusqu'à présent, trop peu d'études ont été faites pour recommander l'utilisation des émulsions lipidiques à base d'huile de poisson plutôt que celles à base d'huile d'olive ou de soja, ni de conclure qu'une émulsion est meilleure qu'une autre. Ainsi, pour le moment, le choix de l'émulsion lipidique reste basé sur les études lues par le prescripteur et ses habitudes [14], [45], [46] et [47].

3.5 Comparaison entre le montage SIP et le montage PALL

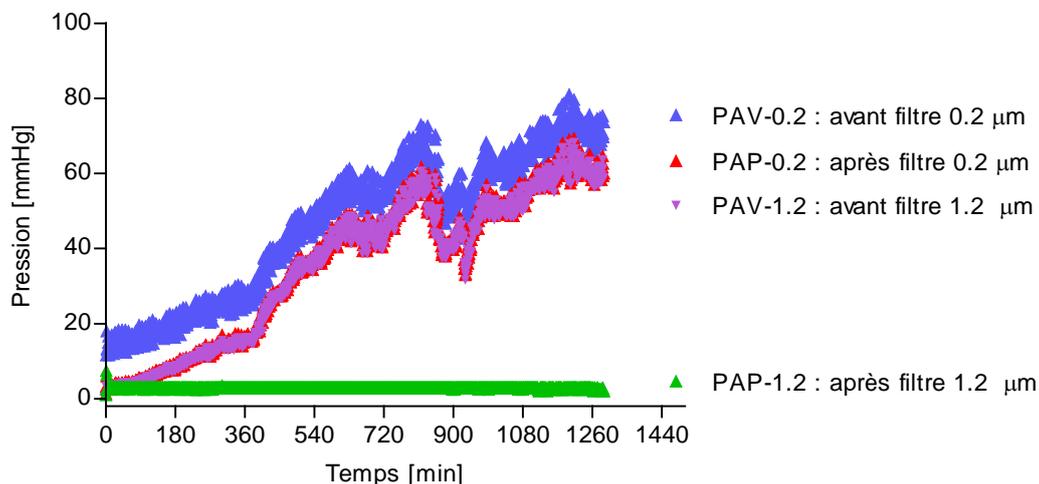


Figure 15 : Graphique des pressions mesurées avec le montage effectué aux SIP

Chaque pression représentée sur le graphique de la figure 15 indique la moyenne obtenue lors des trois essais.

La pression moyenne mesurée après le 2^{ème} filtre (PAP-1.2), donc juste avant l'administration au patient, est presque nulle et constante (2 ± 1 mmHg) (annexe 26, tableau A26-1). Les trois courbes PAV-0.2, PAP-0.2 et PAV-1.2 augmentent de façon relativement linéaire durant les 6 premières heures, lors de l'administration des vitamines, puis elles s'élèvent plus fortement avec plus de variations. Les vitamines semblent contrôler la stabilité et l'élévation de la pression. Ceci amène à penser qu'il pourrait être possible d'administrer les vitamines avec les lipides, afin de réduire une manipulation et diminuer le risque d'erreur lors de l'administration des NP. De plus, les recommandations encouragent à administrer les vitamines et les lipides ensemble, car les vitamines diminuent la peroxydation des lipides et ces derniers protègent les vitamines de la dégradation. Le risque de photodégradation des vitamines reste possible donc il faudrait garder le mélange à l'abri de la lumière, dans des poches ou des seringues opaques [48].

L'arrivée des lipides et des vitamines ne semblent pas avoir une influence sur la pression étant donné que la moyenne des courbes des pressions PAP-0.2 et PAV-1.2 se chevauchent et paraissent identiques. En effet, leurs pressions maximale et moyenne ne sont pas significativement différentes ($P > 0.05$) (annexe 26, tableau A26-2).

La pression mesurée avant le filtre de 0.2 μm (PAV-0.2) mesurant la pression du NEO96E, filtrant la NP binaire, aurait pu éventuellement être nulle étant donné que les lipides ne sont pas filtrés à ce niveau et que la mesure de la pression avec le Vamina[®] glucose était presque nulle (figure 13). L'augmentation de la pression PAV-0.2 pourrait être due à la résistance appliquée par la présence du 2^{ème} filtre.

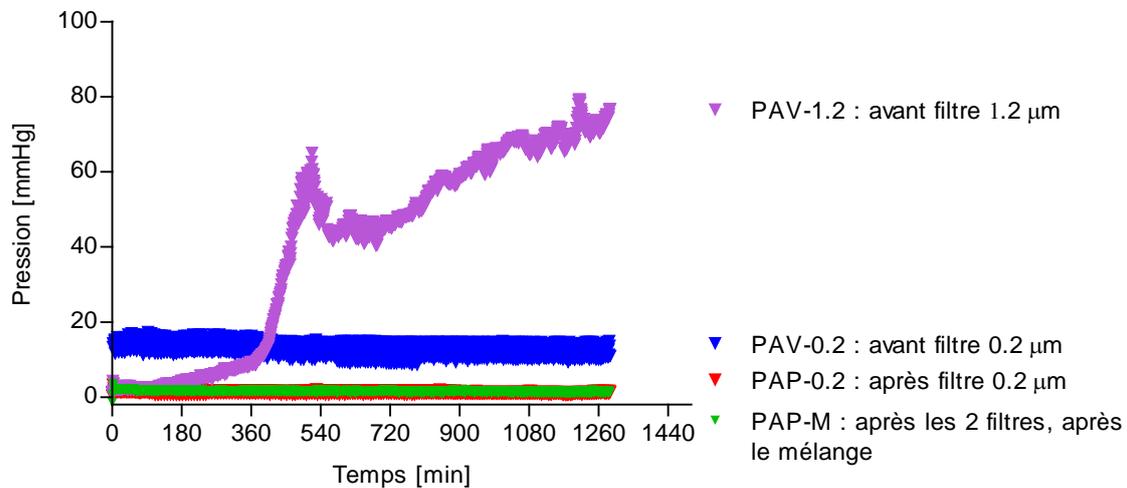


Figure 16 : Graphique des pressions mesurées avec le montage recommandé par Pall

Chaque pression représentée sur le graphique de la figure 16 indique la moyenne obtenue lors de trois essais.

Tout comme dans la figure 15, la moyenne de la pression mesurée après le 2^{ème} filtre de 1.2 μm , après le mélange (PAP-M), est pratiquement nulle et ne varie pas (2 ± 0 mmHg). La courbe PAV-1.2 semble augmenter de la même façon que lors du montage effectué aux SIP. Par contre, la pression PAV-0.2 atteint immédiatement un plateau qui est très bas et la pression PAP-0.2, mesurée après le filtre de 0.2 μm est nulle tout au long de l'administration de la NP (1 ± 1 mmHg) (annexe 26, tableau A26-3). Dans ce montage, le 2^{ème} filtre n'est pas placé après le 1^{er} filtre mais il est monté en parallèle. Par conséquent, l'hypothèse de l'augmentation des pressions PAV-0.2 et PAP-0.2 de la figure 15 due à la résistance du 2^{ème} filtre est renforcée.

La différence de pression entre les pressions maximales PAV-0.2 et PAP-0.2 pour les deux montages est presque la même. En effet, la différence entre ces deux pressions pour le montage effectué comme aux SIP et le montage recommandé par Pall est de 13 ($94 - 81$) mmHg et de 14 ($19 - 5$) mmHg respectivement (annexe 26, tableaux A26-1 et A26-3).

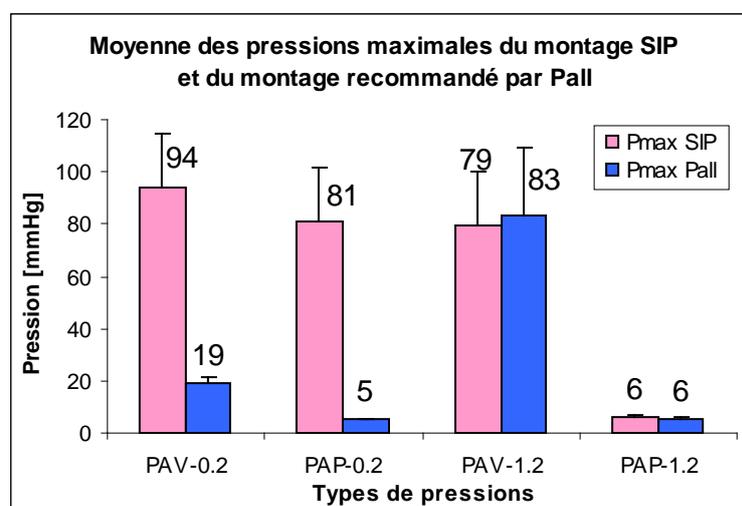


Figure 17 : Histogramme de la moyenne des pressions maximales des différentes pressions mesurées lors du montage effectué aux SIP et du montage recommandé par Pall

Les figures A26-1 et A26-2 de l'annexe 26 montrent la moyenne des pressions moyennes et maximales pour chaque montage respectif. L'histogramme de la figure 17 illustre de façon visible les grandes différences des pressions maximales mesurées avant et après le filtre de 0.2 μ m (PAV -0.2 et PAP-0.2) entre les deux types de montages ($P < 0.001$). En revanche, les pressions maximales PAV-1.2 et PAP-1.2 ne sont pas significativement différentes ($P > 0.05$) entre les deux installations (annexe 26, tableau A26-5).

En ce qui concerne le débit de l'administration de la NP binaire avec les lipides en Y, il semble être régulier dans le cas des deux montages. En effet la relation entre la quantité de mélange récolté en fonction du temps est linéaire (annexe 26, tableau A26-7).

En conclusion, la mesure de la pression a permis d'observer des différences entre les deux montages. La pression est influencée par la place des filtres dans le montage qui induisent une résistance suivant leur disposition. D'après ces constatations, il n'est pas possible de déterminer si un montage est plus sécuritaire qu'un autre.

Toutefois, une filtration de la NP binaire et des lipides une fois mélangés peut être considérée comme un élément de sécurité en plus par rapport au montage recommandé par Pall où la NP binaire et les lipides ne sont pas filtrés après avoir été mélangés. Le risque pris en effectuant le montage d'une autre façon que celle recommandée par Pall est celui de la perte de toute implication de l'industrie. En effet, en cas de problème causé par le filtre, le fabricant peut ainsi décliner toute responsabilité en se justifiant par le fait que ses recommandations n'ont pas été suivies.

3.6 Comparaison de débits différents

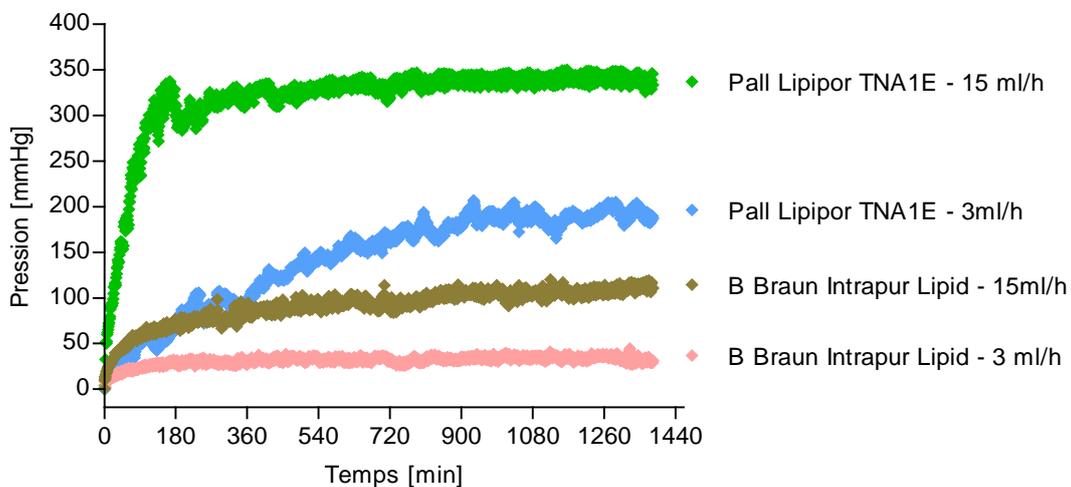


Figure 18 : Graphique de la moyenne de la pression PAV-1.2 pour deux filtres différents à deux débits différents

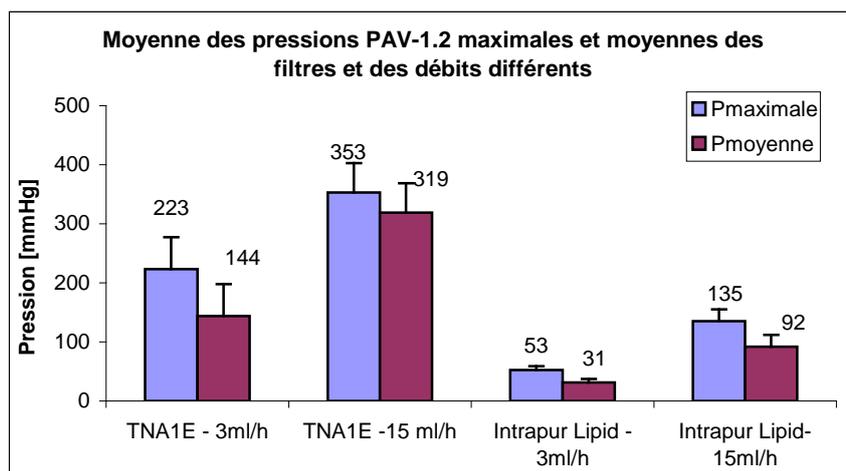


Figure 19 : Histogramme des pressions PAV-1.2 maximale et moyenne pour deux filtres différents à deux débits différents

Chaque courbe de la figure 18 représente la moyenne de la pression PAV-1.2 des trois essais effectués pour chaque constituant. Lors de chaque expérience, la pression moyenne PAP-1.2, mesurée après le filtre, a été stable et presque nulle tout au long de l'administration de l'émulsion lipidique. Toutes les pressions PAP-1.2 sont semblables, il n'y a pas de différences significatives ($P > 0.05$) (annexe 27, figure A27-1, tableaux A27-1 et A27-3).

D'après le graphique de la figure 18, la pression des filtres a augmenté plus fortement lorsqu'un débit élevé a été appliqué. L'élévation de la pression n'est pas proportionnelle à l'augmentation du débit, elle n'est donc pas 5 fois plus grande. En effet, la pression maximale du TNA1E s'est accrue de 1.6 fois et celle du Intrapur® Lipid s'est élevée de 2.6 fois. Cette différence d'accroissement pourrait provenir du fait que la composition de la membrane des filtres est différente et que la pression maximale d'utilisation recommandée pour le filtre B Braun est plus de deux fois supérieure à celle recommandée par Pall. Bien que les valeurs du filtre TNA1E, à un débit de 15 ml/h, ont toujours été mesurées et n'ont pas dépassé 353 mmHg, le fait que le maximum de la pression de l'appareil IntelliVue est de 360 mmHg, a peut-être joué un rôle [49].

Avec le filtre Pall, le débit plus élevé a permis une atteinte au plateau maximal plus rapide, en 3 heures environ par rapport à 15 heures environ. Cette constatation n'est pas observée avec le filtre B Braun étant donné que même avec un débit faible (3 ml/h), le plateau a très rapidement été atteint.

Etant donné que les filtres TNA1E et Intrapur® Lipid sont conçus pour supporter des pressions et des débits nettement supérieurs à ceux appliqués et observés lors de ces expériences, il aurait été intéressant d'atteindre la valeur maximale recommandée par Pall ou B Braun. Pour cela, il faudrait trouver un autre moyen de mesure car les pression et débit maximum des appareils utilisés sont bien inférieurs aux pression et débit maximum recommandés par les industries (tableau 10).

En conclusion, la mesure de la pression a pu montrer que le débit semble avoir une influence sur le temps d'atteinte au plateau de saturation et sur l'augmentation de la pression.

Tableau 10 : Résumé des valeurs maximales des filtres, des appareils et des mesures

Unité	[ml/h]		[mmHg]			Pmax et Dmax Orchestra®
	Débits appliqués	Dmax R	Pmax PAV-0.2	Pmax R	Pmax IntelliVue	
Pall Lipipor TNA1E	3 et 15	300	223 ± 54 et 353 ± 54	1140	360	750 mmHg et 100 ml/h
B Braun Intrapur® Lipid		100	53 ± 6 et 135 ± 20	2325		
<i>Références</i>	<i>Point 2.7 (méthode)</i>	<i>[28] et [29]</i>	<i>Annexe 27, tableau A27-1</i>	<i>[28] et [29]</i>	<i>[49]</i>	<i>[38]</i>

Pmax = Pression maximale ; Dmax = Débit maximum ; R = recommandé par Pall ou B Braun

3.7 Mélange phosphate et calcium

3.7.1 Nutrition parentérale binaire avec précipité

Les résultats obtenus des pressions mesurées sur la NP binaire contenant une forte teneur en phosphate et en calcium organiques (glycérophosphate disodique et glubionate de calcium) se trouvent à l'annexe 29, figure A29-1 et tableau A29-1. Aucun précipité n'était visible à l'œil nu. Les pressions moyennes et maximales mesurées pour chaque pression dans cette expérience sont toutes identiques ($P > 0.05$) aux mesures réalisées sur une NP binaire ne contenant pas de précipité (figure 15) (annexe 29, tableau A29-2). Ceci prouve qu'il n'y avait effectivement pas de précipité qui s'est formé.

L'annexe 28 montre que sur 3 échantillons contenant la même concentration de phosphate et de calcium, seul l'échantillon composé de phosphate et de calcium organique n'a pas précipité.

La figure 20 (ci-dessous) montre les résultats obtenus de la NP binaire contenant une forte concentration en phosphate et en calcium inorganiques (phosphate de potassium et chlorure de calcium).

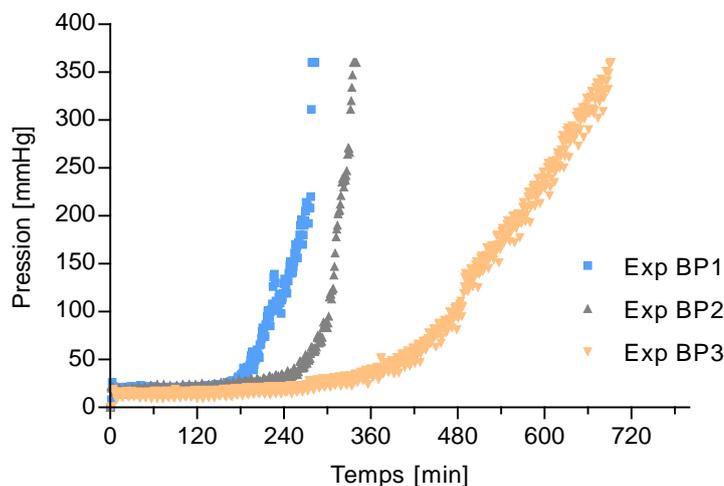


Figure 20 : Graphique des mesures des trois pressions PAV-0.2 de la PN binaire contenant un précipité (BP)

Environ une heure après la préparation des NP binaire contenant une forte teneur en phosphate et en calcium inorganique, le précipité était visible à l'œil nu (figure 21).

Lors de cette expérience, tous les filtres Posidyne NEO96E se sont obstrués. La pression maximale supportée par ces filtres est de 1500 mmHg. Mais étant donné que le maximum de pression mesurable de l'appareil IntelliVue est de 360 mmHg, et que le seuil d'occlusion de la pompe est de 750 mmHg [38], il n'a pas été possible de connaître la pression maximale réellement atteinte par le filtre lorsque ce dernier s'est bloqué. Cependant, les résultats de la mesure de la pression avant le filtre NEO96E (PAV-0.2) montrent que le précipité a bouché ce dernier et qu'il n'a plus été possible de continuer l'administration de la nutrition parentérale. Il ne semblerait pas qu'il y ait trop de risque pour le patient, car une fois que le filtre ait été obstrué, l'alarme de la pompe Orchestra® a sonné et indiqué qu'il y avait occlusion, ce qui signifie que l'administration de la nutrition parentérale s'est arrêtée. Sur la photo de la figure 22, on voit clairement un précipité dans la tubulure qui est située avant le filtre, mais rien n'est visible à l'œil nu dans la tubulure sortant du filtre. Bien entendu une observation visuelle ne suffit pas car la taille d'un précipité est entre 2 et 60 μm [30] et la limite de l'œil humain est de 50 μm [10]. Un examen microscopique



Figure 21 : Photo de la NP binaire avec précipité

devrait être effectué pour déterminer si des particules auraient passé à travers le filtre avant qu'il ne se colmate.

Tableau 11 : Temps du début de l'augmentation de la pression et du temps à l'arrivée du seuil maximal

Expériences	Temps au début de l'augmentation de la pression T ₁		Temps à l'arrivée du seuil maximal de 360 mmHg T ₂		ΔT Différence entre T ₁ et T ₂
	[min]	[heure]	[min]	[heure]	[heure]
BP1	173	2h53	279	4h36	1h43
BP2	245	4h05	336	5h36	1h31
BP3	360	6h00	692	11h32	5h32

Les résultats figurant au tableau 11 montrent que les filtres ne se sont pas obstrués au même moment. Les variations de temps d'obstruction des deux premières expériences (Exp BP1 et Exp BP2) pourraient être dues au fait que le précipité n'était pas réparti uniformément dans la poche, ainsi la quantité de précipité qui s'est écoulée dans la tubulure n'était pas homogène.

Quant au filtre de la troisième expérience (Exp BP3), il s'est colmaté beaucoup plus tard et pas de façon prompte contrairement aux deux autres expériences. Ce délai et cette augmentation de la pression beaucoup plus lents pourraient être expliqués par le moment d'attribution de la NP. En effet, les trois NP ont été préparées le même jour, mais vu que seules deux expériences pouvaient être effectuées par jour, la troisième NP a été gardée 24h au réfrigérateur. Etant donné que la température a un effet important sur la précipitation de phosphate et de calcium, la basse température a retardé la dissociation des sels et par conséquent, l'élévation de la pression [22]. Idéalement, si le temps à disposition le permettait, il aurait fallu refaire les trois expériences dans les mêmes conditions.

Les limites de cette expérience sont le problème de reproductibilité, d'homogénéité et de respecter les conditions identiques de fabrication et d'administration. Toutefois, cette expérience a permis d'observer un précipité et de montrer un aperçu de l'effet d'un précipité sur un filtre.

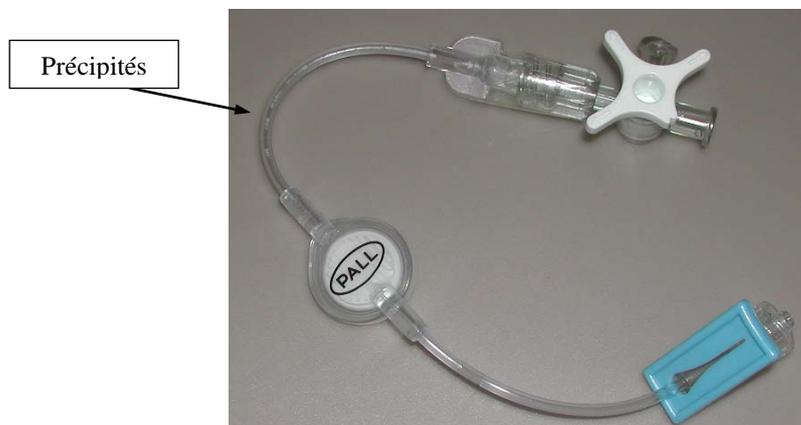


Figure 22 : Photo du filtre Pall Posidyne NEO96E bouché avec un précipité de phosphate de calcium

En conclusion, les résultats obtenus avec la NP binaire contenant une forte concentration de phosphate et de calcium organiques et celle contenant la même concentration de composés inorganiques démontrent que les sels inorganiques se dissocient beaucoup plus facilement que les sels organiques [23] [24]. Ainsi, il faudrait favoriser l'usage des sels organiques auprès des pharmaciens préparant les NP pour diminuer le risque de précipitation. La pharmacie du CHUV utilisent des composés organiques lors de la préparation des NP, ce qui est rassurant pour la sécurité du patient.

Le fait que le filtre Posidyne NEO96E s'est obstrué et que la pompe a détecté une occlusion et s'est donc arrêtée, montre que le filtre a joué un rôle important mais cela ne permet pas de garantir qu'il ait retenu tout le précipité. Des études plus poussées devraient être effectuées pour cela.

3.7.2 Nutrition parentérale ternaire avec précipité

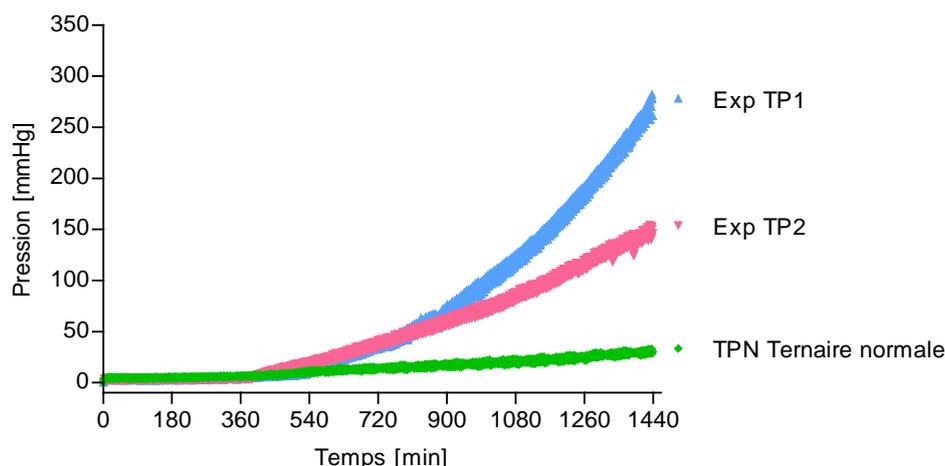


Figure 23 : Graphique des deux pressions PAV-1.2 d'une NP Ternaire contenant un Précipité (TP) et moyenne de la pression PAV-1.2 d'une NP ternaire normale

Contrairement à la NP binaire, un précipité n'a pas pu être visible dans la NP ternaire. Un précipité est supposé être présent étant donné qu'il a été observé dans la NP binaire et que les courbes (bleue et rose) sont relativement différentes à la courbe de la NP ternaire sans précipité (verte). Si le temps à disposition le permettait, une observation microscopique aurait pu probablement répondre à la question.

Sur ce graphique ne figure pas la moyenne de la pression des trois essais effectués sur une NP ternaire contenant un précipité car ayant eu un problème de manipulation lors du 3^{ème} essai, probablement à cause d'une tubulure mal fixée, les résultats n'étaient pas exploitables. De plus, arrivant au terme du temps mis à disposition pour ce travail, l'expérience n'a pas pu être répétée. Ainsi, seules les courbes des deux premiers essais ont été représentés sur ce graphique.

Lors de chaque expérience, la pression PAP-1.2, mesurée après le filtre, a toujours été presque nulle (annexe 30, tableau A30-1).

La pression mesurée avant une NP ternaire normale s'élève très peu (Pression maximale = $35 \pm$ mmHg) (annexe 30, tableau A30-1). Pour rester dans les mêmes conditions que les NP binaires, 360 ml de NP ont toujours été administrés sur 24 heures, soit un débit de 15 ml/h. Etant donné que le volume total de la poche était supérieur à 360 ml, le débit des lipides n'était pas tout à fait de 3 ml/h. Les débits des lipides exacts des deux NP ternaires différentes préparées se trouvent au tableau 12. Le débit est donc légèrement inférieur au débit administré lors des NP binaires avec les lipides en Y (2.4 et 2.3 ml/h vs 3 ml/h). Cependant, cette différence ne devrait pas avoir eu une grande influence sur la pression.

Tableau 12 : Débit réel des lipides administrés sur 24 heures

TPN Ternaire	Normale	Avec précipité
Volume de la poche ternaire [ml]	472	480.3
Volume lipides dans la poche [ml]	75.2	75.1
Volume administré [ml]	360	
Volume lipides dans la poche administrée [ml]	57.4	56.3
Débit réel [ml/h]	2.4	2.3

Cette expérience a permis d'observer une élévation de la pression dans la NP contenant un précipité. Par contre un examen microscopique de la solution devrait être réalisé pour déterminer si le filtre retient la totalité du précipité.

3.7.3 Nutrition parentérale ternaire déstabilisée

Après avoir laissé les NP ternaires 91h30 à l'étuve à 50°C, elles n'étaient plus de couleur blanche, mais de couleur brunâtre (figure 24). Ce changement de couleur peut s'expliquer par la réaction de Maillard, réaction entre les acides aminés et le glucose [21].



Figure 24 : Photo des NP ternaires normale (à gauche) et déstabilisée (à droite)

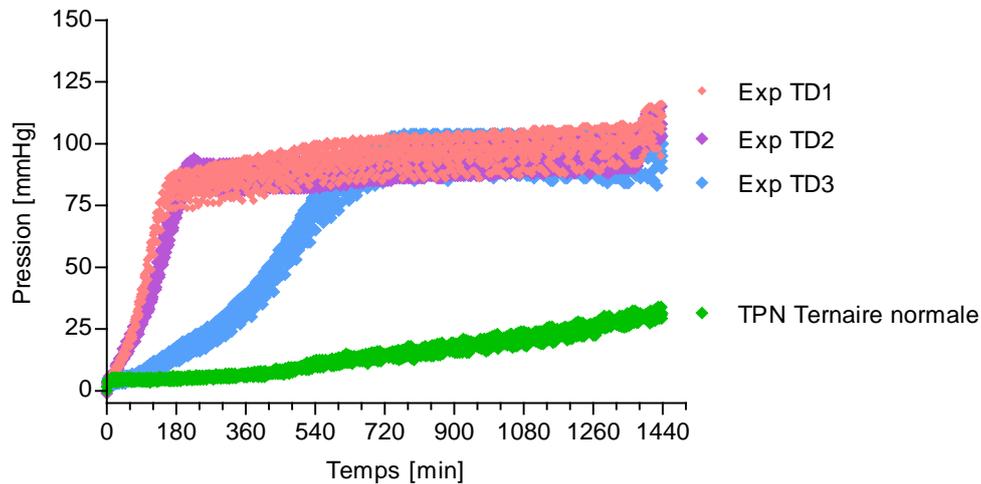


Figure 25 : Graphique des trois pressions PAV-1.2 d'une NP Ternaire Déstabilisée (TD) et moyenne de la pression PAV-1.2 d'une NP ternaire normale

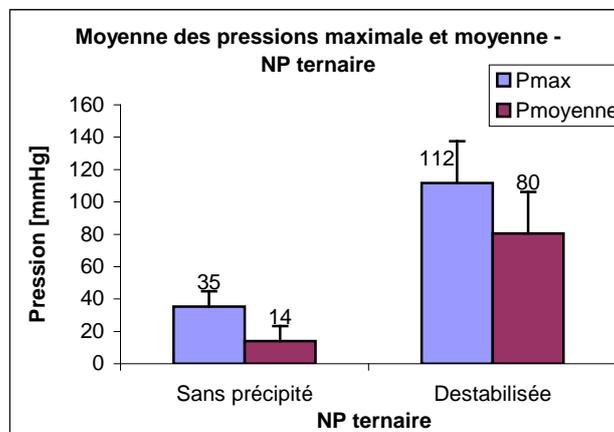


Figure 26 : Histogramme de la moyenne des pressions PAV-1.2 maximale et moyenne d'une NP ternaire déstabilisée et d'une NP ternaire normale

La moyenne de la pression maximale mesurée avant le filtre de la NP déstabilisée est beaucoup plus élevée que la NP ternaire normale (112 ± 26 vs 35 ± 9). Les courbes des expériences TD1 et TD2 sont presque identiques tandis que l'expérience TD3 atteint le plateau maximal de pression seulement environ 8 heures plus tard. Ce retard pourrait être expliqué par le moment d'attribution. En effet, trois NP ont été préparées le même jour, mais vu que seules deux expériences pouvaient être effectuées par jour, la troisième NP (retirée au même moment de l'étuve que les deux autres) a été gardée 24h au réfrigérateur. Idéalement, si le temps à disposition le permettait, il aurait fallu refaire les trois expériences dans les mêmes conditions.

Toutefois, la mesure de la pression a permis d'observer un changement de comportement de la NP lorsqu'un stress, en l'occurrence la chaleur, a été subi.

3.7.4 Photographie d'un précipité

Les résultats obtenus des photographies des précipités se trouvent à l'annexe 21. La photographie faite à partir d'une coupe histologique n'a pas présenté de résultat positif, le précipité semblait s'être dissout. La photographie électronique du précipité n'a pas été effectuée en raison du risque de dissolution du précipité et du coût élevé d'une telle manipulation. Cette approche est plutôt une perspective d'avenir comme outil pour un autre travail de recherche par exemple.

4 Conclusion

Les alimentations parentérales sont des mélanges complexes de nombreux constituants destinés à être perfusés chez des enfants ne pouvant s'alimenter complètement par voie entérale. Les recommandations internationales recommandent de filtrer les TPN. Depuis 2000, les Soins intensifs de pédiatrie utilisent des filtres Pall à 0,2 et 1,2 micromètres lors de l'administration des nutriments parentéraux.

Grâce à la méthode établie lors de ce travail, les pressions avant et après chaque filtre ont pu être mesurées et la variation de la pression a pu être observée à travers différents paramètres. Bien qu'il n'a pas toujours été évident ou possible de déterminer les raisons des variations des pressions, l'objectif principal du travail peut être considéré comme atteint.

La mesure de la pression a permis de comparer le pousse-seringue kdScientific et la pompe volumétrique Orchestra® MVP MS, de montrer que le débit de ces appareils est constant et que les fluctuations de la pression mesurée avant le filtre semblent être dues aux émulsions lipidiques.

En ce qui concerne les différents filtres testés, la pression varie en fonction de la constitution, de la taille et de la surface du filtre et de sa membrane.

L'ajout d'un 2^{ème} filtre dans le montage a permis d'observer que la pression après le 1^{er} filtre diminue considérablement.

Quant à la mesure de la pression des émulsions lipidiques, elle a pu mettre en évidence que la pression change en fonction de la composition des lipides. En revanche, par ces observations, il n'est pas possible de déterminer si une émulsion est meilleure qu'une autre. Jusqu'à ce jour, le choix de l'émulsion lipidique reste basé sur les études lues par le prescripteur et ses habitudes.

Concernant les résultats obtenus avec une solution d'acides-aminés et de glucose, ils ont pu démontrer que l'augmentation de la pression était surtout due aux émulsions lipidiques.

En ce qui concerne les mesures de la pression réalisées sur un montage effectué comme aux SIP et un montage recommandé par Pall, elles ont permis d'observer des variations entre ces deux montages qui sont dues à la résistance engendrée par les filtres suivant leur disposition dans l'installation. Par contre ces observations ne permettent pas de conclure si un des montages est plus sécuritaire que l'autre.

Cette méthode de mesure de pression a également pu présenter l'influence du débit sur le temps d'atteinte au plateau de saturation et sur l'augmentation de la pression.

Pour ce qui est des mélanges effectués avec le phosphate et le calcium, le risque de précipitation avec les composés organiques est moindre par rapport aux composés inorganiques. Ainsi, il faudrait favoriser l'usage des sels organiques auprès des pharmaciens préparant les NP.

La mesure de la pression a également pu montrer une élévation de la pression dans une NP ayant subi un stress.

Lors de l'obstruction du filtre due à l'administration de la NP binaire contenant un précipité, le filtre a joué un rôle important, étant donné que la pompe s'est arrêtée, ayant détecté l'occlusion, mais cela ne permet pas de garantir qu'il ait retenu la totalité du précipité. Ainsi, l'élévation soudaine et rapide, l'obstruction du filtre et l'arrêt de l'administration de la NP sont des informations intéressantes, toutefois, elles ne permettent pas de confirmer qu'un filtre est indispensable. D'autres méthodes devraient être développées ou utilisées pour démontrer cela.

En conclusion, la méthode mise au point pour mesurer l'augmentation de la pression lors de l'administration des nutriments parentéraux a permis de constater que la pression varie en fonction des filtres, des lipides, du débit, du montage et de la constitution de la NP. Par contre, cette technique ne permet pas de prouver que l'emploi des filtres chez les patients les plus à risque, notamment les prématurés et les enfants, soit nécessaire.

5 Perspectives

Etant donné que toutes ces études ont été faites *in vitro*, il serait intéressant de pouvoir également faire ces expériences *in vivo* et d'observer si la pression varie de la même façon lorsque la NP est administrée au patient.

Une perspective qui permettrait de réduire une étape dans l'administration des NP et par conséquent réduire le risque d'erreur, serait d'administrer les vitamines directement dans l'émulsion lipidique.

Pour ce qui est des constatations faites sur les précipités, il serait intéressant de trouver un autre moyen de mesurer la pression des filtres où le maximum de pression de la pompe, du pousse-seringue ou du moniteur ne soient pas limités. Il faudrait trouver une méthode permettant d'aller au delà de la valeur maximum des filtres (entre 1500 et 2325 mmHg suivant le type de filtre) afin de pouvoir observer comment réagi le filtre à de si hautes pressions.

Ayant été limité par le temps, l'étude effectuée sur les nutriments parentéraux contenant des précipités de phosphate de calcium pourrait être reprise et approfondie.

Une autre méthode qui pourrait être faite en complément à la mesure de la pression, dans le but d'apporter des éléments de réponses aux questions non élucidées, serait d'observer la granulométrie des nutriments parentéraux ainsi que des émulsions lipidiques et savoir ce qu'il se passe à l'intérieur du filtre. En effet, la détermination de la taille des particules, des gouttelettes lipidiques et des précipités permettrait de connaître l'évolution de la composition de la solution au cours du temps et d'avoir une notion de l'influence du filtre du point de microscopique. Pour cela, il faudrait ouvrir le filtre et pouvoir faire une photographie électronique de la membrane du filtre ainsi que de la solution non filtrée et de la solution à la sortie du filtre. Ces éléments pourraient permettre de connaître l'action exercée par le filtre sur la nutrition parentérale et de pouvoir évaluer la nécessité de ce dernier. Ces suggestions pourraient éventuellement être prises en compte dans le cadre de nouveaux travaux de recherche par exemple.

6 Bibliographie

1. Koletzko B, Goulet O, Hunt J, Krohn K, Shamir R. Guidelines on paediatric parenteral nutrition of the European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) and the European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN), Supported by the European Society of Paediatric Research (ESPR). *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005; 41 (suppl.2): S1-S87
2. Guide de nutrition artificielle de l'adulte : <http://www.chuliege.be/guide.pdf> (dernier accès le 16.05.2009)
3. Cours du Professeur A Pannatier donné à l'université de Genève aux étudiants en 1ère année de Master. L'individualisation dans la nutrition parentérale clinique: rôles du pharmacien, 22 octobre 2008
4. Roulet M. Indications et contre-indications de la nutrition parentérale totale chez l'adulte en milieu hospitalier. *Nutr Clin Métabol* 1999; 13 (suppl.1): 16-18
5. Nutrition artificielle péri-opératoire : www.gastro-hepato.com/glg_home/glg_attitudes_cliniques/glg_cch_nutrition_artif_po.htm (dernier accès le 05.05.2009)
6. Bell R et al. Guide Pratique de Nutrition Parentérale, 2^{ème} édition. Bürrier et Bouchard inc 1998: 31-40
7. Shenkin A, Wretling A. *World Review of Nutrition and Dietetics* Karger, Basel, 1978; 28: 1-111
8. Recommandations pratiques pour la préparation de mélanges de nutrition parentérale, Association Belge des Pharmaciens Hospitaliers, mai 1991; 1-49
9. Bethune K, Dip PG, Allwook M, Grainger C, Wormleighton C. Use of filters during the preparation and administration of parenteral nutrition: Position paper and guidelines prepared by a British pharmaceutical nutrition group working party. *Nutrition* 2001; 17 (5): 403-408
10. Mirtallo J. et al. Safe Practices for Parenteral Nutrition. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition* 2004; 28 (6): S39-S70
11. Corriol O et al. Recommandations pour la préparation des mélanges de nutrition parentérale. *Nutrition clinique et métabolisme* 2005; 19: 30-55
12. Stryer L, Berg JM, John L. Tymoczko. *Biochimie*, 5^e édition. Médecine-Sciences Flammarion, Paris, 2003: pp. 319-323, pp. 601-603
13. Waitzberg DL. Evolution of parenteral lipid emulsions. *Clin. Nutr. Suppl.* 2005; 1: 5-7
14. Chambrier, Laverjat M, Boulétreau P. Emulsions lipidiques : indication des différentes émulsions lipidiques. *Nutr. Clin. Métabol.* 2006; 20: 73-78
15. Back AC, Babayan VK. Medium chain triglycerides : an update. *Am J Clin Nutr* 1982; 36: 950-62
16. Compendium Suisse des Médicaments, Documed, Edition en ligne : www.compendium.ch (dernier accès le 20.05.2009)
17. Jalabert A, Stéghens JP, Barbotte E, Martelli N, Pigue C, Florent M, Hansel S, Picaud JC. Evaluation des phénomènes de peroxydation dans les solutés de nutrition parentérale administrées aux enfants prématurés. *Nutrition clinique et métabolisme* 2006; 20: 61-67
18. Driscoll DF. Lipid Injectable Emulsions : Pharmacopeial and Safety Issues. *Pharmaceutical Research* 2006; 23(9): 1959-1969
19. Chapter <729> : Globule size distribution in lipid emulsions. *The United States Pharmacopeia*, 30th rev. 2007; 3968-3970
20. Koycha M, Rochat MH et Verain A. Stabilité physico-chimique des emulsions: application aux mélanges destinés à la nutrition parentérale. *J Pharm Belg* 1988; 43 (6): 413-424
21. Fry LK, Stegink LD. Formation of Maillard Reaction Products in Parenteral Alimentation Solutions. *J. Nutr* 1982; 112:1631-1637
22. Allwood MC, Kearney MCJ. Compatibility and stability of additives in parenteral nutrition admixtures. *Nutrition* 1998; 14: 697-706

23. Henry RS et al. Compatibility of calcium chloride and calcium gluconate with sodium phosphate in a mixed TPN solution. *Am J Hosp* 1980; 37: 673-674
24. Ronchera-Oms CL, Jimenez NV, Peidro J. Stability of parenteral nutrition admixtures containing organic phosphates. *Clinical Nutrition* 1995; 14: 373-380
25. Trissel LA. *Handbook on Injectable Drugs*. 15th ed. ASHP 2009: 244-255
26. McKinnon BT. FDA Safety alert: Hazards of precipitation associated with parenteral nutrition. *Nutrition in clinical practice* 1996; 11: 59-65
27. Morris S, Maynard E, Granger C, Ellson D. A guide for end-line filter users: Physico-chemical drug interactions in intravenous therapy. *Pall Medical* 1998: 2-31
28. Site Internet de la maison Pall: www.pall.com (dernier accès le 24.03.2009)
29. Site de la maison B Braun : www.bbraun.com (dernier accès le 19.02.2009)
30. Von Hintzenstern U. *Manual of infusion practice (51320) – Information on equipment connection technique incompatibilities*. Allemagne, publié par Fischer G, ISBN 3-437-51320-6: 2
31. Van Lingen RA et al. The use of in-line intravenous filters in sick newborn infants. *Acta Paediatr* 2004; 93: 658-662
32. Jack T, Brent B, Mueller M, Boehne M, Wessel A, Sasse M. Potential effects of infused particles in paediatric intensive care patients. *Critical Care* 2008; 12 (Suppl 2): 226
33. Chaieb SD et al. Calcium and phosphate compatibility and stability studies in different neonatal parenteral nutrition mixtures. *The European Journal of Hospital Pharmacy Science* 2006; 12:35-40
34. Newton DW and Driscoll DF. Calcium and phosphate compatibility: Revisited again. *Am J Health-Syst Pharm* 2008; 65: 73-80
35. Chaieb SD et al. Effect of the intravenous lipid emulsions on the availability of calcium when using organic phosphate in TPN admixtures. *Pharmaceutical Research* 2008; 25 (11): 2545-2554
36. Kiener A. Travail de Recherche : Incidents de perfusion aux soins intensifs de pédiatrie : existe-t-il un lien entre les alarmes d'occlusion et des incompatibilités médicamenteuses ? HUG, Genève 2008. http://pharmacie.hug-ge.ch/ens/travmaitrise/2008_ak_alarms_doc.pdf, (dernier accès le 24.05.2009)
37. KdScientific Model 100 Series User's Manual (USA 1997) : <http://www.kdscientific.com> (dernier accès le 03.03.09)
38. Notice d'utilisation de la station de perfusion Orchestra® Module MPV MS, Fresenius Vial – Infusion Technology
39. Mode d'emploi Monitoring Kit Transpac® IT, Hospira Critical Care Systems, Sligo, Ireland, février 2008
40. Notice d'utilisation de la station de perfusion Orchestra® Module DPS, Fresenius Vial – Infusion Technology
41. Corriol O et al. Recommandations pour la préparation des mélanges de nutrition parentérale. *Nutr Clin et Métabol* 2005; 19: 30-55
42. Driscoll DF et al. Effects of In-line Filtration on Lipid Particle Size Distribution in Total Nutrient Admixtures. *JPEN* 1996; 20: 296-301
43. Kane J et Sternheim M. *Physique*, 3ème édition. Dunod, Paris, 2004; 368-380
44. Driscoll DF et al. Physicochemical assessments of parenteral lipid emulsions : light obscuration versus laser diffraction. *International Journal of Pharmaceutics* 2001; 219: 21-37
45. Deckelbaum RJ. Intravenous lipid emulsions in pediatrics: time for a change? *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2003; 37: 112-114
46. Gobel Y et al. Parenteral fat emulsions based on olive and soybean oils: a randomized clinical trial in preterm infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2003; 37: 161-167

47. Lehner F et al. Metabolic effects of intravenous LCT or MCT/LCT lipid emulsions in preterm infants. *J Lipid Res* 2006; 47: 404-411
48. Silvers KM et al. Lipid peroxide and hydrogen peroxide formation in parenteral nutrition solutions containing multivitamins. *J Parenter Enteral Nutr* 2001; 25: 14-17
49. Manuel d'utilisation du Moniteur Patient IntelliVue MP70, version D.0 avec révision logicielle D.00.xx : 372-373

7 Annexes

TABLE DES MATIERES

- Annexe 1 : Commande de produits de nutrition parentérale et dispositifs en 2007 et 2008 dans le DMCP
- Annexe 2 : Modalités d'administration des nutriments parentéraux dans le DMCP en 2009
- Annexe 3 : Plan de travail du 16 février au 29 mai 2009
- Annexe 4 : Procédure écrite de l'administration des nutriments parentéraux aux SIP
- Annexe 5 : Maintenance des appareils
- Annexe 5.1 : Calibrage et contrôle des appareils utilisés
 - Annexe 5.2 : Maintenance préventive Intellivue
 - Annexe 5.3 : Procédure de contrôle et désinfection des pousse-seringues Agilia Injectomat
 - Annexe 5.4 : Exemple de certificat de contrôle de qualité
- Annexe 6 : Montage des expériences avec le pousse-seringue et la pompe
- Annexe 7 : Mode d'emploi du logiciel Balance Link
- Annexe 8 : Notice d'utilisation des différents filtres utilisés
- Annexe 8.1 : Notice d'utilisation des filtres Pall Lipipor TNA1E et TNA2E
 - Annexe 8.2 : Notice d'utilisation du filtre Pall Lipipor NLFE2E
 - Annexe 8.3 : Notice d'utilisation du filtre Pall Posidyne NEO96E
 - Annexe 8.4 : Notice d'utilisation des filtres B Braun Intrapur[®] Lipid et Intrapur[®] Neonat Lipid
- Annexe 9 : Informations filtres Pall
- Annexe 10 : Informations filtres B Braun
- Annexe 11 : Schéma du montage de deux filtres en série
- Annexe 12 : Composition des émulsions lipidiques
- Annexe 13 : Schéma et photo du montage effectué au SIP
- Annexe 14 : Schéma et photo du montage recommandé par Pall
- Annexe 15 : Photos de certains éléments détaillés des montages effectués au SIP et recommandés par Pall
- Annexe 16 : Schémas recommandés par Pall pour des cathéters à une ou plusieurs lumières
- Annexe 17 : Exemple d'un formulaire d'une NP binaire du CHUV
- Annexe 18 : Formulations des NP binaires et ternaires

- Annexe 19 : Schéma du montage effectué pour l'administration d'une NP ternaire
- Annexe 20 : Formulation des échantillons préparés pour les photos des filtres
- Annexe 21 : Réalisation des photos des filtres à l'Institut de Pathologie
- Annexe 22 : Résultats pour le pousse-seringue kdScientific et la pompe Orchestra®
- Annexe 23 : Résultats des différents filtres
- Annexe 24 : Résultats de la mesure de la pression de deux filtres montés en série
- Annexe 25 : Résultats des différents lipides
- Annexe 26 : Résultats obtenus avec les montages SIP et Pall
- Annexe 27 : Résultats des débits différents
- Annexe 28 : Echantillons de phosphate-calcium
- Annexe 29 : Résultats d'une NP binaire avec précipité
- Annexe 30 : Résultats d'une NP ternaire avec précipité