UNIVERSITE DE REIMS CHAMPAGNE-ARDENNE
ECOLE DOCTORALE SCIENCES, TECHNOLOGIES, SANTE

Année 2008 - 2009 **n°: _____**

THESE

en vue de l'obtention du

DOCTORAT DE L'UNIVERSITE DE REIMS CHAMPAGNE-ARDENNE

Discipline : Pharmacie

Présentée et soutenue le mardi 16 décembre 2008 par

Monsieur Jean-Baptiste REY
né le 11 novembre 1969 à Paris 14ème

STANDARDISATION DES MELANGES POUR NUTRITION PARENTERALE PEDIATRIQUE : STABILITE PHYSICO-CHIMIQUE ET IMPACT MEDICO-ECONOMIQUE

Thèse dirigée par Mme le Professeur Marie-Christine ANDRY et le Dr Dominique PRADEAU

Jury

Monsieur le Pr Gilles AULAGNER*, Université Henri Poincaré (Nancy)
Monsieur le Pr Michel DOLY*, Université d'Auvergne (Clermont-Ferrand)
Madame le Pr Marie-Christine ANDRY, Université de Reims Champagne-Ardenne (Reims)
Monsieur le Pr Hervé CURE, Université de Reims Champagne-Ardenne (Reims)
Monsieur le Dr Dominique PRADEAU, Assistance Publique - Hôpitaux de Paris (Paris)

* *Rapporteurs*

~ CONFIDENTIEL ~

Remerciements

A Monsieur le Docteur Dominique Pradeau,
Vous avez été à l'origine de ce travail et vous l'avez suivi jusqu'à son terme. Je vous remercie particulièrement pour votre écoute et vos conseils précieux ; vous m'aviez accueilli brièvement, mais chaleureusement, dans votre service durant mon Internat. Soyez assuré de mon profond respect et de mes sincères remerciements.

A Madame le Professeur Marie-Christine Andry,
Vous m'avez accueilli, suivi et soutenu tout au long de ce travail ; vous m'avez aussi fait confiance dans mon parcours professionnel rémois, en me délégant quelques heures de cours. Pour votre disponibilité et votre aide précieuse dans la conduite de mes travaux et la réalisation de ce document, soyez assurée de toute mon amitié et de ma profonde reconnaissance.

A Monsieur le Professeur Gilles Aulagner,
Vous m'avez fait l'honneur d'être rapporteur de ce travail et d'être membre du jury. Pour votre disponibilité, votre accueil chaleureux à chacune de mes sollicitations et vos conseils précieux, veuillez trouver ici l'expression de mon profond respect.

A Monsieur le Professeur Michel Doly,
Vous m'avez fait l'honneur d'être rapporteur de cette Thèse et de faire partie du jury. Pour votre accueil, votre disponibilité et vos précieux conseils, soyez assuré de mes sincères remerciements et de ma profonde reconnaissance.

A Monsieur le Professeur Hervé Curé,
Vous avez accepté d'être membre du jury. Pour l'accueil que vous m'avez réservé à cette occasion, mais aussi à l'Institut Jean Godinot que vous dirigez, soyez assuré de ma sinècre reconnaissance et de ma respectueuse considération.

à Charlotte, Maximilien et Ladislas,
à mes parents

TABLE DES MATIERES

Table des matières **1**
Introduction - Indications de la nutrition parentérale **5**
1 Première partie - Les besoins nutritionnels chez l'enfant **8**
1.1 Apports recommandés et apports moyens 8
1.2 Les besoins physiologiques 9
1.2.1 Les besoins protéiques 9
1.2.1.1 Le besoin azoté 9
1.2.1.2 Les besoins en acides aminés essentiels 12
1.2.2 Les besoins énergétiques non protéiques 14
1.2.2.2 Les besoins glucidiques 17
1.2.2.3 Les besoins lipidiques 18
1.2.3 Les besoins hydro-électrolytiques 20
1.2.3.1 Les besoins en eau 20
1.2.3.2 Les besoins en sodium 21
1.2.3.3 Les besoins en potassium 22
1.2.3.4 Les besoins en calcium 23
1.2.3.5 Les besoins en phosphore 24
1.2.3.6 Les besoins en magnésium 25
1.2.3.7 Les besoins en oligo-éléments 25
1.2.4 Les besoins vitaminiques 29
1.2.4.1 Les besoins en vitamines liposolubles 29
1.2.4.2 Les besoins en vitamines hydrosolubles 31
1.3 Les besoins en situations d'agression 32
1.3.1 Définition et épidémiologie de la prématurité 32
1.3.2 Les besoins spécifiques des prématurés 33
1.3.2.1 Besoins et apports en acides aminés chez le prématuré 34
1.3.2.2 Besoins énergétiques chez le prématuré 34
1.3.2.3 Apports énergétiques chez le prématuré 36
1.3.2.4 Apports protéino-énergétique et apports énergétiques chez le prématuré 38
1.3.2.5 Apports et besoins hydro-électrolytiques 38
1.3.3 Les pathologies en gastro-entérologie 41

2 Deuxième partie - Standardisation des mélanges pour nutrition parentérale en pédiatrie 43
2.1 Nutrition parentérale pédiatrique « à la carte » 43
2.1.1 Historique et réglementation 43
2.1.2 Environnement de travail 44
2.1.3 Modalités de fabrication 44
2.1.4 Préparation des mélanges « à la carte » 45
2.2 Les différentes expériences hospitalières & industrielles de standardisation 46
2.2.1 Mélanges ternaires 47
2.2.2 Mélanges binaires 49
2.2.3 Standardisation ou individualisation ? 50
2.3 Le partenariat entre l'AP-HP et Frésénius-Kabi 51
2.3.1 Historique de la démarche 51
2.3.2 Mise au point des formules-types 52
2.3.2.1 Sous-groupe néonatalogie 52
2.3.2.2 Sous-groupe gastro-entérologie 53
2.3.2.3 Les formules 54
2.3.3 Faisabilité technique 54
2.3.4 Etudes de stabilité 57
2.3.4.1 Stabilité après stockage réfrigéré 57
2.3.4.2 Stabilité après ajout extemporané de solutions vitaminiques 59
2.3.5 L'Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) 60
3 Troisième partie - Stabilité des mélanges après ajouts extemporanés d'electrolytes et de vitamines 61
3.1 Rationnel de l'étude 61
3.2 Matériel et méthodes 61
3.2.1 Mélanges étudiés 61
3.2.2 Ajouts réalisés 62
3.2.3 Lots utilisés 64
3.2.4 Plan d'échantillonnage 65
3.2.5 Essais réalisés et méthodes analytiques 66
3.2.5.1 Inspection visuelle : contamination particulaire visible 67
3.2.5.2 Comptage particulaire : contamination microparticulaire 67
3.2.5.3 Dosage du sodium et du potassium 69
3.2.5.4 Mesure de l'osmolalité 70
3.2.5.5 Mesure de l'absorbance entre 200 et 800 nm 72
3.2.5.6 Mesure du pH 73

3.3 Résultats....74
3.3.1 Inspection visuelle des poches : recherches des particules visibles....75
3.3.2 Comptage des particules de taille supérieure ou égale à 10 µm et de taille supérieure ou égale à 25 µm par blocage de la lumière....75
3.3.3 Dosage du sodium et du potassium....76
3.3.4 Osmolalité....76
3.3.5 Mesure de l'absorbance entre 200 et 800 nm....77
3.3.6 Mesure du pH....78
3.4 Discussion des essais de compatibilité après ajouts extemporanés de vitamines et d'électrolytes....78
3.4.1 Considérations générales....78
3.4.2 Réaction de Maillard....79
3.4.3 Concentrations en sodium et potassium....79
3.4.4 Calcium et phosphore....80
3.4.5 Oligo-éléments....83
3.4.6 Variations de l'osmolalité....84
3.4.7 Variations de l'absorbance....84
3.5 Conclusions de l'étude de stabilité....85
4 Quatrième partie - Etude médico-économique de l'apport de Pediaven® pour les pharmacies hospitalières : expérience du CHU de Reims....87
4.1 Rationnel de l'étude....87
4.2 Matériel et méthodes....87
4.2.1 Matériels....87
4.2.2 Méthodes....91
4.3 Résultats....91
4.4 Discussion & conclusions de l'analyse de coût associé à la substitution des poches fabriquées par la pharmacie par les poches Pediaven®....94
5 Conclusions & perspectives....97
6 Annexes....100
Références bibliographiques....142
Table des tableaux....152
Table de figures....155

STANDARDISATION DES MELANGES POUR NUTRITION PARENTERALE PEDIATRIQUE : STABILITE PHYSICO-CHIMIQUE ET IMPACT MEDICO-ECONOMIQUE

INTRODUCTION - INDICATIONS DE LA NUTRITION PARENTERALE

Un grand nombre de situations cliniques peuvent impliquer la mise en route d'une nutrition parentérale, notamment chez le sujet agressé, dont le but est de se substituer à une fonction digestive partiellement ou totalement absente et d'assurer les apports nutritionnels des patients. Elle a pour but de couvrir les besoins énergétiques et les pertes estimées pour limiter le catabolisme protéique, éviter ou corriger la dénutrition et les carences en micronutriments (électrolytes, vitamines, oligo-éléments) ; d'autre part, elle doit tenter d'interférer avec la réponse métabolique à l'agression pour en diminuer la gravité et la durée. Les apports varient en fonction de la situation clinique mais aussi de l'âge ; les nourrissons, enfants et adolescents n'ont, en effet, pas les mêmes besoins nutritionnels, qu'ils soient protéiques, énergétiques ou hydro-électrolytiques. Par ailleurs, il convient, en fonction des situations cliniques, de majorer ces apports d'un coefficient, fonction du facteur d'agression (tableau I).

Tableau I - Facteurs de correction en fonction de l'état clinique

Situation du patient	Facteur de correction
Repos au lit	1,0
Ambulatoire à l'hôpital	1,2
Fièvre (par ℃ au dessus de 37℃)	1,13
Chirurgie mineure	1,2
Polytraumatisé	1,35
Infection sévère	1,6
Brûlures étendues	2,0

Il est important de noter que ces facteurs se cumulent entre eux ; ainsi, les apports d'un patient ambulatoire avec une chirurgie mineure a-t-il une dépense énergétique de base multipliée par 1,44.

Les différentes pathologies digestives justifiant la prescription d'une nutrition parentérale sont les ablations totales ou subtotales de l'intestin grêle, les syndromes de pseudo-obstruction intestinale chronique, les atrophies rebelles de la muqueuse intestinale, certaines maladies de Crohn,... Il faut également citer les situations responsables de malnutrition sévère ainsi

que les états d'hypermétabolisme : mucoviscidose, infections sévères, tumeurs solides, leucémies, greffes de moelle, insuffisance rénale, brûlures étendues, patients polytraumatisés, chirurgie.

L'assistance nutritionnelle doit être débutée précocement, dès lors que les circonstances de l'agression risquent d'induire un jeûne de plus d'une semaine. Ce point est particulièrement important en cas de dénutrition préalable. La nutrition parentérale (NP) est une technique de nutrition artificielle, administrée par voie veineuse périphérique ou centrale ; elle est moins physiologique que la nutrition entérale (NE), administrée par voie digestive (estomac ou intestin grêle). La NP n'est ainsi indiquée que lorsque le tube digestif n'est pas fonctionnel ou qu'il est inaccessible. La NP est un mode de nutrition passif dont les deux écueils métaboliques sont le risque d'excès d'apport protéino-énergétique et le défaut d'apport en micronutriments. Coûteuse et non dénué de complications potentielles, la NP doit être totale (NPT) et sa technique irréprochable pour en réduire les complications iatrogènes et obtenir les meilleurs rapports bénéfice/risque et coût/efficacité.

Le recours à la voie parentérale de nutrition résulte de la contre-indication à utiliser la voie entérale chez un patient pour lequel une nutrition artificielle est indiquée, du fait de l'existence d'une dénutrition établie ou de son risque prévisible. Les contre-indications de la NE, qui sont donc des indications potentielles de la NP, sont 1) les vomissements fréquents, occlusion, diarrhée par malabsorption sévère ou 2) l'insuffisance intestinale sévère qu'elle soit aiguë (en réanimation ou dans certaines situations postopératoires) ou chronique (en gastro-entérologie). Il est important de souligner que ces contre-indications restrictives doivent tenir compte de nouvelles techniques qui permettent de rendre accessible, par sonde ou jéjunostomie, l'étage sous mésocolique du tube digestif, *i.e.* post-duodénal. Ainsi, les pathologies ORL, œsogastrique ou pancréatique (tumorale ou inflammatoire), ne sont plus dans la majorité des cas une indication à la NP sauf dans un cadre péri-opératoire et notamment pré-opératoire. Une NPT pré-opératoire est ainsi indiquée pour une courte durée (7 à 12 jours) quand le tube digestif n'est pas accessible, que le patient est sévèrement dénutri et qu'une intervention chirurgicale lourde est envisagée.

La NPT ou NP exclusive, *i.e.* sans aucun apport oral ou entéral, est indiquée dans deux circonstances, 1) contre-indication absolue telle qu'une occlusion organique et 2) mise au repos « totale » de l'intestin, notamment en présence d'une maladie inflammatoire intestinale. Dans tous les autres cas d'indication de la NP, la mise au repos de l'intestin est inutile et potentiellement délétère, notamment chez des malades agressés de réanimation, car pouvant favoriser la translocation bactérienne et le syndrome de défaillance

multiviscérale. L'adage qu'un « tube digestif fonctionnel doit être utilisé » est utile en clinique et ceci permet d'insister sur la complémentarité des voies entérale et parentérale et sur l'intérêt d'un relais précoce entre NPT et NE.

Pour résumer, la NP est indiquée chaque fois que la NE est impossible et que les patients :

- ne peuvent pas manger : coma, néoplasie ORL, pathologies digestives et situations d'hypermétabolisme sus-citées, …
- ne doivent pas manger : après chirurgie digestive lourde, lors d'une fistule digestive, d'une pancréatite aiguë, d'une diarrhée sévère, …
- ne veulent pas manger : anorexie psychogène, notamment.

En revanche, la NP n'est pas justifiée :

- par l'inconfort lié à la pose et l'utilisation d'une sonde nasogastrique de NE,
- si la durée d'hospitalisation ne dépasse par une semaine,
- en période péri-opératoire, essentiellement s'il n'existe pas de dénutrition sévère.

Face au nombre de ces situations si différentes et aux besoins des patients qui en découlent, la prescription des mélanges pour NP est tout aussi variée. Alors qu'il existe déjà des formules-types de mélanges binaires et ternaires pour l'adulte, commercialisés par l'industrie pharmaceutique, la standardisation des formules chez l'enfant au sens large du terme (du prématuré à l'adolescent) semble plus délicate. De nombreuses expériences hospitalières ont déjà été recensées, mais les formules ainsi établies n'ont pas toujours fait l'unanimité auprès des prescripteurs et certaines ont même été abandonnées après quelques temps.

Ce travail s'inscrit dans le cadre d'une réflexion menée au sein d'un groupe de travail de l'Assistance Publique - Hôpitaux de Paris (AP-HP) qui a abouti à la standardisation de mélanges de NP pour la pédiatrie, en collaboration avec le laboratoire Frésénius-Kabi ; il a pour but 1) d'évaluer la stabilité des mélanges standards après ajout extemporané de solutions vitaminiques et électrolytiques et, 2) de réaliser une étude économique de l'intérêt de ces poches standardisées en milieu hospitalier, en comparaison avec un système de production local. La finalité de ce travail est d'obtenir une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) auprès de l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSaPS) pour les formules qui seraient susceptibles d'être les plus utilisées, tout en proposant des améliorations.

1 PREMIERE PARTIE - LES BESOINS NUTRITIONNELS CHEZ L'ENFANT

1.1 Apports recommandés et apports moyens

Historiquement, c'est en 1835 que les premières notions de recommandation nutritionnelle ont été établies ; au travers du *British Merchant Seamen's Act*, il était conseillé de distribuer du jus de citron ou de citron vert aux marins de la marine marchande dans la prévention du scorbut. Depuis les années 1940, ce sont les *Recommended Dietary Allowances* établies par le US National Research Council qui constituaient la référence pour les apports recommandés ; ces recommandations ont évolué au cours des années jusqu'à leur dernière édition (10ème) en 1989. Elle correspondait aux « niveaux d'apports en nutriments essentiels qui, sur la base des connaissances scientifiques, [étaient] jugés comme adéquats pour satisfaire aux besoins nutritionnels connus de pratiquement tous les individus en bonne santé ». Cette définition des **apports recommandés** est d'ailleurs assez similaire à celle donnée par d'autres institutions ; ainsi, les *Recommended Daily Nutrient Intakes* canadiens, les *Recommended Daily Amounts* britanniques, ou encore les *Population Reference Intakes* de l'Union Européenne ont été établis selon la même approche. D'ailleurs, les valeurs d'apports recommandés par ces différents collèges d'experts sont assez proches les unes des autres et sont quasiment superposables [1].

Ces chiffres d'apports recommandés ont été définis en considérant une limite au-delà de laquelle les apports seraient suffisants et, en-deçà de laquelle ils seraient insuffisants pour la majorité de la population. Les différents comités d'experts ont donc considéré que ces apports recommandés devaient correspondre aux **besoins moyens** de la population, augmentés de deux écart-types pour avoir une marge de sécurité [1].

Il faut donc bien avoir à l'esprit que les apports proposés par les différentes recommandations sont bien supérieures aux besoins moyens réels qui permettent d'éviter la survenue de carences nutritionnelles [2].

1.2 Les besoins physiologiques

1.2.1 Les besoins protéiques

Les protéines représentent 18 à 20 % de la masse corporelle. Elles se renouvellent chaque jour, leur vitesse de renouvellement étant fonction du turn-over cellulaire. Comme elles ne peuvent pas être synthétisées par l'organisme, l'alimentation doit en apporter une quantité au moins égale aux besoins de maintenance, c'est-à-dire à la compensation des pertes basales. Chez l'enfant, l'alimentation doit fournir, en outre, les protéines nécessaires à la croissance et au processus de maturation biochimique. La teneur en protéines de l'organisme n'est, en effet, que de 12 % à la naissance, la composition « adulte » étant atteinte, en moyenne, vers l'âge de 18 mois [3].

1.2.1.1 Le besoin azoté

Le besoin protéique se décompose en réalité en deux éléments, 1) le besoin en azoté et 2) le besoin en acides aminés essentiels.

Chez l'enfant, le besoin azoté peut être déterminé par la méthode des bilans. Une première estimation est retrouvée dans le rapport conjoint du groupe d'experts de la Food and Agriculture Organization of the United Nations (FAO) et de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) de 1965. Ce Comité avait estimé que la meilleure évaluation du besoin protéique des nourrissons entre la naissance et l'âge de 6 mois était celle qui résultait de l'observation de la consommation spontanée des enfants au sein. D'après lui, les apports protéiques "compatibles avec une croissance normale et un bon état de santé" étaient ainsi de 2,3 g/kg/jour entre 0 et 3 mois et de 1,8 g/kg/jour entre 3 et 6 mois. Cette approche a été reprise dans les rapports suivants de ce groupe d'experts (Comité de 1971 et Consultation de 1985). En se basant sur des apports en lait maternel de l'ordre de 900 ml/jour et sur une teneur protéique du lait de femme de 13 g/l le premier mois et de 11,5 g/l les mois suivants, ces experts ont montré que les besoins protéiques décroissaient de 2,46 g/kg le premier mois à 1,49 g/kg le quatrième mois, chiffres qui diffèrent peu de ceux obtenus en 1971 par des méthodes un peu différentes (moyenne des taux de consommation mesurés) [4-6].

La part des **besoins d'entretien** dans le besoin azoté total a été précisée par la Consultation de 1985 à partir de données obtenues chez des nourrissons de plus de 6 mois et des jeunes enfants, par des techniques analogues à celles utilisées auparavant pour les adultes. Durant plusieurs jours consécutifs, les apports énergétiques et protéiques sont, en effet, maintenus

constants, la quantité de protéines administrées variant par périodes de quelques jours. Les besoins d'entretien (aucune croissance, équilibre azoté) sont calculés en supposant que les pertes azotées non mesurables (sueur, notamment) sont de l'ordre de 10 mg d'azote/kg/jour. Les valeurs des besoins d'entretien pour les nourrissons de plus de six mois et des jeunes enfants (jusqu'à 20 mois) ainsi obtenues sont de 115 - 120 mg d'azote/kg/jour. Pour les tranches d'âges supérieures, des valeurs intermédiaires entre celles de l'adulte (98 mg d'azote/kg/jour) et les valeurs obtenues par le Comité de 1971 ont été retenues, ce qui donne des chiffres de 120 mg d'azote/kg/jour à 1 an et de 100 mg/kg/jour à 20 ans (tableau II) [6].

Tableau II - Besoins azotés d'entretien chez l'enfant en mg/kg/jour

Age	Besoins d'entretien
6 - 20 mois	115-120
3 - 7 ans	115
7 - 10 ans	112
15 - 16 ans [1]	105

[1] garçons et filles

La quantité d'azote incorporée dans les tissus au cours de la croissance, ou **besoins de croissance**, peut être estimée, elle, d'après la prise quotidienne de poids multipliée par la concentration d'azote dans l'accroissement pondéral. Faible à la naissance (2 % d'azote, soit environ 12 % de protéines), cette concentration atteint au plus tard à l'âge de 5 ans la valeur de celle de l'âge adulte (3 %, soit 18 à 20 % de protéines), l'augmentation étant plus importante au cours de la période de croissance rapide. Les calculs montrent que cette maturation est obtenue grâce à une teneur en protéines dans l'accroissement pondéral de l'ordre de 18 %. Mais on sait que la croissance ne se fait pas au même rythme d'un jour à l'autre, même chez des enfants bien portants, l'absence d'accumulation de protéines un jour donné étant compensée le jour suivant. Or, il est improbable que les acides aminés administrés un jour où aucune croissance n'a été observée soient "mis en réserve" pour être utilisés ultérieurement. Comme il est impossible de prévoir les jours où le taux de croissance est élevé ou faible, les experts précédemment cités ont proposé d'accroître significativement les chiffres précédents d'un certain pourcentage, sorte de marge de sécurité physiologique, qu'ils ont fixée arbitrairement à 50 % de la quantité d'azote entrant théoriquement chaque jour dans les tissus néoformés. Le chiffre ainsi obtenu a été secondairement multiplié par 1,43 pour tenir compte d'un rendement supposé de 70 % de la synthèse des protéines (tableau III) [6].

Tableau III - Besoins azotés de croissance chez l'enfant en mg/kg/jour

Age	Accumulation d'azote	Accumulation + 50 %	Correction (rendement)
6 - 9 mois	37	56	80
9 - 12 mois	30	45	64
3 - 7 ans	9	14	20
7 - 10 ans	8	12	17
15 - 16 ans (G)	6	9	13
15 - 16 ans (F)	3	5	7

Pour des raisons qui pourraient être qualifiées de « politiques », la Consultation de 1985 a jugé opportun de majorer la somme des besoins d'entretien (E) et des besoins de croissance (C), c'est-à-dire le besoin protéique et d'y ajouter encore une certaine valeur pour tenir compte des variations individuelles dans le calcul de ce qu'il est convenu d'appeler les « apports recommandés », c'est-à-dire la quantité suffisante des différents macronutriments et micronutriments nécessaires pour assurer la couverture de l'ensemble des besoins physiologiques en évitant toute carence alimentaire. Dans ce but, le Comité a estimé que les variations interindividuelles des besoins d'entretien devaient être équivalentes à celles observées dans des études de bilans de courte durée chez l'adulte et a retenu le même chiffre de 12,5 % (tableau IV). En revanche, ils ont adopté un coefficient de variation des besoins pour la croissance plus élevé, de l'ordre de 35 % et ont calculé le coefficient de variation combiné (CV_{total}) selon la formule suivante :

$$CV_{total} = \sqrt{(E \times CV_{entretien})^2 + (C \times CV_{croissance})^2/(E + C)}$$

Tableau IV - Apports protéiques recommandés chez l'enfant en g de protéines/kg/jour

Age	Entretien*	Croissance*	Total*	Total +2σ*	CV_{total}	Niveau de sécurité
6 - 9 mois	120	80	200	264	16	1,65
9 - 12 mois	120	64	184	237	14,5	1,48
3 - 7 ans	115	20	135	167	12	1,04
7 - 10 ans	112	17	129	160	12	1,00
15 - 16 ans (G)	105	13	118	147	12,5	0,92
15 - 16 ans (F)	105	7	112	140	12,5	0,87

* en mg d'azote/kg/jour

1.2.1.2 Les besoins en acides aminés essentiels

Les acides aminés essentiels (AAE) sont l'isoleucine, la leucine, la lysine, la méthionine, la phénylalanine, la thréonine, le tryptophane et la valine. La pratique tend à y rajouter l'histidine dont le nouveau-né et le jeune enfant ne peuvent parfaitement assurer la synthèse. D'autre part, la tyrosine devient essentielle en l'absence de phénylalanine et la cystéine en l'absence de méthionine. Ceci explique l'habitude de considérer ces acides aminés conjointement : Phé+Tyr et Met+Cys.

Les besoins des **enfants d'âge préscolaire** (2 ans) ont été déterminés par une méthodologie dérivée de celle de Holt et Snyderman chez le nourrisson (cf. *infra*) et ceux des **grands enfants** (10 à 12 ans) par la méthode classique des bilans. Dans les deux cas, ce sont les valeurs d'apports en AAE permettant d'assurer un bilan azoté positif qui ont été retenues. Les différences entre les deux groupes d'âge (tableau V) sont très minimes, mais il faut reconnaître que les connaissances sur les besoins en acides aminés de l'enfant sont limitées et peu satisfaisantes [5, 6].

Tableau V - Besoins en acides aminés essentiels chez l'enfant (mg/kg/jour)

Acide aminé	Nourrissons (3-4 mois)	Enfants (2 ans)	Ecoliers (10-12 ans)
Histidine	28		
Isoleucine	70	31	30
Leucine	161	73	45
Lysine	103	64	60
Méthionine	58	27	27
Phénylalanine	125	69	27
Thréonine	87	37	35
Tryptophane	17	12,5	4
Valine	93	38	33

Chez le nourrisson, plusieurs méthodes de calcul des besoins en AAE ont été utilisées. L'équipe de l'hôpital des Enfants Malades à Paris en a fait l'analyse il y a une quinzaine d'années [7]. La première méthode reprend **le modèle du lait de femme** (cf. § Le besoin azoté). Il est, en effet, généralement admis que le lait de femme constitue le mode d'alimentation le plus approprié chez le nourrisson (de la naissance à 6 mois) et il n'est pas surprenant de constater que la combinaison type des besoins en acides aminés du nourrisson ressemble à la composition du lait de femme. En tenant compte de l'apport lacté

quotidien moyen (environ 900 ml/jour) et de la composition en acides aminés du lait de femme, il est facile d'estimer l'apport journalier moyen d'acides aminés au cours des premiers mois. Les volumes de lait de femme sont toutefois très variables d'une femme à l'autre, compris entre 550 et 1 100 ml/jour chez des mères bien nourries, et il n'existe aucune donnée des variations éventuelles de la teneur du lait de femme en AAE en fonction des volumes ingérés par les enfants au sein. On peut donc conclure que les besoins en AAE sont de cet ordre, mais, il est impossible de dire si les besoins moyens des nourrissons sont supérieurs à ces apports ou s'ils leur correspondent exactement. Un certain nombre d'arguments suggère toutefois que les variations quantitatives de sécrétion du lait de femme puissent être essentiellement liées à la capacité du nourrisson de régler ses apports en fonctions de ses besoins [in 7]. Le modèle du lait de femme ne permet toutefois de généraliser les besoins en acides aminés du nourrisson. On ne peut, en effet, déduire des apports des enfants nourris au sein les besoins des enfants nourris de manière artificielle.

Le **modèle de l'alimentation artificielle**, utilisée par Holt et Snyderman [8] dans les années 50 n’est plus concevable aujourd’hui. Cette méthode consistait à administrer un mélange de 18 acides aminés dans des proportions analogues à celle du lait de femme, avec un apport azoté total équivalent à 3 g de protéines/kg. L'apport de l’AAE étudié était réduit quotidiennement jusqu'à la quantité minimale compatible avec une croissance et une rétention azotée normales, les apports d'azote étant maintenus constants par ajout de glycine, non essentielle. Ces études n'ont porté que sur de très petits nombres de nourrissons (5 à 6 pour chaque AAE) et l'évaluation des résultats ne dépendait que du jugement de l'investigateur. Il n'est d’ailleurs nullement certain que des investigateurs différents seraient arrivés aux mêmes conclusions, la détermination du moment auquel la croissance et la rétention azotée deviennent insuffisantes étant difficile à préciser à un jour près [7].

Afin d’éviter toute critique d’ordre éthique, Fomon, a suggéré de faire varier dans des limites raisonnables (c'est-à-dire sans trop s'écarter de la composition du lait de femme), la composition de laits infantiles à base de protéines de lait de vache ou de soja. L’hypothèse de Fomon était que le besoin en chaque AAE devait être proche de la quantité la plus faible de cet acide aminé permettant une croissance normale et le maintien d’un taux plasmatique d'albumine dans les limites physiologiques pendant les 4 premiers mois [9]. Vu que les résultats des études de Fomon et de Holt et Snyderman diffèrent assez peu, le Comité de 1971 a admis que les valeurs les plus basses de l'une ou l'autre méthode couvraient les besoins les plus élevés de nourrissons de 0 à 6 mois [5].

Exprimés en mg/kg de poids corporel, les besoins en AAE des nourrissons apparaissent donc supérieurs de l'ordre de deux fois à ceux des enfants en bas âge (1 à 3 ans) et de 6 à 12 fois à ceux des adultes, dans des proportions bien supérieures aux différences de besoin protéique des nourrissons de la même classe d'âge (2 g/kg) et des adultes (0,75 g/kg) [5]. Même si ces chiffres sont surestimés, ils suggèrent l'extraordinaire capacité des adultes (et sans doute aussi des enfants) à conserver les AAE puisque leurs besoins en AAE ne sont que de 742 mg/kg, soit 12,5 % de leurs besoins protéiques. Ce sont, en effet, les acides aminés non essentiels qui seraient catabolisés les premiers dans les situations où l'organisme a besoin de mobiliser de l'azote.

Les experts américains (National Academy of Science-National Research Council) et européens (Comité Scientifique de l'Alimentation Humaine) sont arrivés à des conclusions identiques dans la 10ème édition des *Recommended Dietary Allowances* de 1989 [10] et le rapport sur les *Nutrient and Energy Intakes for the European Community* de 1993 [11].

Bien que reconnue comme essentielle par certains auteurs, aucune recommandation concernant la taurine n'a été donnée par les experts américains. Ils considèrent, en effet, que la supplémentation d'un régime en taurine ne provoque aucune croissance ni accumulation azotée par rapport à une alimentation non supplémentée [10].

1.2.2 Les besoins énergétiques non protéiques

Les experts de la Consultation mixte FAO-OMS-ONU ainsi que le National Research Council américain ont considéré (respectivement en 1985 et 1989) que les besoins énergétiques devaient être exprimés en termes de dépenses énergétiques plutôt que sous formes d'apports d'un individu ou d'un groupe. De leur côté, les experts européens ont défini les apports énergétiques comme les niveaux d'apports alimentaires qui permettent d'équilibrer la dépense énergétique d'individus ayant une corpulence et une activité physique compatible avec une bonne santé à long terme [11].

La dépense énergétique chez l'adulte se décompose en trois éléments. La composante majoritaire en est le métabolisme de base (MB), énergie dépensée par un individu sain, éveillé, au repos complet dans un environnement thermodynamiquement neutre ; il représente environ 50 à 60 % de la dépense énergétique totale. Le deuxième élément en est l'énergie requise pour la digestion des aliments et le stockage des nutriments (environ 10 % de la dépense totale), et le troisième l'énergie utilisée dans la pratique des différentes activités physiques de la vie quotidienne (30 à 40 %).

L'estimation des besoins énergétiques d'un individu ou d'une population repose sur l'observation des dépenses moyennes. Ce calcul se fait en deux étapes : 1) l'estimation du métabolisme de base, selon des équations données par les experts du Comité de 1985 qui prennent en compte l'âge et le poids des sujets [6] ; et 2) la détermination du niveau d'activité physique d'un individu ou d'une population et donc du nombre d'heures dédiées à chaque type d'activité dont on a estimé le coût énergétique. La détermination du besoin énergétique total implique donc de connaître :

- l'âge, le sexe et le poids des individus ;
- le type d'occupations, leur durée et leur coût énergétique ;
- le nombre d'heures de sommeil [11].

Comme pour l'adulte, le **métabolisme de base** de l'enfant peut être calculé à l'aide des équations données par la Consultation de 1985. Une simplification ne tenant pas compte de la taille des individus peut être utilisée, mais la prise en compte de ce paramètre minimise les variations interindividuelles [11]. Les résultats donnés par ces équations sont exprimés en kJ (kilojoules) par jour, même s'il est généralement admis d'exprimer les besoins énergétiques en kilocalories, (kcal) par jour, le facteur de conversion étant de 4,18 : (1 kcal = 4,18 kJ). Le tableau VI donne ces différentes équations.

Tableau VI - Equations de calcul du métabolisme de base (MB) chez l'enfant

MB rapporté au poids (P) en kJ/jour		
Age	**Garçons**	**Filles**
< 3 ans	0,249P - 0,13	0,244P - 0,13
3 - 9 ans	0,095P + 2,11	0,085P + 2,03
10 - 17 ans	0,074P + 2,75	0,056P + 2,90
MB rapporté au poids (P) et à la taille (T) en kJ/jour		
	Garçons	**Filles**
< 3 ans	0,0007P + 6,35T - 2,58	0,068P + 4,28T - 1,73
3 - 9 ans	0,082P + 0,55T + 1,74	0,071P + 0,68T + 1,55
10 - 17 ans	0,068P + 0,57T + 2,16	0,035P + 1,95T + 0,84

Il n'existe, en revanche, que très peu de données chez l'enfant sur les **dépenses énergétiques liées à l'activité physique et à la croissance**. Les valeurs retenues pour les enfants de moins de trois ans ont donc été tirées des apports alimentaires à cet âge toujours sujette à des erreurs. En outre, les valeurs des facteurs de digestibilité des nutriments prises

en compte dans ces calculs sont celles de l'adulte, sans doute différentes de celles de l'enfant.

Les besoins énergétiques moyens chez l'enfant, calculés par le Comité Scientifique pour l'Alimentation Humaine (SCF pour Scientific Committee for Food) sont donnés dans le tableau VII. Pour les enfants de 3 à 10 ans, le Comité s'est inspiré des valeurs données par la Consultation de 1985. Cependant la majoration de 5 % dont avaient tenu compte ces experts pour la population mondiale n'avait plus lieu d'être. La population européenne est, en effet, plus sujette à l'excès pondéral qu'à la malnutrition et les experts du SCF ont jugé cette majoration inutile [10].

Tableau VII - Besoins énergétiques moyens estimés chez l'enfant

	Poids moyen (kg)		**Apports (kJ/kg/jour)**		**Besoins (kJ/jour)**		**Besoins (kcal/jour)**	
Age	Garçons	Filles	Garçons	Filles	Garçons	Filles	Garçons	Filles
1 mois	4	4	480		1 900	1 900	450	450
3 mois	6	5,5	420		2 500	2 300	600	550
6 mois	8	7,5	400		3 200	3 000	770	720
9 mois	9	8,5	400		3 600	3 400	860	815
1 an	10	9,5	400		4 000	3 800	960	910
2 ans	12,5	12	400		5 000	4 800	1 200	1 150
3 ans	15	14	400		6 000	5 600	1 435	1 340
3,5 ans	15,5	15	395	375	6 100	5 650	1 460	1 350
7,5 ans	24,5	24	330	305	8 100	7 300	1 940	1 750
9,5 ans	30	30,5	285	245	8 550	7 500	2 030	1 800

Si les données sur l'activité physiologique sont rares chez le nourrisson et le jeune enfant, elles sont largement plus accessibles chez l'adolescent. Le tableau VIII donne les composantes de la dépense énergétique ainsi que les besoins énergétiques moyens chez des adolescents (garçons et filles) modérément actifs [11].

Tableau VIII - Besoins énergétiques moyens chez l'adolescent en kJ/jour

1.2.2.1.1 Garçons

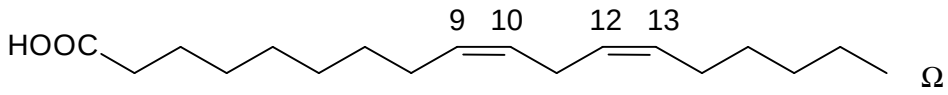
Age (ans)	**10,5**	**11,5**	**12,5**	**13,5**	**14,5**	**15,5**	**16,5**	**17,5**
Poids (kg)	33,0	36,5	41,0	47,0	53,0	58,0	62,5	64,5
MB	5 190	5 450	5 780	6 230	6 670	7 040	7 380	7 520
Dép. énergétique	8 560	8 990	9 540	10 280	10 540	11 120	11 660	11 880
Croissance	170	200	260	350	350	290	260	120
Besoins moyens	8 730	9 190	9 800	10 630	10 890	11 410	11 920	12 000
Filles								
Age (ans)	**10,5**	**11,5**	**12,5**	**13,5**	**14,5**	**15,5**	**16,5**	**17,5**
Poids (kg)	34,0	37,5	43,0	48,0	50,5	52,5	54,0	54,5
MB	4 800	5 000	5 310	5 590	5 730	5 840	5 920	5 950
Dép. énergétique	7 440	7 750	8 230	8 660	8 600	8760	8 880	8 930
Croissance	200	200	320	290	140	120	90	30
Besoins moyens	7 640	7 950	8 550	8 950	8 740	8 880	8 970	8960

1.2.2.2 Les besoins glucidiques

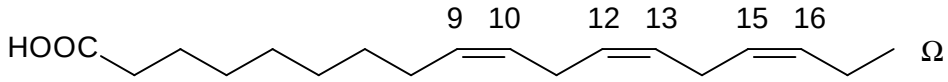
Dans l'alimentation, les glucides (ou hydrates de carbone) sont retrouvés sous forme de monosaccharides tels que le glucose et le fructose, de disaccharides (saccharose) ou d'hydrates de carbone complexes tels que l'amidon, polymère du glucose. Quelques pentoses sont aussi présents dans les aliments, mais en quantités minimes. Le glucose, absorbé au niveau intestinal ou produit par néoglucogenèse hépatique est une importante source d'énergie pour la plupart des tissus de l'organisme. Le fructose, le galactose sont transformés en glucose au niveau hépatique. La plupart des acides aminés, le glycérol des triglycérides et quelques acides organiques peuvent être transformés en glucose. Il n'y a donc pas, sauf conditions particulières, de besoins absolus en glucose. Cependant, il faut noter qu'un régime totalement dépourvu d'hydrates de carbone est à l'origine d'une fuite cationique, associée à une déshydratation et à une fonte protéique ; ce dernier point met en avant l'effet d'épargne azotée du glucose. C'est sans doute la raison pour laquelle le National Research Council souligne l'importance de la place des hydrates de carbone dans l'alimentation et recommande que plus de la moitié de la ration énergétique soit apportée par les hydrates de carbone, dont la valeur énergétique moyenne est estimée à 4 kcal (17 kJ)/g. Ainsi pour des individus ne consommant que 2 000 kcal/jour, les experts recommandent un apport de 250 grammes d'hydrates de carbone (250g x 4 kcal/g = 1 000 kcal, soit la moitié de la ration énergétique) [10].

1.2.2.3 Les besoins lipidiques

Les lipides ont un double rôle : ils procurent un apport énergétique élevé (9 kcal (38 kJ)/g) et fournissent les vitamines liposolubles et des acides gras essentiels (AGE), notamment l'acide linoléique (Ω6 ou n-6) et l'acide α-linolénique (Ω3 ou n-3) dont l'intérêt a été récemment souligné.



Acide linoléique



Acide linolénique

Ces acides gras ne peuvent être synthétisés par l'organisme et doivent donc être apportés par l'alimentation. Ce sont des constituants indispensables à la synthèse des membranes cellulaires et leur niveau d'incorporation dans les membranes cellulaires en conditionne la fluidité, la perméabilité aux échanges, l'activité de récepteurs et d'enzymes membranaires, ainsi que d'autres propriétés des tissus et des organes.

Les signes cliniques d'une carence en acide linoléique, tels que retard de croissance ou fragilité cutanée, apparaissent vite chez le nourrisson. Un nouveau-né dont l'alimentation contient moins de 1 % d'acide linoléique comme source d'énergie développe des signes en 2 à 3 mois. Chez l'adulte, des signes de carence ont été observés aussi chez des sujets souffrant de pathologies chroniques ou ayant reçu une alimentation artificielle prolongée dépourvue d'AGE. Leurs besoins n'ont pas été déterminés précisément, même si chacun s'accorde sur l'idée que leurs apports doivent au moins compenser les pertes physiologiques (oxydation et formation d'eicosanoïdes, desquamation, ...).

La part des acides gras polyinsaturés par rapport aux autres formes de lipides est importante à considérer. Les régimes caractérisés par un rapport acides gras polyinsaturés/acides gras

saturés (rapport P/S) très élevé seraient susceptibles de provoquer une diminution du taux de cholestérol HDL (lipoprotéines de haute densité) alors que les régimes plus riches en lipides, mais avec un apport en acides gras polyinsaturés identique, et donc un rapport P/S plus faible ne provoqueraient pas cette diminution. Un apport excessif en acides gras polyinsaturés provoquerait, d'autre part, un besoin accru en vitamine E afin de prévenir des phénomènes oxydatifs indésirables. Fort heureusement, les aliments riches en acides gras polyinsaturés contiennent suffisamment de vitamine E mais non en cas d'alimentation artificielle. Une supplémentation en vitamine E est indispensable [11].

Les besoins en acide linoléique ne sont pas bien définis chez l'adulte. Il n'existe, en effet selon le SCF, aucune étude à long terme permettant de déterminer la quantité d'acide linoléique à administrer à un adulte pour maintenir un pool corporel stable. La limite communément admise en dessous de laquelle une carence est probable se situe vers 0,5 % de la ration énergétique et les besoins physiologiques moyens retenus seraient donc d'environ 1 % et les apports recommandés de l'ordre de 2 % de la ration énergétique pour tenir compte des variations interindividuelles [10].

Les apports en acide alpha-linolénique (et ses dérivés), nécessaires pour compenser les pertes endogènes sont déduits, eux, de l'observation des habitudes alimentaires européennes et calculés à 0,5 % de l'apport énergétique en tenant compte de la même marge de sécurité que pour l'acide linoléique.

Les valeurs susmentionnées sont applicables aux enfants de plus de quatre ans. Pour les enfants de 1 à 3 ans et pour les nourrissons, les apports recommandés en AGE sont donnés dans le tableau IX. Selon le SCF, les besoins exprimés dans ce tableau devraient être augmentés dans certaines situations pathologiques jusqu'à 5 % de l'apport énergétique pour l'acide linoléique et 15 % de l'apport énergétique pour la somme acide linoléique + acide linolénique [10].

Tableau IX - Besoins en AGE chez l'enfant

Besoins de la population de référence (% de la ration énergétique)		
Age	**Acide linoléique**	**Acide α-linolénique**
6 à 11 mois	4,5	0,5
1 à 3 ans	3	0,5
4 à 6 ans	2	0,5
7 à 10 ans	2	0,5
11 à 14 ans	2	0,5
15 à 17 ans	2	0,5
Besoins de la population de référence (g d'AGE/jour)		
Age	**Acide linoléique**	**Acide α-linolénique**
6 à 11 mois	4	0,5
1 à 3 ans	4	0,7
4 à 6 ans	4	1
7 à 10 ans	4	1
11 à 14 ans (G)	5	1
11 à 14 ans (F)	4	1
15 à 17 ans (G)	6	1,5
15 à 17 ans (F)	5	1

1.2.3 Les besoins hydro-électrolytiques

1.2.3.1 Les besoins en eau

L'eau, constituant majoritaire de l'organisme ne représente que 4 % de la masse corporelle totale d'un adulte, mais 15 % de celle d'un nourrisson. L'équilibre hydrique de l'organisme est assurée par l'entrée consciente d'eau sous la dépendance de la soif et l'adaptation aux besoins de l'organisme des sorties par le rein. Ainsi, si la sensation de soif n'est pas compensée ou si cette sensation disparaît, la concentration des urines par le rein ne permet par d'atteindre l'état d'équilibre ; cette situation entraîne alors une non-adéquation des entrées aux besoins de l'organisme et une déshydratation chronique. Les entrées d'eau dans l'organisme sont constituées par l'eau de l'alimentation ; la synthèse d'eau endogène est constante et est évaluée chez l'enfant à 15 - 20 ml pour 100 calories métabolisées (ces valeurs peuvent être très augmentées dans les situations d'hypercatabolisme). Les sorties d'eau sont réparties en sorties obligatoires et en sorties régulées. Les pertes obligatoires sont dues à la saturation en eau du gaz expiré (500 ml/jour chez l'adulte), aux pertes

digestives (environ 100 ml/jour), à la transpiration (ces pertes peuvent être accrues en cas de polypnée, troubles digestifs, de séjour en zone de climat chaud, ou encore de fièvre). La régulation rénale, au niveau de la partie terminale du néphron permet, par des phénomènes de concentration ou de dilution, de réguler les sorties en fonction des besoins et des apports. Le rein du nouveau-né et du prématuré n'a pas les mêmes capacités fonctionnelles que celui de l'enfant plus grand et de l'adulte. En raison notamment d'une maturation incomplète à la naissance, le débit de filtration glomérulaire est bas, de l'ordre de 25 - 40 ml/min/1,73 m². Il augmente progressivement avec l'âge ; atteignant les valeurs de l'adulte entre 1 et 2 ans [12].

Les besoins en eau des nouveau-nés sont proportionnellement plus importants que ceux des grands enfants. Ils dépendent, en dehors de toute perte pathologique, des pertes obligatoires, des pertes insensibles et des pertes régulées rénales. La perte d'eau cutanée est évaluée à 10 ml/kg/jour chez le nouveau-né à terme et les pertes digestives (en dehors de toute anomalie) sont estimées à 7 - 10 ml/kg/jour. La diurèse se calcule en fonction de la charge osmotique des déchets à éliminer en considérant que 1 gramme de protéine équivaut à 160 mg d'azote (soit 11,4 mmol et 5,7 mmol d'urée), valeur à laquelle il faut ajouter la charge osmolaire du sodium et du potassium. La compensation des pertes basales chez le nourrisson correspond à des apports de 75 ml/kg. Cependant, le lait maternel contient plus d'eau, pour des raisons d'équilibre osmolaire, ce qui explique que les besoins en eau chez le nourrisson varient dans une fourchette de 70 à 150 ml/kg/jour. Chez les enfants plus âgés, ces besoins rapportés au poids diminuent progressivement pour atteindre des valeurs de l'ordre de 100 ml/kg chez l'enfant de 6 ans et de 50 ml/kg chez le grand enfant et l'adolescent [12].

1.2.3.2 Les besoins en sodium

Le sodium est le cation **extracellulaire** majoritaire ; il a une fonction régulatrice du volume du compartiment extracellulaire, de l'osmolarité et du potentiel membranaire des cellules. Le sodium est également impliqué dans le transport transmembranaire actif, processus nécessitant de l'énergie et devant donc être pris en compte dans le calcul du métabolisme de base.

L'homéostasie rénale du sodium est assurée par l'aldostérone. Une augmentation des apports sodés provoque une diminution des taux d'aldostérone et, par conséquent, une augmentation de l'excrétion urinaire du sodium. Dans des conditions physiologiques normales, il n'y a jamais de carences en sodium, notamment à cause de l'action d'épargne

du rein vis-à-vis de cet électrolyte. Seules des situations pathologiques comme des sueurs abondantes et persistantes, un traumatisme majeur, une diarrhée prolongée, ou une insuffisance rénale peuvent provoquer une fuite urinaire de sodium et nécessiter une attention toute particulière [in 10].

Le calcul des besoins en sodium repose sur l'estimation des pertes obligatoires et des besoins de croissance ; ces derniers dépendent principalement de l'accroissement du volume du compartiment extracellulaire et donc de l'âge. Les experts européens ont cependant estimé dans le rapport de 1993 qu'il n'existait pas suffisamment de données pour déterminer des apports recommandés en sodium chez l'enfant. Toutefois, l'observation de la consommation spontanée des enfants nourris au sein (900 ml/jour pour une teneur en sodium de 7 mmol/l) peut amener à penser que les apports « idéaux » en sodium seraient de l'ordre de 1,2 mmol/kg/jour pour un nourrisson de moins de deux mois et de 0,8 mmol/kg/jour pour les enfants de 3 à 5 mois.

1.2.3.3 Les besoins en potassium

Le potassium est le cation **intracellulaire** majoritaire ; la faible concentration plasmatique (30 fois inférieure à celle du compartiment cellulaire) a cependant une importance physiologique, notamment dans la conduction électrique neuronale, la contractilité musculaire, et le maintien de l'équilibre acido-basique. La variabilité des apports potassiques alimentaires n'a d'influence sur la kaliémie qu'en cas de déficience de la fonction rénale qui, comme pour le sodium, joue un rôle régulateur. Les carences en potassium sont généralement observées lors de fuites digestives (diarrhées importantes, abus de laxatifs) ou rénales (abus de diurétiques utilisés dans le traitement de l'hypertension artérielle).

Tout comme pour le sodium, les besoins en potassium sont fonction de l'accroissement pondéral (60 à 80 mmol de potassium sont nécessaires pour un gain de poids de 1 kg). Les besoins de croissance peuvent être estimés à 1,6 mmol/jour chez le nourrisson, 0,4 à 0,5 mmol/jour chez l'enfant de 1 à 10 ans et 0,9 mmol/jour chez l'adolescent [in 10]. S'y ajoutent par ailleurs, les pertes urinaires estimées entre 0,7 à 2,3 mmol/jour, les pertes fécales, plus importantes chez l'enfant que chez l'adulte, ainsi que les pertes (estimées par extrapolation). L'addition des besoins de croissance et des pertes obligatoires conduit aux apports recommandés en potassium donnés par le SCF [10] :

Tableau X - Apports recommandés en potassium

Age	Apports (mmol/jour)
6 à 11 mois	20
1 à 3 ans	20
4 à 6 ans	28
7 à 10 ans	50
11 à 14 ans	80
15 à 17 ans	80

1.2.3.4 Les besoins en calcium

Chez l'adulte, l'organisme contient environ 1,2 kg de calcium, dont 99 % sont retrouvés dans le squelette et les dents. Le reste du calcium (1 %) se répartit entre les tissus mous et les fluides extracellulaires, dont le secteur plasmatique. Le calcium a une fonction régulatrice importante ; la différence de concentration entre les compartiments intra- et extracellulaire (environ 100 fois) est, en effet, indispensable à la transduction et l'amplification des signaux cellulaires. Le calcium intervient dans des processus aussi variés que l'activation enzymatique, la contraction musculaire, la neurotransmission, l'agrégation plaquettaire et la division cellulaire. En cas de troubles de l'absorption ou d'apports réduits, le maintien des concentrations de calcium au niveau des tissus mous et des fluides extracellulaires se fait aux dépens du tissu osseux et est donc à l'origine d'une fragilité du squelette par déminéralisation.

L'élimination du calcium par voie urinaire (100 à 250 mg/jour) dépend de facteurs hormonaux et nutritionnels ; parmi ces derniers, les protéines, le sodium et quelques hydrates de carbone en augmentent l'excrétion, alors que le phosphore la diminue. Les pertes calciques fécales proviennent de la fraction alimentaire non absorbée au niveau intestinal et, pour une faible partie, de la sécrétion de calcium endogène qui n'est pas réabsorbée totalement (100 à 150 mg/jour). Les pertes cutanées sont très faibles sauf en cas de sudation intense (15 mg/jour) [10].

Les besoins de croissance ont été estimés entre 70 et 150 mg/jour pour les enfants de 1 à 10 ans et à 250 mg/jour pour les filles et 300 mg/jour chez les garçons à l'adolescence. Avec un coefficient d'absorption intestinale du calcium de l'ordre de 35 % et d'un facteur de correction de 30 % pour tenir compte des variations interindividuelles, les apports journaliers recommandés calculés par le SCF sont précisés dans le tableau XI [10].

Tableau XI - Apports recommandés en calcium chez l'enfant

Age	Apports (mg/j)
6 à 11 mois	400
1 à 3 ans	400
4 à 6 ans	450
7 à 10 ans	550
11 à 14 ans	1 000
15 à 17 ans	800

1.2.3.5 Les besoins en phosphore

Le phosphore est également un constituant essentiel de l'os puisque 80 à 85 % (soit 600 à 900 g) y sont présents sous forme d'hydroxyapatite. Le reste du phosphore est retrouvé sous forme de phospholipides, d'acides nucléiques, de composés phosphorylés (l'ATP, par exemple) intervenant dans les processus de production d'énergie, et d'activation enzymatique. Il intervient également dans la régulation de l'équilibre acido-basique sous forme de phosphates (HPO_4^{2-} et $H_2PO_4^-$).

Il est généralement reconnu que les apports en phosphore doivent être égaux aux apports en calcium lorsque ceux-ci sont exprimés en mmol [10]. Ce sont les valeurs arrondies des apports molaires qui sont considérées dans ce calcul.

Tableau XII - Apports recommandés en phosphore chez l'enfant

	Apports en calcium	Apports en phosphore	
Age	**(mmol/j)**	**(mmol/j)**	**(mg/j)**
6 à 11 mois	10,3	10	300
1 à 3 ans	10,3	10	300
4 à 6 ans	11,5	11	350
7 à 10 ans	14,1	14	450
11 à 14 ans (G)	25,6	25	775
11 à 14 ans (F)	20,5	20	625
15 à 17 ans (G)	25,6	25	775
15 à 17 ans (F)	20,5	20	625

1.2.3.6 Les besoins en magnésium

A l'âge adulte, le magnésium de l'organisme se répartit dans l'organisme à raison de 60 à 65 % dans le squelette, 1 % dans le compartiment extracellulaire ; le reste du magnésium est retrouvé au niveau intracellulaire. Le magnésium est indispensable à la régulation du métabolisme cellulaire ainsi qu'à la synthèse protéique. Les recommandations en termes d'apports en magnésium sont difficiles à donner, principalement à cause de la rareté des données à ce sujet. Le SCF a toutefois calculé des apports recommandés sur la base d'estimations résultant de l'observation du régime alimentaire de groupes d'individus [10].

Tableau XIII - Apports recommandés en magnésium chez l'enfant

Age	Apports (mg/j)
6 à 11 mois	80
1 à 3 ans	85
4 à 6 ans	120
7 à 10 ans	200
11 à 14 ans	280
15 à 17 ans	300

1.2.3.7 Les besoins en oligo-éléments

Les oligo-éléments principaux sont le fer, le zinc, le cuivre, le sélénium, l'iode, le manganèse, le molybdène, le chrome et le fluor.

Le **fer** est présent dans l'organisme au niveau intracellulaire et possède plusieurs fonctions vitales ; il assure le transport d'oxygène des poumons aux tissus, et participe à des réactions enzymatiques. La majorité (environ 65 %) du fer est intégrée dans la structure de l'hémoglobine ; le reste du fer est impliqué dans des réactions enzymatiques, la neurotransmission des systèmes dopaminergique et sérotoninergique et, pour une faible partie, au niveau des cytochromes. Chez le nourrisson, les besoins en fer sont négligeables au cours des quatre à six premiers mois de la vie. Ils augmentent considérablement à la fin de la première année, se situant aux alentours de 0,7 mg par jour, chiffre important lorsqu'il est comparé à la masse corporelle et à l'apport énergétique. Après 3 ans, les besoins restent élevés du fait de la croissance, mais ils évoluent, à cette période, en relation avec les besoins énergétiques. Chez l'adolescent, les besoins sont plus importants que chez l'adulte, notamment en raison de la croissance qui engendre des besoins supplémentaires et des

pertes menstruelles chez les filles après l'apparition de la puberté [10]. Les besoins en fer aux différents âges sont donnés dans le tableau XIV :

Tableau XIV - Besoins en fer chez l'enfant

Age	Poids (kg)	Besoins totaux (mg/jour)	
		médiane	95ème percentile
6 mois - 1 an	9	0,72	0,93
1 - 3 ans	13,5	0,46	0,58
4 - 6 ans	19,5	0,50	0,63
7 - 10 ans	29	0,71	0,89
11 - 14 ans (G)	44,5	1,17	1,46
11 - 14 ans (F) [1]	45	1,20	1,40
11 - 14 ans (F)	45	1,68	3,27
15 - 17 ans (G)	62	1,50	1,88
15 - 17 ans (F)	54	1,62	3,10

[1] adolescentes prépubères

Le **zinc** est ubiquitaire dans l'organisme ; il a une fonction essentielle pour de nombreuses enzymes, que ce soit de façon structurelle, régulatrice ou catalytique. Il joue un rôle au niveau de la sécrétion d'insuline, dans le maintien de l'intégrité membranaire et dans l'expression de certains gènes. Les besoins en fer chez l'enfant ne sont pas clairement définis et ont été calculés selon une méthode factorielle ; les besoins ainsi estimés vont plutôt dans le sens de l'excès [10].

Tableau XV - Besoins en zinc chez l'enfant

Age	Apports (mg/j) [1]
6 à 11 mois	4
1 à 3 ans	4
4 à 6 ans	6
7 à 10 ans	7
11 à 14 ans	9
15 à 17 ans (G)	9
15 à 17 ans (F)	7

[1] Besoins de la population de référence

Le **cuivre** intervient sous forme oxydée ou réduite dans de nombreuses activités enzymatiques ; il est essentiel pour le métabolisme cellulaire, la production de tissu conjonctif et la synthèse de neuropeptides. Le cuivre total dans l'organisme adulte est de 50 à 120 mg dont 15 % sont retrouvés dans le foie, 10 % dans le cerveau et 40 % dans le muscle. De la même façon que pour le zinc, les apports ont été calculés par rapport à une population de référence [10].

Tableau XVI - Besoins en cuivre chez l'enfant

Age	Apports (mg/j) [1]
6 à 11 mois	0,3
1 à 3 ans	0,4
4 à 6 ans	0,6
7 à 10 ans	0,7
11 à 17 ans (G)	1,0
11 à 17 ans (F)	0,8

[1] Besoins de la population de référence

La teneur en **sélénium** de l'organisme chez l'adulte varie de 3 à 30 mg en fonction de l'environnement géochimique et des apports alimentaires. Le sélénium est un constituant de la glutathion peroxydase, protégeant cette enzyme des mécanismes oxydatifs. L'homéostasie du sélénium est assurée par adaptation de l'élimination urinaire, et de façon moindre par une régulation de l'absorption intestinale. Aucune estimation des besoins en sélénium chez l'enfant n'a été clairement établie à ce jour. La seule donnée accessible est que la concentration plasmatique en sélénium chez l'enfant de 1 an correspond à 80 % de celle de l'adulte, cette dernière valeur étant atteinte à l'âge de trois ans. Les besoins de la population de référence ont été calculés à partir des besoins de l'adulte rapportés à la masse corporelle [10].

Tableau XVII - Besoins en sélénium chez l'enfant

Age	Apports (µg/j) [1]
6 à 11 mois	8
1 à 3 ans	10
4 à 6 ans	15
7 à 10 ans	25
11 à 14 ans	35
15 à 17 ans	45

[1] Besoins de la population de référence

L'**iode** est indispensable à la synthèse des hormones thyroïdiennes, la thyroxine (T3) et la tri-iodothyronine (T4). Le métabolisme cellulaire ainsi qu'une croissance normale requièrent des concentrations circulantes adéquates en hormones thyroïdiennes. Plus de 75 % de l'iode présente chez un individu adulte normal (10 à 20 mg) sont retrouvés au niveau de la glande thyroïde, amenés par un transport actif sodium-dépendant et contrôlé par la TSH. Les besoins en iode ont aussi été calculés à partir de ceux des adultes [10].

Tableau XVIII - Besoins en iode chez l'enfant

Age	Apports (µg/j) [1]
6 à 11 mois	50
1 à 3 ans	70
4 à 6 ans	90
7 à 10 ans	100
11 à 14 ans	120
15 à 17 ans	130

[1] Besoins de la population de référence

Le **manganèse** est un constituant de l'arginase, de la pyruvate carboxylase et de la superoxyde dismutase mitochondriale. Il joue également un rôle dans certaines enzymes impliquées dans des réactions d'hydrolyse, et de décarboxylation. L'homéostasie du manganèse est assurée principalement par excrétion hépatobiliaire ; l'excrétion urinaire du manganèse diminue lors d'apports réduits et augmente lorsque les apports sont accrus, ce qui suggère également un rôle du rein dans le maintien de cet équilibre. Un apport journalier en manganèse de 0,75 mg semble satisfaire les besoins, mais des apports de 1 à 10 mg par jour constituent un apport de sécurité pour la majorité des individus [10].

Les besoins en molybdène, chrome et fluor n'ont pas pu être définis clairement, notamment à cause de la pauvreté des données au sujet de ces oligo-éléments [10, 11].

1.2.4 Les besoins vitaminiques

Les vitamines, essentielles à l'organisme, doivent exclusivement être apportées par l'alimentation et, au cours de l'alimentation artificielle, elles doivent faire partie intégrante du régime. Les vitamines se divisent en deux grands groupes, les vitamines liposolubles (vitamines A, D, E et K) et les vitamines hydrosolubles (vitamines du groupe B, vitamine C, et PP).

1.2.4.1 Les besoins en vitamines liposolubles

La **vitamine A** existe sous deux formes, la vitamine A « préformée » (rétinol) et les caroténoïdes, pigments clivés en vitamine A dans l'organisme. La plus grande partie de la vitamine A alimentaire en Europe est retrouvée sous forme de rétinol ; cependant, les caroténoïdes, d'origine végétale, ont une part non négligeable dans ce régime alimentaire. Longtemps mesurée en unités internationales, l'activité de la vitamine A s'exprime en équivalents rétinol (1 UI = 0,3 µg de rétinol).

Les besoins en vitamine A chez l'adulte sont déterminés en fonction de la mobilisation des réserves ; chez l'enfant, il faut y ajouter les besoins de croissance. Cependant peu de données existent pour déterminer les besoins de la population de référence. La plupart des recommandations pour les nourrissons reposent sur les apports d'enfants nourris au sein (350 µg par jour) ; cette valeur semble être surestimée puisque des enfants recevant 100 à 200 µg par jour de vitamine A n'ont pas manifesté de signes de carence. Le chiffre de 350 µg par jour est toutefois l'apport recommandé pour la population de référence des nourrissons de 6 à 11 mois. Les recommandations pour les enfants plus âgés correspondent à une transition entre les nourrissons et l'adulte [11].

Tableau XIX - Besoins en vitamine A chez l'enfant

Age	Apports (µg/j) [1]
6 à 11 mois	350
1 à 3 ans	400
4 à 6 ans	400
7 à 10 ans	500
11 à 14 ans	600
15 à 17 ans (G)	700
15 à 17 ans (F)	600

[1] Besoins de la population de référence

La **vitamine D** existe également sous deux formes majoritaires, le cholécalciférol (vitamine D3) et l'ergocalciférol (vitamine D2) ; ces deux formes ayant la même activité chez l'homme, il est possible de les regrouper sous la même appellation de vitamine D. La vitamine D n'est pas réellement une vitamine puisqu'il en existe une synthèse endogène sous l'action des rayons UV qui transforment le 7-déhydrocholestérol en provitamine D3. Le régime alimentaire ne constitue qu'une source réduite de vitamine D.

Cette vitamine participe à l'homéostasie phosphocalcique, notamment au niveau du squelette. Chez l'enfant, la carence en vitamine D provoque le rachitisme. Afin de maintenir des niveaux plasmatiques élevés, répondant à des besoins accrus, il est nécessaire d'administrer au minimum 10µg par jour de vitamine D chez le jeune enfant (6 à11 mois). Les besoins en vitamine D restent élevés chez l'enfant plus âgé et chez l'adolescent chez qui la croissance squelettique est importante. Toutefois chez l'enfant de plus de 4 ans et l'adolescent, l'exposition solaire semble suffire pour couvrir ces besoins [11].

Tableau XX - Besoins en vitamine D chez l'enfant

Age	Apports (µg/j) [1]
6 à 11 mois	10 - 25
1 à 3 ans	10
4 à 6 ans	0 - 10
7 à 10 ans	0 - 10
11 à 14 ans	0 - 15
15 à 17 ans	0 - 15

[1] Besoins de la population de référence

La **vitamine E**, dont la forme la plus abondante de l'organisme et la plus active, et l'isomère dextrogyre RRR-α-tocophérol. L'activité en vitamine E est généralement exprimée en équivalents de cet isomère (1 mg de α-tocophérol = 1,5 UI). L'activité biologique principale de cette vitamine résulte principalement de son action antioxydante ; elle évite l'oxydation des AGE en piégeant les radicaux libres, ce qui a pour conséquence le maintien des membranes cellulaires. Chez l'enfant, un apport de 0,4 mg de α-tocophérol par gramme d'acide gras insaturé semble satisfaisant. Aucun effet néfaste lié à des apports importants n'a été relevé ; cependant, il est raisonnable de ne pas dépasser la dose de 2 000 mg de α-tocophérol [11].

La **vitamine K** ne s'accumule pas dans l'organisme : le stockage est faible et le turn-over important ; des apports continus sont donc nécessaires. La vitamine K est un cofacteur essentiel pour les carboxylases intervenant dans la synthèse de la prothrombine et de facteurs de coagulation. Les apports en vitamine K sont difficiles à déterminer puisque les carences provoquées chez l'individu sain ne sont pas aisées à obtenir ; un apport de 1µg/kg/jour semble être, selon les experts européens, une valeur raisonnable [11].

1.2.4.2 Les besoins en vitamines hydrosolubles

Les **vitamines du groupe B** regroupent vitamine B1 (thiamine), B2 (riboflavine), B6 (pyridoxine), et B12 (cyanocobalamine). Les besoins chez l'enfant sont donnés dans le tableau XXI.

Tableau XXI - Besoins en vitamine du groupe B chez l'enfant

Age	Vitamines [1]			
	B1 (µg/MJ)	B2 (mg/j)	B6 (µg/g prot.)	B12 (µg/j)
6 à 11 mois	100	0,4	15	0,5
1 à 3 ans	100	0,8	15	0,7
4 à 6 ans	100	1,0	15	0,9
7 à 10 ans	100	1,2	15	1,0
11 à 14 ans	100	1,3	15	1,3
15 à 17 ans	100	1,45	15	1,4

[1] Besoins de la population de référence

La **vitamine C**, ou acide ascorbique, est impliquée dans de nombreuses réactions métaboliques ; elle est notamment impliquée dans la réaction de réduction du fer trivalent en

fer divalent et joue un rôle d'antioxydant. Lorsqu'elle est administrée en quantités supérieures aux capacités d'absorption de l'organisme, elle est éliminée par voie urinaire. Les besoins sont difficiles à déterminer, toutefois, il semble que 7 mg par jour suffisent à prévenir le scorbut chez le nourrisson ; pour les enfants plus âgés, un apport de 20 mg/jour a été arbitrairement prescrit, quantité trois fois supérieure à cette dose "préventive" [11].

Le nicotinamide, ou **vitamine PP**, possède l'activité biologique de la niacine ; la niacine n'étant pas une réellement une vitamine, il n'existe pas de besoins établis en nicotinamide. Le nicotinamide peut d'ailleurs être synthétisé à partir du tryptophane [11].

1.3 Les besoins en situations d'agression

De nombreuses situations pathologiques sont à l'origine d'une agression de l'organisme et d'une modification des besoins nutritionnels. L'agression aiguë, notamment, est une cause majeure de malnutrition et un facteur de morbidité et de mortalité quel que soit l'âge du patient. Elle entraîne des modifications neuroendocriniennes et humorales ayant des conséquences métaboliques et nutritionnelles, dont l'intensité varie avec le type et la gravité de l'agression [13]. La prématurité et les pathologies gastro-intestinales, autour desquelles la réflexion sur la standardisation des mélanges s'est portée, constituent des situations d'agression telles que définies ici.

En situation d'agression, les besoins physiologiques décrits dans les paragraphes précédents ne suffisent pas à couvrir les besoins de maintenance et de croissance. Les différents facteurs de correction applicables pour le calcul de la dépense énergétique de base ne constituent qu'une indication qui permet d'orienter le clinicien dans le calcul des besoins en micro- et macronutriments. Il convient, en effet, de prendre en compte les spécificités de chaque population lors du calcul de leurs besoins nutritionnels.

1.3.1 Définition et épidémiologie de la prématurité

La prématurité se définit, selon l'OMS, comme une naissance survenant avant la 37ème semaine d'aménorrhée (SA), calculée à partir du 1er jour des dernières règles. Il faut distinguer la prématurité moyenne (de 32 à 36 SA + 6 jours), la grande prématurité (28 à 32 SA + 6 jours) et la très grande ou extrême prématurité (inférieure à 28 SA). La connaissance précise du 1er jour des dernières règles chez une femme ayant des cycles réguliers, et/ou les résultats d'une échographie réalisée avant la 12ème semaine, permet actuellement de

connaître le terme avec précision dans la très grande majorité des cas. Selon une enquête réalisée en France en 1988 et 1989, le terme n'est imprécis que dans 1 % des grossesses [14].

En France, entre 1981 et 1995, le taux global des naissances prématurées (mort-nés et naissances vivantes) est resté stable (de l'ordre de 6 %). Cependant, le taux des naissances avant 35 SA a augmenté d'un peu plus de 2 %. En 1995, en France métropolitaine, les naissances avant 33 SA ont représenté 1,2 % du total des naissances, 0,9 % des naissances vivantes et 50 % des enfants mort-nés. Calculé sur les seules naissances vivantes, le taux des naissances prématurées, qui avait régulièrement baissé de 1971 à 1989, semble avoir tendance à augmenter depuis le début des années 1990. L'amélioration du recensement des naissances vivantes d'enfants de poids de naissance de 500 grammes et plus ou de 22 semaines d'âge gestationnel et plus depuis 1993 n'explique qu'en partie cette augmentation [14].

Les causes de la prématurité sont nombreuses et peuvent être intriquées. Cependant, l'expression clinique reste univoque avec modification du col de l'utérus, hyperactivité contractile du muscle utérin et, éventuellement, rupture des membranes. L'association d'un ou plusieurs facteurs anatomiques ou biologiques à des facteurs favorisants est fréquente [15]. Plusieurs études récentes plaident, en effet, en faveur du rôle du stress maternel ou fœtal dans le déclenchement de l'accouchement prématuré. L'un des médiateurs biologiques du stress responsable de la synthèse de prostaglandines pourrait être la sécrétion anticipée et exagérée de la cortitrophin releasing hormone par le placenta et les membranes [16].

1.3.2 Les besoins spécifiques des prématurés

La majorité des prématurés de poids de naissance inférieur à 1 500 g (environ 1 % des naissances en Europe et aux Etats Unis) sont alimentés principalement par voie parentérale dans les premiers jours, voire les premières semaines de vie, et les données actuelles montrent qu'une alimentation parentérale exclusive est instaurée dès la naissance chez tous ceux d'un poids de naissance inférieur à 1 000 g. L'alimentation orale est introduite au cours de la première semaine de vie chez 15 % des prématurés, avant la 3ème semaine chez 50 % et, au cours du premier mois de vie chez 75 % d'entre eux. La durée moyenne de l'alimentation parentérale exclusive serait de 21 jours, tandis que l'assistance nutritionnelle intraveineuse se prolongerait de 18 jours supplémentaires [17].

Les prématurés sont aussi plus sensibles que les nouveau-nés à terme à certains troubles du tube digestif (entérocolite ulcéronécrosante et syndrome de pseudo-obstruction intestinale), et respiratoires (maladie des membranes hyalines ou la dysplasie broncho-pulmonaire) [18]. L'ensemble de ces pathologies et l'impossibilité quasi-systématique d'une alimentation orale expliquent la prévalence élevée de la nutrition parentérale de cette population.

Les nutriments apportés doivent répondre à leurs besoins métaboliques et énergétiques spécifiques. Les prématurés sont, en effet, particulièrement vulnérables à tout excès comme à toute carence d'apport nutritionnel. L'objectif recherché est de leur assurer une croissance similaire à celle du fœtus durant le dernier trimestre de gestation [19].

1.3.2.1 Besoins et apports en acides aminés chez le prématuré

Chez les prématurés, et en particulier chez les enfants de très faible poids de naissance, il est impératif de fournir précocement un apport équilibré en protéines et en énergie. Un apport azoté moyen de 480 mg/kg de poids corporel permet d'atteindre une rétention azotée analogue à celle du fœtus, sous réserve que les apports énergétiques soient suffisants, de l'ordre de 90 kcal/kg/jour. Cet apport permet de compenser les pertes azotées obligatoires plus élevées proportionnellement dans ces situations, qui sont estimés à 130 - 180 mg/kg/jour. Elles représentent près de 1 % des protéines endogènes. En outre, les dépenses énergétiques de ces enfants sont très importantes, de l'ordre de 40 à 50 kcal/kg/jour. Par conséquent, un apport azoté de 300 mg/kg/jour et un apport énergétique de 50 à 60 kcal/kg/jour permet de positiver la balance azotée dès les premiers jours de vie [20].

1.3.2.2 Besoins énergétiques chez le prématuré

Dans les premiers jours de vie, le prématuré est dans la situation où les pertes énergétiques par radiation et évaporation sont les plus importantes et les plus difficilement contrôlées. L'existence fréquente d'un certain degré de détresse respiratoire accroît, en outre, les pertes énergétiques. Notons toutefois que les pertes énergétiques fécales sont faibles dans les premiers jours de la vie en raison même de la faiblesse des apports énergétiques entéraux à cet âge. Or, les réserves énergétiques du prématuré à la naissance se résument à son stock de graisses, d'autant plus faible qu'il est plus immature (tableau XXII). Ainsi, en l'absence d'apports énergétiques, la consommation des protéines tissulaires et « l'autodestruction » commenceraient dès le 2ème ou 3ème jour chez le prématuré de 500 g de poids de naissance,

dès le 3ème ou 4ème jour chez celui de 1 000 g et dès le 5ème ou 7ème jour chez celui de 1 500 g. Assurer le plus tôt des apports énergétiques égaux à la dépense énergétique de maintenance est donc essentiel et d'autant plus vital que le nouveau-né a un âge gestationnel et un poids de naissance plus faible. Cela implique d'alimenter le plus précocement possible, par voie entérale et/ou parentérale tous les nouveau-nés prématurés et recourir à une alimentation parentérale, ou au moins une assistance nutritionnelle, dans les premiers jours de vie de tous ceux de moins de 1 500 g à la naissance.

Tableau XXII - Réserves énergétiques du prématuré à la naissance et temps de survie théorique au jeûne (apports hydriques uniquement)

Poids de naissance (g)	Graisses (g/kg)	Réserve énergétique correspondante (kcal/kg)	Dépenses énergétiques de maintenance J0 à J7 (kcal/kg/jour)	Jours de « survie » à jeun (jours)
500	20	186		1 à 2
1 000	30	279		2 à 3
1 500	40	372	138 à 51	4 à 6
2 000	50	465		7 à 9
3 000	100 à 150	930 à 1 395		13 à 27

Passée la période dite d'adaptation à la vie extra-utérine, la mise en route des principaux systèmes intervenant dans la nutrition, et l'augmentation progressive des apports (hydriques, énergétiques, azotés et électrolytiques), permettent de couvrir les besoins énergétiques des prématurés en situation stable (en pratique, à partir du 8ème au 15ème jour, en fonction de l'âge gestationnel).

La quantité d'énergie disponible pour la croissance est essentiellement fonction de la quantité d'énergie totale apportée, de son utilisation (notamment de l'absorption des graisses ingérées) et du contrôle de la thermorégulation [16].

En pratique, les apports énergétiques doivent donc se situer entre un minimum théorique au-dessous duquel la croissance pondérale chute inéluctablement et un apport maximum théorique au-delà duquel l'augmentation du gain pondéral se fait au prix d'un stockage de graisses excessif (tableau XXIII).

Tableau XXIII - Apports énergétiques minimum et maximum (kcal/kg/jour) en fonction de l'apport protéique exprimé en pourcentage de l'énergie apportée par voie intraveineuse

Apports protéiques (g/kg/jour)	Apports énergétiques (kcal/kg/jour)			
	Minimum		Maximum	
	Non azotés	Totaux	Non azotés	Totaux
0,5	44	47	68	71
1,0	48	53	72	77
1,5	52	60	76	84
2,0	55	67	79	91
2,5	59	73	83	97
3,0	63	80	87	104
3,5	67	87	91	111
4,0	71	93	95	117
4,5	75	100	99	124

Ainsi, pour un apport protidique de 3 à 4 g/kg/jour, les apports énergétiques totaux doivent être, au minimum de 80 à 93 kcal et au maximum de 104 à 117 kcal/kg/jour en alimentation parentérale, ces valeurs étant modulées en alimentation entérale, en fonction du coefficient d'absorption théorique des graisses ingérées.

Plus l'âge gestationnel corrigé (âge gestationnel + âge postnatal) du prématuré est faible, plus ses apports énergétiques doivent se rapprocher des valeurs hautes de la fourchette d'apports énergétiques si son alimentation est assurée avec un lait dont l'absorption énergétique est médiocre et sa thermorégulation moins bien contrôlée (et inversement).

1.3.2.3 Apports énergétiques chez le prématuré

Le glucose est la source principale d'énergie en nutrition parentérale ; c'est l'hydrate de carbone de choix grâce à son effet d'épargne azotée. Un apport de 8 mg/kg/minute, soit 12 g/kg/jour est généralement bien toléré dès les premiers jours de vie chez les nouveau-nés. L'intérêt théorique d'autres glucides comme le fructose a été souligné ; cependant, l'utilisation du fructose ou galactose est très controversée [21]. Chez les enfants de très faible poids de naissance, des apports moins élevés peuvent néanmoins entraîner des hypoglycémies, parfois sévères. Il convient donc de surveiller attentivement l'homéostasie glucidique les premiers jours d'alimentation parentérale.

Chez le prématuré, il est aussi nécessaire d'équilibrer les apports en sucres avec les apports lipidiques. Le principal intérêt des émulsions lipidiques AGE en nutrition parentérale réside dans l'association d'une haute densité énergétique et d'une faible charge osmolaire [22]. De plus, elles préviennent le développement de carences en AGE. En effet, les acides gras issus de leur hydrolyse sont oxydés, incorporés aux lipides de structure, ou encore mis en réserve dans le tissu adipeux, selon les besoins et les dépenses énergétiques.

En tenant compte d'une teneur en acide linolénique de près de 50 % dans les huiles de soja et d'un besoin en acide linolénique de 2 à 4 % de l'apport énergétique, un apport lipidique de 0,5 g/kg/jour dès le deuxième ou troisième jour de vie apparaît satisfaisant [20]. Ultérieurement, tout en tenant compte des différents facteurs pouvant réduire les capacités d'hydrolyse des triglycérides chez les nouveau-nés ou contre-indiquer la poursuite de leur utilisation (*e.g.* dysmaturité sévère, infection, détresse respiratoire, hyperbilirubinémie, …), les apports peuvent être progressivement augmentés jusqu'à 2 à 3 g/kg/jour. L'existence de phénomènes infectieux et/ou inflammatoires est toutefois une contre-indication absolue à l'utilisation des lipides en nutrition parentérale [21]. Une infection ou des apports excessifs en lipides surchargent, en effet, le système réticulo-endothélial et sont à l'origine d'une hépato-splénomégalie ; il est donc indispensable de surveiller la triglycéridémie et la lactescence éventuelle du sérum de ces enfants [23].

Les prématurés et les nouveau-nés qui souffrent d'hypotrophie (poids de naissance inférieur au poids normal pour l'âge gestationnel), ont un risque accru de carence en AGE du fait de leurs faibles réserves et des besoins élevés liés à une croissance rapide. Les émulsions lipidiques permettent ainsi un apport indispensable en AGE, en particulier en acide linolénique et en acide linoléique [21, 23]. Notons que la tolérance des émulsions lipidiques semble similaire entre les différentes émulsions du commerce ne contenant que des triglycérides à chaîne longue (TCL) et qu'une préférence doit être accordée aux émulsions à 20 % plus qu'à celles à 10 % [24, 25]. Leur moindre charge en phospholipides permet d'obtenir une amélioration de la tolérance métabolique, notamment une réduction des taux plasmatiques en triglycérides, cholestérol et phospholipides [26]. Des émulsions lipidiques contenant des triglycérides à chaîne moyenne (TCM) sont également disponibles sur le marché. Elles contiennent 50 % de TCM et 50 % de TCL. Ces dernières présentent l'avantage d'une meilleure hydrolyse par la lipase hépatique et la lipoprotéine lipase, ainsi qu'un moindre déplacement de la carnitine pour leur oxydation mitochondriale. Les études ont démontré une hydrolyse rapide et une oxydation préférentielle des TCM par rapport aux TCL et une réduction des taux de cholestérol plasmatique [27, 28]. Par ailleurs, en préservant au mieux les fonctions phagocytaires des cellules immunocompétentes, la

surcharge du système réticulo-endothélial semble moins importante avec ces émulsions mixtes qu'avec des émulsions ne contenant que des TCL [29]. En outre, les émulsions mixtes induiraient un déplacement de la bilirubine plus faible chez les prématurés ictériques qu'avec des émulsions à base de TCL [30].

1.3.2.4 Apports protéino-énergétique et apports énergétiques chez le prématuré

En tenant compte d'une croissance pondérale de 15 à 18 g/kg/jour chez le prématuré et de 8 à 10 g/kg/jour chez l'enfant à terme, ainsi que d'un coût métabolique de la croissance de 3 g/kg de tissu gagné, les besoins énergétiques totaux peuvent être estimés de 95 à 105 kcal/kg/jour chez le prématuré, alors qu'il n'est que de 75 à 85 kcal/kg/jour chez le nouveau-né à terme. Les besoins en énergie non-protéique correspondent donc à 80 à 90 kcal, soit 25 kcal/g d'acides aminés chez le prématuré, et à 65 à 75 kcal, soit 30 kcal/g d'acides aminés chez l'enfant à terme.

1.3.2.5 Apports et besoins hydro-électrolytiques

Dans les 48 à 72 premières heures de la vie, il se produit un transfert d'eau et d'électrolytes du milieu intracellulaire vers le milieu extracellulaire, suivi d'une contraction du secteur extracellulaire avec élimination urinaire d'eau et d'électrolytes [15]. C'est ce qui explique la perte de poids postnatale dite physiologique, avec un nouvel équilibre des secteurs hydriques dont les proportions restent à peu près comparables à celles du fœtus *in utero* de même âge gestationnel. L'importance de la perte de poids postnatale à partir de laquelle, celle-ci n'est plus considérée comme « physiologique » mais comme « pathologique » est controversée, mais c'est au-delà de 7,5 à 10 % de perte du poids de naissance que surviennent des complications (chevauchement des sutures crâniennes, tendance à l'acidose métabolique, dysnatrémie, hyperglycémie).

Les besoins hydriques d'un nouveau-né prématuré ou non sont égaux à la quantité d'eau nécessaire à la compensation des pertes imperceptibles (cutanées, respiratoires) et au maintien d'une quantité d'eau compatible avec la fonction rénale. La moyenne des pertes insensibles cutanées est d'autant plus importante que l'âge gestationnel et l'âge postnatal sont plus faible, notamment au cours de 2 premières semaines de vie postnatale des prématurés nés avant 28-31 semaines. Les pertes insensibles pulmonaires, estimées à 6 ml /kg/jour chez l'enfant à terme, sont plus importantes chez le prématuré polypnéique, en détresse respiratoire ou en cas d'humidification insuffisante des gaz inspirés. Pour pallier la

difficulté de mesurer précisément ces pertes, c'est par l'étude quotidienne de l'ionogramme sanguin que le clinicien détermine la quantité d'eau à apporter au patient sous nutrition parentérale, en cas d'alimentation exclusive par cette voie. Passés les premiers jours de vie, l'obtention d'une rétention hydrique comparable à celle observée *in utero* nécessite des apports hydriques adaptés aux pertes digestives, rénales, et insensibles, mais aussi aux besoins de croissance (tableau XXIV).

Tableau XXIV - Pertes et besoins hydriques en ml/kg/jour en fonction de l'âge gestationnel et postnatal

Age gestationnel (semaines)		**25 à 27**	**28 à 31**	**32 à 36**
Pertes insensibles cutanées (moyenne)	J 1 à J 7	43	24	12
	J 7 à J 14	32	18	9
	> J 14	25	15	8
Pertes insensibles pulmonaires (moyenne)			> 6	
Pertes digestives			5 à 10	
Eau pour la croissance			12	
Eau d'oxydation (0,13 x kcal absorbée)			- 10 à - 15	
Apports hydriques minimaux utilisés en pratique		180		130

Les apports en **sodium** recommandés chez le prématuré, sans autre pathologie que sa prématurité, sont de l'ordre de 5 mmol chez le nouveau-né de 1 kg, 3 mmol chez celui de 1,5 kg et 2 mmol/kg/jour chez celui de 2 kg. Ces apports sodés, qui permettent d'obtenir une rétention sodée proche de celle du fœtus *in utero* ne sont sans risque que s'ils vont de pair avec des apports azotés adéquats, s'ils s'accompagnent d'apports hydriques suffisants (cf. *supra*) et si la filtration glomérulaire, déjà diminuée chez le prématuré, n'est pas significativement altérée (insuffisance rénale organique ou fonctionnelle) [31].

Les prématurés maintiennent beaucoup plus facilement l'homéostasie en **potassium**. Les quantités nécessaires à la croissance sont faibles, de l'ordre de 0,6 à 1 mmol/kg/jour de telle sorte que les besoins soient largement couverts par des apports de 2 à 3 mmol/kg/jour.

Les prématurés de très faible poids de naissance présentent des troubles du métabolisme phosphocalcique. En effet, en raison d'une absorption digestive satisfaisante du **calcium**, mais d'une rétention calcique faible, ils présentent une calciurie importante, du fait de la pauvreté des apports en **phosphore**, lorsqu'ils sont nourris au sein. Cela se traduit généralement par une phosphorémie basse et une phosphaturie quasi-nulle. Le phosphore,

présent dans le lait de femme, est en fait utilisé préférentiellement pour la croissance cellulaire. Ceci est à l'origine d'un syndrome carence en phosphate avec retentissement au niveau osseux (ostéogénie du prématuré). La rétention en phosphore chez le prématuré peut être calculée par la formule suivante :

P retenu (mg) = Calcium retenu (mg) / 2,2 + azote retenue (mg) / 17,5

où 2,2 est le rapport Ca/P dans l'os et 17,5, et le rapport P/N dans l'accroissement tissulaire.

Lorsqu'ils sont alimentés de façon artificielle, des apports de 100 mg de calcium et 60 mg de phosphore suffisent pour une bonne minéralisation, sous réserve que les sels calciques soient bien absorbés. Le rapport calcium/phosphore optimal doit tenir compte de l'apport calcique réel (qui dépend de son degré d'absorption intestinale), des besoins en phosphore pour la synthèse tissulaire et du rapport calcium/phosphore nécessaire à la minéralisation osseuse. Un rapport compris entre 1,4 et 2,2 suffit généralement à couvrir les besoins ; il faut cependant surveiller la quantité de calcium réellement absorbée et disponible au niveau de l'os pour apprécier correctement ce rapport ; seules la mesure de la phosphaturie et la réalisation de clichés radiographiques permettent de garantir la bonne qualité des apports phosphocalciques [24].

Tout comme le phosphore, le **magnésium** est nécessaire à la minéralisation osseuse et à la croissance tissulaire. Les besoins en magnésium sont donc, eux aussi, fonction de la rétention azotée. Les carences en magnésium sont rares chez le prématuré alimenté au lait de femme, mais les besoins peuvent augmenter en cas d'augmentation des apports protéiques. Des apports compris entre 8 et 15 mg/kg/jour sont en général suffisants pour couvrir les besoins [24].

Les différents besoins des prématurés en macronutriments et en électrolytes sont donnés dans le tableau XXV.

Tableau XXV - Besoins nutritionnels des prématurés

Nutriment	Besoins selon ESPGAN [in 24]	
	par kg/jour	par 100 kcal
Eau (ml)	180	
Energie (kcal)	120 - 130	100
Protéines (g)	2,9 - 4	2,25 - 3,1
Lipides (g)	4 - 9	3,6 - 7,0
Glucides (g)		7 - 14
Calcium (mmol/mg)		1,8 - 3,5 / 70 - 140
Phosphore (mmol/mg)		1,6 - 2,0 / 50 - 90
Ca/P		1,4 - 2,0
Sodium (mmol/mg)		1 - 2,3 / 23 - 53
Potassium (mmol/mg)		1,3 - 2,5 / 46 - 88

1.3.3 Les pathologies en gastro-entérologie

Il s'agit de pathologies aussi variées que les 1) maladies digestives à proprement parler (pathologies gastriques, diarrhées aiguës et chroniques, constipation, entérocolites ulcéronécrosantes, résection de l'intestin grêle, entérostomies, pullulations bactériennes, colopathies, pancréatites), 2) les pathologies hépatobiliaires, 3) la mucoviscidose et, 4) les maladies inflammatoires (maladie de Crohn, rectocolites ulcérohémorragiques).

Il convient de distinguer deux grandes catégories d'enfants, à savoir :

- Ceux « sans pertes digestives » : il s'agit de patients dont les besoins se résument aux seuls besoins de croissance et de maintenance (outre le facteur de correction lié à leur état pathologique). Cette classe regroupe principalement les enfants atteints de maladie de Crohn et ceux chez qui le tube digestif doit être mis provisoirement au repos (après une intervention chirurgicale notamment). La nutrition parentérale de ces enfants se fait de façon classique, avec une augmentation progressive des apports, un « plateau » au cours duquel les apports sont maintenus constants, et une phase de décroissance lorsque l'alimentation entérale et/ou orale est progressivement rétablie.
- Ceux « avec pertes digestives » : Ce groupe requiert des apports hydrosodés majorés par rapport au groupe précédent. Ces enfants ont, en effet, des pertes exceptionnelles supplémentaires, provoquées par une fuite digestive de sodium et d'eau, notamment en cas d'iléostomie et de fistules digestives. Ces pertes doivent

évidemment être compensées. La mesure des pertes digestives hydriques et de leur concentration en sodium permet de déterminer les apports supplémentaires.

De l'examen des besoins ces deux types de populations (*i.e.* prématurés et enfants, avec ou sans perte digestive exceptionnelle), il est possible d'essayer de standardiser les apports en nutrition parentérale. C'est, partant de ce postulat, que l'Assistance Publique - Hôpitaux de Paris a décidé de réunir des groupes pluridisciplinaires d'experts et d'obtenir un consensus pour la rédaction de formules-types de mélanges de NP destinés à la population pédiatrique et ainsi améliorer la prise en charge des enfants au travers de l'utilisation de produits industriels.

2 DEUXIEME PARTIE - STANDARDISATION DES MELANGES POUR NUTRITION PARENTERALE EN PEDIATRIE

2.1 Nutrition parentérale pédiatrique « à la carte »

2.1.1 Historique et réglementation

La fin du 20ème siècle (1970 - 2000) a été marquée par le développement de la fabrication « à la carte » des mélanges de NP pédiatrique ; spécifiquement adaptées aux besoins de chaque enfant, ces poches fabriquées dans les hôpitaux ont permis de répondre à pratiquement toutes les situations cliniques rencontrées en pédiatrie, de la grande prématurité à l'adolescence. Ces poches de NP totale ont représenté une simplification technique de la réanimation médico-chirurgicale en permettant l'apport de la ration quotidienne calorico-azotée et vitamino-électrolytique en une seule solution nutritive. Pendant longtemps et dans certains établissements, ces mélanges étaient préparés dans les unités de soins, par les infirmières sur la plan de travail du poste de soins (ou, au mieux, dans une hotte à flux d'air laminaire) ; d'autres étaient préparés dans les pharmacies hospitalières.

Le décret du 26 décembre 2000 relatif aux pharmacies à usage intérieur (PUI) a rendu obligatoire (entre autres) la préparation des mélanges de NP par les pharmacies. En effet, ce texte précise que « *les pharmacies à usage intérieur disposent de locaux, de moyens en personnel, de moyens en équipements et d'un système d'information leur permettant d'assurer l'ensemble des missions suivantes : […] la réalisation des préparations magistrales à partir de matières premières ou de spécialités pharmaceutiques. […]* » [32]. Les mélanges de NP « à la carte » répondent bien à la définition de préparation magistrale, *i.e.* préparation réalisée pour un patient précis, au vu d'une ordonnance nominative et entrent donc dans le cadre de ce décret. De plus, le fait que les PUI aient la charge de la réalisation des préparations magistrales implique, *de facto*, que les unités de soins en aient l'interdiction. Par conséquent, la fabrication « à la carte » dans les établissements de soins oblige la pharmacie à disposer de locaux dédiés, de personnel formé et d'équipements qualifiés, conformément à ce décret et aux Bonnes Pratiques de Préparation, récemment publiées [32, 33].

2.1.2 Environnement de travail

Les mélanges de NP sont des préparations pour perfusion; ils doivent donc être stériles, apyrogènes et exempts de toute contamination. La nature des matières premières interdit tout procédé de stérilisation finale (outre la filtration stérilisante) puisqu'il en résulterait une altération irréversible des composants du mélange. La qualité microbiologique des mélanges de NP dépend par conséquent du procédé de fabrication et de l'environnement de travail qui doivent être non contaminants.

La fabrication des mélanges de NP peut, indifféremment, être réalisée dans des hottes à flux d'air laminaire (horizontal ou vertical) implantées dans des salles à empoussièrement contrôlé ou dans des isolateurs en surpression, rigides ou souples. Dans tous les cas, le niveau d'empoussièrement préconisé pour l'environnement de travail est l'un des plus drastiques puisqu'il doit correspondre à une classe ISO 5 d'après la norme ISO 14644-1 (anciennement dénommée « classe A ») ou une classe 100 d'après la norme du Federal Standard 209 américain [34,35]. Quelle que soit la solution technique retenue, toute unité de production doit être validée et les méthodes employées pour atteindre les objectifs doivent être maintenues au cours du temps. En cas de modification des paramètres initiaux, il existe des risques d'altération des conditions de fabrication et donc de contamination des produits préparés.

2.1.3 Modalités de fabrication

La fabrication des mélanges de NP dans les pharmacies hospitalières consiste à remplir des poches vides, le plus souvent, en EVA (éthylvinyl-acétate, copolymère d'éthylène et acétate de vinyle) avec les différentes solutions de nutriments selon des proportions définies par la prescription médicale. Ces poches présentent l'avantage d'être transparentes, souples, inertes vis-à-vis des nutriments ; elles présentent cependant l'inconvénient d'être relativement perméables à l'oxygène, facteur d'instabilité des mélanges par des phénomènes d'oxydation. Les émulsions lipidiques sont particulièrement sensibles à ces réactions de peroxydation, mais les autres constituants des mélanges également (acides aminés, vitamines, oligo-éléments) [36].

Les techniques de remplissage sont multiples et varient d'un établissement à l'autre. Depuis les années 1990, l'avènement des automates de fabrication a largement contribué à l'amélioration de la qualité et de la sécurité de la fabrication des poches de NP dans les

pharmacies hospitalières [37]. Il existe deux types d'automates ; les premiers arrivés sur le marché fonctionnenet selon un **mode gravimétrique**. Ils mesurent les matières premières à pomper dans les poches *via* une cellule de pesée (ils nécessitent de renseigner précisément la densité des produits utilisés) ; c'est notamment l'automate Automix®. La seconde génération d'automates fonctionne selon un **mode volumétrique**, c'est-à-dire qu'ils mesurent directement le volume de produit à prélever dans les flacons sources, après calibration de la pompe avec de l'eau pour préparations injectables et validation de cette calibration par pesée (pour l'eau ppi 1 ml = 1g). Il s'agit des automates Baxa®.

Parmi les différents automates du marché, ce sont les appareils équipés de systèmes de mesure volumétrique qui ont démontré la plus grande précision avec les meilleurs résultats de répétabilité et de reproductibilité [38, 39]. En outre, s'agissant de systèmes de production en système clos, l'étape de filtration stérilisante terminale n'est plus nécessaire [33]. Pour résumer rapidement les modalités modernes de production hospitalière, les mélanges de NP sont préparés dans une enceinte stérile, avec des produits pharmaceutiques (matières premières et dispositifs médicaux associés à la fabrication) stériles, par un procédé de fabrication en système clos. Toutes les conditions sont donc réunies pour obtenir un produit fini de qualité microbiologique, satisfaisant aux exigences des différents référentiels [33].

2.1.4 Préparation des mélanges « à la carte »

Les mélanges de NP « à la carte » préparés par les pharmacies hospitalières sont, par définition de composition variable. Ils peuvent être composés de l'ensemble des nutriments hydrosolubles mélangés aux lipides ; il s'agit alors de mélanges ternaires, constituant une émulsion. Ils peuvent également ne contenir que la phase hydrosoluble et ces mélanges sont alors dits binaires ; les lipides sont alors administrés, parallèlement au mélange glucido-protidique.

A titre d'exemple, en prenant en compte les différentes recommandations [10, 11], au CHU de Reims, la prescription des mélanges de nutrition parentérale pédiatrique, chez l'enfant de 2 ans et plus, suit le protocole ci-dessous :

- glucose : 20 à 25 g/kg (atteint en 5 à 8 jours)
- acides aminés : 2 à 3 g/kg (1 g pour 7 à 8 g de glucose)
- émulsion lipidique : 1 à 3 g/kg (sans lipide les 5 à 6 premiers jours)
- sodium chlorure (et lactate) : 4 à 5 mmol/kg et jusqu'à 10 à 12 mmol/kg en cas de pertes digestives importantes
- potassium chlorure : 2 à 4 mmol/kg
- calcium gluconate : 0,5 à 1 mmol/ kg
- magnésium chlorure : 0,1 à 0,5 mmol/kg
- phosphore : 0,4 à 0,8 mmol/kg

} selon l'ionogramme

- oligo-éléments et vitamines : selon le poids et l'âge
- eau qsp : 80 à 120 ml/kg

Compte tenu des gammes de variations possibles pour chaque nutriment, il est aisé de comprendre qu'il peut exister autant de formules que d'enfants et de situations cliniques, alors que les besoins de variations ne sont pas si importants que cela.

2.2 Les différentes expériences hospitalières & industrielles de standardisation

D'une manière générale, la fabrication de mélanges de NP « à la carte » par les pharmacies hospitalières nécessite une organisation lourde en moyens humains, techniques et financiers. Déjà depuis de nombreuses années, les laboratoires pharmaceutiques ont réussi à standardiser les mélanges de NP destinés à l'adulte en proposant des flacons puis de poches pluricompartimentées de mélanges binaires et ternaires prêts à l'emploi. Cette évolution a permis, à l'époque, d'arrêter la fabrication des mélanges destinés à l'adulte dans les pharmacies hospitalières et de substituer les préparations par ces mélanges. Bien qu'ayant une AMM à partir de l'âge de 2 ans, ces poches industrielles restent très peu employées en pédiatrie, notamment pour les très jeunes enfants [40, 41, 42]. C'est pourquoi, progressivement, les établissements hospitaliers français (mais aussi étrangers) disposant d'unités de fabrication de mélanges de nutrition parentérale « à la carte » se sont lancés dans des expériences de standardisation de ces mélanges [43, 44, 45].

Ces expériences ont été plus ou moins couronnées de succès ; ces préparations ont le statut de préparation hospitalière, c'est-à-dire, préparées par lots, à l'avance et dispensées aux patients au vu d'une ordonnance nominative. Le plus souvent conditionnées en poches

monocompartimentées, elles ne bénéficient que de péremption courte, ne permettant pas une production en grandes quantités. De plus, en raison d'une stabilité limitée (conditionnant la péremption), ces formules doivent souvent être conservées au réfrigérateur. L'Agence Générale des Equipements et Produits de Santé (AGEPS, ex-Pharmacie Centrale des Hôpitaux de Paris) a, elle aussi, été à l'origine de mélanges standards pour la nutrition parentérale, dont deux d'entre eux bénéficient aujourd'hui d'une AMM (les méanges binaires NP 2® et NP 100 ®) [46, 47]. Outre cette expérience à grande échelle, aucun laboratoire pharmaceutique ne s'était, jusqu'à présent, intéressé à cette question de la standardisation des mélanges pour nutrition parentérale pédiatrique.

2.2.1 Mélanges ternaires

L'avènement des mélanges ternaires industriels prêts à l'emploi est associé à divers paramètres, parmi lesquels il est possible de retenir la réduction du risque infectieux pour le patient (en comparaison à une technique de perfusion par flacons séparés), l'adéquation aux besoins du patient et une amélioration des pratiques de prescription [48]. Ce dernier point a longtemps été (et est toujours) sujet à polémiques dans le milieu médical, en raison de la pression des laboratoires pharmaceutiques, de l'insuffisance de formation initiale et continue en la matière et du manque d'équipes spécialisées dans le domaine de la nutrition artificielle [49]. La sensibilisation des équipes médicales et paramédicales à la dénutrition des patients hospitalisés et à la prise en charge associée constitue un écueil dans les hôpitaux depuis plus de 20 ans, malgré les mesures gouvernementales successives (Plan National Nutrition et Santé, création des Comité de Liaison Alimentation Nutrition, création des équipes transversales de nutrition, …) [50] ; de plus, le mésusage des poches de NP est un phénomène couramment constaté dans les établissements de soins, souvent à mettre en relation avec la facilité d'emploi et de prescription des poches pluricompartimentées [51]. Cependant, les mélanges industriels prêts à l'emploi ont maintenant largement leur place dans les hôpitaux et ils y sont régulièrement prescrits ; ils ont même quasi-totalement substitué les techniques de perfusion de flacons séparés ou de fabrication « à la carte » chez l'adulte et l'adolescent, même si ces deux techniques permettent une adaptation de posologie extrêmement précise des nutriments apportés et sont plus adaptés à la conduite de la nutrition parentérale au long cours [48]. Ainsi, au CHU de Reims, la totalité du flux de prescription des NP adulte est représentée par ces mélanges industriels.

Bien que l'indication retenue par l'AMM des mélanges ternaires industriels prêts à l'emploi commercialisés à ce jour (gammes OliClinomel®, Kabiven®, ou Nutriflex Lipide®) soit « *nutrition parentérale chez l'adulte et* ***l'enfant de plus de 2 ans****, quand la nutrition orale et*

entérale est impossible, insuffisante ou contre-indiquée » [40, 41, 42], ceux-ci sont qualitativement inadaptés à la population pédiatrique et leur utilisation exclusive et/ou prolongée comporte un risque de complications métaboliques sévères, en raison notamment de l'apport lipidique trop important et d'un apport phosphocalcique insuffisant [52].

Pour cette raison, les pharmacies de certains établissements hospitaliers ont entrepris, dès les années 1990 des travaux collaboratifs avec les unités de pédiatrie et de néonatologie, dans le but de mettre au point des formules-types de mélanges ternaires prêts à l'emploi. Ces préparations, conditionnées en poches monocompartimentées, devaient répondre aux besoins des enfants hospitalisés ou ambulatoires, tout en garantissant une sécurité et une facilité d'emploi. Ainsi, à titre d'exemple, des formules-types de mélanges ternaires destinés à la néonatalogie ont-elles été mises au point au Centre Hospitalier Intercommunal de Poissy - Saint-Germain-en-Laye [43].

D'autres mélanges ternaires, pour l'enfant cette fois-ci, ont été élaborés à l'Hôpital Robert Debré à Paris ; ils étaient destinés aux patients du service de gastro-entérologie et aux enfants en hospitalisation à domicile (HAD). Trois formules-types de mélanges standards avaient été rédigées, différant les unes des autres par leur apport calorique. Des formules « hautes calories » (H), « moyennes calories » (M) et « basses calories » (B) ont ainsi été mises au point, en collaboration avec les médecins du service. Pour chacune de ces formules, des fourchettes de prescription « haute » (H) et « faible » (F) avaient été fixées pour les apports électrolytiques. Six formules (cf. tableau XXVI) au total ont donc été établies et leur stabilité physico-chimique a été étudiée ; c'est principalement le comportement de l'émulsion lipidique qui a été suivi dans cette étude de stabilité, puisqu'elle constitue le facteur limitant à la stabilité générale du mélange [53].

Tableau XXVI - Formules-types de mélanges ternaires développées à l'Hôpital Robert Debré

Calories	**Hautes (H)**		**Moyennes (M)**		**Faible (F)**	
Electrolytes	**F**	**H**	**F**	**H**	**F**	**H**
Volume total (ml)	100					
Glucose (g)	18,0		14,5		10,0	
Acides aminés (g)	2,5		2,0		1,7	
Lipides - émulsion lipidique 20 % (g)	2,7		1,9		1,7	
Sodium chlorure (mmol)	1	3	1	3	1	3
Sodium lactate (mmol) [1]		3		3		3
Potassium chlorure (mmol)	1	6	1	6	1	6
Calcium glucoheptonate (mmol)	0,25	0,75	0,25	0,75	0,25	0,75
Phosphates mono-di potassiques (mmol)	0,65	1,29	0,65	1,29	0,65	1,29
Magnésium chlorure (mmol)	0,21	0,63	0,21	0,63	0,21	0,63
Vitamines (Cernévit®)	à adapter en fonction de l'âge					
Oligo-éléments	à adapter en fonction de l'âge					
Calories (kcal)	106,3		83,1		61,7	

[1] lorsque les apports sodés dépassent 3 mmol/100 ml, ils sont répartis entre chlorure et lactate de sodium

Préparées en poches monocompartimentées en EVA, les formules HH, HF, MH, MF, BH et BF ont montré qu'elles restaient stables pendant au moins 10 jours, à condition de les conserver au réfrigérateur et à l'abri de la lumière [53]. La mise au point et la validation de la stabilité de ces formules a permis de démarrer la fabrication de mélanges ternaires pour la pédiatrie, à l'hôpital Robert Debré alors que la pharmacie fabriquait, jusqu'à lors, des poches de mélanges binaires et les émulsions lipidiques étaient perfusées aux enfants *via* une connexion « en Y » sur le cathéter. Ces formules ont même pu être prescrites et utilisées pour les enfants en HAD.

2.2.2 Mélanges binaires

Depuis de nombreuses années, l'AP-HP a mis à disposition des établissements de soins deux préparations de formules standardisées de mélanges binaires ; il s'agit des formules NP 100 prématurés® et NP 2 enfants® (anciennement « SLF prématurés » et « SLF enfants », respectivement). Ces formules disposent depuis 2006 d'une AMM. Conditionnées en flacons de verre et conservées au réfrigérateur, ces formules sont indiquées dans « la nutrition parentérale [de l'enfant ou du nouveau-né] présentant une intolérance digestive,

totale ou partielle, prolongée ». Ces mélanges constituent un apport calorique glucidique et azoté et sont supplémentés en électrolytes (sodium, potassium, calcium, magnésium et phosphore) ; en revanche, ils ne contiennent ni vitamines, ni oligo-éléments qui doivent être ajoutés extemporanément au moment de l'administration en fonction des besoins des enfants ; l'administration concomitante d'une émulsion lipidique impose de ne pas ajouter celle-ci directement dans le flacon, en raison du risque de déstabilisation de l'émulsion, notamment en raison de la présence des cations divalents (calcium) [46, 47]. Ces formules ont, à ce jour, été largement utilisées dans les hôpitaux ; elles servent même de base, dans certaines unités de production où elles sont supplémentées en fonction des besoins des patients.

2.2.3 Standardisation ou individualisation ?

D'expériences locales en expériences locales, la question de la standardisation des mélanges de NP est soulevée, mais les réponses sont souvent floues et trop dépendantes des habitudes des prescripteurs. Pour cette raison, l'American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (ASPEN) a réuni un comité d'experts sur ce sujet particulier et a considéré que la standardisation des mélanges de NP n'avait pas pour seule réponse l'utilisation d'une formule-type ou d'une formule « à la carte ». Un processus de nutrition parentérale standardisée doit également inclure les aspects de prescription, d'étiquetage, de fabrication et d'administration des mélanges dans les conditions les plus sures possibles [54].

Dans une revue de la littérature, les experts de l'ASPEN ont montré que les données qualitatives et quantitatives permettant de comparer les mélanges standardisés et les mélanges « à la carte » en termes de sécurité des patients étaient significativement limitées. Cette revue de 2007 dénonçait la quasi-absence d'essais randomisés de grande ampleur évaluant la sécurité des mélanges lors de l'administration aux patients. Ils citent les travaux de quelques auteurs qui ont conduit des essais multicentriques avec les deux types de produits, mais qui n'évaluaient pas la sécurité associée aux erreurs directement imputables à la NP [54]. Cependant, il faut garder à l'esprit que des informations ont été obtenues avec les essais incriminés. Ainsi, certains ont montré que l'utilisation de la NP « à la carte » donnait de meilleurs résultats en termes de prise de poids et d'apports que les mélanges standardisés [55]. En revanche, il a été démontré par ailleurs que ces mêmes solutions standardisées étaient à l'origine d'un nombre moins important d'anomalies hydro-électrolytiques que les NP individualisées [56]. En un sens, ces informations sont contradictoires et permettent de rejoindre, partiellement, l'avis des experts de l'ASPEN, en

mettant en avant le fait que les données de sécurité et d'efficacité sont controversées et sujettes à interrogation.

Enfin, la standardisation des mélanges de NP a démontré un certain intérêt économique ; même si les apports des patients dans ces études ont été significativement plus importants qu'ils n'auraient dû l'être, les économies engendrées par l'utilisation de ces mélanges de NP plaident en faveur de cette solution thérapeutique [57, 58].

Comme le montrent ces études et les conclusions des experts américains, il n'existe pas, à l'heure actuelle de données suffisantes pour statuer sur l'utilisation d'un type de mélanges de NP par rapport à l'autre. De toute évidence, à l'avenir, il va falloir composer entre standardisation et individualisation.

2.3 Le partenariat entre l'AP-HP et Frésénius-Kabi

2.3.1 Historique de la démarche

Les différentes inspections menées courant 2003, dans le cadre des autorisations pour les activités obligatoires et optionnelles des PUI, ont démontré l'obsolescence de certaines des installations de fabrication existantes et demandé leur mise en conformité tout en exigeant la création d'une unité centralisée chargée d'assurer la fabrication des mélanges qui étaient encore préparés dans les unités de soins. Face à ce constat, deux options ont été envisagées pour répondre aux besoins des prescripteurs, des pharmaciens et des patients.

La première consistait à transférer le flux de production des différentes PUI de l'AP-HP vers le site de production de l'AGEPS ; cependant, à court et moyen terme, cette solution n'était pas réaliste car elle nécessitait des moyens techniques, humains et matériels qui n'existaient pas et nécessitaient des investissements trop importants. A long terme, par ailleurs, cette solution n'était pas économiquement viable non plus, principalement en raison des coûts de production pour des lots correspondants (il a été estimé que 300 enfants devaient avoir recours à la NP chaque jour à l'AP-HP).

La seconde option consistait à développer des solutions fabriquées à l'avance de manière industrielle ; cependant, aucun produit similaire n'existait sur le marché à l'époque, en raison des difficultés de définir une ou plusieurs formules de NP pouvant couvrir l'ensemble des besoins des patients. L'état des lieux réalisé par l'AP-HP en mai 2003 a démontré une certaine hétérogénéité des modalités de prescription et des formules fabriquées selon les

hôpitaux et les services de soins ; la perspective d'une rationalisation des ces pratiques était donc perçue comme un gain par tous les acteurs du système. Dans ce cadre, il a été d'abord envisagé de développer des « pré-mélanges », c'est-à-dire des solutions qui seraient complétées en fonction de la prescription médicale par des ajouts de nutriments effectués dans les hôpitaux. Dans la majorité des cas, ces ajouts auraient relevé de la responsabilité pharmaceutique et auraient donc dû être réalisés dans les PUI. Or, il est plus rapide et plus sur de préparer entièrement une poche de NP que de pratiquer des ajouts dans un pré-mélange. Ainsi, cette option ne permettait pas de diminuer la charge de travail des équipes pharmaceutiques, ce qui était contraire à l'un des objectifs de cette réflexion. Par conséquent, il a été envisagé de développer des solutions standardisées, prêtes à l'emploi qui pourraient se substituer aux préparations magistrales réalisées dans les PUI, dans une proportion de l'ordre de 50 %, sachant qu'il aurait été déraisonnable de vouloir substituer plus de préparations, en raison de la diversité et de l'instabilité de l'état nutritionnel et clinique d'un certain nombre d'enfants. C'est donc cette dernière piste qui a été privilégiée.

Le processus de standardisation de mélanges de nutrition parentérale pédiatrique a nécessité plusieurs étapes :

1. l'obtention d'un consensus pour la rédaction des formules théoriques
2. la sélection d'un partenaire industriel démontrant ses capacités à s'adapter à ces formules dans son système de production
3. l'étude de la stabilité des mélanges élaborés

2.3.2 Mise au point des formules-types

Ce développement a reposé, en premier lieu sur les travaux de deux sous-groupes médicaux, représentés par des chefs de service de néonatalogie et de gastro-entérologie pédiatrique des établissements de l'AP-HP pour établir des formules-types de solutions de NP. De la dizaine de formules initialement mises au point par les groupes de travail, six formules de mélanges binaires ont finalement été retenues : quatre formules pour les services de néonatalogie et trois formules pour ceux de gastro-entérologie.

2.3.2.1 Sous-groupe néonatalogie

L'un des travaux essentiels de ce groupe consistait à répondre à des questions pratiques ; ces réponses permettraient de définir le besoin en formules standardisées ainsi que la cible potentielle des enfants à qui ces formules pourraient être prescrites. Il fallait savoir quelle proportion d'enfants nécessitait la prescription d'une NP et pendant quelle durée, mais aussi

quelle proportion pourrait bénéficier de solutions standardisées et quelle serait la composition de celles-ci. Après discussion sur les pratiques de chaque établissement, les limites de faisabilité de la production des mélanges de NP, les contraintes réglementaires associés aux actes d'ajouts de produits dans les poches, quatre formules ont été rédigées : 3 formules binaires et 1 formule associant acides aminés, électrolytes et émulsion lipidique. Parmi les quatre formules, une est destinée aux tous premiers jours de vie et ne comporte ni sodium, ni potassium, et ne contient que très peu de glucose et d'acides aminés. Le sous-groupe a évalué l'intérêt que pourrait avoir ces formules en les comparant à des prescriptions théoriques définies pour des cas réels de nouveau-nés recevant une alimentation parentérale. Il est ressorti que la proportion de nouveau-nés pour lesquels une de ces solutions standardisées pourrait être utilisée est de l'ordre de 50 % ; ainsi, la charge de travail des PUI associée à la fabrication des poches serait réduite de moitié.

2.3.2.2 Sous-groupe gastro-entérologie

Les questions auxquelles le groupe de néonatalogistes devait répondre se sont évidemment posées aux gastro-entérologues de la même façon ; l'objectif de ce sous-groupe était de trouver le meilleur compromis entre le « tout à la carte » et le « tout standard ». Le sous-groupe avait en charge la réflexion au sujet de la standardisation des poches de NP pour les autres types de services prescripteurs à l'exclusion de la néonatalogie (hémato-oncologie pédiatrique, chirurgie et réanimation, notamment).

Parmi les quatre formules standards définies initialement, le groupe a choisi de n'en retenir que trois ; ce choix a été basé sur l'analyse d'une centaine de prescriptions dans plusieurs hôpitaux pour constater si les formules rédigées correspondaient bien à la pratique courante ou s'il fallait les réajuster un peu. En outre, le groupe s'est accordé pour dire avec fermeté que les formules « adultes » qui disposaient d'une AMM à partir de 2 ans ne conviennent pratiquement jamais aux situations cliniques.

2.3.2.3 Les formules

Les six formules Pediaven® (mélanges binaires) retenues finalement par les deux groupes de travail (trois par groupe) sont données dans le tableau ci-dessous :

Tableau XXVII - Formules-types de mélanges binaires Pediaven®

Pediaven®	**Nouveau-né**			**Enfant**		
	NN1	NN2	NN3	G15	G20	G25
Poche (ml)	250	250	250	1 000	1 000	1 000
Acides aminés (g)	3,8	4,3	18,2	15	20	25
Azote (g)	0,5	0,6	2,6	2,1	2,9	3,6
Glucose (g)	25	25	0	150	200	250
Calories non protéiques (Cal)	100	100	0	600	800	1 000
Calories totales (Cal)	115	117	72	660	880	1 100
Na (mmol)	0	5	0	30	30	40
K (mmol)	0	4,3	18	25	25	40
P (mmol)	0	2,3	2,4	8	8	10
Ca (mmol)	2,3	1,9	0	6	6	8
Mg (mmol)	0,5	0,4	1,7	4	4	6
Cl (mmol)	0	5	0	39	39	30
Oligo-éléments (µg)						
Cobalt	0	0	0	150	150	300
Chrome	0,5	0,75	2,75	20	20	40
Cuivre	57,5	65	280	300	300	600
Fluor	20	22,5	100	500	500	1 000
Fer	0	0	0	500	500	1 000
Iode	2,5	2,5	2,5	50	50	100
Manganèse	1,5	1,5	6,75	100	100	200
Molybdène	0	0	0	50	50	100
Sélénium	4,75	5,25	22,5	50	50	100
Zinc	507,5	575	2 430	2 000	2 000	2 000

2.3.3 Faisabilité technique

L'aboutissement de cette option (la réalisation de solutions industrielles prêtes à l'emploi) reposait sur deux conditions. La première dépendait de la production même des solutions

standards ; elles devaient, en effet, contenir des oligo-éléments et des vitamines, ce qui induisait des contraintes sur le plan pharmaceutique du fait de l'instabilité de ces substances en mélange :

- soit une péremption très courte (quelques jours à quelques semaines), évidemment incompatible avec une production industrielle ;
- soit la suppression des vitamines et oligo-éléments des mélanges fabriqués, mais cela nécessiterait que l'AMM éventuelle obtenue par ces formules autorise les ajouts extemporanés par le personnel infirmier, ce qui est peu souhaitable dans le cadre d'une maîtrise du risque infectieux et d'une optimisation du temps infirmier ;
- soit l'utilisation de poches pluricompartimentées.

C'est cette dernière solution qui a été retenue comme base de travail pour le développement industriel des mélanges standard. La seconde condition du succès de cette rationalisation de la prescription et de la fabrication des poches de NP consistait en la mise en place ou le renforcement de différentes mesures garantissant la bonne utilisation de ces solutions dans l'ensemble des hôpitaux concernés.

Compte tenu de la stabilité très courte de certaines vitamines en solution, notamment l'acide ascorbique qui est reconnu pour perdre 75 % de son activité en 24 heures [59], il a été décidé de n'intégrer que les oligo-éléments dans les formules à fabriquer ; les vitamines seraient ajoutées extemporanément dans les unités de soins.

Au vu de la grande variation du nombre de poches nécessaires pour les enfants (de 1 à 2 poches par jour et jusqu'à 50 selon les hôpitaux) et de l'analyse économique montrant un coût nettement plus élevé pour les centres produisant moins de 5 poches par jour (coût d'une poche de NP à la carte variant entre un peu moins de 30 € pour un centre produisant plus de 20 000 poches par an et approximativement 100 €, pour un établissement fabriquant moins de 500 poches par an), une rationalisation de la répartition des moyens de production a été recherchée. Il a semblé souhaitable que la production des préparations magistrales reste localisée dans les centres hospitaliers accueillant le plus grand nombre d'enfants sous NP, et notamment des nouveau-nés prématurés. Ainsi, une organisation reposant sur 4 centres référents (hôpitaux Cochin - Port Royal, Necker - Enfants Malades, Robert Debré et Armand Trousseau) qui produiraient pour les besoins internes, mais aussi pour d'autres établissements qui leur seraient rattachés. Cependant, le succès de cette organisation reposant sur la mutualisation des moyens techniques et humains reposait sur les conditions suivantes :

- des installations et des compétences humaines en adéquation avec l'activité dans les sites référents ;
- un coût de transport n'excédant pas les économies d'échelle réalisées ;
- un délai de livraison rapide et compatible avec une modification quotidienne de la prescription ;
- la nécessité d'une contractualisation entre les établissements concernés ;
- l'autorisation par les autorisations de tutelle de la sous-traitance de la fabrication des préparations magistrales par une PUI de l'AP-HP pour le compte d'une autre ; cette question avait été réglée en décembre 2003 lors d'un entretien entre la Direction de l'AGEPS et la DRASS d'Ile de France.

Dans cette démarche de standardisation et de substitution des préparations magistrales par des produits industriels, ces sites référents de production de l'AP-HP n'assureraient que la production des poches « à la carte ».

Compte tenu de tous les éléments de cette consultation pluridisciplinaire et des décisions qui en ont découlées, il a été décidé la fabrication de ces mélanges par un laboratoire pharmaceutique, sous la responsabilité de l'AGEPS (comme cela se faisait déjà pour les formules NP2 et NP 100, dont Frésénius-Kabi assure la production pour le compte de l'AGEPS). Il a donc été décidé de se tourner vers les filiales françaises des laboratoires qui possédaient cette expertise et les moyens techniques de production ; il s'agissait des laboratoires Baxter, B-Braun et Frésénius-Kabi. Parmi les candidats interrogés, c'est ce dernier qui a démontré la plus grande adaptabilité aux besoins de l'AGEPS. Associé à la société Federa, devenue maintenant Catalan, le laboratoire Frésénius-Kabi dispose d'un site de production unique (Limoges, France), dédié à la production de produits pour la nutrition parentérale ; ce site de fabrication avait d'ailleurs déjà été audité par l'AP-HP à plusieurs reprises, dans le cadre du partenariat pour la fabrication des mélanges NP 2 et NP 100. Fin 2004, début 2005, Frésénius-Kabi a donc été désigné comme partenaire de l'AGEPS pour la production des mélanges pédiatriques standard.

Bien que l'idée du conditionnement en poches pluricompartimentées ait été retenu et validé, la première phase de mise en production des formules établies par les groupes de travail a consisté en la fabrication des mélanges en poches monocompartimentées ; en effet, avant de mettre en œuvre un procédé de fabrication plus complexe et coûteux, il fallait s'assurer que les formules étaient utilisables, prescrites et satisfaisantes d'un point de vue clinique. Il a donc été décidé, dans un premier temps, de produire les mélanges en poches monocompartimentées, stérilisées par répartition aseptique. D'après les données de

modélisation de stabilité des formules de NP dont disposait Frésénius-Kabi, les formules ainsi conditionnées pouvaient espérer bénéficier d'une péremption d'une douzaine de mois, à condition de les conserver au réfrigérateur et à l'abri de la lumière. De plus, ce type de conditionnement primaire présente des intérêts technologiques (facilité de remplissage) et économiques (moindre coût) indéniables par rapport aux poches à plusieurs compartiments.

Pour toutes ces raisons, les 6 formules Pediaven® (trois formules « nouveau-né » et trois formules « enfant ») ont été produites dans des poches en EVA avec un site d'ajout (sans latex) et un site de perfusion trocardable ; elles ont été conditionnées dans un suremballage en aluminium, protégeant les mélanges de l'oxygène, de l'air et de l'humidité.

2.3.4 Etudes de stabilité

Les formules des mélanges ont été établies, le partenaire industriel pour la fabrication et la distribution a été sélectionné, le mode de production et le conditionnement des poches ont été validés. Cependant, avant de pouvoir rendre ces produits disponibles à la prescription, il fallait s'assurer de la stabilité des mélanges et valider que les prédictions de péremption faites par la base de données de Frésénius-Kabi étaient bien réelles. Deux types d'étude de stabilité ont été conduits pour valider la stabilité des mélanges Pediaven® **1)** après stockage au réfrigérateur et, **2)** après ajout extemporané des vitamines et conservation dans les conditions réelles d'administration.

2.3.4.1 Stabilité après stockage réfrigéré

Les études de stabilité conduites par Frésénius-Kabi ont consisté en une observation d'un certain nombre de paramètres au cours du temps lors de la conservation des poches Pediaven® nouveau-né et Pediaven® enfant à une température de 5°C. Les premières études ont démontré que les mélanges obtenus à partir des formules élaborées restaient stables pendant 9 mois au moins.

Les paramètres étudiés au cours de ces études sont les suivants :

- inspection visuelle et coloration ;
- comptage particulaire pour les particules de taille supérieure ou égale à 10 µm et celles de taille supérieure ou égale à 25 µm par une méthode d'absorption de la lumière ;
- absorbance à 430 nm par spectrophotométrie UV-visible ;
- mesure du pH, conformément à la Pharmacopée Européenne ;
- mesure de l'osmolalité par mesure du point de congélation ;
- dosage du glucose par une méthode enzymatique avec détection à 430 nm ;
- dosage des acides aminés (aminogramme) par chromatographie d'échange d'ions avec réaction à la ninhydrine et détection photométrique ;
- dosage cystéine - cystine par chromatographie liquide avec détection UV ;
- dosage de la D-glucose-L-cystéine par chromatographie liquide avec détection UV ;
- dosage du sodium, du potassium, du calcium et du magnésium, par spectrophotométrie d'absorption atomique ;
- dosage des chlorures par argentimétrie ;
- dosage du phosphore par colorimétrie à 404 nm après réaction avec le réactif phospho-molybdique ;
- recherche des endotoxines bactériennes, conformément à la Pharmacopée Européenne ;
- essais de stérilité, conformément à la Pharmacopée Européenne.

L'ensemble de ces méthodes d'analyses font l'objet d'une procédure interne au laboratoire Frésénius-Kabi et correspondent à un protocole d'étude de stabilité ; les poches testées ont été conservées au réfrigérateur (+2°C - +8°C) penda nt toute l'étude. Les paramètres ont été évalués sur des poches d'un lot unique à plusieurs échéances, espacées d'un mois et demi pour les 6 premiers mois et de trois mois jusqu'au 12ème mois de l'étude (M 0 - M 1,5 - M 3 - M 4,5 - M 6 - M 9 - M 12).

Les résultats de ces études ont montré que tous les résultats étaient conformes aux spécifications attendues pour tous les mélanges étudiés, à l'exception de la formule Pediaven® G15 ; en effet, il a été mis en évidence une contamination particulaire (particules de taille supérieure à 10 µm) à 6 mois, légèrement supérieure aux limités fixées pour l'essai (26 particules / ml) et à 12 mois (89 particules / ml). Cette contamination n'a pas été retrouvée à 9 mois et aucune explication n'a pu être donnée à ce phénomène.

Ces résultats ont été consignés dans les rapports techniques n° 2094 (Pediaven® G20), 2102 (Pediaven® G15), 2103 (Pediaven® NN2), 2105 (Pediaven® NN1), 2106 (Pediaven® NN3) et 2108 (Pediaven® G25), documents internes au laboratoire Frésénius-Kabi. Ils ont permis à l'AGEPS de déposer et d'obtenir l'Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) de cohorte pour ces mélanges et permettre aux prescripteurs d'en bénéficier, avec une péremption d'une durée de 9 mois, à condition de conserver les poches au réfrigérateur [60 - 64].

2.3.4.2 Stabilité après ajout extemporané de solutions vitaminiques

Par ailleurs, la stabilité de ces mêmes mélanges a été étudié après ajout extemporané de solutions vitaminiques ; de plus courte durée, car sensées reproduire les conditions réelles d'administration, ces études ont consisté à ajouter les différentes solutions vitaminiques disponibles sur le marché dans les poches Pediaven® et de suivre l'évolution des ces mélanges pendant 24 heures, à température ambiante (+ 25°C) et à l'abri de la lumière. Les solutions vitaminiques utilisées pour ces essais étaient Cernévit®, Soluvit® et Hydrosol Polytvitaminé BON®. Ce dernier produit ayant été retiré du marché depuis la réalisation des essais, il n'est pas utile de citer ici les résultats obtenus avec ce produit. De même, toutes les solutions vitaminiques ont été testées avec tous les types de poche Pediaven® ; pour des raisons de simplification, seuls les résultats obtenus avec les produits recommandés aujourd'hui seront présentés. Ainsi, les poches Pediaven® enfant ont été supplémentées avec Cernévit® et les poches Pediaven® nouveau-né ont été supplémentées avec Soluvit®.

Par rapport à l'étude de stabilité après conservation en conditions réfrigérées, le nombre de paramètres évalués est bien moins important pour cette étude. Il s'agissait de réaliser une inspection visuelle, une mesure de l'absorbance à 430 nm, un essai de turbidité et une mesure du pH. Les mesures ont été réalisées à intervalles réguliers après l'ajout des solutions vitaminiques (H 0 - heure des ajouts - H 18 et H 24).

Outre des variations de l'absorbance, associée à une diminution de la coloration jaune des solutions vitaminiques au cours du temps, les paramètres étudiés pour ces études restent stables au cours du temps. Ces données sont issues des rapports techniques internes du laboratoire n° 1966 et 2061 (Pediaven® G15), 1967 et 2062 (Pediaven® G20), 1968 et 2063 (Pediaven® G25), 1971 et 2065 (Pediaven® NN1) et 1972 et 2064 (Pediaven® NN2). Ces éléments de preuve ont permis de valider, pour l'Aturoisation Temporaire d'Utilisation (ATU) de cohorte, l'adjonction de Soluvit® et de Cernévit® dans les poches Pediaven® nouveau-né et enfant, respectivement [60 - 64].

2.3.5 L'Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU)

En s'appuyant sur ces premières études de stabilité, l'AGEPS a pu déposer un dossier d'ATU de cohorte auprès de l'AFSSaPS ; cette ATU a été accordée au mois d'avril 2007 et la promotion des mélanges auprès des professionnels de la santé a été assuré par les forces de vente du laboratoire Frésénius-Kabi. Les mélanges Pediaven® étaient donc séparés en deux gammes, l'une pour la néonatalogie (Pediaven® nouveau-né - NN1, NN2 et NN3) et l'autre pour la pédiatrie (Pediaven® enfant - G15, G20 et G25), avec des poches de 250 ml et 1 000 ml, respectivement [60 - 64]. Depuis l'obtention de l'ATU de cohorte, la formule Pediaven® NN3 a été supprimée et son développement abandonné ; cette formule a, en effet, fait l'objet d'un retrait de lots, suite à la mise en évidence d'un précipité dans quelques poches. L'apparition de ces particules n'a pas été observée initialement lors des études de stabilité. Elles sont apparues au cours du temps dans les poches des deux premiers lots produits. Des phénomènes de complexation, associés peut-être à des processus d'oxydo-réduction, sont très probablement à l'origine des précipités apparus. Les investigations menées confirment que le phénomène observé n'est pas d'origine microbiologique. L'analyse des particules formées montre qu'elles contiennent principalement de la tyrosine, de l'histidine, du zinc, du cuivre et du magnésium. Une formulation inappropriée est donc l'hypothèse la plus plausible pour expliquer la formation du précipité observé.

D'un point de vue pratique, les chefs de service de pédiatrie désirant utiliser ces mélanges doivent adresser à la PUI de leur établissement la liste des prescripteurs autorisés à prescrire Pediaven®. Le pharmacien de la PUI transmet alors les documents à l'AGEPS qui accorde alors un « droit de commander » à la PUI et transmet l'information aux services logistiques de Frésénius-Kabi, habilité à recevoir les commandes et les honorer.

Lors de la prescription et de l'utilisation des poches, les équipes médicales doivent renvoyer (par télécopie) un document à l'AGEPS résumant les caractéristiques du patient, les indications et les ajouts éventuellement pratiqués dans la poche. En outre, les prescripteurs doivent communiquer le volume effectivement administré aux patients.

Ce recueil doit permettre à l'AGEPS et à Frésénius-Kabi d'évaluer les différents besoins d'ajouts extemporanés d'électrolytes qui sont pratiqués dans les poches par les équipes soignantes mais aussi d'évaluer si certaines formules sont plus employées que d'autres et d'en connaître éventuellement les raisons (*e.g.* formulation, volume de la poche non adaptés).

3 TROISIEME PARTIE - STABILITE DES MELANGES APRES AJOUTS EXTEMPORANES D'ELECTROLYTES ET DE VITAMINES

3.1 Rationnel de l'étude

Bien que la standardisation des mélanges de nutrition parentérale permette de répondre aux besoins d'un certain nombre de patients, certains prescripteurs sont confrontés à une inadaptation des apports constitués par ces mélanges. D'autres préfèrent ajuster au plus près les apports en supplémentant les mélanges standards par ajout des électrolytes.

Il a donc été envisagé d'étudier la stabilité physico-chimique des poches Pediaven® après ajouts d'éléments minéraux, en présence de vitamines. Le plan de l'étude a prévu de réaliser les ajouts d'électrolytes indépendamment les uns des autres, puis par combinaison des différents éléments minéraux entre eux. L'évaluation des caractéristiques physico-chimiques des mélanges sur une période courte correspondant aux durées d'administration, augmentée d'une marge de sécurité, devait permettre de statuer quant à la possibilité de réaliser ces ajouts au lit du malade. Bien évidemment des résultats défavorables devraient aboutir à des recommandations interdisant ces ajouts et obligeant à réaliser les supplémentations « en Y » de la poche de Pediaven®.

3.2 Matériel et méthodes

Les mélanges étudiés, les ajouts réalisés, le plan d'échantillonnage ainsi que les méthodes analytiques utilisées pour cette étude sont détaillés dans les paragraphes suivants ; notamment les différentes méthodes mises en œuvre sont décrites et expliquées.

3.2.1 Mélanges étudiés

Cinq formules ont été concernées par cette étude de stabilité, *i.e.* Pediaven® enfant (3 formules : G15, G20 et G25) et Pediaven® nouveau-né (2 formules : NN1 et NN2). Par ailleurs, des témoins ont été réalisés en utilisant des poches de glucose 5 % FreeFlex® de 250 et 1 000 ml.

Pour chaque série d'ajout (isolé ou combiné), trois poches de chaque formule ont été supplémentées, de façon à s'assurer de la répétabilité et de la reproductibilité des différents essais réalisés.

Les poches de chaque formule ont été numérotées de 1 à 3 ; dans la suite du document, celles-ci ont été nommées de la façon suivante :

Pediaven® enfant G15 : G15-1, G15-2, G15-3
Pediaven® enfant G20 : G20-1, G20-2, G20-3
Pediaven® enfant G25 : G25-1, G25-2, G25-3
Pediaven® nouveau-né 1 : NN1-1, NN1-2, NN1-3
Pediaven® nouveau-né 2 : NN2-1, NN2-2, NN2-3
Glucose 5 % :..... FF-1, FF-2, FF-3

3.2.2 Ajouts réalisés

Pour toutes les formules étudiées, des ajouts de solutions élémentaires de sodium, calcium et phosphore ont été réalisés, parallèlement à l'ajout d'un volume fixe de solutions vitaminiques (Cernévit® : 7,5 ml pour les poches Pediaven® enfant et Soluvit® : 5 ml pour les poches et Pediaven® nouveau-né). Les solutions d'électrolytes utilisés pour l'étude étaient :

- chlorure de sodium 20 % (m/v) apportant 200 g/l de NaCl, soit 3,5 mol/l de sodium.
- gluconate de calcium 10 % (m/v) apportant 100 g/l de gluconate de calcium (soit 0,223 mol/l de calcium)
- phosphate monopotassique 13,61 % (m/v) apportant 136,1 g/l de dihydrogénophosphate de potassium (soit 10 mmol/l de phosphore)
- Phocytan® apportant 125,4 g/l de glucose-1-phosphate disodique tétrahydraté (0,33 mol/l de glucose et de phosphate - 0,66 mol/l de sodium).

L'expérimentation s'est déroulée en deux phases ; dans un premier temps, les différentes solutions ont été ajoutées isolément les unes des autres puis, dans un second temps elles ont été associées. Le volume individuel de chaque solution ajoutée à été limité à 50 ml pour que les ajouts puissent être réalisés en une seule fois, à l'aide d'une seringue. Les différents ajouts réalisés sont donnés dans les tableaux XXVIII à XXXI.

Tableau XXVIII - Volumes des ajouts isolés d'électrolytes par formule

			Pediaven®		
	NN1	**NN2**	**G15**	**G20**	**G25**
Vitamines	Soluvit® 5 ml	Soluvit® 5 ml	Cernévit® 7,5 ml	Cernévit® 7,5 ml	Cernévit® 7,5 ml
Sodium chlorure	6,0 ml	5,0 ml	30,0 ml	30,0 ml	27,0 ml
Calcium gluconate	24,0 ml	18,0 ml	50,0 ml	50,0 ml	50,0 ml
Phosphate potassique	6,0 ml	4,0 ml	17,0 ml	17,0 ml	17,0 ml
Phocytan®	18,0 ml	11,0 ml	50,0 ml	50,0 ml	50,0 ml

Ordre des ajouts : vitamines, puis solution d'électrolyte avec agitation manuelle de la poche entre chaque ajout.

Tableau XXIX - Volumes des ajouts combinés d'électrolytes par formule : gluconate de calcium et Phocytan®

			Pediaven®		
	NN1	**NN2**	**G15**	**G20**	**G25**
Vitamines	Soluvit® 5 ml	Soluvit® 5 ml	Cernévit® 7,5 ml	Cernévit® 7,5 ml	Cernévit® 7,5 ml
Calcium gluconate	10,0 ml	14,0 ml	50,0 ml	50,0 ml	50,0 ml
Phocytan®	10,0 ml	6,0 ml	25,0 ml	25,0 ml	25,0 ml

Ordre des ajouts : vitamines, phosphore, puis calcium avec agitation manuelle de la poche entre chaque ajout.

Tableau XXX - Volumes des ajouts combinés d'électrolytes par formule : gluconate de calcium et phosphate monopotassique

			Pediaven®		
	NN1	**NN2**	**G15**	**G20**	**G25**
Vitamines	Soluvit® 5 ml	Soluvit® 5 ml	Cernévit® 7,5 ml	Cernévit® 7,5 ml	Cernévit® 7,5 ml
Calcium gluconate	15,0 ml	15,0 ml	50,0 ml	50,0 ml	35,0 ml
Phosphate potassique	4,0 ml	2,0 ml	10,0 ml	10,0 ml	6,0 ml

Ordre des ajouts : vitamines, phosphore, puis calcium avec agitation manuelle de la poche entre chaque ajout.

Tableau XXXI - Volumes des ajouts combinés d'électrolytes par formule : chlorure de sodium, gluconate de calcium et Phocytan®

	Pediaven®				
	NN1	**NN2**	**G15**	**G20**	**G25**
Vitamines	Soluvit® 5 ml	Soluvit® 5 ml	Cernévit® 7,5 ml	Cernévit® 7,5 ml	Cernévit® 7,5 ml
Sodium chlorure	5,0 ml	4,0 ml	25,0 ml	25,0 ml	25,0 ml
Calcium gluconate.	7,0 ml	12,0 ml	45,0 ml	45,0 ml	45,0 ml
Phosphate potassique	8,0 ml	4,0 ml	20,0 ml	20,0 ml	20,0 ml

Ordre des ajouts : vitamines, phosphore, puis sodium, puis calcium avec agitation manuelle de la poche entre chaque ajout.

Tous les ajouts ont été réalisés dans des conditions aseptiques, sous une hotte à flux d'air laminaire horizontal, en utilisation des dispositifs médicaux stériles et avec des protections vestimentaires type « bloc opératoire ». Les différents volumes ont été mesurés avec des seringues de volume adapté.

3.2.3 Lots utilisés

Les numéros de lots (et dates de péremption entre parenthèses) des produits utilisés tout au long de l'étude sont donnés ci-dessous :

Pediaven® enfant G15 - 1 000 ml (Cardinal Health) : 10881A01 (26/08/2007)
Pediaven® enfant G20 - 1 000 ml (Cardinal Health) : 10851A01 (05/08/2007)
Pediaven® enfant G25 - 1 000 ml (Cardinal Health) : 10852A01 (07/08/2007)
Pediaven® nouveau-né 1 - 250 ml (Cardinal Health) :..... 11036A01 (04/09/2008)
Pediaven® nouveau-né 2 - 250 ml (Cardinal Health) :..... 10907A01 (29/03/2008)
Glucose 5 % FreeFlex® - 1 000 ml (Frésénius-Kabi) : WB7108 (12/02/2010)
Glucose 5 % FreeFlex® - 250 ml (Frésénius-Kabi) : UI7314 (12/09/2008)
Chlorure de sodium PROAMP® 20 % - 10 ml (Aguettant) : 0700383 (01/2009)
Gluconate de calcium PROAMP® 10 % - 10 ml (Aguettant) : 4200997-01 (12/2009)
Phosphate monopotassique 13,61 % - 10 ml (Renaudin) :..... 062890 (12/2009)
Phocytan® - 100 ml (Aguettant) : 4500534 01 (10/2008)
Cernévit® - 5 ml (Baxter) :..... LE06P009A (08/2009)
Soluvit® - 10 ml (Frésénius-Kabi) : WB11539 (02/2009)

3.2.4 Plan d'échantillonnage

Après les ajouts des différentes solutions, un perfuseur trocardable a été monté sur les poches, pour pouvoir prélever les différents échantillons nécessaires à l'étude, dans des flacons type « antibiotique » (25 ml) et des tubes à essais en verre (10 ml) préalablement lavés et rincés à l'eau déminéralisée. Ce dispositif a été utilisé pour 1) éviter les ponctions multiples du site d'injection de la poche pouvant générer des microparticules dans le mélange et, 2) se rapprocher le plus possibles des conditions réelles d'utilisation. Le perfuseur a été purgé avec le mélange supplémenté. Il était clampé après chaque série de prélèvement et bouché à l'aide d'un obturateur stérile.

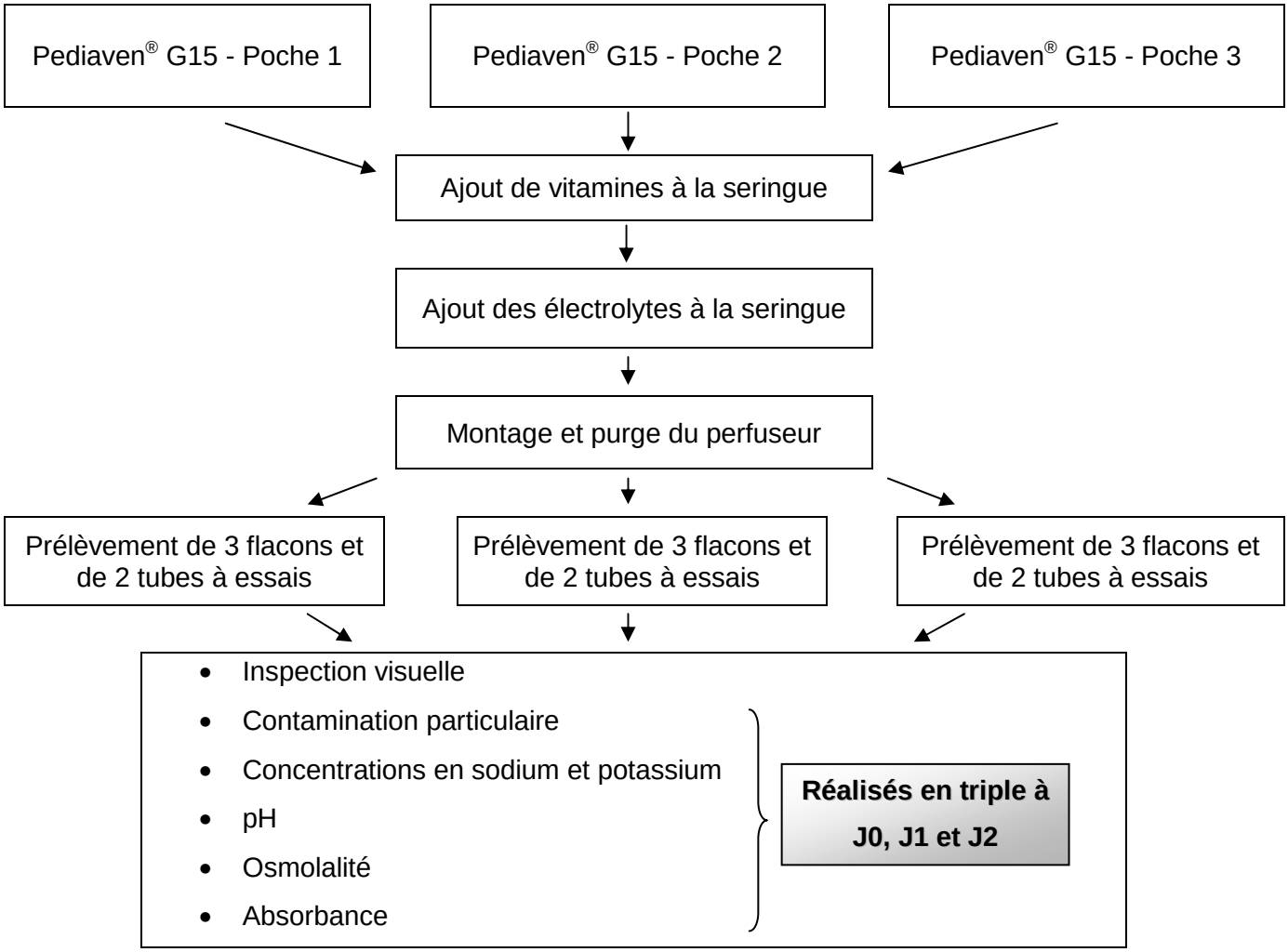
Pour chacune des poches, les prélèvements ont été réalisés en triple. Pendant toute la durée des analyses, les poches ont été conservées à l'abri de la lumière et à température ambiante (25°C, dans une étuve thermostatée), pour simuler les conditions réelles d'utilisation des mélanges. De plus, les poches Pediaven® nouveau-né ont également été testées après conservation à 40°C (simulation d'une couveuse).

Les mesures ont été réalisées à J0 (jour des ajouts), J1 (lendemain des ajouts) et J2 (surlendemain des ajouts, soit 48 heures). Comme pour la procédure d'ajouts, les prélèvements ont été réalisés en conditions aseptiques, sous hotte à flux d'air laminaire avec une tenue vestimentaire et des gestes adaptés.

Les analyses ont été conduites 3 fois sur chacun des prélèvements réalisés. Pour chaque formule testée et chaque série d'ajouts (isolés ou combinés), 3 poches ont été supplémentées, chacune faisant l'objet de 3 prélèvements quotidiens et ces derniers ayant été analysés 3 fois chacun. Les échantillons prélevés consistaient en 3 flacons de 25 ml et 2 tubes à essais de 10 ml dont les volumes correspondaient aux differents essais réalisés.

Pour chaque série d'ajout, un témoin a été réalisé, en substituant les poches de Pediaven® par des poches de glucose 5 %. Le plan d'échantillonnage est donné dans la figure 1.

Figure 1 - Plan d'échantillonnage et d'analyse des poches Pediaven® après ajouts extemporanés de solutions électrolytiques et vitaminiques



Ce plan d'échantillonnage et d'analyses, donné en exemple pour les poches Pediaven® enfant G15 est évidemment transposable à toutes les autres formules et à tous les jours d'étude (J0, J1 et J2).

3.2.5 Essais réalisés et méthodes analytiques

Les différents paramètres suivis au cours l'étude de stabilité ont été :

- Inspection visuelle des poches,
- Comptage particulaire,
- Dosage du sodium et du potassium,
- Mesure de l'osmolalité,
- Mesure de l'absorbance entre 200 et 800 nm,
- Mesure du pH.

Les méthodes analytiques mises en œuvre pour ces études ont été validées, conformément au référentiel SFSTP pour la linéarité, la répétabilité, la reproductibilité, la précision, la fidélité et la justesse (quand cela était applicable) [65].

3.2.5.1 Inspection visuelle : contamination particulaire visible

La contamination particulaire des préparations injectables et des préparations pour perfusion est composée de particules étrangères, non dissoutes et mobiles autres que des bulles de gaz. L'objectif de l'essai est de détecter ces particules non dissoutes. Conformément à la Pharmacopée Européenne, l'essai a été conduit avec une mireuse comprenant :

- un panneau noir mat, placé en position verticale
- un panneau blanc anti-éblouissant, placé en position verticale à côté du panneau noir
- une rampe d'éclairage orientable comportant une source de lumière blanche protégée et un diffuseur appropriés (une rampe comportant 2 tubes fluorescents de 13 W et d'une longueur de 525 mm chacun) [66].

Chaque poche a été agitée doucement en veillant à éviter la formation de bulles d'air, puis observée pendant une dizaine de secondes contre le panneau blanc, puis une dizaine de secondes contre le panneau noir. L'absence ou la présence de particules visibles a été notée ; en cas de présence de particules, celles-ci ont été décrites. L'essai d'inspection visuelle n'est réalisé qu'une seule fois sur chaque poche, contrairement à tous les autres qui sont réalisés en triple, à tous les jours de l'étude. La conformité de l'essai est atteinte lorsque aucune particule en suspension n'est visible [66].

3.2.5.2 Comptage particulaire : contamination microparticulaire

De la même façon que les particules visibles, il convient de détecter les particules non visibles à l'œil nu [67]. Pour cela, un compteur particulaire par blocage de la lumière a été utilisé ; le compteur de particules CI 1000® (Climet, distribué par Intertek - Cesson-Sévigné, France) permet de dénombrer les particules de 2 750 calibres différents dans les produits liquides et les produits huileux. L'appareillage se compose d'un échantillonneur CI 1020® et d'un compteur de particules CI 1000® ; l'échantillonneur mesure le volume et la vitesse d'écoulement de l'échantillon par valeurs prédéfinies, sélectionnées par l'utilisateur et entrées dans l'analyseur CI 1000®. Il est équipé d'une seringue auto-remplissable permettant de prélever les échantillons.

Il consiste en un système lumineux constitué d'une lampe (source lumineuse qui transforme un signal électrique en signal lumineux) et d'une cellule qui transforme le signal lumineux en signal électrique et donc en mesure. La présence d'une particule dans une solution provoque l'obscurcissement du faisceau lumineux, l'amplitude de l'impulsion électrique étant proportionnelle à la taille de la particule. Jusqu'à 6 échelles de taille peuvent être sélectionnées pour l'affichage et l'impression des résultats ; ces échelles sont déterminées par des seuils de voltage. La correspondance exacte entre le voltage et la taille des particules est déterminée par la courbe du détecteur.

Les échantillons (20 ml) des poches Pediaven® supplémentés ou des poches de glucose 5 % et prélevés sous la hotte à flux laminaire y ont été laissés au repos le temps nécessaire aux autres analyses, afin de s'assurer de l'absence de bulles d'air pouvant être apparentées à des particules en suspension. Chaque échantillon prélevé était aspiré par l'appareil ; un volume mort de 5 ml a été pris en compte pour le remplissage du système. L'échantillon en lui-même (10 ml) était aspiré à 35 ml/minute par le compteur particulaire. Les différents seuils de voltage utilisés lors des mesures étaient les suivants :

- 10,5 mV : particules de 2 µm (non exploité pour l'étude)
- 19,9 mV : particules de 5 µm (non exploité pour l'étude)
- **61,7 mV : particules de 10 µm et plus**
- **343 mV : particules de 25 µm et plus**
- 1,44 V : particules de 50 µm (non exploité pour l'étude)
- 6,18 V : particules de 100 µm (non exploité pour l'étude)

L'analyse des échantillons était précédée, à chaque jour, par l'analyse d'eau pour préparations injectables (témoin négatif), dans les mêmes conditions, pour s'assurer que l'environnement était approprié. La contamination particulaire de 5 échantillons d'eau de 5 ml chacun a été évaluée.

L'essai est considéré comme conforme lorsque le nombre moyen de particules présentes dans les unités examinées n'est pas supérieur à 25 par millilitre pour les particules de taille supérieure ou égale à 10 µm et à 3 par millilitre pour les particules de taille supérieure ou égale à 25 µm [67].

3.2.5.3 Dosage du sodium et du potassium

La mesure des concentrations en sodium et potassium ont pour principal objectif de suivre la qualité des ajouts réalisés ; connaissant, en effet la concentration en sodium et en potassium initiales des mélanges Pediaven® et connaissant les volumes d'électrolytes ajoutés ainsi que leur concentration éventuelle et sodium et potassium, il est possible de prédire ces concentrations dans le mélange supplémenté.

Les mesures ont été réalisées avec le photomètre de flamme IL 943® (Instrumentation Laboratory - Paris, France). L'appareil procède à la mesure de l'échantillon par dilution dans l'étalon interne ; la calibration en un point de l'appareil est réalisée avec une solution étalon contenant 100 mmol/l de sodium et 100 mmol/l de potassium. L'étalon interne utilisé est une solution de Césium 1,5 mmol/l ; c'est lui qui permet d'éviter les phénomènes de recul d'ionisation et de doser la totalité des espèces chimiques concernées en solution. Les caractéristiques analytiques de l'appareil sont données ci-dessous.

Tableau XXXII - Caractéristiques analytiques du photomètre de flamme IL 943®

Paramètre	
Volume d'échantillon	20 µl ± 2 µl
Volume de diluant	2 000 µl ± 20 µl
Précision (valeur de CV dans les limites de confiance de 90 %)	
Sodium	1,0 %
Potassium	1,5 %
Dérive de linéarité	
Sodium	± 1,5 mmol/l
Potassium	± 0,15 mmol/l
Linéarité	
Sodium	0 - 200 mmol/l
Potassium	0 - 200 mmol/l

La linéarité a été validée au moyen de solutions de nutrition parentérale de concentrations en sodium et en potassium connues : 0 mmol/l, 50 mmol/l, 100 mmol/l, 150 mmol/l et 200 mmol/l. Les droites de corrélation obtenues entre la concentration attendue et la concentration mesurée pour le sodium et le potassium présente un facteur de corrélation $r^2 = 1$ et a pour équation $y = x$. Ces mêmes solutions tampons ont permis de démontrer la

répétabilité et la reproductibilité de la méthode avec des CV de 0,3 %, 0,2 %, 0,1 et 0,1 % pour les solutions à 50, 100, 150 et 200 mmol/l, respectivement. La méthode est précise : l'écart entre les valeurs théoriques et les valeurs mesurées est de 0,1 % pour toutes les solutions.

Les échantillons utilisés pour cette étude de stabilité provenaient de l'un des deux tubes à essais prélevés sous la hotte (une partie de l'échantillon du même tube a été utilisée pour la mesure de l'osmolalité).

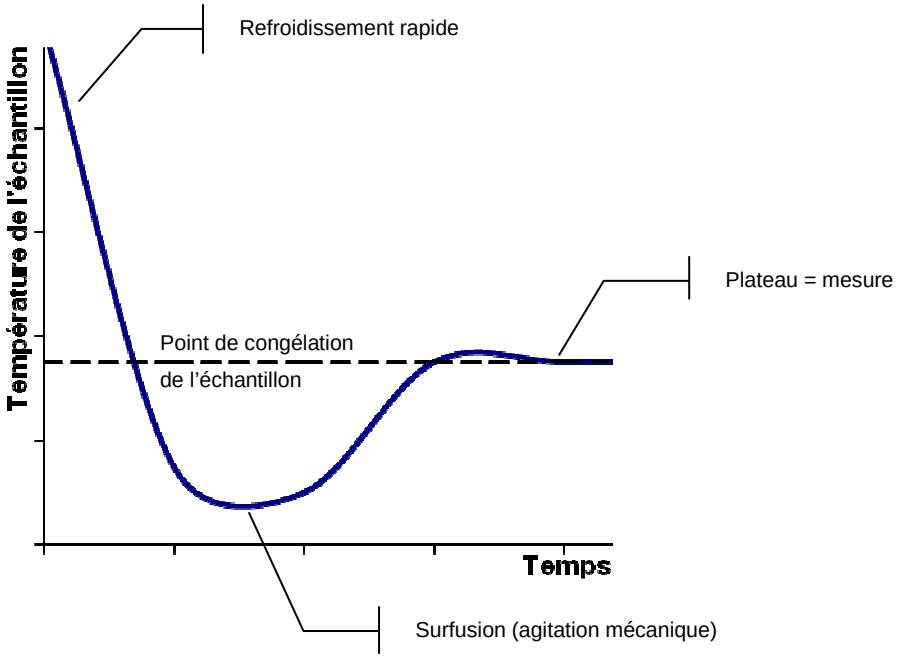
3.2.5.4 Mesure de l'osmolalité

La mesure de l'osmolalité d'un mélange pour nutrition parentérale peut s'apparenter à l'évaluation de la composition qualitative et quantitative de celle-ci, chacune des espèces chimiques présentes en solution apportant un nombre donné d'osmoles et de kilogrammes d'eau. Le rapport de la somme des osmoles apportés par chacune des espèces chimiques par la somme des kilogrammes d'eau apportés par les mêmes espèces permet de définir l'osmolalité théorique d'un mélange [68].

L'appareil utilisé pour la mesure de l'osmolalité est l'osmomètre FISKE-MARK 3® (FISKE Associates - Norwood, Massachussetts, Etats Unis d'Amérique). Il fonctionne sur le principe de la mesure par abaissement du point cryoscopique de la solution à analyser. Au début de l'analyse, un refroidissement rapide de l'échantillon (200 µl prélevés dans le tube à essais contenant l'échantillon ayant servi à la mesure des concentrations en sodium et potassium), par agitation dans la chambre réfrigérée de l'appareil permet de conserver celui-ci à l'état liquide en-deçà de sa température de congélation (l'échantillon est alors en état de surfusion). Une agitation brutale de l'échantillon à ce stade, permet la congélation de celui-ci ; une fois la température de l'échantillon stabilisée à son point de congélation, l'appareil calcule l'osmolalité de celui-ci. Le profil d'évolution de la température des échantillons est donné dans la figure 2.

Cette méthode, rapide, fiable et simple, permet de déterminer l'osmolalité des échantillons et de suivre l'évolution de celle-ci au cours du temps. Une variation supérieure à 10 % de l'osmolalité des mélanges traduirait une déstabilisation de ceux-ci [69, 70].

Figure 2 - Thermodynamique des échantillons lors de la mesure de l'osmolalité par abaissement du point cryoscopique



Les caractéristiques analytiques de l'appareil sont données ci-dessous.

Tableau XXXIII - Caractéristiques analytiques de l'osmomètre FISKE-MARK 3®

Paramètre	
Volume d'échantillon	200 µl
Gammes de mesure	
Basse	0 - 2 000 mOsm/kg
Haute	1 400 - 4 000 mOsm/kg
Dérive de linéarité	Inférieure à ± 0,5 %
Précision	1 mOsm/kg
Répétabilité	
0 - 400 mOsm/kg	± 2 mOsm/kg
400 - 4 000 mOsm/kg	± 0,5 %

3.2.5.5 Mesure de l'absorbance entre 200 et 800 nm

La présence de solutions vitaminiques dans les poches de Pediaven® supplémentées (respectivement Soluvit® et Cernévit® pour les formules nouveau-né et enfant) impose le suivi de la dégradation éventuelle des vitamines en solution. Ce phénomène se produit principalement lors de l'exposition des solutions à la lumière, mais aussi par des phénomènes d'oxydation (perméabilité des poches en EVA) [59].

Même si les poches ont été conservées à l'abri de la lumière durant toute la période de l'étude, ce paramètre a été suivi pour observer une dégradation éventuelle, provoquée par un autre mécanisme (réactions d'oxydoréduction avec les oligo-éléments et certains acides aminés soufrés, notamment). Il a également été décidé de suivre l'évolution du spectre UV complet entre 200 et 800 nm.

L'appareil utilisé est le spectrophotomètre UV-visible Ultrospec 3000® (Biochrom - Cambridge, Angleterre). Il couvre une gamme spectrale comprise entre 190 et 1 100 nm. Il comporte deux sources de lumière, *i.e.* une lampe tungstène-halogène et une lampe au deutérium, et un détecteur constitué par une photodiode au silicium.

Les échantillons (environ 2 ml, issus du deuxième tube à essais prélevé, également utilisé pour la mesure du pH) ont été placés dans des cuves en plastique de volume de 2,5 ml et de trajet optique de 10 mm. Pour chaque échantillon les mesures ont été répétées 3 fois ; un balayage du spectre, à vitesse moyenne et par intervalle de 1 nm, a été réalisé et les spectres obtenus ont été imprimés. Les spectres en eux-mêmes (tracé, maxima d'absorption, points d'inflexion) et les valeurs d'absorbance à 430 nm ont été étudiés à tous les jours de l'étude. Les caractéristiques analytiques de l'appareil sont données dans le tableau XXXIV.

Tableau XXXIV - Caractéristiques analytiques du spectrophotomètre Ultrospec 3000®

Paramètre	
Plage de longueur d'onde	190 - 1 100 nm
Monochromateur	Réseau concave à correction d'aberration de 1 200 lignes/mm
Vitesse de balayage maximum	6000 nm/minute à intervalles de 1 nm
Largeur de bande spectrale	3 nm
Précision de longueur d'onde	± 1 nm
Reproductibilité de longueur d'onde	± 0,5 nm
Sources de lumière	Lampes tungstène-halogène et au deutérium
Détecteur	Photodiode au silicium
Plage photométrique	- 3,000 à 3,000 A
Précision photométrique	± 0,5 % ou ± 0,003 A à 3,000 A
Reproductibilité photométrique	0,5 % de la valeur d'absorbance
Stabilité	± 0,001 A par heure à 340 nm (lampe au tungstène)

3.2.5.6 Mesure du pH

Certains phénomènes de déstabilisation des mélanges de nutrition parentérale sont à l'origine de modifications du pH de ceux-ci. Ces modifications peuvent entraîner, elles-mêmes des réactions physico-chimiques entre les constituants du mélange ; ainsi, à titre d'exemple, il a été démontré que la formation des composés issus de la réaction de Maillard entre glucose et acides aminés étaient favorisés par l'alcalinisation du milieu.

Les mesures ont été réalisées avec le pH-mètre de paillasse 99622® (Bioblock Scientific - Illkirch, France), muni d'une sonde de température et d'une électrode de pH. L'appareil corrige les valeurs de pH obtenues, en fonction de la température ambiante. Le pH-mètre a été étalonné avec des solutions tampons (pH 4 et pH 7). Les mesures ont été réalisées sur les échantillons issus du second tube à essais ; elles ont été répétées 3 fois pour chaque échantillon, à chaque jour de l'étude. Les caractéristiques de l'appareil sont données ci-dessous.

Tableau XXXV - Caractéristiques analytiques du pH-mètre de paillasse 99622®

Paramètre	
Gamme de mesure	0,00 à 14,00 pH
Température	0,0 à 100,0 ℃
Précision	
pH	± 0,01 pH
Température	± 0,5 ℃

La linéarité a été validée au moyen de solutions tampons de pH 4, 7 et 10. La droite de corrélation obtenue entre le pH théorique et le pH mesuré présente un facteur de corrélation r = 0,999 et à pour équation y = 1,0003x - 0,011. Ces mêmes solutions tampons ont permis de démontrer la répétabilité et la reproductibilité de la méthode avec des CV de 0,4 %, 0,1 % et 0,2 % pour les solutions pH 4, pH 7 et pH 10, respectivement. La méthode est précise puisque l'écart entre les valeurs théoriques et les valeurs mesurées est de 0,2 %, 0,9 % et 0,2 % pour les mêmes solutions, respectivement.

3.3 Résultats

Les différentes formules de Pediaven® ont été testées simultanément pour chaque série d'ajout. L'ensemble des résultats est donné :

- pour les poches **Pediaven® enfant**, dans le
    - tableau XXXVI (chlorure de sodium),
    - tableau XXXVII (gluconate de calcium),
    - tableau XXXVII (Phocytan®),
    - tableau XXXIX (phosphate monopotassique),
    - tableau XL (calcium et Phocytan®),
    - tableau XLI (calcium et phosphate monopotassique)
    - tableau XLII (chlorure de sodium, gluconate de calcium et Phocytan®) ;
- pour les poches **Pediaven® nouveau-né conservées à 25℃** , dans le
    - tableau XLIII (chlorure de sodium),
    - tableau XLIV (gluconate de calcium),
    - tableau XLV (Phocytan®),
    - tableau XLVI (phosphate monopotassique),
    - tableau XLVII (calcium et Phocytan®),
    - tableau XLVIII (calcium et phosphate monopotassique)

- tableau IL (chlorure de sodium, gluconate de calcium et Phocytan®) ;

- pour les poches **Pediaven® nouveau-né conservées à 40°C** , dans le
  - tableau L (chlorure de sodium),
  - tableau LI (gluconate de calcium),
  - tableau LII (Phocytan®),
  - tableau LIII (phosphate monopotassique),
  - tableau LIV (calcium et Phocytan®),
  - tableau LV (calcium et phosphate monopotassique)
  - tableau LVI (chlorure de sodium, gluconate de calcium et Phocytan®).

Ces tableaux de résultats sont présentés en annexe à ce document.

3.3.1 Inspection visuelle des poches : recherches des particules visibles

Dans tous les mélanges étudiés, l'absence de particules visibles a été notée pour toutes les poches, à tous les temps de l'étude, quelles que soient les conditions de conservation et les ajouts réalisés. Les résultats obtenus montrent la conformité de l'examen réalisé.

3.3.2 Comptage des particules de taille supérieure ou égale à 10 µm et de taille supérieure ou égale à 25 µm par blocage de la lumière

Les différents résultats des essais sont donnés en somme des valeurs obtenues pour les 3 mesures de chaque échantillon et rapportée par millilitre d'échantillon (en prenant en compte le pool des 3 échantillons pour chacune des poches, soit 3 x 10 = 30 ml et en arrondissant le résultat à l'unité supérieure pour se placer dans les conditions les moins favorables).

Les résultats des essais pratiqués pour les particules de taille supérieure ou égale à 10 µm montrent que toutes les valeurs obtenues se situent en-deçà des normes établies par la Pharmacopée Européenne, *i.e.* 25 particules de taille supérieure ou égale à 10 µm par millilitre. La valeur maximale observée est de 10 particules/ml pour les ajouts isolés de Phocytan® dans les poches Pediaven® enfant G20, au dernier jour de l'étude (J2).

De même, les valeurs obtenues pour les particules de taille supérieure ou égale à 25 µm par millilitre sont égales à 0 ou 1 et sont par conséquent conformes aux normes de la Pharmacopée Européenne (inférieures à 3 particules par millilitre). Il est à noter que, dans les cas où la valeur est égale à 1, ce sont les règles de calcul et d'arrondi qui sont à l'origine

d'un résultat surévalué. Ainsi, à titre d'exemple, pour la poche G20-2 supplémentée en gluconate de calcium 10 % et Phocytan®, la contamination particulaire était de 4 particules dans les 30 ml d'échantillon à J1 soit 0,13 particule/ml, arrondie à 1 particule/ml.

3.3.3 Dosage du sodium et du potassium

Les résultats des mesures des concentrations en sodium et potassium, réalisées avec le photomètre de flamme IL 943®, sont donnés en moyenne ± écart-type des valeurs trouvées pour les 3 mesures de chaque échantillon.

Les variations de concentration en sodium n'excèdent pas 3,2 % dans le cas le plus défavorable. De même les variations de concentration en potassium ne dépassent pas 3,6 %.

Dans certains cas, la concentration attendue en sodium est de 0 mmol/l et la valeur mesurée proche de 1 mmol/l (entre 0,9 et 1,1 mmol/l) ; c'est le cas notamment pour les poches Pediaven® NN1 supplémentées en Soluvit® et gluconate de calcium 10 % et/ou phosphate monopotassique 13,61 % (conservation à une température de + 25°C ou + 40°C).

Enfin, les concentrations en sodium et potassium mesurées sont plus ou moins proches des concentrations attendues pour les ajouts réalisés. Ainsi, à titre d'exemple, pour la poche G15-1 supplémentée en chlorure de sodium 20 %, gluconate de calcium 10 % et phosphate monopotassique 13,61 %, les concentrations attendues étaient de 117 mmol/l pour le sodium et 25 mmol/l pour le potassium. Les résultats obtenus sont de l'ordre de 123 mmol/l et de l'ordre de 23 mmol/l pour le sodium et le potassium respectivement (dans ce cas précis, 105 % et 92 % de la concentration attendue pour le sodium et le potassium, respectivement). Les quantités théoriques ajoutées pour cette poche étaient de 25 ml de chlorure de sodium 20 %, 45 ml de gluconate de calcium 10 % et 20 ml de phosphate monopotassique 13,61 %.

3.3.4 Osmolalité

Les résultats des mesures d'osmolalité des poches supplémentées sont donnés en moyenne ± écart-type des valeurs trouvées pour les trois mesures de chaque échantillon.

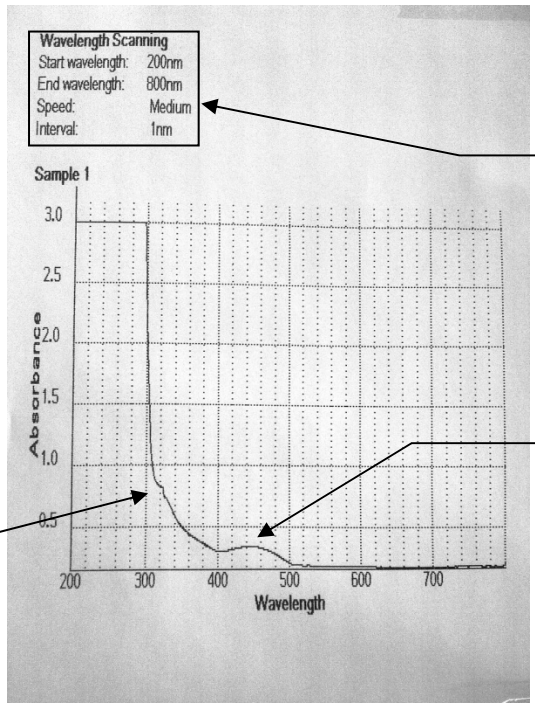
Les variations maximales d'osmolalité au cours du temps sont de l'ordre de 150 mOsm/kg, soit une variation maximale de 8 %, en-deçà de la limite de 10 % fixée pour cette étude. Les valeurs de l'osmolalité demeurent donc stables pendant toute la durée de l'étude.

3.3.5 Mesure de l'absorbance entre 200 et 800 nm

Les résultats des mesures d'absorbance à 430 nm des poches supplémentées sont donnés en moyenne des valeurs trouvées pour les 3 mesures de chaque échantillon. Les spectres tracés de 200 à 800 nm montrent tous le même profil, sans modification du tracé au cours du temps (cf. figure 3) ; ils sont superposables.

Les écarts-types calculés sont nuls pour la grande majorité des échantillons ; il est égal à 0,001 pour certains et atteint un maximum de 0,016. Les variations maximales d'absorbance sont systématiquement inférieures à 5 %.

Figure 3 - Spectre d'absorbance de Pediaven® enfant après ajout extemporané de 7,5 ml de Cernévit® et ajout isolé de chlorure de sodium 20 % (exemple d'une poche Pediaven® enfant G15)



3.3.6 Mesure du pH

Les résultats des mesures de pH sont donnés en moyenne ± écart-type des valeurs trouvées pour les trois mesures de chaque échantillon.

Les écarts-types calculés sont nuls pour la grande majorité des échantillons ; il est égal à 0,1 pour certains. La variation maximale de pH au cours du temps est de 0,2 unité de pH.

L'ajout de Phocytan® (solution basique à pH proche de 10) dans les poches Pediaven® provoque la plus forte augmentation du pH (pH maximal de 6,8 après ajout de Phocytan® dans Pediaven® nouveau-né 1, dont le pH initial est compris entre 4,8 et 5,2).

3.4 Discussion des essais de compatibilité après ajouts extemporanés de vitamines et d'électrolytes

3.4.1 Considérations générales

Les différents essais réalisés constituent un suivi global de la qualité des mélanges étudiés ; cependant, l'ensemble des constituants du mélange n'ont pas été analysés ici et cette étude n'apporte pas d'information, notamment, sur le comportement des acides aminés en solution que seul un aminogramme complet permettrait de suivre.

Les différents résultats obtenus pour chacune des techniques mises en œuvre ne peuvent être interprétés séparément ; ils constituent, en effet, un ensemble qui doit être analysé en tant que tel. Pris un par un, les différents paramètres semblent montrer une stabilité des mélanges après supplémentation extemporanée en vitamines et électrolytes ; des variations de certains paramètres ont été notées, mais elles peuvent être imputées, en premier abord, à des fluctuations analytiques. Elles peuvent également avoir pour origine un début de déstabilisation des mélanges, mais l'hypothèse de déstabilisation dans les 48 premières heures n'est pas confirmée, puisque l'évolution des mélanges semble être comparable à celle des poches témoins.

De manière générale, l'ajout de composés (électrolytes, vitamines, oligo-éléments) à des mélanges de NP peut conduire à la formation de précipités, résultat d'une incompatibilité physico-chimique, ou à la dégradation chimique de tel ou tel autre ingrédient du mélange. Les causes les plus fréquentes de précipitation sont des concentrations trop importantes en calcium et en phosphore ; celle d'instabilité chimique est l'oxydation de certaines vitamines.

La précipitation des oligo-éléments est, le plus couramment, causée par la formation de phosphates de fer, de cystéinate de cuivre et le nutriment le moins stable est l'acide ascorbique réagissant avec l'oxygène, sous l'effet catalyseur du cuivre [71].

3.4.2 Réaction de Maillard

Il est raisonnablement possible d'éliminer des processus de déstabilisation des mélanges de NP, tels que la réaction de Maillard qui se produit spontanément lorsque des acides aminés et des sucres réducteurs sont mis en solution, d'autant plus que les poches sont conservées à température ambiante, voire plus (+40 °C dans le cadre de cette étude). La formation des composés colorés bruns (glycosamines-N-substituées), produits de dégradation issus de cette réaction entre le groupement carbonyle du sucre et la fonction amine de l'acide aminé ne peut pas se produire complètement dans un laps de temps aussi court. De fait, il n'était pas possible, dans le cadre de cette étude de pouvoir détecter les produits de dégradation ainsi éventuellement formés. Cependant, il est tout aussi raisonnable de penser que la formation de tels complexes est à l'origine d'une modification du pouvoir osmotique du mélange et que des variations de l'osmolalité se seraient produites [68].

3.4.3 Concentrations en sodium et potassium

Utilisées comme marqueurs de la bonne qualité des ajouts réalisés, les concentrations en sodium et potassium mesurées ont montré des différences par rapport aux concentrations attendues. Dans le cas de l'un des mélanges, la poche G25-3, la concentration mesurée après ajout de chlorure de sodium 20 % était supérieure à celles mesurées pour les poches G25-1 et G25-2 d'environ 10 mmol/l (142 mmol/l *vs*. 132 mmol/l). Cela s'explique par une erreur de manipulation au moment des ajouts, un volume trop important de chlorure de sodium 20 % ayant été prélevé dans la seringue (*i.e.* 30 ml au lieu de 27 ml).

Outre cet incident, il apparaît pour quasiment tous les mélanges que les concentrations mesurées présentent systématiquement un écart par rapport aux concentrations théoriques. Ce phénomène n'est sans doute pas limité aux mesures des concentrations en sodium et potassium mais devrait pouvoir se vérifier pour l'ensemble des électrolytes si leur dosage avait été réalisé.

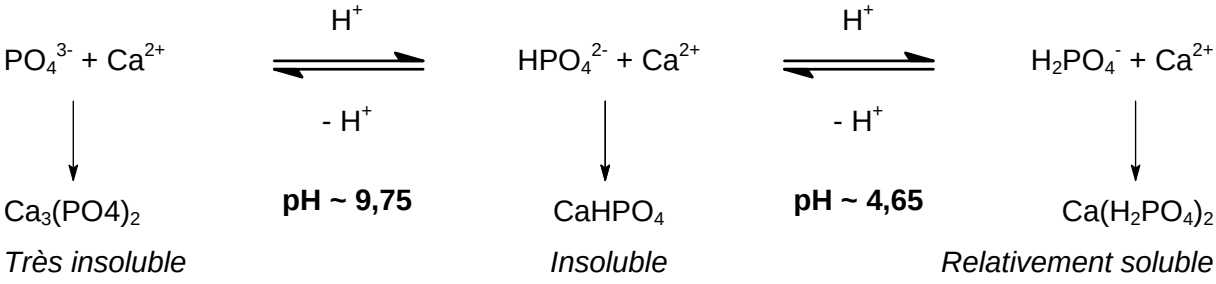
La première explication provient du mode opératoire pour la réalisation des ajouts ; réalisés avec des seringues Luer®-Lock®, les prélèvements présentaient une incertitude en termes de volume, par la nature même des dispositifs utilisés. Ce type de seringues répond, en effet, à une norme autorisant un écart de ± 4 % sur la mesure des volumes prélevés que ce soit pour une utilisation manuelle ou guidée par un dispositif électronique [72, 73]. A cela, vient s'ajouter l'erreur humaine de lecture des graduations de la seringue et l'imprécision du remplissage des poches. Ce dernier est, en effet, généralement constaté à des valeurs comprises entre 100 et 105 %, notamment dans des domaines nécessitant une grande précision dans les dosages et les concentrations finales des préparations, la reconstitution des chimiothérapies anticancéreuses [74]. Ainsi, une poche de 1 000 ml peut-elle ainsi contenir 1 050 ml, conduisant à une erreur de calcul des concentrations théoriques.

Enfin, pour les mélanges NN1 (mais aussi dans les poches témoins FreeFlex®), dans la composition desquels il n'y a pas de sodium (sous quelque forme que ce soit), il est apparu des concentrations mesurée d'environ 1 mmol/l. Ceci s'explique par la présence de sels de sodium parmi les excipients des solutions vitaminiques employées (Cernévit® et Soluvit®), de l'ordre de 0,2 mmol/ml, teneur dont il n'a pas été tenu compte dans le calcul des concentrations théoriques en sodium après ajouts [75, 76].

3.4.4 Calcium et phosphore

L'absence de particules visibles, la présence de microparticules dans des proportions tolérées par la Pharmacopée Européenne plaident en faveur de la stabilité des mélanges. En effet, l'absence de particules visibles montre qu'aucun précipité ne s'est formé dans les poches après adjonction des solutions vitaminiques et électrolytiques. L'une des préoccupations principales lorsque du calcium et du phosphore sont mis en présence en solution, est la formation des complexes phosphocalciques (cf. figure 4). Si les précipités phosphocalciques ne se forment pas pendant le remplissage des poches (lié à une mauvaise agitation et à la formation de couches), ils peuvent apparaître plus tard, en 24 à 48 heures à température ambiante. Alors que les premiers sont d'apparence blanchâtre et floculeux, les seconds sont plus difficiles à détecter puisqu'ils prennent la forme de cristaux bien définis, semi-transparents et adhérant aux parois des poches [77, 78]. De toute façon, les deux types de précipités n'ont que très peu de chances de pouvoir être solubilisés à nouveau.

Figure 4 - Formation des sels phosphocalciques



Les sels phosphocalciques existent à l'état naturel, sous trois formes selon le pH, mono-, di- ou tricalcique ; leur solubilité est très différente. Au pH des mélanges de NP (généralement compris entre pH 5 et pH 7), seuls les deux premiers types de sels peuvent se former. La solubilité du phosphate dicalcique est très inférieure à celle du phosphate monocalcique. Il est donc souhaitable de favoriser la formation de ce dernier en obtenant des pH plus acides, de l'ordre de 4 à 5. La solubilité des sels phosphocalciques diminue rapidement lorsque le pH augmente, mais elle évolue également inversement à la température (la solubilité diminue lorsque la température augmente, notamment lorsque les poches sont conservées à température ambiante, voire dans une couveuse).

La précipitation du phosphate dicalcique dans les mélanges de NP est un processus multifactoriel. Elle dépend des sels en présence ; la précipitation peut survenir à des concentrations faibles si des sels très ionisés sont utilisés (tels que le chlorure de calcium, notamment). Elle peut, au contraire, être retardée par l'utilisation de sels organiques tels que les gluconates, glucoheptonates, glucose-1-phosphate (Phocytan®), glycérophosphate. L'utilisation de ces sels en NP s'explique par la plus grande affinité du calcium pour ces sels que pour le phosphore, rendant moindre la proportion de calcium libre pouvant salifier les ions phosphates. Par ailleurs, les acides aminés forment des complexes solubles avec le calcium et le phosphore, diminuant ainsi les quantités de ces électrolytes susceptibles de former un précipité [71]. Les différents facteurs qui peuvent influencer la précipitation des composés phosphocalciques sont donnés dans le tableau ci-dessous [79, 80].

Tableau LVII - Facteurs influençant la précipitation phosphocalcique dans les mélanges de NP

Concentration en calcium et phosphore	Plus elles sont élevées, plus le risque de précipitation augmente.
Nature du sel de calcium	Les sels organiques présentent un moindre risque de précipitation que les sels minéraux (gluconate *vs.* chlorure).
Nature du sel de phosphore	Les sels organiques présentent une meilleure compatibilité physico-chimique avec le calcium que les sels inorganiques.
Concentration en acides aminés	Plus la concentration en acides aminés augmente, plus le risque de précipitation phosphocalcique diminue, en raison de l'affinité naturelle des acides aminés pour le calcium phore.
pH du mélange	Une augmentation du pH du mélange favorise la formation des sels phosphocalciques peu solubles
Température du mélange	Une augmentation de la température du mélange diminue la solubilité du phosphate monocalcique et favorise la précipitation.

Outre le risque de précipitation des composés phosphocalciques purement physico-chimique, ce phénomène présente également des risques pour le patient. Ainsi, cette contamination intrinsèque des poches de NP peut avoir des conséquences dramatiques chez le patient ; en effet, la dissémination sanguine de ces particules *via* les capillaires sanguins dans les poumons, les reins, le foie, la rate et le cerveau ont bien évidemment des effets dramatiques pour ces tissus (en provoquant des embolies) [81 - 85]. C'est pourquoi la Food and Drug Administration (FDA) a émis, entre autres, la recommandation d'administrer les mélanges de NP avec des dispositifs de perfusion munis de filtres [86] ; cette recommandation a d'ailleurs été rapporté par d'autres publications [87, 88].

Il semble donc que les mélanges Pediaven® présentent une sécurité satisfaisante en termes de contamination particulaire ; aucun précipité n'a été détecté et le nombre de particules non visibles se situe dans les normes d'acceptabilité de la Pharmacopée Européenne [67]. Il est donc possible d'assurer que les mélanges supplémentés selon les méthodes de cette étude ne présentent pas le risque d'apporter un nombre important de particules. En outre, la contaminiation particulaire des mélanges n'ayant pas été évaluée avant d'ajouter les électrolytes et les vitamines, l'origine de la contamination particulaire ne peut être imputée de façon certaine à ces produits.

Les rapports phosphocalciques (rapport des concentrations en phosphore et en calcium) obtenus par les différents ajouts électrolytiques réalisés semblent être favorables à la stabilité des mélanges pour la durée et les conditions de conservation qui ont été définies par l'étude. Le pH de mélanges Pediaven® enfant ainsi obtenus se situent dans une gamme de valeurs allant de 5,15 à 5,30 environ pour les formules dans lesquelles des ajouts autres que Phocytan® ont été réalisés. L'ajout de ce produit provoque une augmentation du pH à des valeurs comprises entre 5,80 et 6,20 (ajout isolé) et entre 5,2 et 5,8 lorsque l'ajout de Phocytan® est combiné à du gluconate de calcium 10 % et du chlorure de sodium 20 %. De même, pour les mélanges Pediaven® nouveau-né, l'ajout de Phocytan® provoque une augmentation du pH, dans les mêmes proportions (de 5,15 à 6,8 pour les extrêmes). Cette augmentation du pH, explicable par le caractère basique du Phocytan® (pH proche de 10), pourrait être à l'origine d'une déstabilisation par formation de sels insolubles. Il s'agit cependant d'un sel organique dans lequel le phosphore est déjà associé au glucose et n'est donc pas disponible pour la formation des sels phosphocalciques. Outre cette question de l'ajout de Phocytan®, il apparaît bien que le pH des mélanges se situe dans une zone où les sels les plus solubles se forment majoritairement, expliquant ainsi l'absence de formation de particules visibles et l'existence de particules non visibles dans des proportions acceptables. Le pH initial des mélanges Pediaven® (*i.e.* sous leur forme commerciale, sans aucun ajout) est de l'ordre de 5 ; les différents ajouts réalisés, outre le Phocytan® (cf. *supra*), ne modifient pas cette valeur de façon remarquable (quelques dixièmes d'unités pH), en raison, principalement de l'effet tampon des solutions d'acides aminés utilisées pour la fabrication des mélanges.

3.4.5 Oligo-éléments

L'autre problématique de la fabrication des mélanges de NP est constituée par les oligo-éléments et les réactions d'oxydoréduction dans lesquelles ils interviennent, avec les vitamines et les acides aminés, notamment [89, 90].

Les oligo-éléments ont la capacité de former, avec les protéines, des complexes ayant une forte affinité. Parmi tous les acides aminés, ce sont principalement les acides aminés soufrés (cystéine et méthionine) qui sont concernés par des réactions avec les oligo-éléments et parmi les oligo-éléments, ce sont principalement le zinc, le cuivre, le fer et le sélenium qui sont concernés [71]. Dans cette étude, ces réactions d'oxydoréduction n'ont pas pu être étudiées, mais les études de stabilité initiales menées par Frésénius-Kabi et ayant permis de déterminer la péremption des mélanges Pediaven® n'ont pas montré de dégradation de l'aminogramme en raison de ces interactions. Il est possible de penser qu'elles ne se sont

pas non plus produites dans les 48 heures de cette étude. Seule la réalisation d'un aminogramme permettrait de confirmer ce point.

3.4.6 Variations de l'osmolalité

Bien que se situant en-deçà des normes de tolérance de cette étude, certaines valeurs d'osmolalité ont présenté des variations importantes (8 % au maximum *vs.* la limite d'acceptabilité de l'essai de 10 %), en regard des référentiels de l'industrie pharmaceutique qui n'acceptent que des écarts de 5 % [91]. Cela pourrait s'expliquer par des interactions rapides entre glucose et acides aminés à l'origine de produits de dégradation (différents de ceux de la réaction de Maillard), de masse moléculaire et donc de pouvoir osmotique différents [70, 92]. Néanmoins, cela ne constitue qu'une hypothèse, non vérifiée que seul un aminogramme complet permettrait de confirmer ou d'infirmer.

Quoiqu'il en soit, les variations observées confirment bien que les mélanges de NP ne sont pas figés et qu'ils évoluent constamment ; il n'y a, à l'évidence, pas de lien entre la nature du mélange et les évolutions observées. Dans certains cas, en effet, des variations plus importantes sont observées pour les mélanges les plus concentrés, plus propices aux interactions entre ces deux types de matières premières [70, 92], mais de telles relations ne peuvent pas être mises en évidence ici, d'autant moins que les variations se produisent, à la fois dans le sens de l'augmentation et de la diminution de l'osmolalité. Compte-tenu des caractéristiques analytiques de l'osmomètre employé pour l'étude, l'invocation de « l'erreur analytique » ne serait ici pas justifiée.

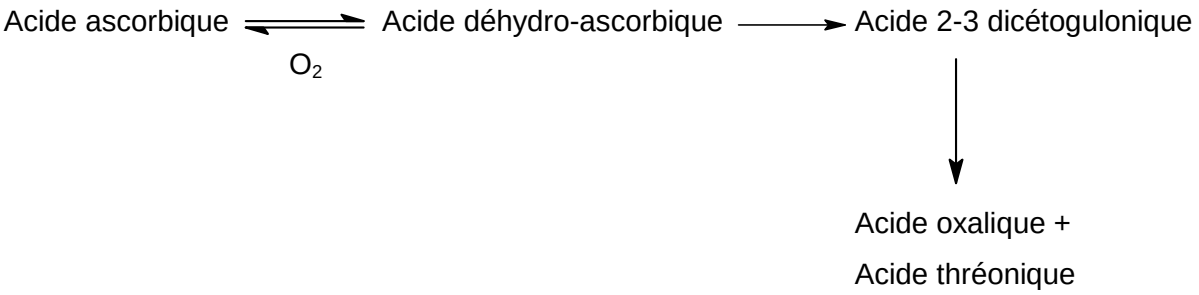
Pour résumer ce point, des variations inexpliquées de l'osmolalité se produisent et elles nécessiteraient des investigations plus poussées ; néanmoins, ces variations ne sont pas excessives et restent dans les limites fixées en début d'étude et ne peuvent pas signer une déstabilisation des mélanges qui serait incompatible avec la pratique clinique.

3.4.7 Variations de l'absorbance

Inférieures à 5 %, les variations de l'absorbance des mélanges, au cours du temps, s'expliquent principalement par une diminution de la coloration jaune des solutions supplémentées, comme cela avait été constaté lors des études de stabilité (sans supplémentation électrolytique) réalisées par Frésénius-Kabi. Cette variation de l'absorbance est associée à la perte d'activité de l'acide ascorbique qui se produit rapidement (pour

mémoire, 75 % de l'activité dans les 24 premières heures). Là encore, un rôle non négligeable des oligo-éléments peut être mis en avant, notamment au travers des réactions d'oxydoréduction qu'ils provoquent [71, 93]. En effet, le cuivre, mais aussi le fer, le zinc, et le manganèse à moindre échelle sont des catalyseurs de la réaction de dégradation de l'acide ascorbique. La transformation (réversible) de l'acide ascorbique en acide déhydro-ascorbique (biologiquement actif) sous l'effet de l'oxygène, puis la transformation (irréversible) en acide 2,3-dicétogulonique et finalement en acide thréonique et acide oxalique est accélérée par la température et la présence de ces catalyseurs [93]. Cette réaction est donnée dans la figure 5 :

Figure 5 - Voie de dégradation de l'acide ascorbique



En outre, le profil superposable des spectres d'absorbance (de 200 à 800 nm) montre que les vitamines conservent leur structure moléculaire dans les conditions réelles d'administration et que, notamment, il n'y a pas eu de formation de produits de dégradation qui se serait traduite par une modification des spectres obtenus (apparition de nouveaux *maxima* d'absorption ou d'épaulements supplémentaires sur les tracés).

3.5 Conclusions de l'étude de stabilité

L'ensemble des résultats obtenus au cours de cette étude de stabilité montrent la stabilité des mélanges étudiés pour une période de 48 heures après ajouts de solutions vitaminiques et d'électrolytes. Même exposés à une température de 40 °C, les poches Pediaven® nouveau-né ne montrent pas de phénomène de déstabilisation ; les résultats obtenus avec ces poches dans ces conditions de température sont similaires à ceux obtenus après conservation à 25°C. Même si des éléments de résult ats peuvent paraître manquants dans cette étude, notamment un aminogramme, le croisement de tous les résultats obtenus permet de conclure à la stabilité ; en effet, l'absence de particules visibles, le nombre de particules non visibles, les faibles variations du pH, de l'osmolalité et de l'absorbance

démontrent que les mélanges n'évoluent pas de façon majeure pendant les 48 heures de l'étude et qu'ils peuvent être administrés en toute sécurité aux patients.

Après les premières études de stabilité conduites par Frésénius-Kabi, permettant d'obtenir une ATU de cohorte pour les mélanges Pediaven® avec une péremption de 9 mois (prolongée à 12 mois par des études complémentaires), ces études après ajout extemporané de vitamines et d'électrolytes ont permis à l'AP-HP de déposer un dossier complémentaire, autorisant les ajouts dans les poches à hauteur des valeurs données dans les tableaux LVIII à LXII (cf. annexes).

4 QUATRIEME PARTIE - ETUDE MEDICO-ECONOMIQUE DE L'APPORT DE PEDIAVEN® POUR LES PHARMACIES HOSPITALIERES : EXPERIENCE DU CHU DE REIMS

4.1 Rationnel de l'étude

La pharmacie du CHU de Reims assure la production annuelle d'environ 6 000 poches de nutrition parentérale pédiatrique « à la carte ». Les poches sont préparées dans l'Unité Centralisée de Nutrition Parentérale (UCNP), à l'aide d'un automate Baxa MM12®, implanté dans un isolateur stérile, en surpression. Toutes les poches sont fabriquées en fonction des besoins spécifiques des enfants. La mise à disposition des formules standards Pediaven® a conduit à une évaluation économique du procédé de fabrication ; celle-ci a été comparée au coût du même système, réduit de 25 et de 50 %, prenant en compte la substitution de la production par les poches industrielles [94].

4.2 Matériel et méthodes

4.2.1 Matériels

Au CHU de Reims, l'UCNP assure la fabrication des poches de NP 5 jours sur 7. Le procédé de fabrication nécessite un préparateur en pharmacie et un interne en pharmacie, encadrés par un praticien hospitalier. L'interne assure la validation pharmaceutique des prescriptions en termes d'apports qualitatifs et quantitatifs, en relation avec les équipes médicales si des éléments de la prescription étaient amenés à soulever des interrogations. Puis, il entre les ordres de fabrication dans le logiciel de prescription, TPN-PC PLUS® (Baxa Ltd - Englewood, Etats Unis d'Amérique). Cette saisie est validée par le pharmacien senior et les ordres de fabrication sont transmis *via* le réseau de l'hôpital à un autre logiciel, TPN-BAXA® (Baxa Ltd - Englewood, Etats Unis d'Amérique) qui pilote l'automate Baxa MM12® (Baxa Ltd - Englewood, Etats Unis d'Amérique). La base de données de ce logiciel contient toutes les informations relatives à chaque matière première susceptible d'entrer dans la composition d'un mélange (volume du conditionnement plein, type de tubulure utilisée, densité, facteur de viscosité).

La fabrication des poches se déroule dans un isolateur rigide en PVC (JCE Biotechnology - Vichy, France), implanté dans une salle à empoussièrement contrôlé. Les flacons de matières premières et les dispositifs médicaux associés à la fabrication sont entrés quotidiennement dans l'isolateur, *via* deux sas dans lesquels les produits subissent une décontamination de surface avec un mélange d'acide peracétique et de peroxyde d'hydrogène. Ce mélange est vaporisé par chauffage à + 45°C dans une cuve en inox ; la saturation de l'atmosphère des sas de décontamination par ces vapeurs permet d'inhiber toute croissance bactérienne et fongique. De façon hebdomadaire, des géloses Count-Tact® sont prélevées dans l'isolateur pour s'assurer de la stérilité des surfaces de celui-ci (10 géloses par semaine).

Pendant la saisie et la validation des ordres de fabrication, le préparateur en pharmacie assure, dans la pièce à empoussièrement contrôlé, le montage de l'automate. Le système se compose de deux rotors sur lesquels sont fixées des « marguerites » (figure 6, et 7), elles-mêmes connectées à des tubulures en PVC, reliées aux flacons source.

Figure 6 - Automate Baxa MM12®, implanté dans l'isolateur rigide

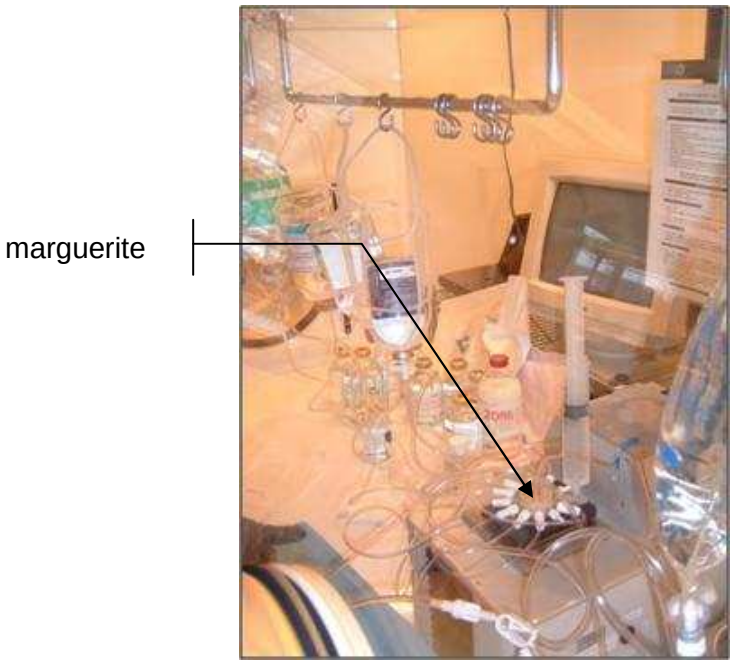
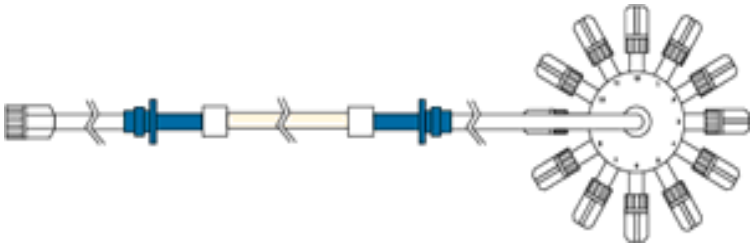


Figure 7 - Marguerite pour l'automate Baxa MM12®



Une tubulure de silicone et PVC relie le système de valves à la poche finale, *via* une pompe péristaltique. Différents modèles de tubulures sont disponibles selon le type et le volume du conditionnement des matières premières : 1) tubulures V pour les flacons de grand volume et 2) tubulures D pour les flacons de petit volume. Il existe également des adaptateurs pour seringues Luer®-Lock® (raccord S) qui permettent le remplissage de petits volumes pour des solutions non conditionnées en flacons (figures 8 et 9).

Figure 8 - Pompe péristaltique de l'automate Baxa MM12®

Figure 9 - Tubulure et raccord seringue pour l'automate Baxa MM12®

La position des flacons de matières premières sur les marguerites doit être définie pour la fabrication des poches de NP ; cette configuration donne l'ordre d'introduction des différents constituants du mélange, la solution utilisée pour la calibration de la pompe (eau ppi) ainsi qu'un « soluté universel ». Ce dernier constituant (eau pour préparations injectables ou glucose à 50 %) dont le volume entre dans la composition de la poche amorce et termine la fabrication en rinçant la tubulure qui relie les marguerites à la poche. L'automate Baxa permet ainsi le mélange de 12 matières premières différentes : 3 macronutriments (glucose, acides aminés et émulsion lipidique) et 7 micronutriments (sodium, potassium, calcium, magnésium, phosphore, oligo-éléments et vitamines). Les matières premières pour lesquelles le volume à introduire dans la poche est inférieur à 0,5 ml ou qui ne sont pas prises en charge par l'automate (e.g. acide folique) sont ajoutées « manuellement » à la seringue [39]. Une fois les premiers ordres de fabrication validés, le préparateur peut commencer à fabriquer les mélanges, conditionnés dans des poches en EVA.

En fin de séquence de fabrication, un premier contrôle par pesée de la poche permet de comparer le poids mesuré au poids théorique du mélange, calculé par le logiciel TPN-BAXA®, en fonction des volumes de matières premières utilisés et des densités de celles-ci. A ce stade, une erreur de ± 3 % est tolérée par le logiciel. Par ailleurs, pour chaque poche fabriquée, 3 tubes Vacutainer® de 5 ml du mélange fabriqué sont prélevés à l'aide d'un site en système clos [95]. Le premier de ces tubes est jeté (il n'est utilisé que pour la purge du site de prélèvement), le second est conservé au réfrigérateur pendant 1 mois pour envoi éventuel au laboratoire de bactériologie en cas de survenue d'un problème au cours de la perfusion de la poche (fièvre inexpliquée, par exemple). Le troisième tube est acheminé au laboratoire de contrôle de la pharmacie. Il est destiné au contrôle physico-chimique du mélange par mesure 1) des concentrations en sodium et potassium (photomètre de flamme) et 2) de l'osmolalité (osmomètre). Pour ces contrôles, une tolérance de ± 10 % par rapport à la valeur théorique est appliquée pour décider de la conformité des fabrications [69, 70]. Une fois les poches contrôlées et validées, celles-ci sont étiquetées et emballées dans des sachets en plastique soudés avant d'être acheminées vers les unités de soins.

En fin de journée, le préparateur nettoie l'isolateur et l'automate, jette à la poubelle tous les déchets associés à la fabrication et prépare le matériel nécessaire pour la journée suivante. Mensuellement, ou à chaque fois que nécessaire, les gants et manchettes de l'isolateur sont changés par les opérateurs ; par ailleurs, tous les équipements (isolateur, automate, balance, photomètre de flamme et osmomètre) subissent une maintenance préventive annuelle.

4.2.2 Méthodes

Tous les coûts (directs ou pas) associés à la fabrication des poches de nutrition parentérale ont été évalués : 1) achat (amortissement) et maintenance du matériel, 2) procédé de décontamination des flacons de matières premières, des dispositifs médicaux et des pièces détachées de l'isolateur (gants), 3) marguerites et tubulures de l'automate, poches en EVA, seringues et aiguilles, compresses stériles, élimination et traitement des déchets, 4) étiquettes et sachets plastique, 5) tubes d'échantillonnage et réactifs de laboratoire, 6) matières premières et 7) charge de travail du préparateur, de l'interne et du pharmacien.

Par ailleurs, le coût de cette activité a été comparé à celui de la même activité réduite de 25 % et de 50 %, pour prendre en compte le potentiel de prescription de Pediaven®, en substitution aux préparations « à la carte ». Les prix des poches est respectivement de 54,00 € et de 62,00 € pour les poches « nouveau-né » et « enfant ».

4.3 Résultats

Cinq mille huit cents poches ont été fabriquées par la pharmacie du CHU de Reims en 2007 ; environ 60 % d'entre elles étaient destinées au service de réanimation pédiatrique (prématurés et nouveau-nés) et 40 % pour les autres services de pédiatrie (Nourrissons, Grands Enfants, Hémato-Oncologie Pédiatrique, Chirurgie Pédiatrique).

Les résultats d'évaluation du coût associé à la fabrication sont donnés dans le tableau LXIII ; dans ce tableau, les chiffres soumis à des variations en fonction de l'évolution de l'activité sont figurés en italique sur fond noir. Actuellement (*i.e.* 100 % de fabrications « à la carte »), le coût d'une poche de NP est de 48 €, pour un flux de production annuelle de 5 800 poches. Approximativement 80 % de cette dépense est représentée par les matières premières (60 643 €), les poches en EVA (17 426 €), les analyses et réactifs de laboratoire (6 958 €) et le personnel (134 750 €).

Une réduction de 25 % du flux de production réduit d'autant ces dépenses (coût global de 224 462 € *vs* 280 917 €) ; cependant, certains coûts ne peuvent pas être réduits par une diminution d'activité, en particulier la maintenance et l'amortissement des équipements, le nombre de lignes de remplissage, les pièces détachées de l'isolateur et le procédé de décontamination. De la même façon, une réduction d'activité de 50 % induit une réduction du coût global de 112 910 € (168 007€ *vs* 280 917 €).

En appliquant ces taux de réduction d'activité, il faudrait remplacer les poches fabriquées par la pharmacie par des poches Pediaven® ; en considérant que 60 % de ces mélanges seraient destinés aux enfants du service de réanimation, le coût des poches Pediaven® serait, respectivement, de 82 940 € et 165 880 € pour une réduction de 25 % et 50 % de l'activité de l'UCNP. En prenant en compte le coût global des fabrications et de la substitution par les Pediaven®, il apparaît que les dépenses globales de nutrition parentérale pédiatrique de l'établissement augmenteraient de 26 485 € (soit 9,4 %) et de 52 970 € (18,8 %) pour les mêmes taux de substitution d'activité.

Tableau LXIII - Coût du procédé de fabrication des poches de nutrition parentérale pédiatrique au CHU de Reims, comparé à une réduction prévisionnelle d'activité de 25 % et de 50 %, au profit de la prescription des poches Pediaven®

Catégories de dépenses	Coût annuel (5 800 poches à la carte)	- 25 % (4 350 poches à la carte)	- 50 % (2 900 poches à la carte)
Equipements			
Amortissement de l'isolateur (10 %/an)	8 235 €	8 235 €	8 235 €
Maintenance préventive de l'isolateur	4 553 €	4 553 €	4 553 €
Amortissement de l'automate (10 %/an)	2 472 €	2 472 €	2 472 €
Maintenance préventive de l'automate	1 500 €	1 500 €	1 500 €
Amortissement du photomètre de flamme (20 %/an)	3 125 €	3 125 €	3 125 €
Maintenance du photomètre de flamme	1 500 €	1 500 €	1 500 €
Amortissement de l'osmomètre (20 %/an)	2 679 €	2 679 €	2 679 €
Maintenance de l'osmomètre	1 500 €	1 500 €	1 500 €
Amortissement du logiciel TPN-PC PLUS® (20 %/an)	1 800 €	1 800 €	1 800 €

Catégories de dépenses	Coût annuel	- 25 %	- 50 %
Décontamination de l'isolateur et pièces détachées			
Acide peracétique/peroxyde d'hydrogène	975€	975€	975€
Gants néoprène	3 034 €	3 034 €	3 034 €
Manchettes	1 046 €	1 046 €	1 046 €
Fabrication			
Lignes de remplissage	15 598 €	15 598 €	15 598 €
Compresses stériles	5 777 €	5 777 €	5 777 €
Seringues et aiguilles	*304 €*	*228 €*	*152 €*
Poche EVA (250 - 3 000 ml)	*17 426 €*	*13 070 €*	*8 713 €*
Elimination et traitement des déchets	*3 108 €*	*2 331 €*	*1 554 €*
Etiquetage et emballage			
Etiquettes	*626 €*	*469 €*	*313 €*
Sachets plastique	*349 €*	*262 €*	*174 €*
Laboratoire de contrôle			
Tubes de prélèvement	*1 656 €*	*1 242 €*	*828 €*
Géloses Count-Tact	1 304 €	1 304 €	1 304 €
Analyses de laboratoires et réactifs	*6 958 €*	*5 219 €*	*3 479 €*
Nutriments			
Flacons de matières premières	*60 643 €*	*45 482 €*	*30 321 €*
Charge de travail du personnel			
Pharmacien senior (temps partiel)	*57 750 €*	*43 313 €*	*28 875 €*
Interne en pharmacie (temps partiel)	*38 500 €*	*28 875 €*	*19 250 €*
Préparateur en pharmacie (temps plein)	*38 500 €*	*28 875 €*	*19 250 €*
COUT TOTAL	**280 917 €**	**224 462 €**	**168 007 €**
« Economie »	**- €**	**56 455 €**	**112 910 €**
Nombre de poches Pediaven®	0	1 450	2 900
COUT DU PEDIAVEN® (40 % enfant / 60 % nouveau-né)		**82 940 €**	**165 880 €**
TOTAL GENERAL	***280 917 €***	***307 402 €***	***333 887 €***

4.4 Discussion & conclusions de l'analyse de coût associé à la substitution des poches fabriquées par la pharmacie par les poches Pediaven®

De façon globale, il semble que l'utilisation de mélanges industriels de NP soit plus onéreuse qu'un système de production local. Cependant, des paramètres n'ont pas été pris en compte dans le calcul du coût de l'unité de production du CHU de Reims, tels que les dépenses d'électricité (payées sur les dépenses globales de l'institution), ou le coût de nettoyage de la pièce à empoussièrement contrôlé (½ heure par jour par un agent de service hospitalier, considéré comme négligeable).

Bien que les mélanges Pediaven® semblent être plus chers que les mélanges « à la carte », des éléments-clés doivent être pris en compte dans la décision d'utiliser des mélanges industriels dans un établissement hospitalier. Le premier de ces paramètres est la possible négociation entre l'hôpital et le laboratoire pharmaceutique au sujet du prix de vente des poches. En fonction des quantités achetées chaque année, les laboratoires pharmaceutiques pratiquent des remises sur le prix catalogue de leurs produits. Ce processus est courant, en particulier pour les établissements de taille importante à pouvoir d'achat élevé. Cependant, pour compenser l'augmentation de la dépense liée à la substitution des poches « à la carte » par les mélanges industriels, la remise consentie sur le prix d'achat devrait être de l'ordre de 30 %, abaissant le prix de Pediaven® à 37 € et 42 € pour les poches nouveau-né et enfant, respectivement. Il est tout à fait improbable que la remise atteigne de telles valeurs pour ce genre de produits. Par ailleurs, il apparaît que l'activité de production de l'UCNP augmente régulièrement de 10 % environ tous les ans, ce qui pourrait compenser, en partie, la remise si elle n'atteignait pas les 30 % souhaités.

Les poches industrielles présentent l'avantage indéniable d'être prêtes à l'emploi ; le fait d'avoir à disposition des services de pédiatrie des poches toutes faites permet des les dispenser dès réception de la prescription. Cela n'engendre plus de délai d'attente pour les services, ce qui résout une grande partie des problèmes qui se posent lorsqu'une NP doit être débutée en dehors des horaires d'ouverture de l'unité de production (nuit, jours fériés et week-ends). De plus, s'agissant de produits pharmaceutiques industriels, ces mélanges sont soumis à des études de stabilité rigoureuses et sont contrôlées conformément aux Bonnes Pratiques de Fabrication avant libération des lots. La qualité des contrôles conduits par l'industrie pharmaceutique est largement supérieure à celle des contrôles réalisés par les

pharmacies hospitalières (si le laboratoire de contrôle de la pharmacie devait réaliser le même type de contrôles que les laboratoires industriels, les coûts associés aux analyses et réactifs de laboratoire seraient largement plus importants). Bien que les poches « à la carte » soient fabriquées et contrôlées selon des référentiels d'assurance qualité [33, 95], la question de la qualité des mélanges est d'autant plus importante lorsqu'il s'agit de populations fragiles et que les praticiens sont amenés à prendre en charge des enfants prématurés.

Par définition, les mélanges standards ne peuvent pas être adaptés aux besoins spécifiques de chaque patient. Bien que les formules aient été mises au point pour satisfaire aux besoins nutritionnels du plus grand nombre, certains médecins préfèreront toujours adapter les formules au plus proche des besoins de leurs patients, en particulier pour les apports en électrolytes. L'étude de compatibilité qui a été conduite et qui a mis en évidence la stabilité des mélanges après ajouts extemporanés de vitamines et d'électrolytes (cf. *supra*) a notamment démontré l'absence de formation de précipités phosphocalciques [86 - 88]. L'exploitation des résultats de ces études de stabilité va permettre d'élargir la population d'enfants à qui Pediaven® pourrait être prescrit. En effet, en adaptant extemporanément les apports de ces poches avec des ajouts de minéraux, une plus grande latitude est offerte aux prescripteurs.

Le point essentiel au sujet de ces mélanges prêts à l'emploi est que les patients ambulatoires vont pouvoir bénéficier de ces mélanges. Actuellement, la fabrication « à la carte » est difficilement compatible avec une prise en charge extrahospitalière ; la seule façon de procéder est d'organiser des livraisons entre la pharmacie hospitalière et le domicile du patient avec des mélanges qui présentent des dates de péremption courte (*i.e.* 10 jours) [43 - 45]. L'utilisation de mélanges pour lesquels la péremption a été définie à, au moins, 9 mois dans des conditions réfrigérées est largement plus compatible avec ce type de traitements. Par ailleurs, la prise en charge à domicile a permis de démontrer une amélioration des scores de qualité de vie et une réduction conséquente des coûts d'hospitalisation, qui n'ont d'ailleurs pas été pris en compte dans cette étude économique [97 - 100] ; certains patients de pédiatrie doivent aujourd'hui uniquement être hospitalisés pour recevoir une NP. La prise en charge ambulatoire des patients sous NP existe déjà pour les adultes (et certains enfants bénéficiant d'une prise en charge en Hospitalisation A Domicile, activité qui est inégalement répandue sur le territoire national) avec des poches tricompartimentées de mélanges ternaires.

La porte est maintenant ouverte pour la population pédiatrique et, dans la démarche initiée par la Communauté Européenne, ce type de mélanges pédiatriques représente l'un des pas à franchir [101].

Enfin, si le flux de production de poches « à la carte » est réduit en les substituant par des poches industrielles, il en découlera également un gain de temps pour l'équipe pharmaceutique (pharmacien, interne et préparateur) qui pourront se consacrer à d'autres activités pharmaceutiques telles que l'analyse de prescription, la dispensation, la réalisation d'autres préparations stériles ou non (chimiothérapies anticancéreuses, collyres, gélules, suspensions buvables, …) [102].

Bien que les poches Pediaven® semblent être plus chères que les mélanges « à la carte », leur utilisation apporte des avantages indéniables en termes de simplicité d'utilisation et de sécurité. Leur prescription ne peut pas être généralisable à tous les services de pédiatrie, mais l'apport de ces nouvelles formules constitue un gain indéniable dans le système de soins global et génère une augmentation de son coût dans des proportions tout à fait acceptables. Les poches Pediaven® présentent également un intérêt pour les hôpitaux dont le flux de production est beaucoup plus important qu'au CHU de Reims, puisque la part des « coûts inévitables » (amortissement et maintenance des équipements) y est moindre.

Enfin, ces poches peuvent, dans certains cas, être utilisées par des établissements de plus petite taille qui ne bénéficient pas d'une unité de fabrication de poches de nutrition parentérales et qui ne peuvent pas se permettre de mettre en place une telle structure (flux de production trop faible, coûts d'investissements trop importants).

5 CONCLUSIONS & PERSPECTIVES

Les données de l'étude de stabilité après ajout extemporané de vitamines et d'électrolytes ont été communiquées à l'AFSSaPS au mois de septembre 2008 pour obtenir une modification de l'ATU de cohorte accordée en avril 2007.

La phase suivante du projet devra consister à définir quelle(s) formule(s) pourrait justifier le dépôt d'une Autorisation de Mise sur la Marché (AMM) auprès de l'AFSSaPS. L'un des pré-requis principaux à ce dépôt est la prolongation de la péremption des formules déjà fabriqués dont la péremption, de l'ordre de 12 mois dans des conditions réfrigérées, ne permet pas une commercialisation dans des conditions satisfaisantes, notamment pour des raisons inhérentes à la production en elle-même des mélanges et au risque de rupture de stock associé à une fabrication en flux tendu. En outre, l'élargissement du concept « tout en un » aux vitamines semble être un élément incontournable pour limiter au maximum les manipulations dans les services utilisateurs.

Au vu des formules établies et validées, les critères de stabilité des mélanges proposés ne posent pas trop de problèmes. La fabrication de **mélanges binaires** constitue un choix stratégique non négligeable (outre les considérations médicales). D'un point de vue exclusivement pharmaceutique, la non-utilisation d'émulsions lipidiques (fortement soumises à des phénomènes de déstabilisation) plaide largement en faveur de la stabilité des mélanges. Cependant, la présence d'oligo-éléments dans les formules peut poser des problèmes de stabilité à plus long terme (*i.e.* des durées supérieures à 12 mois), notamment en raison de réactions d'oxydoréduction faisant intervenir, entre autres, le cuivre, le fer ferreux, le sélénium et le zinc

Par ailleurs, la présence, dans un même contenant (poche mono-compartimentée), de glucose et d'acides aminés entraîne inévitablement la formation de composés issus de la réaction de Maillard. Cette réaction spontanée est toutefois ralentie par une acidification du milieu et/ou une conservation à température réfrigérée (ce qui est le cas pour Pediaven®). Cependant, des durées de conservation longues (*i.e.* de 2 à 5 ans, souhaitable pour la majorité des produits avec AMM) ne sont pas compatibles avec ce mode de conditionnement (la réaction de Maillard se produira quoiqu'il arrive).

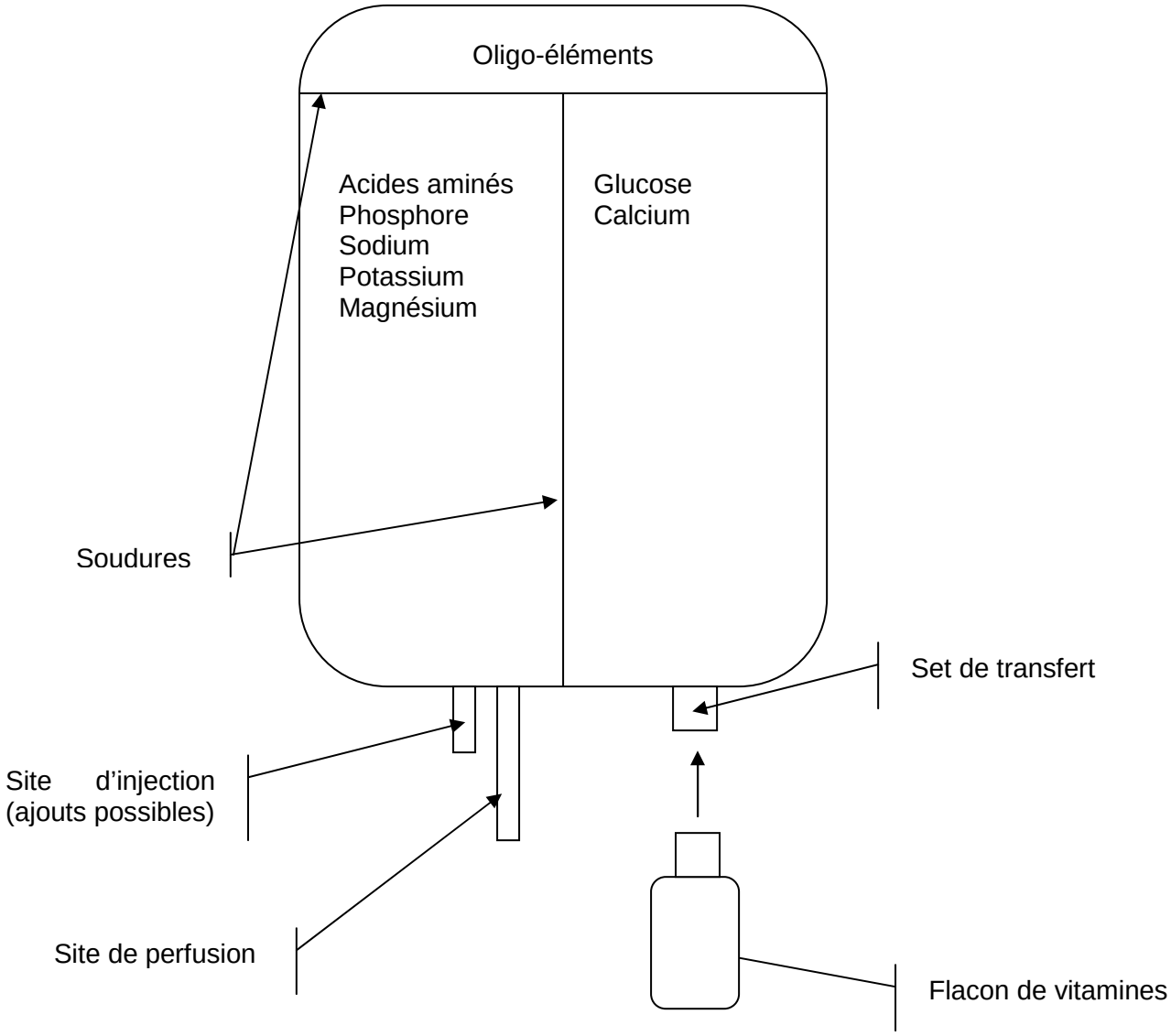
Il convient donc de s'orienter, pour les formules sélectionnées pour l'AMM, vers des poches multi-compartimentées dans lesquelles 1) glucose et acides aminées pourront être physiquement séparés jusqu'à reconstitution du mélanges (au même titre que le calcium et le phosphore, d'ailleurs) et, 2) les oligo-éléments devront être placés dans un environnement dans lequel les réactions d'oxydoréduction seront réduites.

La supplémentation vitaminique ne devient indispensable qu'en cas de carence avérée en début de nutrition artificielle ou lors d'une durée de traitement supérieure à 8 - 15 jours, selon les auteurs. La stabilité des vitamines en solution est, elle aussi, problématique notamment la vitamine C. Le choix de la supplémentation vitaminique s'était porté, à l'occasion des réunions des groupes de travail, sur des produits présentés sous forme de lyophilisat (Cernévit® et Soluvit®), qui doivent être reconstitués extemporanément et utilisés dans les 24 heures qui suivent cette reconstitution et une éventuelle dilution. Au même titre que les oligo-éléments, une solution envisageant la présence de vitamines dans la formule finale doit tenir compte des ces contraintes.

Il apparaît donc indispensable de séparer glucose et acides aminés (cf. *supra*), mais aussi le phosphore et le calcium pour une meilleure sécurité. Dans un premier temps, une poche bicompartimenté, comportant d'une part glucose et calcium et, d'autre part, les autres nutriments (acides aminés, sodium, potassium, magnésium, phosphore), semble être la meilleure solution envisageable pour l'AMM (projet en cours). En raison des réactions d'oxydoréduction susceptibles de se produire, les oligo-éléments doivent également être séparés du reste des nutriments. L'ajout extemporané d'une solution commerciale d'oligo-éléments (quelle qu'elle soit) *via* le site d'injection de la poche est une solution envisageable. Cependant, ce mode de supplémentation n'est pas optimal et les formules ont déjà été développées et testées avec les oligo-éléments. La création d'un troisième compartiment dans la poche permettant le « stockage » des oligo-éléments avant reconstitution constitue, en revanche, une amélioration par rapport aux mélanges prêts à l'emploi déjà existant sur le marché pour les patients adultes. Une poche multi-compartimentée prévoyant cette éventualité pourrait donc être étudiée (cf. figure 10).

La question soulevée par la supplémentation vitaminique est constituée par sa forme galénique (lyophilisat). L'adaptation à la poche d'un flacon (en verre teinté) contenant ce lyophilisat *via* un set de transfert fixe et sécurisé pourrait permettre de répondre à cette question. La solution vitaminique serait ainsi reconstituée au moment de l'utilisation du mélange et diluée dans celui-ci à l'aide du dispositif décrit (figure 10).

Figure 10 - Proposition de poche multi-compartimentée



La conception d'une telle poche constituerait une avancée considérable pour la prise en charge des patients ; elle permettrait, en effet, de réduire le nombre d'actes d'adjonctions dans les poches, gestes potentiellement contaminants pour le mélange (avec les conséquences cliniques qui en découlent, *i.e.* septicémie dans les cas les plus graves). En outre, ce système accroîtraît encore la sécurité de la pratique de la NP puisque, de cette façon, les oligo-éléments et les vitamines ne seraient plus jamais oubliés dans les prescriptions. Ce modèle de poche pourrait d'ailleurs être transposé pour les patients adultes, notamment pour le set de transfert permettant d'ajouter les vitamines.

Bien évidemment, de nouvelles études de stabilité seront nécessaires pour valider la stabilité du mélange de chaque compartiment et la forme pharmaceutique définitive de Pediaven®.

6 ANNEXES

Résultats des essais :

- Poches Pediaven® enfant conservées à +25℃ : tableaux XXXVI à XLII
- Poches Pediaven® nouveau-né conservées à +25℃ : tableaux XLIII à I L
- Poches Pediaven® nouveau-né conservées à +40℃ : tableaux L à LVII

Ajouts possibles dans les poches Pediaven®

- Poches Pediaven® enfant : tableaux LVIII, LIX et LX
- Poches Pediaven® nouveau-né : tableaux LXI et LXII

Tableau XXXVI - Résultats des essais réalisés pour les poches FreeFlex® et les poches Pediaven® enfant après ajout extemporané de 7,5 ml de Cernévit® et ajout isolé de chlorure de sodium 20 % (m/v)

Poche	J0		J1		J2	
Recherche de particules visibles						
FF1	absence		absence		absence	
FF2	absence		absence		absence	
FF3	NA*		NA*		NA*	
G15-1	absence		absence		absence	
G15-2	absence		absence		absence	
G15-3	absence		absence		absence	
G20-1	absence		absence		absence	
G20-2	absence		absence		absence	
G20-3	absence		absence		absence	
G25-1	absence		absence		absence	
G25-2	absence		absence		absence	
G25-3	absence		absence		absence	
Comptage microparticulaire des particules de taille supérieure à 10 µm						
	Nb#	**Nb/ml#**	**Nb#**	**Nb/ml#**	**Nb#**	**Nb/ml#**
FF1	*82*	**3**	*61*	**3**	*46*	**2**
FF2	*58*	**2**	*35*	**2**	*47*	**2**
FF3	*NA**	NA*	*NA**	NA*	*NA**	NA*
G15-1	*57*	**2**	*58*	**2**	*30*	**1**
G15-2	*87*	**3**	*64*	**3**	*31*	**2**
G15-3	*80*	**3**	*70*	**3**	*18*	**1**
G20-1	*91*	**4**	*65*	**3**	*46*	**2**
G20-2	*85*	**3**	*52*	**2**	*31*	**2**
G20-3	*66*	**3**	*52*	**2**	*65*	**3**
G25-1	*77*	**3**	*32*	**2**	*11*	**1**
G25-2	*55*	**2**	*34*	**2**	*13*	**1**
G25-3	*43*	**2**	*18*	**1**	*17*	**1**

Comptage microparticulaire des particules de taille supérieure à 25 µm						
	Nb#	**Nb/ml#**	**Nb#**	**Nb/ml#**	**Nb#**	**Nb/ml#**
FF1	*8*	**1**	*12*	**1**	*3*	**1**
FF2	*7*	**1**	*5*	**1**	*0*	**0**
FF3	*NA**	NA*	*NA**	NA*	*NA**	NA*
G15-1	*10*	**1**	*9*	**1**	*5*	**1**
G15-2	*14*	**1**	*6*	**1**	*2*	**1**
G15-3	*10*	**1**	*10*	**1**	*3*	**1**
G20-1	*14*	**1**	*1*	**1**	*0*	**0**
G20-2	*12*	**1**	*5*	**1**	*3*	**1**
G20-3	*7*	**1**	*4*	**1**	*2*	**1**
G25-1	*8*	**1**	*2*	**1**	*0*	**0**
G25-2	*5*	**1**	*2*	**1**	*1*	**1**
G25-3	*8*	**1**	*1*	**1**	*3*	**1**
Dosage du sodium et du potassium (mmol/l)						
	Na^+	**K^+**	**Na^+**	**K^+**	**Na^+**	**K^+**
FF1	97,0 ± 0,1	0,0 ± 0,0	96,1 ± 0,2	0,0 ± 0,0	96,3 ± 0,2	0,0 ± 0,0
FF2	97,8 ± 0,1	0,0 ± 0,0	97,4 ± 0,5	0,0 ± 0,0	97,7 ± 0,3	0,0 ± 0,0
FF3	NA*	NA*	NA*	NA*	NA*	NA*
G15-1	132,9 ± 0,3	24,6 ± 0,1	130,4 ± 1,0	24,4 ± 0,1	130,8 ± 0,1	24,4 ± 0,0
G15-2	132,0 ± 0,3	24,6 ± 0,1	131,9 ± 0,9	24,5 ± 0,0	132,4 ± 0,1	24,6 ± 0,1
G15-3	131,4 ± 0,1	24,7 ± 0,1	131,4 ± 1,2	2,46 ± 0,1	131,4 ± 0,1	24,5 ± 0,1
Cible	*127,9*	*25,0*	*127,9*	*25,0*	*127,9*	*25,0*
G20-1	129,4 ± 0,1	23,4 ± 0,1	128,9 ± 1,0	23,1 ± 0,1	129,6 ± 0,3	23,2 ± 0,1
G20-2	130,1 ± 0,3	23,4 ± 0,1	129,2 ± 0,9	23,1 ± 0,0	129,7 ± 0,2	23,1 ± 0,1
G20-3	127,1 ± 0,4	23,4 ± 0,1	127,2 ± 1,3	23,1 ± 0,1	127,9 ± 0,1	23,3 ± 0,1
Cible	*127,9*	*25,0*	*127,9*	*25,0*	*127,9*	*25,0*
G25-1	130,8 ± 0,6	38,9 ± 0,2	132,9 ± 1,4	38,5 ± 0,1	133,6 ± 0,5	38,6 ± 0,1
G25-2	131,9 ± 0,4	39,0 ± 0,1	132,6 ± 1,4	38,6 ± 0,1	132,9 ± 0,2	38,6 ± 0,2
G25-3	142,2 ± 0,4	38,7 ± 0,2	142,3 ± 1,7	38,6 ± 0,2	141,9 ± 0,3	38,4 ± 0,1
Cible	*137,5*	*40,0*	*137,5*	*40,0*	*137,5*	*40,0*

Mesure de l'osmolalité (mOsm/kg)			
FF1	468 ± 1,0	472 ± 5,3	466 ± 2,1
FF2	471 ± 1,5	470 ± 1,0	469 ± 0,0
FF3	NA*	NA*	NA*
G15-1	1515 ± 1,5	1418 ± 4,0	1411 ± 17,0
G15-2	1519 ± 0,6	1423 ± 5,0	1411 ± 35,3
G15-3	1522 ± 2,5	1421 ± 1,2	1409 ± 16,3
G20-1	1675 ± 28,4	1737 ± 11,7	1723 ± 27,3
G20-2	1700 ± 14,4	1720 ± 14,4	1729 ± 28,3
G20-3	1683 ± 11,4	1725 ± 19,7	1701 ± 30,6
G25-1	2148 ± 15,1	2190 ± 5,3	2213 ± 20,2
G25-2	2149 ± 33,0	2204 ± 15,9	2216 ± 44,7
G25-3	2167 ± 9,5	2198 ± 45,1	2238 ± 36,4
Mesure de l'absorbance à 430 nm (A)			
FF1	0,333 ± 0,001	0,333 ± 0,000	0,344 ± 0,000
FF2	0,318 ± 0,000	0,333 ± 0,000	0,343 ± 0,000
FF3	NA*	NA*	NA*
G15-1	0,363 ± 0,000	0,347 ± 0,000	0,355 ± 0,000
G15-2	0,391 ± 0,000	0,357 ± 0,000	0,355 ± 0,000
G15-3	0,357 ± 0,000	0,347 ± 0,000	0,361 ± 0,000
G20-1	0,345 ± 0,001	0,346 ± 0,001	0,350 ± 0,000
G20-2	0,338 ± 0,000	0,339 ± 0,001	0,349 ± 0,001
G20-3	0,344 ± 0,000	0,349 ± 0,001	0,349 ± 0,001
G25-1	0,349 ± 0,001	0,359 ± 0,000	0,366 ± 0,005
G25-2	0,349 ± 0,002	0,349 ± 0,001	0,360 ± 0,000
G25-3	0,350 ± 0,001	0,351 ± 0,001	0,355 ± 0,001

Mesure du pH			
FF1	7,17 ± 0,02	7,17 ± 0,05	7,17 ± 0,05
FF2	7,18 ± 0,03	7,18 ± 0,04	7,17 ± 0,06
FF3	NA*	NA*	NA*
G15-1	5,29 ± 0,02	5,29 ± 0,04	5,26 ± 0,04
G15-2	5,26 ± 0,05	5,26 ± 0,05	5,24 ± 0,04
G15-3	5,24 ± 0,01	5,24 ± 0,04	5,23 ± 0,04
G20-1	5,20 ± 0,04	5,20 ± 0,04	5,20 ± 0,03
G20-2	5,22 ± 0,03	5,22 ± 0,07	5,18 ± 0,04
G20-3	5,20 ± 0,03	5,20 ± 0,06	5,19 ± 0,06
G25-1	5,16 ± 0,02	5,16 ± 0,02	5,16 ± 0,03
G25-2	5,15 ± 0,01	5,15 ± 0,02	5,15 ± 0,03
G25-3	5,15 ± 0,01	5,15 ± 0,02	5,15 ± 0,03

** les données ne sont pas disponibles pour la poche FreeFlex® n°3*

 # Nb : nombre de particules total dans le pool des 3 échantillons analysés par poche ; Nb/ml : nombre total de particules par millilitre d'échantillon

Tableau XXXVII - Résultats des essais réalisés pour les poches FreeFlex® et les poches Pediaven® enfant après ajout extemporané de 7,5 ml de Cernévit® et ajout isolé de gluconate de calcium 10 % (m/v)

Poche	J0		J1		J2	
Recherche de particules visibles						
FF1	absence		absence		absence	
FF2	absence		absence		absence	
FF3	absence		absence		absence	
G15-1	absence		absence		absence	
G15-2	absence		absence		absence	
G15-3	absence		absence		absence	
G20-1	absence		absence		absence	
G20-2	absence		absence		absence	
G20-3	absence		absence		absence	
G25-1	absence		absence		absence	
G25-2	absence		absence		absence	
G25-3	absence		absence		absence	
Comptage microparticulaire des particules de taille supérieure à 10 µm						
	Nb[#]	**Nb/ml[#]**	**Nb[#]**	**Nb/ml[#]**	**Nb[#]**	**Nb/ml[#]**
FF1	*67*	**3**	*40*	**2**	*44*	**2**
FF2	*47*	**2**	*53*	**2**	*59*	**2**
FF3	*53*	**2**	*39*	**2**	*30*	**1**
G15-1	*23*	**1**	*36*	**2**	*31*	**2**
G15-2	*24*	**1**	*41*	**2**	*41*	**2**
G15-3	*22*	**1**	*13*	**1**	*22*	**1**
G20-1	*28*	**1**	*35*	**2**	*29*	**1**
G20-2	*20*	**1**	*47*	**2**	*46*	**2**
G20-3	*16*	**1**	*41*	**2**	*34*	**2**
G25-1	*8*	**1**	*9*	**1**	*7*	**1**
G25-2	*11*	**1**	*22*	**1**	*17*	**1**
G25-3	*10*	**1**	*14*	**1**	*15*	**1**

Comptage microparticulaire des particules de taille supérieure à 25 µm						
	Nb[#]	**Nb/ml[#]**	**Nb[#]**	**Nb/ml[#]**	**Nb[#]**	**Nb/ml[#]**
FF1	*0*	**0**	*1*	**1**	*1*	**1**
FF2	*5*	**1**	*6*	**1**	*8*	**1**
FF3	*7*	**1**	*1*	**1**	*2*	**1**
G15-1	*4*	**1**	*1*	**1**	*1*	**1**
G15-2	*1*	**1**	*4*	**1**	*3*	**1**
G15-3	*1*	**1**	*2*	**1**	*3*	**1**
G20-1	*4*	**1**	*3*	**1**	*3*	**1**
G20-2	*2*	**1**	*3*	**1**	*4*	**1**
G20-3	*0*	**0**	*2*	**1**	*2*	**1**
G25-1	*0*	**0**	*0*	**0**	*0*	**0**
G25-2	*0*	**0**	*2*	**1**	*2*	**1**
G25-3	*0*	**0**	*3*	**1**	*1*	**1**
Dosage du sodium et du potassium (mmol/l)						
	Na^+	**K^+**	**Na^+**	**K^+**	**Na^+**	**K^+**
FF1	1,0 ± 0,0	0,0 ± 0,0	1,1 ± 0,1	0,0 ± 0,0	1,0 ± 0 ,0	0,0 ± 0,0
FF2	1,0 ± 0,0	0,0 ± 0,0	1,0 ± 0,0	0,0 ± 0,0	1,0 ± 0 ,0	0,0 ± 0,0
FF3	1,0 ± 0,0	0,0 ± 0,0	1,0 ± 0,1	0,0 ± 0,0	1,0 ± 0 ,1	0,0 ± 0,0
G15-1	30,5 ± 0,1	24,0 ± 0,1	30,8 ± 0,0	24,1 ± 0,0	30,7 ± 0,1	24,0 ± 0,1
G15-2	30,4 ± 0,1	24,0 ± 0,1	30,8 ± 0,0	24,1 ± 0,0	30,9 ± 0,1	24,1 ± 0,2
G15-3	30,6 ± 0,1	24,1 ± 0,1	30,8 ± 0,0	24,1 ± 0,0	30,8 ± 0,1	24,1 ± 0,2
Cible	*30,0*	*25,0*	*30,0*	*25,0*	*30,0*	*25,0*
G20-1	29,0 ± 0,1	22,6 ± 0,1	29,4 ± 0,1	22,8 ± 0,0	29,4 ± 0,0	22,7 ± 0,1
G20-2	29,0 ± 0,1	22,6 ± 0,1	29,4 ± 0,1	22,8 ± 0,0	29,3 ± 0,0	22,7 ± 0,1
G20-3	29,0 ± 0,1	22,6 ± 0,1	29,3 ± 0,0	22,8 ± 0,1	29,3 ± 0,1	22,7 ± 0,2
Cible	*30,0*	*25,0*	*30,0*	*25,0*	*30,0*	*25,0*
G25-1	38,8 ± 0,1	37,4 ± 0,1	39,7 ± 0,1	37,7 ± 0,2	39,6 ± 0,1	37,5 ± 0,2
G25-2	39,1 ± 0,1	37,4 ± 0,1	39,6 ± 0,2	37,7 ± 0,1	39,6 ± 0,1	37,6 ± 0,2
G25-3	39,2 ± 0,1	37,7 ± 0,1	39,7 ± 0,1	37,7 ± 0,0	39,6 ± 0,2	37,6 ± 0,3
Cible	*40,0*	*40,0*	*40,0*	*40,0*	*40,0*	*40,0*

Mesure de l'osmolalité (mOsm/kg)			
FF1	330 ± 6,5	324 ± 12,0	337 ± 12,2
FF2	330 ± 3,0	303 ± 3,1	299 ± 1,2
FF3	310 ± 0,6	301 ± 1,2	305 ± 3,1
G15-1	1227 ± 3,1	1204 ± 3,5	1205 ± 3,1
G15-2	1226 ± 2,0	1223 ± 10,3	1227 ± 4,2
G15-3	1225 ± 11,0	1209 ± 4,2	1213 ± 1,2
G20-1	1505 ± 7,0	1494 ± 7,2	1489 ± 2,3
G20-2	1549 ± 4,6	1519 ± 1,2	1519 ± 4,2
G20-3	1532 ± 4,0	1522 ± 2,0	1513 ± 4,2
G25-1	1966 ± 3,5	1939 ± 6,1	1934 ± 8,0
G25-2	2025 ± 5,0	2027 ± 9,5	2001 ± 2,3
G25-3	2007 ± 3,1	2007 ± 2,0	1971 ± 6,1
Mesure de l'absorbance à 430 nm (A)			
FF1	0,332 ± 0,002	0,337 ± 0,000	0,323 ± 0,000
FF2	0,342 ± 0,000	0,336 ± 0,001	0,323 ± 0,001
FF3	0,342 ± 0,001	0,332 ± 0,001	0,322 ± 0,003
G15-1	0,346 ± 0,002	0,342 ± 0,001	0,323 ± 0,008
G15-2	0,337 ± 0,016	0,341 ± 0,001	0,330 ± 0,010
G15-3	0,336 ± 0,000	0,341 ± 0,001	0,339 ± 0,000
G20-1	0,331 ± 0,000	0,337 ± 0,001	0,335 ± 0,000
G20-2	0,335 ± 0,001	0,335 ± 0,001	0,335 ± 0,001
G20-3	0,330 ± 0,004	0,334 ± 0,000	0,334 ± 0,001
G25-1	0,333 ± 0,001	0,345 ± 0,001	0,330 ± 0,000
G25-2	0,333 ± 0,001	0,343 ± 0,001	0,337 ± 0,013
G25-3	0,333 ± 0,001	0,337 ± 0,001	0,339 ± 0,008

Mesure du pH			
FF1	7,04 ± 0,01	7,02 ± 0,02	7,03 ± 0,03
FF2	7,06 ± 0,01	7,02 ± 0,02	7,03 ± 0,03
FF3	7,07 ± 0,01	7,04 ± 0,04	7,05 ± 0,03
G15-1	5,29 ± 0,02	5,30 ± 0,01	5,34 ± 0,01
G15-2	5,28 ± 0,02	5,30 ± 0,01	5,35 ± 0,01
G15-3	5,29 ± 0,02	5,29 ± 0,02	5,34 ± 0,01
G20-1	5,25 ± 0,01	5,26 ± 0,00	5,29 ± 0,00
G20-2	5,25 ± 0,02	5,26 ± 0,01	5,29 ± 0,00
G20-3	5,25 ± 0,02	5,26 ± 0,00	5,29 ± 0,00
G25-1	5,22 ± 0,02	5,22 ± 0,01	5,25 ± 0,00
G25-2	5,22 ± 0,03	5,23 ± 0,02	5,25 ± 0,01
G25-3	5,21 ± 0,02	5,22 ± 0,01	5,24 ± 0,01

[#] *Nb : nombre de particules total dans le pool des 3 échantillons analysés par poche ; Nb/ml : nombre total de particules par millilitre d'échantillon*

Tableau XXXVIII - Résultats des essais réalisés pour les poches FreeFlex® et les poches Pediaven® enfant après ajout extemporané de 7,5 ml de Cernévit® et ajout isolé de Phocytan®

Recherche de particules visibles			
Poche	**J0**	**J1**	**J2**
FF1	absence	absence	absence
FF2	absence	absence	absence
FF3	absence	absence	absence
G15-1	absence	absence	absence
G15-2	absence	absence	absence
G15-3	absence	absence	absence
G20-1	absence	absence	absence
G20-2	absence	absence	absence
G20-3	absence	absence	absence
G25-1	absence	absence	absence
G25-2	absence	absence	absence
G25-3	absence	absence	absence

Comptage microparticulaire des particules de taille supérieure à 10 µm						
Poche	**Nb#**	**Nb/ml#**	**Nb#**	**Nb/ml#**	**Nb#**	**Nb/ml#**
FF1	*43*	**2**	*49*	**2**	*49*	**2**
FF2	*51*	**2**	*46*	**2**	*41*	**2**
FF3	*25*	**1**	*21*	**1**	*23*	**1**
G15-1	*69*	**3**	*90*	**3**	*106*	**4**
G15-2	*60*	**2**	*87*	**3**	*124*	**5**
G15-3	*48*	**2**	*52*	**2**	*53*	**2**
G20-1	*50*	**2**	*61*	**3**	*69*	**3**
G20-2	*55*	**2**	*86*	**3**	*119*	**4**
G20-3	*97*	**4**	*196*	**7**	*272*	**10**
G25-1	*4*	**1**	*5*	**1**	*6*	**1**
G25-2	*17*	**1**	*19*	**1**	*13*	**1**
G25-3	*12*	**1**	*13*	**1**	*17*	**1**

Comptage microparticulaire des particules de taille supérieure à 25 µm						
Poche	**Nb#**	**Nb/ml#**	**Nb#**	**Nb/ml#**	**Nb#**	**Nb/ml#**
FF1	*1*	**1**	*1*	**1**	*2*	**1**
FF2	*1*	**1**	*0*	**0**	*1*	**1**
FF3	*5*	**1**	*2*	**1**	*2*	**1**
G15-1	*1*	**1**	*0*	**0**	*1*	**1**
G15-2	*2*	**1**	*2*	**1**	*4*	**1**
G15-3	*4*	**1**	*2*	**1**	*0*	**0**
G20-1	*6*	**1**	*5*	**1**	*5*	**1**
G20-2	*1*	**1**	*0*	**0**	*0*	**0**
G20-3	*4*	**1**	*5*	**1**	*3*	**1**
G25-1	*1*	**1**	*0*	**0**	*1*	**1**
G25-2	*2*	**1**	*2*	**1**	*1*	**1**
G25-3	*1*	**1**	*2*	**1**	*5*	**1**

Dosage du sodium et du potassium (mmol/l)						
Poche	**Na^+**	**K^+**	**Na^+**	**K^+**	**Na^+**	**K^+**
FF1	30,3 ± 0,1	0,0 ± 0,0	30,6 ± 0,1	0,0 ± 0,0	30,3 ± 0,1	0,0 ± 0,0
FF2	30,7 ± 0,1	0,0 ± 0,0	30,9 ± 0,0	0,0 ± 0,0	30,9 ± 0,0	0,0 ± 0,0
FF3	30,4 ± 0,1	0,0 ± 0,0	30,7 ± 0,1	0,0 ± 0,0	30,7 ± 0,1	0,0 ± 0,0
G15-1	61,8 ± 0,4	23,9 ± 0,1	62,1 ± 0,0	23,9 ± 0,1	62,1 ± 0,0	23,9 ± 0,1
G15-2	61,6 ± 0,3	24,0 ± 0,1	62,0 ± 0,1	24,0 ± 0,1	62,0 ± 0,1	24,0 ± 0,1
G15-3	61,4 ± 0,5	24,1 ± 0,1	61,8 ± 0,1	24,1 ± 0,1	61,8 ± 0,1	24,1 ± 0,1
Cible	*60,0*	*25,0*	*60,0*	*25,0*	*60,0*	*25,0*
G20-1	60,5 ± 0,3	22,7 ± 0,0	61,0 ± 0,1	22,7 ± 0,1	61,0 ± 0,1	22,7 ± 0,1
G20-2	59,6 ± 0,3	22,7 ± 0,0	60,8 ± 0,1	22,6 ± 0,1	60,8 ± 0,1	22,6 ± 0,1
G20-3	60,4 ± 0,5	22,7 ± 0,1	60,6 ± 0,1	22,7 ± 0,1	60,6 ± 0,1	22,7 ± 0,1
Cible	*60,0*	*25,0*	*60,0*	*25,0*	*60,0*	*25,0*
G25-1	71,4 ± 0,3	37,6 ± 0,1	72,0 ± 0,1	37,5 ± 0,1	72,0 ± 0,1	37,5 ± 0,1
G25-2	70,6 ± 0,3	37,7 ± 0,1	71,8 ± 0,2	37,5 ± 0,1	71,8 ± 0,2	37,5 ± 0,1
G25-3	71,1 ± 0,4	37,5 ± 0,1	72,1 ± 0,1	37,5 ± 0,2	72,1 ± 0,1	37,5 ± 0,2
Cible	*69,0*	*40,0*	*69,0*	*40,0*	*69,0*	*40,0*

Mesure de l'osmolalité (mOsm/kg)			
FF1	329 ± 6,1	346 ± 12,0	324 ± 8,0
FF2	310 ± 2,0	311 ± 3,1	306 ± 2,0
FF3	313 ± 11,0	312 ± 0,0	305 ± 1,2
G15-1	1197 ± 7,0	1209 ± 4,2	1204 ± 5,3
G15-2	1229 ± 3,1	1210 ± 5,3	1200 ± 5,3
G15-3	1211 ± 2,3	1228 ± 7,2	1209 ± 5,0
G20-1	1503 ± 6,4	1503 ± 6,2	1501 ± 3,1
G20-2	1509 ± 1,2	1519 ± 1,2	1520 ± 2,0
G20-3	1527 ± 4,2	1523 ± 4,2	1541 ± 7,0
G25-1	1947 ± 3,1	1979 ± 6,1	1963 ± 1,2
G25-2	2025 ± 9,9	2024 ± 3,5	1998 ± 4,0
G25-3	2009 ± 6,1	2005 ± 5,0	2012 ± 4,0
Mesure de l'absorbance à 430 nm (A)			
FF1	0,319 ± 0,000	0,264 ± 0,000	0,335 ± 0,000
FF2	0,319 ± 0,000	0,244 ± 0,000	0,336 ± 0,001
FF3	0,322 ± 0,005	0,245 ± 0,001	0,343 ± 0,001
G15-1	0,333 ± 0,004	0,323 ± 0,001	0,357 ± 0,000
G15-2	0,334 ± 0,001	0,326 ± 0,001	0,358 ± 0,000
G15-3	0,332 ± 0,000	0,327 ± 0,001	0,357 ± 0,000
G20-1	0,333 ± 0,001	0,335 ± 0,001	0,353 ± 0,001
G20-2	0,324 ± 0,000	0,335 ± 0,001	0,352 ± 0,001
G20-3	0,327 ± 0,006	0,322 ± 0,000	0,361 ± 0,000
G25-1	0,332 ± 0,001	0,332 ± 0,009	0,356 ± 0,002
G25-2	0,329 ± 0,001	0,348 ± 0,000	0,355 ± 0,001
G25-3	0,328 ± 0,001	0,346 ± 0,000	0,362 ± 0,001

Mesure du pH			
FF1	8,01 ± 0,00	7,94 ± 0,01	7,97 ± 0,01
FF2	8,01 ± 0,00	8,01 ± 0,00	7,97 ± 0,01
FF3	8,02 ± 0,00	8,02 ± 0,00	7,97 ± 0,01
G15-1	6,20 ± 0,01	6,20 ± 0,01	6,18 ± 0,02
G15-2	6,19 ± 0,01	6,19 ± 0,01	6,18 ± 0,01
G15-3	6,19 ± 0,01	6,19 ± 0,01	6,17 ± 0,01
G20-1	6,07 ± 0,02	6,07 ± 0,02	6,06 ± 0,01
G20-2	6,07 ± 0,01	6,07 ± 0,01	6,07 ± 0,01
G20-3	6,06 ± 0,00	6,06 ± 0,00	6,06 ± 0,01
G25-1	5,88 ± 0,01	5,88 ± 0,01	5,89 ± 0,00
G25-2	5,86 ± 0,01	5,86 ± 0,01	5,90 ± 0,01
G25-3	5,87 ± 0,01	5,87 ± 0,01	5,89 ± 0,01

[#] *Nb : nombre de particules total dans le pool des 3 échantillons analysés par poche ; Nb/ml : nombre total de particules par millilitre d'échantillon*

Tableau XXXIX - Résultats des essais réalisés pour les poches FreeFlex® et les poches Pediaven® enfant après ajout extemporané de 7,5 ml de Cernévit® et ajout isolé de phosphate monopotassique 13,61 % (m/v)

Poche	J0		J1		J2	
Recherche de particules visibles						
FF1	absence		absence		absence	
FF2	absence		absence		absence	
FF3	absence		absence		absence	
G15-1	absence		absence		absence	
G15-2	absence		absence		absence	
G15-3	absence		absence		absence	
G20-1	absence		absence		absence	
G20-2	absence		absence		absence	
G20-3	absence		absence		absence	
G25-1	absence		absence		absence	
G25-2	absence		absence		absence	
G25-3	absence		absence		absence	
Comptage microparticulaire des particules de taille supérieure à 10 µm						
	Nb[#]	**Nb/ml[#]**	**Nb[#]**	**Nb/ml[#]**	**Nb[#]**	**Nb/ml[#]**
FF1	*40*	**2**	*49*	**2**	*41*	**2**
FF2	*32*	**2**	*39*	**2**	*25*	**1**
FF3	*36*	**2**	*28*	**1**	*16*	**1**
G15-1	*22*	**1**	*97*	**4**	*30*	**1**
G15-2	*21*	**1**	*87*	**3**	*57*	**2**
G15-3	*31*	**2**	*66*	**3**	*71*	**3**
G20-1	*22*	**1**	*59*	**2**	*49*	**2**
G20-2	*22*	**1**	*89*	**3**	*42*	**2**
G20-3	*19*	**1**	*16*	**1**	*53*	**2**
G25-1	*11*	**1**	*11*	**1**	*6*	**1**
G25-2	*16*	**1**	*18*	**1**	*9*	**1**
G25-3	*8*	**1**	*15*	**1**	*21*	**1**

Comptage microparticulaire des particules de taille supérieure à 25 µm						
Poche	**Nb[#]**	**Nb/ml[#]**	**Nb[#]**	**Nb/ml[#]**	**Nb[#]**	**Nb/ml[#]**
FF1	*1*	**1**	*12*	**1**	*0*	**0**
FF2	*3*	**1**	*9*	**1**	*2*	**1**
FF3	*0*	**0**	*5*	**1**	*3*	**1**
G15-1	*3*	**1**	*1*	**1**	*0*	**0**
G15-2	*3*	**1**	*3*	**1**	*6*	**1**
G15-3	*3*	**1**	*2*	**1**	*1*	**1**
G20-1	*5*	**1**	*9*	**1**	*10*	**1**
G20-2	*0*	**0**	*1*	**1**	*2*	**1**
G20-3	*1*	**1**	*2*	**1**	*1*	**1**
G25-1	*1*	**1**	*1*	**1**	*1*	**1**
G25-2	*7*	**1**	*1*	**1**	*1*	**1**
G25-3	*0*	**0**	*3*	**1**	*5*	**1**
Dosage du sodium et du potassium (mmol/l)						
	Na^+	**K^+**	**Na^+**	**K^+**	**Na^+**	**K^+**
FF1	1,0 ± 0,1	15,0 ± 0,1	1,0 ± 0,1	15,0 ± 0,0	1,0 ± 0,0	14,9 ± 0,1
FF2	1,0 ± 0,0	14,6 ± 0,1	1,1 ± 0,0	14,9 ± 0,1	1,0 ± 0,0	15,0 ± 0,1
FF3	1,0 ± 0,1	14,7 ± 0,0	1,0 ± 0,1	14,9 ± 0,1	1,0 ± 0,0	14,9 ± 0,1
G15-1	31,8 ± 0,1	40,4 ± 0,2	31,8 ± 0,0	40,3 ± 0,1	31,8 ± 0,1	40,3 ± 0,2
G15-2	31,7 ± 0,1	40,3 ± 0,2	32,0 ± 0,0	40,6 ± 0,1	32,0 ± 0,1	40,5 ± 0,2
G15-3	31,8 ± 0,1	40,4 ± 0,1	31,9 ± 0,1	40,5 ± 0,1	32,0 ± 0,1	40,6 ± 0,1
Cible	*30,0*	*41,0*	*30,0*	*41,0*	*30,0*	*41,0*
G20-1	30,2 ± 0,1	38,8 ± 0,2	30,3 ± 0,1	38,9 ± 0,1	30,4 ± 0,1	38,9 ± 0,2
G20-2	30,2 ± 0,1	38,8 ± 0,2	30,3 ± 0,1	38,9 ± 0,1	30,4 ± 0,1	38,9 ± 0,2
G20-3	30,2 ± 0,1	38,7 ± 0,1	30,4 ± 0,1	38,8 ± 0,1	30,4 ± 0,0	38,9 ± 0,2
Cible	*30,0*	*41,0*	*30,0*	*41,0*	*30,0*	*41,0*
G25-1	41,0 ± 0,1	55,2 ± 0,3	41,1 ± 0,1	55,1 ± 0,1	40,8 ± 0,2	54,8 ± 0,3
G25-2	41,2 ± 0,1	55,0 ± 0,2	41,0 ± 0,1	54,9 ± 0,1	41,0 ± 0,2	55,0 ± 0,3
G25-3	41,2 ± 0,2	55,2 ± 0,2	41,1 ± 0,1	55,0 ± 0,0	40,9 ± 0,2	54,7 ± 0,3
Cible	*40,0*	*56,0*	*40,0*	*56,0*	*40,0*	*56,0*

Mesure de l'osmolalité (mOsm/kg)			
FF1	327 ± 11,0	365 ± 16,8	334 ± 8,7
FF2	311 ± 3,1	315 ± 2,3	323 ± 2,3
FF3	307 ± 1,2	317 ± 1,2	313 ± 2,3
G15-1	1229 ± 11,0	1271 ± 1,2	1226 ± 8,0
G15-2	1269 ± 5,0	1271 ± 6,1	1275 ± 1,2
G15-3	1269 ± 5,0	1253 ± 1,2	1255 ± 1,2
G20-1	1533 ± 4,2	1541 ± 11,7	1549 ± 5,0
G20-2	1559 ± 4,2	1536 ± 18,2	1555 ± 4,2
G20-3	1558 ± 6,0	1551 ± 7,6	1553 ± 6,4
G25-1	2017 ± 10,1	2012 ± 2,0	2000 ± 3,5
G25-2	2061 ± 13,6	2044 ± 10,6	2073 ± 8,1
G25-3	2033 ± 5,0	2082 ± 4,0	1995 ± 2,3
Mesure de l'absorbance à 430 nm (A)			
FF1	0,329 ± 0,001	0,340 ± 0,000	0,336 ± 0,001
FF2	0,329 ± 0,001	0,340 ± 0,000	0,338 ± 0,003
FF3	0,334 ± 0,005	0,341 ± 0,001	0,340 ± 0,003
G15-1	0,336 ± 0,002	0,342 ± 0,002	0,343 ± 0,000
G15-2	0,334 ± 0,001	0,342 ± 0,002	0,348 ± 0,001
G15-3	0,335 ± 0,001	0,341 ± 0,001	0,348 ± 0,001
G20-1	0,337 ± 0,001	0,339 ± 0,001	0,340 ± 0,000
G20-2	0,337 ± 0,001	0,339 ± 0,001	0,340 ± 0,001
G20-3	0,337 ± 0,001	0,338 ± 0,001	0,339 ± 0,001
G25-1	0,337 ± 0,001	0,339 ± 0,003	0,339 ± 0,001
G25-2	0,341 ± 0,004	0,343 ± 0,007	0,344 ± 0,007
G25-3	0,341 ± 0,001	0,346 ± 0,008	0,350 ± 0,002

Mesure du pH			
FF1	5,76 ± 0,02	5,77 ± 0,03	5,70 ± 0,04
FF2	5,77 ± 0,03	5,76 ± 0,03	5,69 ± 0,04
FF3	5,76 ± 0,03	5,76 ± 0,03	5,68 ± 0,04
G15-1	5,26 ± 0,01	5,28 ± 0,02	5,26 ± 0,01
G15-2	5,26 ± 0,01	5,29 ± 0,02	5,26 ± 0,01
G15-3	5,26 ± 0,01	5,29 ± 0,02	5,26 ± 0,01
G20-1	5,23 ± 0,02	5,25 ± 0,02	5,25 ± 0,01
G20-2	5,24 ± 0,02	5,25 ± 0,01	5,25 ± 0,01
G20-3	5,24 ± 0,01	5,24 ± 0,01	5,26 ± 0,01
G25-1	5,20 ± 0,01	5,20 ± 0,00	5,21 ± 0,00
G25-2	5,21 ± 0,01	5,20 ± 0,00	5,21 ± 0,00
G25-3	5,21 ± 0,01	5,20 ± 0,00	5,21 ± 0,00

[#] *Nb : nombre de particules total dans le pool des 3 échantillons analysés par poche ; Nb/ml : nombre total de particules par millilitre d'échantillon*

Tableau XL - Résultats des essais réalisés pour les poches Pediaven® enfant après ajout extemporané de 7,5 ml de Cernévit® et ajout combiné de gluconate de calcium 10 % (m/v) et de Phocytan®

Poche	J0		J1		J2	
Recherche de particules visibles						
G15-1	absence		absence		absence	
G15-2	absence		absence		absence	
G15-3	absence		absence		absence	
G20-1	absence		absence		absence	
G20-2	absence		absence		absence	
G20-3	absence		absence		absence	
G25-1	absence		absence		absence	
G25-2	absence		absence		absence	
G25-3	absence		absence		absence	
Comptage microparticulaire des particules de taille supérieure à 10 µm						
	Nb#	**Nb/ml#**	**Nb#**	**Nb/ml#**	**Nb#**	**Nb/ml#**
G15-1	*93*	**4**	*103*	**4**	*107*	**4**
G15-2	*91*	**4**	*88*	**3**	*73*	**3**
G15-3	*88*	**3**	*70*	**3**	*69*	**3**
G20-1	*76*	**3**	*56*	**2**	*53*	**2**
G20-2	*52*	**2**	*60*	**2**	*51*	**2**
G20-3	*68*	**3**	*64*	**3**	*54*	**2**
G25-1	*51*	**2**	*48*	**2**	*41*	**2**
G25-2	*55*	**2**	*54*	**2**	*51*	**2**
G25-3	*42*	**2**	*38*	**2**	*42*	**2**

Comptage microparticulaire des particules de taille supérieure à 25 µm						
	Nb#	**Nb/ml#**	**Nb#**	**Nb/ml#**	**Nb#**	**Nb/ml#**
G15-1	*13*	**1**	*8*	**1**	*6*	**1**
G15-2	*10*	**1**	*8*	**1**	*2*	**1**
G15-3	*7*	**1**	*9*	**1**	*6*	**1**
G20-1	*6*	**1**	*7*	**1**	*2*	**1**
G20-2	*2*	**1**	*4*	**1**	*3*	**1**
G20-3	*8*	**1**	*3*	**1**	*2*	**1**
G25-1	*7*	**1**	*5*	**1**	*2*	**1**
G25-2	*4*	**1**	*3*	**1**	*2*	**1**
G25-3	*2*	**1**	*4*	**1**	*0*	**0**
Dosage du sodium et du potassium (mmol/l)						
Poche	**Na^+**	**K^+**	**Na^+**	**K^+**	**Na^+**	**K^+**
G15-1	44,2 ± 0,1	23,4 ± 0,1	44,3 ± 0,2	23,5 ± 0,1	44,6 ± 0,1	23,6 ± 0,1
G15-2	45,0 ± 0,1	23,5 ± 0,1	45,1 ± 0,2	23,5 ± 0,1	45,3 ± 0,1	23,6 ± 0,0
G15-3	44,7 ± 0,1	23,5 ± 0,0	44,8 ± 0,1	23,6 ± 0,1	44,7 ± 0,2	23,5 ± 0,1
Cible	*43,0*	*25,0*	*43,0*	*25,0*	*43,0*	*25,0*
G20-1	43,2 ± 0,2	22,1 ± 0,1	43,4 ± 0,1	22,2 ± 0,1	43,5 ± 0,1	22,2 ± 0,1
G20-2	43,2 ± 0,1	22,2 ± 0,1	43,2 ± 0,1	22,2 ± 0,1	43,3 ± 0,1	22,2 ± 0,0
G20-3	43,3 ± 0,0	22,2 ± 0,1	43,4 ± 0,1	22,2 ± 0,1	43,3 ± 0,1	22,1 ± 0,1
Cible	*43,0*	*25,0*	*43,0*	*25,0*	*43,0*	*25,0*
G25-1	53,7 ± 0,3	36,7 ± 0,1	53,7 ± 0,2	36,7 ± 0,2	53,7 ± 0,2	36,7 ± 0,1
G25-2	53,8 ± 0,2	36,8 ± 0,1	53,9 ± 0,2	36,8 ± 0,1	53,8 ± 0,2	36,8 ± 0,1
G25-3	53,7 ± 0,3	36,6 ± 0,1	53,8 ± 0,1	36,7 ± 0,1	53,8 ± 0,2	36,8 ± 0,0
Cible	*52,0*	*40,0*	*52,0*	*40,0*	*52,0*	*40,0*

Mesure de l'osmolalité (mOsm/kg)			
G15-1	1226 ± 10,0	1183 ± 8,3	1210 ± 3,5
G15-2	1213 ± 1,2	1227 ± 4,2	1229 ± 1,2
G15-3	1205 ± 2,3	1213 ± 1,2	1232 ± 0,0
G20-1	1477 ± 4,6	1474 ± 11,2	1489 ± 12,2
G20-2	1515 ± 3,1	1495 ± 16,6	1503 ± 1,2
G20-3	1499 ± 4,6	1513 ± 2,3	1508 ± 5,3
G25-1	1923 ± 5,0	1927 ± 3,1	1915 ± 4,2
G25-2	1960 ± 5,3	1942 ± 5,3	1978 ± 9,2
G25-3	1954 ± 7,2	1933 ± 7,6	1965 ± 7,4
Mesure de l'absorbance à 430 nm (A)			
G15-1	0,330 ± 0,001	0,340 ± 0,000	0,339 ± 0,001
G15-2	0,330 ± 0,001	0,340 ± 0,000	0,339 ± 0,001
G15-3	0,330 ± 0,001	0,349 ± 0,000	0,344 ± 0,001
G20-1	0,327 ± 0,000	0,335 ± 0,001	0,338 ± 0,000
G20-2	0,327 ± 0,000	0,335 ± 0,001	0,342 ± 0,000
G20-3	0,327 ± 0,000	0,336 ± 0,003	0,337 ± 0,000
G25-1	0,332 ± 0,000	0,335 ± 0,000	0,346 ± 0,001
G25-2	0,332 ± 0,000	0,335 ± 0,000	0,338 ± 0,001
G25-3	0,332 ± 0,000	0,336 ± 0,001	0,343 ± 0,001
Mesure du pH			
G15-1	5,83 ± 0,01	5,83 ± 0,01	5,83 ± 0,01
G15-2	5,83 ± 0,01	5,83 ± 0,01	5,83 ± 0,01
G15-3	5,83 ± 0,01	5,83 ± 0,00	5,83 ± 0,00
G20-1	5,72 ± 0,01	5,72 ± 0,01	5,73 ± 0,01
G20-2	5,72 ± 0,01	5,72 ± 0,01	5,73 ± 0,01
G20-3	5,72 ± 0,01	5,72 ± 0,01	5,72 ± 0,01
G25-1	5,56 ± 0,01	5,59 ± 0,01	5,60 ± 0,01
G25-2	5,56 ± 0,00	5,59 ± 0,00	5,59 ± 0,01
G25-3	5,56 ± 0,01	5,59 ± 0,00	5,59 ± 0,01

[#] *Nb : nombre de particules total dans le pool des 3 échantillons analysés par poche ; Nb/ml : nombre total de particules par millilitre d'échantillon*

Tableau XLI - Résultats des essais réalisés pour les poches Pediaven® enfant après ajout extemporané de 7,5 ml de Cernévit® et ajout combiné de gluconate de calcium 10 % (m/v) et de phosphate monopotassique 13,61 % (m/v)

Poche	J0		J1		J2	
Recherche de particules visibles						
G15-1	absence		absence		absence	
G15-2	absence		absence		absence	
G15-3	absence		absence		absence	
G20-1	absence		absence		absence	
G20-2	absence		absence		absence	
G20-3	absence		absence		absence	
G25-1	absence		absence		absence	
G25-2	absence		absence		absence	
G25-3	absence		absence		absence	
Comptage microparticulaire des particules de taille supérieure à 10 µm						
	Nb#	**Nb/ml#**	**Nb#**	**Nb/ml#**	**Nb#**	**Nb/ml#**
G15-1	*70*	**3**	*105*	**4**	*85*	**3**
G15-2	*69*	**3**	*86*	**3**	*71*	**3**
G15-3	*66*	**3**	*80*	**3**	*56*	**2**
G20-1	*57*	**2**	*57*	**2**	*30*	**1**
G20-2	*38*	**2**	*55*	**2**	*35*	**2**
G20-3	*50*	**2**	*59*	**2**	*35*	**2**
G25-1	*37*	**2**	*51*	**2**	*26*	**1**
G25-2	*40*	**2**	*57*	**2**	*29*	**1**
G25-3	*31*	**2**	*36*	**2**	*22*	**1**

Comptage microparticulaire des particules de taille supérieure à 25 µm						
	Nb#	**Nb/ml#**	**Nb#**	**Nb/ml#**	**Nb#**	**Nb/ml#**
G15-1	*9*	**1**	*8*	**1**	*6*	**1**
G15-2	*7*	**1**	*6*	**1**	*7*	**1**
G15-3	*4*	**1**	*8*	**1**	*6*	**1**
G20-1	*3*	**1**	*5*	**1**	*4*	**1**
G20-2	*0*	**0**	*1*	**1**	*1*	**1**
G20-3	*4*	**1**	*1*	**1**	*1*	**1**
G25-1	*4*	**1**	*6*	**1**	*1*	**1**
G25-2	*1*	**1**	*1*	**1**	*1*	**1**
G25-3	*1*	**1**	*2*	**1**	*3*	**1**
Dosage du sodium et du potassium (mmol/l)						
	Na^+	**K^+**	**Na^+**	**K^+**	**Na^+**	**K^+**
G15-1	30,0 ± 0,2	32,1 ± 0,1	29,9 ± 0,1	32,0 ± 0,1	30,5 ± 0,1	32,5 ± 0,1
G15-2	30,2 ± 0,1	32,3 ± 0,2	30,1 ± 0,1	32,2 ± 0,1	30,6 ± 0,1	32,5 ± 0,1
G15-3	30,4 ± 0,2	32,8 ± 0,2	30,5 ± 0,1	33,0 ± 0,0	30,6 ± 0,1	32,8 ± 0,1
Cible	*30,0*	*32,0*	*30,0*	*32,0*	*30,0*	*32,0*
G20-1	28,9 ± 0,2	31,2 ± 0,2	29,2 ± 0,0	31,5 ± 0,1	29,0 ± 0,1	31,1 ± 0,1
G20-2	28,9 ± 0,1	31,3 ± 0,2	28,9 ± 0,1	31,2 ± 0,2	29,1 ± 0,1	31,2 ± 0,1
G20-3	28,9 ± 0,3	31,3 ± 0,3	28,9 ± 0,1	31,2 ± 0,2	29,1 ± 0,1	31,2 ± 0,2
Cible	*30,0*	*32,0*	*30,0*	*32,0*	*30,0*	*32,0*
G25-1	39,9 ± 0,5	43,6 ± 0,5	39,8 ± 0,1	43,5 ± 0,1	39,9 ± 0,1	43,4 ± 0,2
G25-2	40,1 ± 0,6	43,8 ± 0,6	40,0 ± 0,2	43,6 ± 0,2	39,9 ± 0,1	43,3 ± 0,1
G25-3	40,1 ± 0,6	43,9 ± 0,6	40,1 ± 0,3	43,9 ± 0,2	40,1 ± 0,2	43,6 ± 0,3
Cible	*40,0*	*44,0*	*40,0*	*44,0*	*40,0*	*44,0*

Mesure de l'osmolalité (mOsm/kg)			
G15-1	1197 ± 7,0	1192 ± 5,3	1205 ± 9,0
G15-2	1213 ± 3,1	1208 ± 11,6	1231 ± 2,3
G15-3	1223 ± 3,1	1232 ± 8,1	1232 ± 2,0
G20-1	1461 ± 9,0	1491 ± 1,2	1489 ± 4,6
G20-2	1519 ± 4,2	1522 ± 11,1	1525 ± 6,1
G20-3	1531 ± 2,3	1526 ± 2,0	1525 ± 5,0
G25-1	1959 ± 8,1	1962 ± 2,6	1966 ± 3,5
G25-2	1970 ± 12,5	1994 ± 3,1	1993 ± 8,1
G25-3	2023 ± 3,1	2021 ± 0,6	2013 ± 5,0
Mesure de l'absorbance à 430 nm (A)			
G15-1	0,342 ± 0,000	0,357 ± 0,000	0,365 ± 0,000
G15-2	0,337 ± 0,001	0,352 ± 0,000	0,359 ± 0,000
G15-3	0,342 ± 0,001	0,362 ± 0,001	0,367 ± 0,001
G20-1	0,336 ± 0,000	0,350 ± 0,001	0,359 ± 0,001
G20-2	0,340 ± 0,003	0,354 ± 0,001	0,364 ± 0,001
G20-3	0,338 ± 0,000	0,353 ± 0,001	0,364 ± 0,000
G25-1	0,342 ± 0,001	0,351 ± 0,002	0,366 ± 0,000
G25-2	0,351 ± 0,001	0,353 ± 0,001	0,368 ± 0,000
G25-3	0,348 ± 0,001	0,358 ± 0,000	0,371 ± 0,000
Mesure du pH			
G15-1	5,28 ± 0,01	5,32 ± 0,01	5,34 ± 0,01
G15-2	5,28 ± 0,01	5,31 ± 0,01	5,34 ± 0,01
G15-3	5,28 ± 0,00	5,31 ± 0,01	5,34 ± 0,00
G20-1	5,22 ± 0,00	5,24 ± 0,01	5,25 ± 0,01
G20-2	5,22 ± 0,00	5,24 ± 0,01	5,25 ± 0,00
G20-3	5,22 ± 0,00	5,25 ± 0,01	5,25 ± 0,01
G25-1	5,18 ± 0,00	5,20 ± 0,01	5,21 ± 0,01
G25-2	5,18 ± 0,00	5,20 ± 0,00	5,21 ± 0,00
G25-3	5,18 ± 0,00	5,20 ± 0,01	5,20 ± 0,01

[#] *Nb : nombre de particules total dans le pool des 3 échantillons analysés par poche ; Nb/ml : nombre total de particules par millilitre d'échantillon*

Tableau XLII - Résultats des essais réalisés pour les poches Pediaven® enfant après ajout extemporané de 7,5 ml de Cernévit® et ajout combiné de chlorure de sodium 20 %, de gluconate de calcium 10 % (m/v) et de phosphate monopotassique 13,61 % (m/v)

Poche	J0		J1		J2	
Recherche de particules visibles						
G15-1	absence		absence		absence	
G15-2	absence		absence		absence	
G15-3	absence		absence		absence	
G20-1	absence		absence		absence	
G20-2	absence		absence		absence	
G20-3	absence		absence		absence	
G25-1	absence		absence		absence	
G25-2	absence		absence		absence	
G25-3	absence		absence		absence	
Comptage microparticulaire des particules de taille supérieure à 10 µm						
	Nb#	**Nb/ml#**	**Nb#**	**Nb/ml#**	**Nb#**	**Nb/ml#**
G15-1	*104*	**4**	*42*	**2**	*32*	**2**
G15-2	*71*	**3**	*33*	**2**	*38*	**2**
G15-3	*31*	**2**	*31*	**2**	*20*	**1**
G20-1	*17*	**1**	*19*	**1**	*29*	**1**
G20-2	*28*	**1**	*26*	**1**	*33*	**2**
G20-3	*16*	**1**	*41*	**1**	*60*	**2**
G25-1	*62*	**3**	*11*	**1**	*31*	**2**
G25-2	*23*	**1**	*9*	**1**	*31*	**2**
G25-3	*28*	**1**	*8*	**1**	*13*	**1**

Comptage microparticulaire des particules de taille supérieure à 25 µm						
	Nb#	**Nb/ml#**	**Nb#**	**Nb/ml#**	**Nb#**	**Nb/ml#**
G15-1	*4*	**1**	*6*	**1**	*0*	**0**
G15-2	*5*	**1**	*0*	**0**	*0*	**0**
G15-3	*4*	**1**	*1*	**1**	*0*	**0**
G20-1	*6*	**1**	*0*	**0**	*0*	**0**
G20-2	*9*	**1**	*0*	**0**	*3*	**1**
G20-3	*2*	**1**	*1*	**1**	*4*	**1**
G25-1	*1*	**1**	*1*	**1**	*0*	**0**
G25-2	*1*	**1**	*2*	**1**	*4*	**1**
G25-3	*4*	**1**	*1*	**1**	*0*	**0**
Dosage du sodium et du potassium (mmol/l)						
	Na^+	**K^+**	**Na^+**	**K^+**	**Na^+**	**K^+**
G15-1	123,3 ± 0,1	23,1 ± 0,1	123,0 ± 0,1	23,1 ± 0,1	123,0 ± 0,1	23,1 ± 0,1
G15-2	125,6 ± 0,2	23,1 ± 0,1	125,9 ± 0,3	23,1 ± 0,1	126,3 ± 0,1	23,1 ± 0,1
G15-3	125,2 ± 0,2	23,1 ± 0,1	125,1 ± 0,3	23,0 ± 0,0	125,4 ± 0,1	23,0 ± 0,1
Cible	*117,0*	*25,0*	*117,0*	*25,0*	*117,0*	*25,0*
G20-1	122,1 ± 0,4	21,9 ± 0,1	121,9 ± 0,2	21,8 ± 0,1	121,9 ± 0,1	21,8 ± 0,1
G20-2	120,6 ± 0,3	21,9 ± 0,1	120,4 ± 0,1	21,8 ± 0,1	120,2 ± 0,1	21,8 ± 0,1
G20-3	122,5 ± 0,2	21,8 ± 0,1	122,6 ± 0,2	21,7 ± 0,1	122,6 ± 0,2	21,8 ± 0,1
Cible	*117,0*	*25,0*	*117,0*	*25,0*	*117,0*	*25,0*
G25-1	132,2 ± 0,3	36,7 ± 0,1	130,8 ± 0,2	35,8 ± 0,2	131,2 ± 0,4	36,0 ± 0,2
G25-2	133,4 ± 0,2	36,0 ± 0,2	133,7 ± 0,2	36,0 ± 0,3	133,7 ± 0,2	36,0 ± 0,2
G25-3	133,4 ± 0,3	36,1 ± 0,1	133,4 ± 0,1	36,0 ± 0,2	133,5 ± 0,1	36,0 ± 0,2
Cible	*126,0*	*40,0*	*126,0*	*40,0*	*126,0*	*40,0*

Mesure de l'osmolalité (mOsm/kg)			
G15-1	1363 ± 18,1	1373 ± 7,0	1313 ± 9,0
G15-2	1340 ± 2,0	1327 ± 2,3	1317 ± 8,1
G15-3	1296 ± 2,0	1300 ± 2,0	1317 ± 1,2
G20-1	1596 ± 3,5	1592 ± 0,0	1577 ± 3,1
G20-2	1571 ± 2,3	1576 ± 4,0	1584 ± 6,0
G20-3	1595 ± 3,1	1581 ± 1,2	1584 ± 1,5
G25-1	2083 ± 2,3	2007 ± 6,4	2009 ± 11,0
G25-2	2036 ± 5,3	2037 ± 4,2	2035 ± 6,4
G25-3	2006 ± 3,5	2039 ± 4,2	2040 ± 10,4
Mesure de l'absorbance à 430 nm (A)			
G15-1	0,330 ± 0,001	0,353 ± 0,000	0,361 ± 0,001
G15-2	0,308 ± 0,001	0,353 ± 0,001	0,321 ± 0,000
G15-3	0,309 ± 0,001	0,320 ± 0,000	0,322 ± 0,001
G20-1	0,308 ± 0,003	0,319 ± 0,001	0,319 ± 0,000
G20-2	0,308 ± 0,001	0,318 ± 0,001	0,318 ± 0,000
G20-3	0,306 ± 0,001	0,318 ± 0,001	0,319 ± 0,000
G25-1	0,317 ± 0,000	0,332 ± 0,000	0,334 ± 0,001
G25-2	0,317 ± 0,001	0,332 ± 0,000	0,324 ± 0,001
G25-3	0,315 ± 0,001	0,322 ± 0,001	0,325 ± 0,001
Mesure du pH			
G15-1	5,60 ± 0,01	5,61 ± 0,01	5,60 ± 0,02
G15-2	5,61 ± 0,02	5,62 ± 0,02	5,59 ± 0,02
G15-3	5,62 ± 0,02	5,63 ± 0,02	5,60 ± 0,03
G20-1	5,52 ± 0,01	5,53 ± 0,01	5,55 ± 0,01
G20-2	5,53 ± 0,00	5,54 ± 0,00	5,56 ± 0,01
G20-3	5,54 ± 0,01	5,55 ± 0,00	5,56 ± 0,01
G25-1	5,45 ± 0,01	5,46 ± 0,01	5,46 ± 0,00
G25-2	5,44 ± 0,00	5,45 ± 0,00	5,46 ± 0,01
G25-3	5,44 ± 0,01	5,45 ± 0,01	5,45 ± 0,01

[#] *Nb : nombre de particules total dans le pool des 3 échantillons analysés par poche ; Nb/ml : nombre total de particules par millilitre d'échantillon*

Tableau XLIII - Résultats des essais réalisés pour les poches FreeFlex® et les poches Pediaven® nouveau-né après ajout extemporané de 5 ml de Soluvit® et ajout isolé de chlorure de sodium 20 % (m/v)

Poche	J0		J1		J2	
Recherche de particules visibles						
FF1	absence		absence		absence	
FF2	absence		absence		absence	
FF3	absence		absence		absence	
NN1-1	absence		absence		absence	
NN1-2	absence		absence		absence	
NN1-3	absence		absence		absence	
NN2-1	absence		absence		absence	
NN2-2	absence		absence		absence	
NN2-3	absence		absence		absence	
Comptage microparticulaire des particules de taille supérieure à 10 µm						
	Nb#	**Nb/ml#**	**Nb#**	**Nb/ml#**	**Nb#**	**Nb/ml#**
FF1	*41*	**2**	*67*	**3**	*53*	**2**
FF2	*46*	**2**	*74*	**3**	*72*	**3**
FF3	*39*	**2**	*59*	**2**	*81*	**3**
NN1-1	*71*	**3**	*60*	**2**	*96*	**4**
NN1-2	*60*	**2**	*95*	**4**	*119*	**4**
NN1-3	*53*	**2**	*51*	**2**	*90*	**3**
NN2-1	*40*	**2**	*91*	**4**	*87*	**3**
NN2-2	*44*	**2**	*41*	**2**	*67*	**3**
NN2-3	*44*	**2**	*46*	**2**	*39*	**2**

Comptage microparticulaire des particules de taille supérieure à 25 µm						
	Nb#	**Nb/ml#**	**Nb#**	**Nb/ml#**	**Nb#**	**Nb/ml#**
FF1	*2*	**1**	*2*	**1**	*0*	**0**
FF2	*4*	**1**	*1*	**1**	*3*	**1**
FF3	*3*	**1**	*2*	**1**	*3*	**1**
NN1-1	*1*	**1**	*0*	**0**	*5*	**1**
NN1-2	*1*	**1**	*0*	**0**	*7*	**1**
NN1-3	*4*	**1**	*1*	**1**	*5*	**1**
NN2-1	*4*	**1**	*9*	**1**	*1*	**1**
NN2-2	*8*	**1**	*1*	**1**	*2*	**1**
NN2-3	*5*	**1**	*1*	**1**	*0*	**0**
Dosage du sodium et du potassium (mmol/l)						
	Na^+	**K^+**	**Na^+**	**K^+**	**Na^+**	**K^+**
FF1	64,3 ± 0,1	0,0 ± 0,0	64,6 ± 0,1	0,0 ± 0,0	64,4 ± 0,1	0,0 ± 0,0
FF2	64,5 ± 0,1	0,0 ± 0,0	64,6 ± 0,1	0,0 ± 0,0	64,4 ± 0,2	0,0 ± 0,0
FF3	64,4 ± 0,1	0,0 ± 0,0	64,6 ± 0,1	0,0 ± 0,0	64,4 ± 0,1	0,0 ± 0,0
NN1-1	74,5 ± 0,4	0,0 ± 0,0	74,9 ± 0,4	0,0 ± 0,0	74,9 ± 0,0	0,0 ± 0,0
NN1-2	76,3 ± 0,2	0,0 ± 0,0	77,1 ± 0,3	0,0 ± 0,0	77,3 ± 0,2	0,0 ± 0,0
NN1-3	76,3 ± 0,1	0,0 ± 0,0	76,4 ± 0,2	0,0 ± 0,0	76,6 ± 0,1	0,0 ± 0,0
Cible	*79,0*	*0,0*	*79,0*	*0,0*	*79,0*	*0,0*
NN2-1	84,4 ± 0,1	15,1 ± 0,1	85,4 ± 0,2	15,4 ± 0,1	85,5 ± 0,2	15,4 ± 0,1
NN2-2	85,8 ± 0,1	15,3 ± 0,1	86,6 ± 0,1	15,3 ± 0,1	86,7 ± 0,2	15,4 ± 0,1
NN2-3	83,1 ± 0,2	15,4 ± 0,1	83,0 ± 0,2	15,3 ± 0,1	83,3 ± 0,1	15,4 ± 0,1
Cible	*85,0*	*17,0*	*85,0*	*17,0*	*85,0*	*17,0*

Mesure de l'osmolalité (mOsm/kg)			
FF1	426 ± 1,0	422 ± 1,0	423 ± 1,0
FF2	429 ± 2,1	424 ± 2,1	425 ± 2,1
FF3	429 ± 3,6	425 ± 3,6	426 ± 4,6
NN1-1	930 ± 3,2	921 ± 1,0	919 ± 2,6
NN1-2	933 ± 1,2	923 ± 1,5	925 ± 1,0
NN1-3	960 ± 15,9	922 ± 0,6	925 ± 0,6
NN2-1	972 ± 4,6	961 ± 2,5	958 ± 0,6
NN2-2	974 ± 3,2	960 ± 1,0	964 ± 1,7
NN2-3	970 ± 1,0	958 ± 4,2	960 ± 1,2
Mesure de l'absorbance à 430 nm (A)			
FF1	0,364 ± 0,000	0,368 ± 0,001	0,372 ± 0,002
FF2	0,365 ± 0,000	0,367 ± 0,000	0,359 ± 0,017
FF3	0,365 ± 0,001	0,365 ± 0,001	0,371 ± 0,001
NN1-1	0,369 ± 0,001	0,372 ± 0,001	0,374 ± 0,000
NN1-2	0,369 ± 0,001	0,372 ± 0,001	0,374 ± 0,001
NN1-3	0,368 ± 0,001	0,371 ± 0,000	0,373 ± 0,001
NN2-1	0,369 ± 0,001	0,375 ± 0,000	0,385 ± 0,014
NN2-2	0,376 ± 0,012	0,395 ± 0,001	0,395 ± 0,013
NN2-3	0,370 ± 0,003	0,381 ± 0,001	0,382 ± 0,002
Mesure du pH			
FF1	7,18 ± 0,01	7,23 ± 0,01	7,22 ± 0,01
FF2	7,20 ± 0,01	7,22 ± 0,01	7,24 ± 0,01
FF3	7,18 ± 0,02	7,20 ± 0,01	7,24 ± 0,01
NN1-1	5,14 ± 0,02	5,28 ± 0,01	5,24 ± 0,01
NN1-2	5,15 ± 0,03	5,25 ± 0,03	5,25 ± 0,02
NN1-3	5,16 ± 0,03	5,24 ± 0,03	5,24 ± 0,02
NN2-1	5,22 ± 0,04	5,24 ± 0,02	5,24 ± 0,01
NN2-2	5,24 ± 0,02	5,26 ± 0,02	5,25 ± 0,01
NN2-3	5,24 ± 0,02	5,26 ± 0,02	5,26 ± 0,02

[#] *Nb : nombre de particules total dans le pool des 3 échantillons analysés par poche ; Nb/ml : nombre total de particules par millilitre d'échantillon*

Tableau XLIV - Résultats des essais réalisés pour les poches FreeFlex® et les poches Pediaven® nouveau-né après ajout extemporané de 5 ml de Soluvit® et ajout isolé de gluconate de calcium 10 % (m/v)

Poche	J0		J1		J2	
Recherche de particules visibles						
FF1	absence		absence		absence	
FF2	absence		absence		absence	
FF3	absence		absence		absence	
NN1-1	absence		absence		absence	
NN1-2	absence		absence		absence	
NN1-3	absence		absence		absence	
NN2-1	absence		absence		absence	
NN2-2	absence		absence		absence	
NN2-3	absence		absence		absence	
Comptage microparticulaire des particules de taille supérieure à 10 µm						
	Nb#	**Nb/ml#**	**Nb#**	**Nb/ml#**	**Nb#**	**Nb/ml#**
FF1	*21*	**1**	*21*	**1**	*26*	**1**
FF2	*16*	**1**	*11*	**1**	*15*	**1**
FF3	*14*	**1**	*10*	**1**	*10*	**1**
NN1-1	*17*	**1**	*14*	**1**	*31*	**2**
NN1-2	*10*	**1**	*7*	**1**	*24*	**1**
NN1-3	*15*	**1**	*11*	**1**	*16*	**1**
NN2-1	*24*	**1**	*27*	**1**	*23*	**1**
NN2-2	*20*	**1**	*15*	**1**	*13*	**1**
NN2-3	*11*	**1**	*9*	**1**	*16*	**1**

Comptage microparticulaire des particules de taille supérieure à 25 µm						
	Nb#	**Nb/ml#**	**Nb#**	**Nb/ml#**	**Nb#**	**Nb/ml#**
FF1	*2*	**1**	*1*	**1**	*0*	**0**
FF2	*1*	**1**	*0*	**0**	*2*	**1**
FF3	*2*	**1**	*1*	**1**	*3*	**1**
NN1-1	*3*	**1**	*0*	**0**	*2*	**1**
NN1-2	*8*	**1**	*1*	**1**	*1*	**1**
NN1-3	*1*	**1**	*2*	**1**	*3*	**1**
NN2-1	*3*	**1**	*4*	**1**	*4*	**1**
NN2-2	*1*	**1**	*3*	**1**	*0*	**0**
NN2-3	*4*	**1**	*3*	**1**	*0*	**0**
Dosage du sodium et du potassium (mmol/l)						
	Na^+	**K^+**	**Na^+**	**K^+**	**Na^+**	**K^+**
FF1	1,2 ± 0,1	0,0 ± 0,0	1,0 ± 0,1	0,0 ± 0,0	1,0 ± 0 ,1	0,0 ± 0,0
FF2	1,0 ± 0,0	0,0 ± 0,0	1,1 ± 0,0	0,0 ± 0,0	1,0 ± 0 ,1	0,0 ± 0,0
FF3	1,0 ± 0,1	0,0 ± 0,0	1,1 ± 0,1	0,0 ± 0,0	1,1 ± 0 ,1	0,0 ± 0,0
NN1-1	1,2 ± 0,1	0,0 ± 0,0	1,2 ± 0,1	0,0 ± 0,0	1,1 ± 0,1	0,0 ± 0,0
NN1-2	1,0 ± 0,1	0,0 ± 0,0	1,0 ± 0,1	0,0 ± 0,0	1,0 ± 0,1	0,0 ± 0,0
NN1-3	0,9 ± 0,1	0,0 ± 0,0	1,0 ± 0,1	0,0 ± 0,0	0,9 ± 0,1	0,0 ± 0,0
Cible	*0,0*	*0,0*	*0,0*	*0,0*	*0,0*	*0,0*
NN2-1	18,4 ± 0,1	14,4 ± 0,1	18,7 ± 0,1	14,7 ± 0,1	1 8,7 ± 0,1	14,6 ± 0,1
NN2-2	18,6 ± 0,1	14,6 ± 0,1	18,7 ± 0,1	14,7 ± 0,1	1 8,7 ± 0,1	14,7 ± 0,2
NN2-3	18,5 ± 0,2	14,6 ± 0,2	18,8 ± 0,1	14,7 ± 0,1	1 8,7 ± 0,1	14,7 ± 0,1
Cible	*20,0*	*17,0*	*20,0*	*17,0*	*20,0*	*17,0*

Mesure de l'osmolalité (mOsm/kg)			
FF1	329 ± 2,1	331 ± 2,6	326 ± 2,0
FF2	326 ± 1,5	330 ± 2,1	327 ± 2,6
FF3	326 ± 2,6	329 ± 1,7	329 ± 2,1
NN1-1	777 ± 3,6	765 ± 1,2	763 ± 2,1
NN1-2	775 ± 1,5	764 ± 3,8	764 ± 0,6
NN1-3	775 ± 2,1	764 ± 2,1	765 ± 2,5
NN2-1	838 ± 2,9	826 ± 0,6	829 ± 0,6
NN2-2	838 ± 2,5	826 ± 1,5	827 ± 0,0
NN2-3	838 ± 2,3	826 ± 1,2	830 ± 0,6
Mesure de l'absorbance à 430 nm (A)			
FF1	0,355 ± 0,001	0,357 ± 0,001	0,356 ± 0,001
FF2	0,354 ± 0,001	0,358 ± 0,000	0,356 ± 0,000
FF3	0,355 ± 0,001	0,355 ± 0,001	0,355 ± 0,001
NN1-1	0,361 ± 0,001	0,364 ± 0,000	0,365 ± 0,000
NN1-2	0,360 ± 0,001	0,360 ± 0,003	0,363 ± 0,001
NN1-3	0,357 ± 0,004	0,358 ± 0,001	0,359 ± 0,003
NN2-1	0,357 ± 0,004	0,361 ± 0,004	0,360 ± 0,000
NN2-2	0,359 ± 0,004	0,365 ± 0,001	0,368 ± 0,001
NN2-3	0,359 ± 0,004	0,365 ± 0,001	0,368 ± 0,001
Mesure du pH			
FF1	8,21 ± 0,01	8,22 ± 0,02	8,24 ± 0,02
FF2	8,20 ± 0,02	8,24 ± 0,03	8,24 ± 0,01
FF3	8,20 ± 0,00	8,22 ± 0,02	8,24 ± 0,02
NN1-1	5,31 ± 0,01	5,40 ± 0,02	5,44 ± 0,01
NN1-2	5,31 ± 0,01	5,42 ± 0,03	5,45 ± 0,01
NN1-3	5,31 ± 0,01	5,40 ± 0,02	5,44 ± 0,00
NN2-1	5,29 ± 0,01	5,35 ± 0,01	5,39 ± 0,01
NN2-2	5,29 ± 0,01	5,36 ± 0,02	5,38 ± 0,01
NN2-3	5,30 ± 0,01	5,35 ± 0,02	5,39 ± 0,02

[#] *Nb : nombre de particules total dans le pool des 3 échantillons analysés par poche ; Nb/ml : nombre total de particules par millilitre d'échantillon*

Tableau XLV - Résultats des essais réalisés pour les poches FreeFlex® et les poches Pediaven® nouveau-né après ajout extemporané de 5 ml de Soluvit® et ajout isolé de Phocytan®

Poche	J0		J1		J2	
Recherche de particules visibles						
FF1	absence		absence		absence	
FF2	absence		absence		absence	
FF3	absence		absence		absence	
NN1-1	absence		absence		absence	
NN1-2	absence		absence		absence	
NN1-3	absence		absence		absence	
NN2-1	absence		absence		absence	
NN2-2	absence		absence		absence	
NN2-3	absence		absence		absence	
Comptage microparticulaire des particules de taille supérieure à 10 µm						
	Nb#	**Nb/ml#**	**Nb#**	**Nb/ml#**	**Nb#**	**Nb/ml#**
FF1	*57*	**2**	*78*	**3**	*75*	**3**
FF2	*54*	**2**	*80*	**3**	*68*	**3**
FF3	*70*	**3**	*75*	**3**	*78*	**3**
NN1-1	*61*	**3**	*80*	**3**	*75*	**3**
NN1-2	*51*	**2**	*67*	**3**	*64*	**3**
NN1-3	*65*	**3**	*84*	**3**	*81*	**3**
NN2-1	*70*	**3**	*91*	**4**	*87*	**3**
NN2-2	*74*	**3**	*97*	**4**	*91*	**4**
NN2-3	*74*	**3**	*97*	**4**	*92*	**4**

Comptage microparticulaire des particules de taille supérieure à 25 µm						
	Nb#	**Nb/ml#**	**Nb#**	**Nb/ml#**	**Nb#**	**Nb/ml#**
FF1	*2*	**1**	*2*	**1**	*3*	**1**
FF2	*3*	**1**	*3*	**1**	*3*	**1**
FF3	*4*	**1**	*1*	**1**	*2*	**1**
NN1-1	*2*	**1**	*0*	**0**	*3*	**1**
NN1-2	*2*	**1**	*2*	**1**	*7*	**1**
NN1-3	*4*	**1**	*1*	**1**	*5*	**1**
NN2-1	*4*	**1**	*6*	**1**	*1*	**1**
NN2-2	*5*	**1**	*1*	**1**	*2*	**1**
NN2-3	*5*	**1**	*5*	**1**	*1*	**1**
Dosage du sodium et du potassium (mmol/l)						
	Na^+	**K^+**	**Na^+**	**K^+**	**Na^+**	**K^+**
FF1	35,9 ± 0,1	0,0 ± 0,0	36,0 ± 0,1	0,0 ± 0,0	36,0 ± 0,2	0,0 ± 0,0
FF2	35,8 ± 0,1	0,0 ± 0,0	35,9 ± 0,1	0,0 ± 0,0	36,0 ± 0,1	0,0 ± 0,0
FF3	35,8 ± 0,1	0,0 ± 0,0	35,8 ± 0,1	0,0 ± 0,0	36,0 ± 0,1	0,0 ± 0,0
NN1-1	43,8 ± 0,3	0,0 ± 0,0	43,1 ± 0,3	0,0 ± 0,0	44,1 ± 0,3	0,0 ± 0,0
NN1-2	41,8 ± 0,1	0,0 ± 0,0	41,1 ± 0,1	0,0 ± 0,0	42,1 ± 0,0	0,0 ± 0,0
NN1-3	42,5 ± 0,2	0,0 ± 0,0	41,8 ± 0,2	0,0 ± 0,0	43,1 ± 0,6	0,0 ± 0,0
Cible	*44,0*	*0,0*	*44,0*	*0,0*	*44,0*	*0,0*
NN2-1	46,5 ± 0,2	15,0 ± 0,2	45,7 ± 0,1	15,1 ± 0,1	46,8 ± 0,1	15,2 ± 0,1
NN2-2	46,7 ± 0,2	15,0 ± 0,2	46,0 ± 0,2	15,1 ± 0,1	47,1 ± 0,2	15,1 ± 0,0
NN2-3	46,8 ± 0,2	15,0 ± 0,2	46,0 ± 0,3	15,1 ± 0,0	47,1 ± 0,4	15,1 ± 0,1
Cible	*46,0*	*17,0*	*46,0*	*17,0*	*46,0*	*17,0*

Mesure de l'osmolalité (mOsm/kg)			
FF1	327 ± 1,0	325 ± 1,0	324 ± 1,5
FF2	329 ± 3,5	325 ± 1,0	327 ± 1,0
FF3	326 ± 1,7	328 ± 0,6	326 ± 1,5
NN1-1	803 ± 1,5	801 ± 1,0	798 ± 1,7
NN1-2	804 ± 3,5	800 ± 1,5	799 ± 9,3
NN1-3	801 ± 1,5	803 ± 0,6	806 ± 0,0
NN2-1	860 ± 1,5	862 ± 1,7	865 ± 1,0
NN2-2	863 ± 1,0	863 ± 1,0	863 ± 0,6
NN2-3	865 ± 2,5	865 ± 1,0	865 ± 2,6
Mesure de l'absorbance à 430 nm (A)			
FF1	0,351 ± 0,001	0,354 ± 0,000	0,351 ± 0,001
FF2	0,352 ± 0,000	0,352 ± 0,001	0,352 ± 0,001
FF3	0,352 ± 0,001	0,353 ± 0,001	0,352 ± 0,001
NN1-1	0,359 ± 0,000	0,362 ± 0,001	0,359 ± 0,000
NN1-2	0,361 ± 0,001	0,362 ± 0,001	0,359 ± 0,001
NN1-3	0,365 ± 0,001	0,361 ± 0,000	0,358 ± 0,001
NN2-1	0,370 ± 0,001	0,365 ± 0,000	0,370 ± 0,014
NN2-2	0,374 ± 0,001	0,385 ± 0,001	0,380 ± 0,013
NN2-3	0,370 ± 0,000	0,371 ± 0,001	0,367 ± 0,002
Mesure du pH			
FF1	6,06 ± 0,01	6,07 ± 0,01	6,06 ± 0,03
FF2	6,07 ± 0,01	6,07 ± 0,02	6,07 ± 0,02
FF3	6,06 ± 0,01	6,06 ± 0,02	6,06 ± 0,01
NN1-1	6,78 ± 0,02	6,80 ± 0,02	6,77 ± 0,01
NN1-2	6,77 ± 0,02	6,82 ± 0,03	6,78 ± 0,02
NN1-3	6,78 ± 0,01	6,84 ± 0,03	6,77 ± 0,02
NN2-1	6,25 ± 0,01	6,31 ± 0,03	6,27 ± 0,01
NN2-2	6,24 ± 0,01	6,30 ± 0,03	6,28 ± 0,01
NN2-3	6,24 ± 0,01	6,30 ± 0,02	6,29 ± 0,02

[#] *Nb : nombre de particules total dans le pool des 3 échantillons analysés par poche ; Nb/ml : nombre total de particules par millilitre d'échantillon*

Tableau XLVI - Résultats des essais réalisés pour les poches FreeFlex® et les poches Pediaven® nouveau-né après ajout extemporané de 5 ml de Soluvit® et ajout isolé de phosphate monopotassique 13,61 % (m/v)

Poche	J0	J1	J2
Recherche de particules visibles			
FF1	absence	absence	absence
FF2	absence	absence	absence
FF3	absence	absence	absence
NN1-1	absence	absence	absence
NN1-2	absence	absence	absence
NN1-3	absence	absence	absence
NN2-1	absence	absence	absence
NN2-2	absence	absence	absence
NN2-3	absence	absence	absence

Comptage microparticulaire des particules de taille supérieure à 10 µm						
Poche	**Nb[#]**	**Nb/ml[#]**	**Nb[#]**	**Nb/ml[#]**	**Nb[#]**	**Nb/ml[#]**
FF1	*47*	**2**	*60*	**2**	*55*	**2**
FF2	*49*	**2**	*60*	**2**	*56*	**2**
FF3	*48*	**2**	*49*	**2**	*47*	**2**
NN1-1	*52*	**2**	*79*	**3**	*79*	**3**
NN1-2	*52*	**2**	*79*	**3**	*73*	**3**
NN1-3	*49*	**2**	*46*	**2**	*53*	**2**
NN2-1	*41*	**2**	*41*	**2**	*33*	**2**
NN2-2	*46*	**2**	*40*	**2**	*39*	**2**
NN2-3	*49*	**2**	*55*	**2**	*41*	**2**

Comptage microparticulaire des particules de taille supérieure à 25 µm						
Poche	**Nb[#]**	**Nb/ml[#]**	**Nb[#]**	**Nb/ml[#]**	**Nb[#]**	**Nb/ml[#]**
FF1	*3*	**1**	*6*	**1**	*5*	**1**
FF2	*3*	**1**	*1*	**1**	*2*	**1**
FF3	*2*	**1**	*4*	**1**	*2*	**1**
NN1-1	*3*	**1**	*9*	**1**	*7*	**1**
NN1-2	*1*	**1**	*2*	**1**	*3*	**1**
NN1-3	*2*	**1**	*2*	**1**	*1*	**1**
NN2-1	*4*	**1**	*3*	**1**	*2*	**1**
NN2-2	*5*	**1**	*1*	**1**	*1*	**1**
NN2-3	*1*	**1**	*3*	**1**	*3*	**1**

Dosage du sodium et du potassium (mmol/l)						
Poche	**Na^+**	**K^+**	**Na^+**	**K^+**	**Na^+**	**K^+**
FF1	1,0 ± 0,1	17,7 ± 0,1	1,0 ± 0,1	17,8 ± 0,1	1,0 ± 0,1	17,9 ± 0,1
FF2	1,0 ± 0,1	18,0 ± 0,3	1,0 ± 0,0	17,8 ± 0,1	1,0 ± 0,0	17,9 ± 0,2
FF3	0,9 ± 0,1	17,7 ± 0,2	1,0 ± 0,1	17,9 ± 0,1	1,0 ± 0,1	17,9 ± 0,1
NN1-1	1,0 ± 0,1	21,0 ± 0,1	1,0 ± 0,1	21,0 ± 0,2	1,0 ± 0,1	20,9 ± 0,2
NN1-2	1,0 ± 0,1	21,2 ± 0,4	0,9 ± 0,1	21,0 ± 0,1	1,0 ± 0,1	20,9 ± 0,1
NN1-3	1,0 ± 0,0	21,5 ± 0,2	1,0 ± 0,0	21,2 ± 0,1	1,0 ± 0,1	21,1 ± 0,1
Cible	*0,0*	*21,0*	*0,0*	*21,0*	*0,0*	*21,0*
NN2-1	19,7 ± 0,1	31,0 ± 0,2	19,8 ± 0,1	31,1 ± 0,1	19,9 ± 0,1	30,9 ± 0,1
NN2-2	20,0 ± 0,3	29,8 ± 0,1	19,8 ± 0,1	30,1 ± 0,1	19,9 ± 0,2	30,0 ± 0,1
NN2-3	19,7 ± 0,2	30,4 ± 0,3	19,9 ± 0,1	31,1 ± 0,1	19,9 ± 0,1	31,0 ± 0,1
Cible	*20,0*	*32,0*	*20,0*	*32,0*	*20,0*	*32,0*

Mesure de l'osmolalité (mOsm/kg)			
FF1	315 ± 1,5	316 ± 1,2	314 ± 1,2
FF2	313 ± 2,0	318 ± 1,7	316 ± 1,0
FF3	315 ± 2,6	315 ± 0,6	316 ± 2,1
NN1-1	824 ± 1,5	829 ± 2,1	826 ± 1,5
NN1-2	824 ± 2,6	829 ± 1,7	826 ± 2,6
NN1-3	822 ± 0,6	828 ± 0,6	824 ± 0,6
NN2-1	877 ± 1,5	880 ± 1,0	880 ± 1,5
NN2-2	875 ± 2,1	880 ± 2,1	878 ± 2,1
NN2-3	873 ± 1,7	878 ± 2,3	876 ± 1,7
Mesure de l'absorbance à 430 nm (A)			
FF1	0,370 ± 0,001	0,370 ± 0,000	0,373 ± 0,001
FF2	0,370 ± 0,001	0,370 ± 0,001	0,371 ± 0,002
FF3	0,369 ± 0,000	0,370 ± 0,000	0,372 ± 0,001
NN1-1	0,369 ± 0,000	0,372 ± 0,001	0,365 ± 0,001
NN1-2	0,366 ± 0,001	0,368 ± 0,002	0,365 ± 0,004
NN1-3	0,377 ± 0,001	0,380 ± 0,000	0,373 ± 0,001
NN2-1	0,386 ± 0,000	0,388 ± 0,001	0,381 ± 0,001
NN2-2	0,395 ± 0,001	0,398 ± 0,001	0,391 ± 0,001
NN2-3	0,384 ± 0,000	0,387 ± 0,001	0,381 ± 0,001
Mesure du pH			
FF1	5,84 ± 0,01	5,84 ± 0,02	5,83 ± 0,01
FF2	5,82 ± 0,01	5,82 ± 0,02	5,81 ± 0,01
FF3	5,83 ± 0,01	5,82 ± 0,02	5,82 ± 0,02
NN1-1	5,30 ± 0,02	5,32 ± 0,02	5,33 ± 0,02
NN1-2	5,29 ± 0,01	5,31 ± 0,01	5,32 ± 0,01
NN1-3	5,28 ± 0,01	5,30 ± 0,01	5,31 ± 0,01
NN2-1	5,31 ± 0,01	5,33 ± 0,01	5,34 ± 0,01
NN2-2	5,31 ± 0,00	5,33 ± 0,00	5,34 ± 0,00
NN2-3	5,31 ± 0,01	5,33 ± 0,01	5,34 ± 0,01

[#] *Nb : nombre de particules total dans le pool des 3 échantillons analysés par poche ; Nb/ml : nombre total de particules par millilitre d'échantillon*

Tableau XLVII - Résultats des essais réalisés pour les poches Pediaven® nouveau-né après ajout extemporané de 5 ml de Soluvit® et ajout combiné de gluconate de calcium 10 % (m/v) et de Phocytan®

Poche	J0		J1		J2	
Recherche de particules visibles						
NN1-1	absence		absence		absence	
NN1-2	absence		absence		absence	
NN1-3	absence		absence		absence	
NN2-1	absence		absence		absence	
NN2-2	absence		absence		absence	
NN2-3	absence		absence		absence	
Comptage microparticulaire des particules de taille supérieure à 10 µm						
	Nb[#]	**Nb/ml[#]**	**Nb[#]**	**Nb/ml[#]**	**Nb[#]**	**Nb/ml[#]**
NN1-1	*40*	**2**	*50*	**2**	*44*	**2**
NN1-2	*37*	**2**	*53*	**2**	*48*	**2**
NN1-3	*43*	**2**	*42*	**2**	*37*	**2**
NN2-1	*33*	**2**	*37*	**2**	*33*	**2**
NN2-2	*39*	**2**	*40*	**2**	*43*	**2**
NN2-3	*44*	**2**	*50*	**2**	*34*	**2**
Comptage microparticulaire des particules de taille supérieure à 25 µm						
	Nb[#]	**Nb/ml[#]**	**Nb[#]**	**Nb/ml[#]**	**Nb[#]**	**Nb/ml[#]**
NN1-1	*2*	**1**	*5*	**1**	*2*	**1**
NN1-2	*1*	**1**	*3*	**1**	*2*	**1**
NN1-3	*4*	**1**	*1*	**1**	*3*	**1**
NN2-1	*1*	**1**	*2*	**1**	*2*	**1**
NN2-2	*3*	**1**	*1*	**1**	*2*	**1**
NN2-3	*3*	**1**	*1*	**1**	*3*	**1**

[#] *Nb : nombre de particules total dans le pool des 3 échantillons analysés par poche ; Nb/ml : nombre total de particules par millilitre d'échantillon*

	Dosage du sodium et du potassium (mmol/l)					
	Na^+	**K^+**	**Na^+**	**K^+**	**Na^+**	**K^+**
NN1-1	24,2 ± 0,1	0,0 ± 0,0	24,3 ± 0,0	0,0 ± 0,0	24, 2 ± 0,1	0,0 ± 0,0
NN1-2	24,2 ± 0,1	0,0 ± 0,0	24,2 ± 0,1	0,0 ± 0,0	24, 1 ± 0,1	0,0 ± 0,0
NN1-3	24,4 ± 0,0	0,0 ± 0,0	24,3 ± 0,0	0,0 ± 0,0	24, 4 ± 0,1	0,0 ± 0,0
Cible	*24,0*	*0,0*	*24,0*	*0,0*	*24,0*	*0,0*
NN2-1	33,1 ± 0,2	14,7 ± 0,2	33,5 ± 0,1	15,4 ± 0,3	33,2 ± 0,2	15,3 ± 0,3
NN2-2	33,3 ± 0,1	14,7 ± 0,1	33,5 ± 0,1	15,2 ± 0,2	33,3 ± 0,1	14,8 ± 0,2
NN2-3	33,1 ± 0,1	14,6 ± 0,1	33,3 ± 0,1	15,1 ± 0,3	33,1 ± 0,1	14,9 ± 0,2
Cible	*33,0*	*17,0*	*33,0*	*17,0*	*33,0*	*17,0*
Mesure de l'osmolalité (mOsm/kg)						
NN1-1	786 ± 1,7		787 ± 2,5		789 ± 1,2	
NN1-2	788 ± 2,5		791 ± 1,0		792 ± 3,8	
NN1-3	790 ± 1,5		788 ± 1,5		790 ± 2,1	
NN2-1	833 ± 4,0		831 ± 2,5		833 ± 1,2	
NN2-2	835 ± 2,5		838 ± 1,0		843 ± 2,0	
NN2-3	837 ± 1,2		834 ± 2,1		837 ± 1,5	
Mesure de l'absorbance à 430 nm (A)						
NN1-1	0,365 ± 0,000		0,369 ± 0,001		0,369 ± 0,001	
NN1-2	0,366 ± 0,000		0,369 ± 0,001		0,369 ± 0,001	
NN1-3	0,364 ± 0,001		0,364 ± 0,001		0,368 ± 0,001	
NN2-1	0,364 ± 0,000		0,368 ± 0,001		0,368 ± 0,001	
NN2-2	0,365 ± 0,000		0,367 ± 0,001		0,368 ± 0,001	
NN2-3	0,363 ± 0,001		0,365 ± 0,001		0,367 ± 0,001	
Mesure du pH						
NN1-1	6,34 ± 0,02		6,33 ± 0,02		6,34 ± 0,02	
NN1-2	6,36 ± 0,02		6,34 ± 0,02		6,36 ± 0,01	
NN1-3	6,36 ± 0,02		6,35 ± 0,02		6,35 ± 0,01	
NN2-1	5,84 ± 0,01		5,83 ± 0,02		5,84 ± 0,01	
NN2-2	5,83 ± 0,01		5,83 ± 0,03		5,84 ± 0,01	
NN2-3	5,83 ± 0,01		5,83 ± 0,01		5,83 ± 0,01	

Tableau XLVIII - Résultats des essais réalisés pour les poches Pediaven® nouveau-né après ajout extemporané de 5 ml de Soluvit® et ajout combiné de gluconate de calcium 10 % (m/v) et de phosphate monopotassique 13,61 % (m/v)

Poche	J0		J1		J2	
Recherche de particules visibles						
NN1-1	absence		absence		absence	
NN1-2	absence		absence		absence	
NN1-3	absence		absence		absence	
NN2-1	absence		absence		absence	
NN2-2	absence		absence		absence	
NN2-3	absence		absence		absence	
Comptage microparticulaire des particules de taille supérieure à 10 µm						
	Nb[#]	**Nb/ml[#]**	**Nb[#]**	**Nb/ml[#]**	**Nb[#]**	**Nb/ml[#]**
NN1-1	*44*	**2**	*66*	**3**	*69*	**3**
NN1-2	*45*	**2**	*71*	**3**	*65*	**3**
NN1-3	*47*	**2**	*40*	**2**	*46*	**2**
NN2-1	*34*	**2**	*35*	**2**	*28*	**1**
NN2-2	*39*	**2**	*33*	**2**	*32*	**2**
NN2-3	*40*	**2**	*47*	**2**	*34*	**2**
Comptage microparticulaire des particules de taille supérieure à 25 µm						
	Nb[#]	**Nb/ml[#]**	**Nb[#]**	**Nb/ml[#]**	**Nb[#]**	**Nb/ml[#]**
NN1-1	*5*	**1**	*4*	**1**	*3*	**1**
NN1-2	*4*	**1**	*1*	**1**	*4*	**1**
NN1-3	*4*	**1**	*2*	**1**	*2*	**1**
NN2-1	*1*	**1**	*3*	**1**	*1*	**1**
NN2-2	*1*	**1**	*4*	**1**	*2*	**1**
NN2-3	*3*	**1**	*3*	**1**	*3*	**1**

[#] *Nb : nombre de particules total dans le pool des 3 échantillons analysés par poche ; Nb/ml : nombre total de particules par millilitre d'échantillon*

Dosage du sodium et du potassium (mmol/l)						
	Na^+	**K^+**	**Na^+**	**K^+**	**Na^+**	**K^+**
NN1-1	1,0 ± 0,1	12,6 ± 0,1	1,0 ± 0,1	12,7 ± 0,1	0,9 ± 0,1	12,7 ± 0,1
NN1-2	1,0 ± 0,1	12,7 ± 0,1	0,9 ± 0,1	12,7 ± 0,1	1,0 ± 0,1	12,8 ± 0,0
NN1-3	1,0 ± 0,1	12,7 ± 0,1	1,0 ± 0,1	12,8 ± 0,1	1,0 ± 0,1	12,7 ± 0,0
Cible	*0,0*	*15,0*	*0,0*	*15,0*	*0,0*	*15,0*
NN2-1	18,6 ± 0,1	21,9 ± 0,1	18,7 ± 0,1	22,0 ± 0,1	18,6 ± 0,1	22,0 ± 0,1
NN2-2	18,7 ± 0,1	21,8 ± 0,1	18,8 ± 0,1	21,9 ± 0,1	18,6 ± 0,1	21,9 ± 0,1
NN2-3	18,5 ± 0,1	21,8 ± 0,1	18,7 ± 0,1	22,0 ± 0,1	18,6 ± 0,1	21,9 ± 0,1
Cible	*20,0*	*23,0*	*20,0*	*23,0*	*20,0*	*23,0*
Mesure de l'osmolalité (mOsm/kg)						
NN1-1	799 ± 1,7		800 ± 2,5		802 ± 1,2	
NN1-2	799 ± 3,2		804 ± 1,0		805 ± 3,8	
NN1-3	801 ± 1,5		801 ± 1,5		803 ± 2,1	
NN2-1	845 ± 1,7		846 ± 2,5		848 ± 1,2	
NN2-2	848 ± 3,2		853 ± 1,0		858 ± 2,0	
NN2-3	851 ± 2,5		849 ± 2,1		852 ± 1,5	
Mesure de l'absorbance à 430 nm (A)						
NN1-1	0,351 ± 0,000		0,355 ± 0,001		0,355 ± 0,001	
NN1-2	0,352 ± 0,000		0,355 ± 0,001		0,355 ± 0,001	
NN1-3	0,350 ± 0,001		0,350 ± 0,001		0,354 ± 0,001	
NN2-1	0,361 ± 0,000		0,365 ± 0,001		0,365 ± 0,001	
NN2-2	0,362 ± 0,000		0,364 ± 0,001		0,365 ± 0,001	
NN2-3	0,360 ± 0,001		0,362 ± 0,001		0,364 ± 0,001	
Mesure du pH						
NN1-1	5,34 ± 0,02		5,33 ± 0,02		5,34 ± 0,02	
NN1-2	5,36 ± 0,02		5,34 ± 0,02		5,36 ± 0,01	
NN1-3	5,36 ± 0,02		5,35 ± 0,02		5,35 ± 0,01	
NN2-1	5,34 ± 0,01		5,33 ± 0,02		5,33 ± 0,02	
NN2-2	5,34 ± 0,02		5,32 ± 0,02		5,34 ± 0,01	
NN2-3	5,33 ± 0,01		5,32 ± 0,01		5,32 ± 0,01	

Tableau IL - Résultats des essais réalisés pour les poches Pediaven® nouveau-né après ajout extemporané de 5 ml de Soluvit® et ajout combiné de chlorure de sodium 20 % (m/v), de gluconate de calcium 10 % (m/v) et de Phocytan®

Poche	J0		J1		J2	
Recherche de particules visibles						
NN1-1	absence		absence		absence	
NN1-2	absence		absence		absence	
NN1-3	absence		absence		absence	
NN2-1	absence		absence		absence	
NN2-2	absence		absence		absence	
NN2-3	absence		absence		absence	
Comptage microparticulaire des particules de taille supérieure à 10 µm						
	Nb[#]	**Nb/ml[#]**	**Nb[#]**	**Nb/ml[#]**	**Nb[#]**	**Nb/ml[#]**
NN1-1	*80*	**3**	*222*	**8**	*105*	**4**
NN1-2	*58*	**2**	*69*	**3**	*53*	**2**
NN1-3	*69*	**3**	*46*	**2**	*77*	**3**
NN2-1	*26*	**1**	*30*	**1**	*52*	**2**
NN2-2	*30*	**1**	*30*	**1**	*29*	**1**
NN2-3	*21*	**1**	*44*	**2**	*25*	**1**
Comptage microparticulaire des particules de taille supérieure à 25 µm						
	Nb[#]	**Nb/ml[#]**	**Nb[#]**	**Nb/ml[#]**	**Nb[#]**	**Nb/ml[#]**
NN1-1	*18*	**1**	*10*	**1**	*12*	**1**
NN1-2	*14*	**1**	*6*	**1**	*3*	**1**
NN1-3	*26*	**1**	*6*	**1**	*10*	**1**
NN2-1	*10*	**1**	*4*	**1**	*13*	**1**
NN2-2	*8*	**1**	*10*	**1**	*2*	**1**
NN2-3	*8*	**1**	*9*	**1**	*5*	**1**

[#] *Nb : nombre de particules total dans le pool des 3 échantillons analysés par poche ; Nb/ml : nombre total de particules par millilitre d'échantillon*

	Dosage du sodium et du potassium (mmol/l)					
	Na^+	**K^+**	**Na^+**	**K^+**	**Na^+**	**K^+**
NN1-1	77,9 ± 0,3	0,0 ± 0,0	78,2 ± 0,1	0,0 ± 0,0	77, 4 ± 0,2	0,0 ± 0,0
NN1-2	77,4 ± 0,1	0,0 ± 0,0	77,4 ± 0,2	0,0 ± 0,0	76, 8 ± 0,1	0,0 ± 0,0
NN1-3	82,2 ± 0,2	0,0 ± 0,0	82,1 ± 0,1	0,0 ± 0,0	81, 6 ± 0,2	0,0 ± 0,0
Cible	*81,0*	*0,0*	*81,0*	*0,0*	*81,0*	*0,0*
NN2-1	76,6 ± 0,2	14,6 ± 0,0	76,3 ± 0,2	14,4 ± 0,1	75,9 ± 0,1	14,5 ± 0,1
NN2-2	77,4 ± 0,2	14,6 ± 0,1	77,4 ± 0,2	14,6 ± 0,1	77,0 ± 0,2	14,5 ± 0,0
NN2-3	78,9 ± 0,3	14,6 ± 0,1	79,0 ± 0,1	14,5 ± 0,1	78,4 ± 0,2	14,4 ± 0,0
Cible	*78,0*	*17,0*	*78,0*	*17,0*	*78,0*	*17,0*
Mesure de l'osmolalité (mOsm/kg)						
NN1-1	895 ± 4,2		895 ± 3,5		899 ± 2,6	
NN1-2	890 ± 6,0		898 ± 4,6		896 ± 1,5	
NN1-3	904 ± 3,5		900 ± 0,6		902 ± 1,5	
NN2-1	923 ± 4,2		926 ± 2,0		934 ± 14,4	
NN2-2	923 ± 3,1		928 ± 1,2		930 ± 4,7	
NN2-3	927 ± 2,3		927 ± 1,0		930 ± 1,5	
Mesure de l'absorbance à 430 nm (A)						
NN1-1	0,341 ± 0,001		0,344 ± 0,000		0,352 ± 0,000	
NN1-2	0,341 ± 0,001		0,344 ± 0,000		0,351 ± 0,002	
NN1-3	0,341 ± 0,001		0,343 ± 0,001		0,351 ± 0,002	
NN2-1	0,342 ± 0,001		0,345 ± 0,000		0,351 ± 0,002	
NN2-2	0,343 ± 0,002		0,345 ± 0,001		0,345 ± 0,000	
NN2-3	0,344 ± 0,003		0,344 ± 0,001		0,361 ± 0,000	
Mesure du pH						
NN1-1	6,16 ± 0,02		6,20 ± 0,01		6,18 ± 0,01	
NN1-2	6,17 ± 0,02		6,19 ± 0,00		6,18 ± 0,01	
NN1-3	6,17 ± 0,03		6,18 ± 0,00		6,17 ± 0,01	
NN2-1	5,66 ± 0,01		5,66 ± 0,01		5,65 ± 0,01	
NN2-2	5,66 ± 0,02		5,67 ± 0,02		5,66 ± 0,01	
NN2-3	5,66 ± 0,02		5,66 ± 0,01		5,65 ± 0,00	

Tableau L - Résultats des essais réalisés pour les poches FreeFlex® et les poches Pediaven® nouveau-né après ajout extemporané de 5 ml de Soluvit® et ajout isolé de chlorure de sodium 20 % (m/v)

Poche	J0		J1		J2	
Recherche de particules visibles						
FF1	absence		absence		absence	
FF2	absence		absence		absence	
FF3	absence		absence		absence	
NN1-1	absence		absence		absence	
NN1-2	absence		absence		absence	
NN1-3	absence		absence		absence	
NN2-1	absence		absence		absence	
NN2-2	absence		absence		absence	
NN2-3	absence		absence		absence	
Comptage microparticulaire des particules de taille supérieure à 10 µm						
	Nb[#]	**Nb/ml[#]**	**Nb[#]**	**Nb/ml[#]**	**Nb[#]**	**Nb/ml[#]**
FF1	*69*	**3**	*49*	**2**	*43*	**2**
FF2	*72*	**3**	*52*	**2**	*68*	**3**
FF3	*54*	**2**	*53*	**2**	*87*	**3**
NN1-1	*72*	**3**	*67*	**3**	*88*	**3**
NN1-2	*108*	**4**	*67*	**3**	*99*	**4**
NN1-3	*95*	**4**	*58*	**2**	*65*	**3**
NN2-1	*56*	**2**	*45*	**2**	*51*	**2**
NN2-2	*42*	**2**	*45*	**2**	*42*	**2**
NN2-3	*66*	**3**	*38*	**2**	*75*	**3**

Comptage microparticulaire des particules de taille supérieure à 25 µm						
	Nb[#]	**Nb/ml[#]**	**Nb[#]**	**Nb/ml[#]**	**Nb[#]**	**Nb/ml[#]**
FF1	*9*	**1**	*1*	**1**	*0*	**0**
FF2	*1*	**1**	*3*	**1**	*3*	**1**
FF3	*1*	**1**	*3*	**1**	*3*	**1**
NN1-1	*1*	**1**	*0*	**0**	*5*	**1**
NN1-2	*2*	**1**	*0*	**0**	*7*	**1**
NN1-3	*0*	**0**	*1*	**1**	*5*	**1**
NN2-1	*4*	**1**	*0*	**0**	*1*	**1**
NN2-2	*8*	**1**	*3*	**1**	*8*	**1**
NN2-3	*5*	**1**	*3*	**1**	*0*	**0**
Dosage du sodium et du potassium (mmol/l)						
	Na^+	**K^+**	**Na^+**	**K^+**	**Na^+**	**K^+**
FF1	64,4 ± 0,1	0,0 ± 0,0	64,7 ± 0,1	0,0 ± 0,0	64,5 ± 0,1	0,0 ± 0,0
FF2	64,6 ± 0,1	0,0 ± 0,0	64,7 ± 0,1	0,0 ± 0,0	64,5 ± 0,2	0,0 ± 0,0
FF3	64,5 ± 0,1	0,0 ± 0,0	64,7 ± 0,1	0,0 ± 0,0	64,5 ± 0,1	0,0 ± 0,0
NN1-1	74,6 ± 0,4	0,0 ± 0,0	75,0 ± 0,4	0,0 ± 0,0	75,0 ± 0,0	0,0 ± 0,0
NN1-2	76,4 ± 0,2	0,0 ± 0,0	77,2 ± 0,3	0,0 ± 0,0	77,4 ± 0,2	0,0 ± 0,0
NN1-3	76,4 ± 0,1	0,0 ± 0,0	76,5 ± 0,2	0,0 ± 0,0	76,7 ± 0,1	0,0 ± 0,0
Cible	*79,0*	*0,0*	*79,0*	*0,0*	*79,0*	*0,0*
NN2-1	84,5 ± 0,1	15,0 ± 0,1	85,5 ± 0,2	15,3 ± 0,1	85,6 ± 0,2	15,3 ± 0,1
NN2-2	85,9 ± 0,1	15,2 ± 0,1	86,7 ± 0,1	15,2 ± 0,1	86,8 ± 0,2	15,3 ± 0,1
NN2-3	83,2 ± 0,2	15,3 ± 0,1	83,1 ± 0,2	15,2 ± 0,1	83,4 ± 0,1	15,3 ± 0,1
Cible	*85,0*	*17,0*	*85,0*	*17,0*	*85,0*	*17,0*

Mesure de l'osmolalité (mOsm/kg)			
FF1	448 ± 3,5	445 ± 2,5	445 ± 2,5
FF2	449 ± 1,7	445 ± 1,5	447 ± 3,0
FF3	449 ± 4,2	446 ± 4,0	446 ± 3,6
NN1-1	950 ± 4,0	943 ± 2,5	939 ± 2,5
NN1-2	954 ± 1,7	944 ± 4,0	948 ± 4,4
NN1-3	983 ± 17,4	943 ± 1,0	946 ± 3,2
NN2-1	994 ± 4,7	985 ± 4,6	979 ± 3,6
NN2-2	995 ± 2,9	984 ± 3,2	987 ± 3,6
NN2-3	991 ± 1,2	981 ± 3,1	983 ± 3,6
Mesure de l'absorbance à 430 nm (A)			
FF1	0,377 ± 0,006	0,385 ± 0,006	0,382 ± 0,002
FF2	0,378 ± 0,006	0,384 ± 0,006	0,386 ± 0,006
FF3	0,378 ± 0,006	0,381 ± 0,006	0,384 ± 0,006
NN1-1	0,382 ± 0,005	0,389 ± 0,005	0,387 ± 0,006
NN1-2	0,382 ± 0,005	0,389 ± 0,005	0,387 ± 0,006
NN1-3	0,381 ± 0,006	0,388 ± 0,006	0,387 ± 0,006
NN2-1	0,382 ± 0,005	0,392 ± 0,006	0,394 ± 0,006
NN2-2	0,389 ± 0,011	0,412 ± 0,006	0,408 ± 0,016
NN2-3	0,384 ± 0,005	0,397 ± 0,006	0,395 ± 0,005
Mesure du pH			
FF1	7,32 ± 0,01	7,37 ± 0,01	7,36 ± 0,01
FF2	7,34 ± 0,01	7,36 ± 0,01	7,38 ± 0,01
FF3	7,32 ± 0,02	7,34 ± 0,01	7,38 ± 0,01
NN1-1	5,28 ± 0,02	5,42 ± 0,01	5,38 ± 0,01
NN1-2	5,29 ± 0,03	5,39 ± 0,03	5,39 ± 0,02
NN1-3	5,38 ± 0,02	5,38 ± 0,03	5,30 ± 0,03
NN2-1	5,38 ± 0,01	5,38 ± 0,02	5,36 ± 0,04
NN2-2	5,39 ± 0,01	5,40 ± 0,02	5,38 ± 0,02
NN2-3	5,40 ± 0,02	5,40 ± 0,02	5,38 ± 0,02

[#] *Nb : nombre de particules total dans le pool des 3 échantillons analysés par poche ; Nb/ml : nombre total de particules par millilitre d'échantillon*

Tableau LI - Résultats des essais réalisés pour les poches FreeFlex® et les poches Pediaven® nouveau-né après ajout extemporané de 5 ml de Soluvit® et ajout isolé de gluconate de calcium 10 % (m/v)

Poche	J0		J1		J2	
Recherche de particules visibles						
FF1	absence		absence		absence	
FF2	absence		absence		absence	
FF3	absence		absence		absence	
NN1-1	absence		absence		absence	
NN1-2	absence		absence		absence	
NN1-3	absence		absence		absence	
NN2-1	absence		absence		absence	
NN2-2	absence		absence		absence	
NN2-3	absence		absence		absence	
Comptage microparticulaire des particules de taille supérieure à 10 µm						
	Nb[#]	**Nb/ml[#]**	**Nb[#]**	**Nb/ml[#]**	**Nb[#]**	**Nb/ml[#]**
FF1	*14*	**1**	*21*	**1**	*27*	**1**
FF2	*7*	**1**	*11*	**1**	*15*	**1**
FF3	*11*	**1**	*10*	**1**	*9*	**1**
NN1-1	*17*	**1**	*14*	**1**	*31*	**2**
NN1-2	*10*	**1**	*20*	**1**	*24*	**1**
NN1-3	*15*	**1**	*11*	**1**	*16*	**1**
NN2-1	*24*	**1**	*27*	**1**	*31*	**2**
NN2-2	*20*	**1**	*15*	**1**	*24*	**1**
NN2-3	*11*	**1**	*9*	**1**	*16*	**1**

Comptage microparticulaire des particules de taille supérieure à 25 µm						
	Nb[#]	**Nb/ml[#]**	**Nb[#]**	**Nb/ml[#]**	**Nb[#]**	**Nb/ml[#]**
FF1	*2*	**1**	*1*	**1**	*0*	**0**
FF2	*2*	**1**	*1*	**1**	*3*	**1**
FF3	*2*	**1**	*1*	**1**	*3*	**1**
NN1-1	*3*	**1**	*0*	**0**	*2*	**1**
NN1-2	*6*	**1**	*5*	**1**	*3*	**1**
NN1-3	*2*	**1**	*2*	**1**	*3*	**1**
NN2-1	*2*	**1**	*2*	**1**	*4*	**1**
NN2-2	*1*	**1**	*3*	**1**	*4*	**1**
NN2-3	*4*	**1**	*3*	**1**	*0*	**0**
Dosage du sodium et du potassium (mmol/l)						
	Na^+	**K^+**	**Na^+**	**K^+**	**Na^+**	**K^+**
FF1	1,1 ± 0,1	0,0 ± 0,0	0,9 ± 0,1	0,0 ± 0,0	0,9 ± 0 ,1	0,0 ± 0,0
FF2	0,9 ± 0,0	0,0 ± 0,0	1,0 ± 0,0	0,0 ± 0,0	0,9 ± 0 ,1	0,0 ± 0,0
FF3	0,9 ± 0,1	0,0 ± 0,0	1,0 ± 0,1	0,0 ± 0,0	1,0 ± 0 ,1	0,0 ± 0,0
NN1-1	1,1 ± 0,1	0,0 ± 0,0	1,1 ± 0,1	0,0 ± 0,0	1,0 ± 0,1	0,0 ± 0,0
NN1-2	0,9 ± 0,1	0,0 ± 0,0	0,9 ± 0,1	0,0 ± 0,0	0,9 ± 0,1	0,0 ± 0,0
NN1-3	0,8 ± 0,1	0,0 ± 0,0	0,9 ± 0,1	0,0 ± 0,0	0,8 ± 0,1	0,0 ± 0,0
Cible	*0,0*	*0,0*	*0,0*	*0,0*	*0,0*	*0,0*
NN2-1	18,3 ± 0,1	14,5 ± 0,1	18,6 ± 0,1	14,7 ± 0,2	18,6 ± 0,1	14,7 ± 0,2
NN2-2	18,5 ± 0,1	14,7 ± 0,1	18,6 ± 0,1	14,8 ± 0,2	18,6 ± 0,1	14,7 ± 0,2
NN2-3	18,4 ± 0,2	14,6 ± 0,2	18,7 ± 0,1	14,7 ± 0,2	18,6 ± 0,1	14,8 ± 0,2
Cible	*20,0*	*17,0*	*20,0*	*17,0*	*20,0*	*17,0*

Mesure de l'osmolalité (mOsm/kg)			
FF1	334 ± 6,8	336 ± 7,0	331 ± 5,3
FF2	331 ± 6,7	335 ± 5,9	332 ± 4,4
FF3	331 ± 7,0	334 ± 7,5	334 ± 7,6
NN1-1	782 ± 4,4	770 ± 6,1	768 ± 8,0
NN1-2	780 ± 5,1	769 ± 6,7	769 ± 5,5
NN1-3	780 ± 4,7	769 ± 4,7	770 ± 4,9
NN2-1	843 ± 3,8	831 ± 6,0	834 ± 6,0
NN2-2	843 ± 5,5	831 ± 7,1	832 ± 6,0
NN2-3	843 ± 4,2	831 ± 7,0	835 ± 5,5
Mesure de l'absorbance à 430 nm (A)			
FF1	0,367 ± 0,001	0,369 ± 0,001	0,368 ± 0,001
FF2	0,366 ± 0,001	0,370 ± 0,000	0,368 ± 0,000
FF3	0,367 ± 0,001	0,367 ± 0,001	0,367 ± 0,001
NN1-1	0,373 ± 0,001	0,376 ± 0,000	0,377 ± 0,000
NN1-2	0,372 ± 0,001	0,372 ± 0,003	0,375 ± 0,003
NN1-3	0,369 ± 0,004	0,370 ± 0,001	0,371 ± 0,000
NN2-1	0,369 ± 0,004	0,373 ± 0,004	0,372 ± 0,001
NN2-2	0,371 ± 0,004	0,377 ± 0,001	0,380 ± 0,001
NN2-3	0,371 ± 0,004	0,377 ± 0,001	0,380 ± 0,001
Mesure du pH			
FF1	8,32 ± 0,01	8,33 ± 0,00	8,34 ± 0,02
FF2	8,31 ± 0,01	8,34 ± 0,02	8,35 ± 0,02
FF3	8,31 ± 0,02	8,33 ± 0,01	8,35 ± 0,01
NN1-1	5,42 ± 0,02	5,51 ± 0,00	5,54 ± 0,02
NN1-2	5,41 ± 0,02	5,52 ± 0,02	5,55 ± 0,02
NN1-3	5,42 ± 0,02	5,51 ± 0,01	5,55 ± 0,02
NN2-1	5,39 ± 0,02	5,45 ± 0,01	5,50 ± 0,02
NN2-2	5,40 ± 0,02	5,46 ± 0,01	5,49 ± 0,02
NN2-3	5,41 ± 0,03	5,46 ± 0,01	5,49 ± 0,01

[#] *Nb : nombre de particules total dans le pool des 3 échantillons analysés par poche ; Nb/ml : nombre total de particules par millilitre d'échantillon*

Tableau LII - Résultats des essais réalisés pour les poches FreeFlex® et les poches Pediaven® nouveau-né après ajout extemporané de 5 ml de Soluvit® et ajout isolé de Phocytan®

Poche	J0		J1		J2	
Recherche de particules visibles						
FF1	absence		absence		absence	
FF2	absence		absence		absence	
FF3	absence		absence		absence	
NN1-1	absence		absence		absence	
NN1-2	absence		absence		absence	
NN1-3	absence		absence		absence	
NN2-1	absence		absence		absence	
NN2-2	absence		absence		absence	
NN2-3	absence		absence		absence	
Comptage microparticulaire des particules de taille supérieure à 10 µm						
	Nb#	**Nb/ml#**	**Nb#**	**Nb/ml#**	**Nb#**	**Nb/ml#**
FF1	*80*	**3**	*78*	**3**	*70*	**3**
FF2	*67*	**3**	*80*	**3**	*74*	**3**
FF3	*84*	**3**	*75*	**3**	*74*	**3**
NN1-1	*61*	**3**	*80*	**3**	*75*	**3**
NN1-2	*51*	**2**	*67*	**3**	*64*	**3**
NN1-3	*65*	**3**	*84*	**3**	*81*	**3**
NN2-1	*70*	**3**	*75*	**3**	*80*	**3**
NN2-2	*74*	**3**	*64*	**3**	*67*	**3**
NN2-3	*74*	**3**	*81*	**3**	*84*	**3**

Comptage microparticulaire des particules de taille supérieure à 25 µm						
	Nb#	**Nb/ml#**	**Nb#**	**Nb/ml#**	**Nb#**	**Nb/ml#**
FF1	*2*	**1**	*2*	**1**	*3*	**1**
FF2	*3*	**1**	*2*	**1**	*2*	**1**
FF3	*4*	**1**	*1*	**1**	*2*	**1**
NN1-1	*2*	**1**	*0*	**0**	*3*	**1**
NN1-2	*3*	**1**	*2*	**1**	*7*	**1**
NN1-3	*4*	**1**	*2*	**1**	*4*	**1**
NN2-1	*2*	**1**	*3*	**1**	*1*	**1**
NN2-2	*5*	**1**	*2*	**1**	*1*	**1**
NN2-3	*5*	**1**	*5*	**1**	*1*	**1**
Dosage du sodium et du potassium (mmol/l)						
	Na^+	**K^+**	**Na^+**	**K^+**	**Na^+**	**K^+**
FF1	36,0 ± 0,1	0,0 ± 0,0	36,1 ± 0,1	0,0 ± 0,0	36,1 ± 0,2	0,0 ± 0,0
FF2	35,9 ± 0,1	0,0 ± 0,0	36,0 ± 0,1	0,0 ± 0,0	36,1 ± 0,1	0,0 ± 0,0
FF3	35,9 ± 0,1	0,0 ± 0,0	35,9 ± 0,1	0,0 ± 0,0	36,1 ± 0,1	0,0 ± 0,0
NN1-1	43,9 ± 0,3	0,0 ± 0,0	43,2 ± 0,3	0,0 ± 0,0	44, 2 ± 0,3	0,0 ± 0,0
NN1-2	41,9 ± 0,1	0,0 ± 0,0	41,2 ± 0,1	0,0 ± 0,0	42, 2 ± 0,0	0,0 ± 0,0
NN1-3	42,6 ± 0,2	0,0 ± 0,0	41,9 ± 0,2	0,0 ± 0,0	43, 2 ± 0,6	0,0 ± 0,0
Cible	*44,0*	*0,0*	*44,0*	*0,0*	*44,0*	*0,0*
NN2-1	46,6 ± 0,2	15,0 ± 0,1	45,8 ± 0,1	15,1 ± 0,0	4 6,9 ± 0,1	15,2 ± 0,1
NN2-2	46,8 ± 0,2	15,0 ± 0,1	46,1 ± 0,2	15,1 ± 0,1	4 7,2 ± 0,2	15,1 ± 0,1
NN2-3	46,9 ± 0,3	15,0 ± 0,1	46,1 ± 0,3	15,1 ± 0,1	4 7,2 ± 0,4	15,1 ± 0,1
Cible	*46,0*	*17,0*	*46,0*	*17,0*	*46,0*	*17,0*

Mesure de l'osmolalité (mOsm/kg)			
FF1	328 ± 2,1	326 ± 1,5	324 ± 4,0
FF2	330 ± 4,0	326 ± 3,2	328 ± 2,1
FF3	327 ± 1,2	329 ± 2,6	326 ± 2,1
NN1-1	804 ± 1,7	802 ± 1,5	799 ± 4,2
NN1-2	805 ± 4,0	801 ± 2,6	800 ± 9,6
NN1-3	802 ± 1,0	804 ± 2,6	807 ± 2,5
NN2-1	861 ± 1,7	863 ± 2,9	866 ± 3,1
NN2-2	864 ± 1,5	864 ± 2,3	863 ± 3,1
NN2-3	866 ± 4,4	866 ± 1,5	866 ± 1,2
Mesure de l'absorbance à 430 nm (A)			
FF1	0,354 ± 0,001	0,357 ± 0,001	0,354 ± 0,002
FF2	0,355 ± 0,001	0,355 ± 0,001	0,352 ± 0,001
FF3	0,355 ± 0,001	0,356 ± 0,002	0,355 ± 0,001
NN1-1	0,362 ± 0,001	0,365 ± 0,002	0,362 ± 0,001
NN1-2	0,364 ± 0,002	0,365 ± 0,002	0,362 ± 0,002
NN1-3	0,368 ± 0,001	0,364 ± 0,001	0,361 ± 0,002
NN2-1	0,373 ± 0,001	0,368 ± 0,001	0,373 ± 0,014
NN2-2	0,377 ± 0,001	0,388 ± 0,001	0,383 ± 0,013
NN2-3	0,373 ± 0,001	0,374 ± 0,001	0,370 ± 0,002
Mesure du pH			
FF1	6,08 ± 0,02	6,09 ± 0,01	6,08 ± 0,04
FF2	6,09 ± 0,02	6,09 ± 0,02	6,09 ± 0,02
FF3	6,08 ± 0,02	6,08 ± 0,02	6,08 ± 0,00
NN1-1	6,80 ± 0,03	6,82 ± 0,02	6,79 ± 0,02
NN1-2	6,79 ± 0,02	6,84 ± 0,02	6,80 ± 0,03
NN1-3	6,80 ± 0,02	6,86 ± 0,02	6,79 ± 0,03
NN2-1	6,27 ± 0,01	6,33 ± 0,02	6,29 ± 0,02
NN2-2	6,26 ± 0,01	6,32 ± 0,02	6,30 ± 0,01
NN2-3	6,26 ± 0,01	6,32 ± 0,01	6,31 ± 0,02

[#] *Nb : nombre de particules total dans le pool des 3 échantillons analysés par poche ; Nb/ml : nombre total de particules par millilitre d'échantillon*

Tableau LIII - Résultats des essais réalisés pour les poches FreeFlex® et les poches Pediaven® nouveau-né après ajout extemporané de 5 ml de Soluvit® et ajout isolé de phosphate monopotassique 13,61 % (m/v)

Poche	J0		J1		J2	
Recherche de particules visibles						
FF1	absence		absence		absence	
FF2	absence		absence		absence	
FF3	absence		absence		absence	
NN1-1	absence		absence		absence	
NN1-2	absence		absence		absence	
NN1-3	absence		absence		absence	
NN2-1	absence		absence		absence	
NN2-2	absence		absence		absence	
NN2-3	absence		absence		absence	
Comptage microparticulaire des particules de taille supérieure à 10 µm						
	Nb#	**Nb/ml#**	**Nb#**	**Nb/ml#**	**Nb#**	**Nb/ml#**
FF1	*47*	**2**	*60*	**2**	*52*	**2**
FF2	*49*	**2**	*60*	**2**	*52*	**2**
FF3	*48*	**2**	*49*	**2**	*49*	**2**
NN1-1	*79*	**3**	*41*	**2**	*55*	**2**
NN1-2	*79*	**3**	*40*	**2**	*56*	**2**
NN1-3	*46*	**2**	*55*	**2**	*47*	**2**
NN2-1	*41*	**2**	*41*	**2**	*33*	**2**
NN2-2	*46*	**2**	*45*	**2**	*39*	**2**
NN2-3	*49*	**2**	*55*	**2**	*41*	**2**

Comptage microparticulaire des particules de taille supérieure à 25 µm						
	Nb#	**Nb/ml#**	**Nb#**	**Nb/ml#**	**Nb#**	**Nb/ml#**
FF1	*3*	**1**	*6*	**1**	*5*	**1**
FF2	*2*	**1**	*2*	**1**	*1*	**1**
FF3	*3*	**1**	*4*	**1**	*3*	**1**
NN1-1	*3*	**1**	*6*	**1**	*5*	**1**
NN1-2	*2*	**1**	*2*	**1**	*4*	**1**
NN1-3	*2*	**1**	*2*	**1**	*1*	**1**
NN2-1	*2*	**1**	*4*	**1**	*1*	**1**
NN2-2	*3*	**1**	*2*	**1**	*2*	**1**
NN2-3	*1*	**1**	*3*	**1**	*3*	**1**
Dosage du sodium et du potassium (mmol/l)						
	Na^+	**K^+**	**Na^+**	**K^+**	**Na^+**	**K^+**
FF1	1,0 ± 0,1	17,6 ± 0,2	1,0 ± 0,1	17,7 ± 0,2	1,0 ± 0,1	17,8 ± 0,1
FF2	1,0 ± 0,1	17,9 ± 0,4	1,0 ± 0,0	17,7 ± 0,2	1,0 ± 0,0	17,8 ± 0,2
FF3	0,9 ± 0,1	17,6 ± 0,2	1,0 ± 0,1	17,8 ± 0,2	1,0 ± 0,1	17,8 ± 0,2
NN1-1	1,0 ± 0,1	20,9 ± 0,2	1,0 ± 0,1	20,9 ± 0,2	1,0 ± 0,1	20,8 ± 0,2
NN1-2	1,0 ± 0,1	21,1 ± 0,4	0,9 ± 0,1	20,9 ± 0,1	1,0 ± 0,1	20,8 ± 0,1
NN1-3	1,0 ± 0,0	21,4 ± 0,2	1,0 ± 0,0	21,1 ± 0,1	1,0 ± 0,1	21,0 ± 0,1
Cible	*0,0*	*21,0*	*0,0*	*21,0*	*0,0*	*21,0*
NN2-1	19,7 ± 0,1	30,9 ± 0,2	19,8 ± 0,1	31,0 ± 0,1	19,9 ± 0,1	30,8 ± 0,1
NN2-2	20,0 ± 0,3	29,7 ± 0,1	19,8 ± 0,1	30,0 ± 0,1	19,9 ± 0,2	29,9 ± 0,1
NN2-3	19,7 ± 0,2	30,3 ± 0,3	19,9 ± 0,1	31,0 ± 0,2	19,9 ± 0,1	30,9 ± 0,2
Cible	*20,0*	*32,0*	*20,0*	*32,0*	*20,0*	*32,0*

Mesure de l'osmolalité (mOsm/kg)			
FF1	317 ± 2,1	318 ± 2,1	316 ± 1,5
FF2	315 ± 2,6	320 ± 2,6	318 ± 1,7
FF3	317 ± 3,5	317 ± 1,2	318 ± 1,5
NN1-1	826 ± 1,2	831 ± 2,1	828 ± 1,2
NN1-2	826 ± 3,5	831 ± 2,6	828 ± 3,5
NN1-3	824 ± 1,2	830 ± 1,5	826 ± 1,2
NN2-1	879 ± 2,1	882 ± 1,7	882 ± 2,1
NN2-2	877 ± 2,9	882 ± 2,9	880 ± 2,9
NN2-3	875 ± 2,6	880 ± 3,2	878 ± 2,6
Mesure de l'absorbance à 430 nm (A)			
FF1	0,380 ± 0,001	0,380 ± 0,000	0,383 ± 0,001
FF2	0,380 ± 0,001	0,380 ± 0,001	0,381 ± 0,002
FF3	0,379 ± 0,000	0,380 ± 0,000	0,382 ± 0,001
NN1-1	0,379 ± 0,000	0,382 ± 0,001	0,375 ± 0,001
NN1-2	0,376 ± 0,001	0,378 ± 0,002	0,375 ± 0,004
NN1-3	0,387 ± 0,001	0,390 ± 0,000	0,383 ± 0,001
NN2-1	0,396 ± 0,000	0,398 ± 0,001	0,391 ± 0,001
NN2-2	0,405 ± 0,001	0,408 ± 0,001	0,401 ± 0,001
NN2-3	0,394 ± 0,000	0,397 ± 0,001	0,391 ± 0,001
Mesure du pH			
FF1	5,86 ± 0,02	5,85 ± 0,02	5,85 ± 0,02
FF2	5,84 ± 0,02	5,83 ± 0,02	5,83 ± 0,02
FF3	5,84 ± 0,01	5,83 ± 0,02	5,84 ± 0,01
NN1-1	5,32 ± 0,02	5,34 ± 0,02	5,35 ± 0,02
NN1-2	5,30 ± 0,02	5,32 ± 0,02	5,33 ± 0,02
NN1-3	5,30 ± 0,03	5,32 ± 0,03	5,33 ± 0,03
NN2-1	5,33 ± 0,03	5,35 ± 0,03	5,36 ± 0,03
NN2-2	5,32 ± 0,02	5,34 ± 0,02	5,35 ± 0,02
NN2-3	5,32 ± 0,02	5,34 ± 0,02	5,35 ± 0,02

[#] *Nb : nombre de particules total dans le pool des 3 échantillons analysés par poche ; Nb/ml : nombre total de particules par millilitre d'échantillon*

Tableau LIV - Résultats des essais réalisés pour les poches Pediaven® nouveau-né après ajout extemporané de 5 ml de Soluvit® et ajout combiné de gluconate de calcium 10 % (m/v) et de Phocytan®

Poche	J0		J1		J2	
Recherche de particules visibles						
NN1-1	absence		absence		absence	
NN1-2	absence		absence		absence	
NN1-3	absence		absence		absence	
NN2-1	absence		absence		absence	
NN2-2	absence		absence		absence	
NN2-3	absence		absence		absence	
Comptage microparticulaire des particules de taille supérieure à 10 µm						
	Nb[#]	**Nb/ml[#]**	**Nb[#]**	**Nb/ml[#]**	**Nb[#]**	**Nb/ml[#]**
NN1-1	*33*	**2**	*50*	**2**	*44*	**2**
NN1-2	*43*	**2**	*53*	**2**	*48*	**2**
NN1-3	*34*	**2**	*42*	**2**	*37*	**2**
NN2-1	*37*	**2**	*40*	**2**	*33*	**2**
NN2-2	*40*	**2**	*37*	**2**	*39*	**2**
NN2-3	*50*	**2**	*43*	**2**	*44*	**2**
Comptage microparticulaire des particules de taille supérieure à 25 µm						
	Nb[#]	**Nb/ml[#]**	**Nb[#]**	**Nb/ml[#]**	**Nb[#]**	**Nb/ml[#]**
NN1-1	*3*	**1**	*4*	**1**	*1*	**1**
NN1-2	*2*	**1**	*2*	**1**	*2*	**1**
NN1-3	*4*	**1**	*1*	**1**	*3*	**1**
NN2-1	*2*	**1**	*2*	**1**	*3*	**1**
NN2-2	*2*	**1**	*2*	**1**	*3*	**1**
NN2-3	*2*	**1**	*1*	**1**	*4*	**1**

[#] *Nb : nombre de particules total dans le pool des 3 échantillons analysés par poche ; Nb/ml : nombre total de particules par millilitre d'échantillon*

	Dosage du sodium et du potassium (mmol/l)					
	Na^+	**K^+**	**Na^+**	**K^+**	**Na^+**	**K^+**
NN1-1	24,1 ± 0,1	0,0 ± 0,0	24,2 ± 0,1	0,0 ± 0,0	24, 1 ± 0,0	0,0 ± 0,0
NN1-2	24,1 ± 0,2	0,0 ± 0,0	24,1 ± 0,1	0,0 ± 0,0	24, 0 ± 0,1	0,0 ± 0,0
NN1-3	24,3 ± 0,1	0,0 ± 0,0	24,2 ± 0,1	0,0 ± 0,0	24, 3 ± 0,2	0,0 ± 0,0
Cible	*24,0*	*0,0*	*24,0*	*0,0*	*24,0*	*0,0*
NN2-1	33,0 ± 0,3	14,8 ± 0,2	33,4 ± 0,2	15,5 ± 0,3	33,1 ± 0,3	15,4 ± 0,3
NN2-2	33,2 ± 0,2	14,8 ± 0,1	33,4 ± 0,2	15,3 ± 0,2	33,2 ± 0,2	14,9 ± 0,2
NN2-3	33,0 ± 0,1	14,7 ± 0,1	33,2 ± 0,2	15,2 ± 0,3	33,0 ± 0,1	15,0 ± 0,2
Cible	*33,0*	*17,0*	*33,0*	*17,0*	*33,0*	*17,0*
Mesure de l'osmolalité (mOsm/kg)						
NN1-1	796 ± 1,0		797 ± 2,1		799 ± 0,6	
NN1-2	798 ± 3,2		801 ± 1,0		802 ± 4,0	
NN1-3	800 ± 2,5		798 ± 0,6		800 ± 1,2	
NN2-1	843 ± 4,7		841 ± 2,1		843 ± 0,6	
NN2-2	845 ± 3,2		848 ± 1,0		852 ± 2,3	
NN2-3	847 ± 1,5		844 ± 1,2		846 ± 1,0	
Mesure de l'absorbance à 430 nm (A)						
NN1-1	0,368 ± 0,002		0,372 ± 0,002		0,371 ± 0,002	
NN1-2	0,369 ± 0,002		0,371 ± 0,002		0,371 ± 0,001	
NN1-3	0,366 ± 0,002		0,367 ± 0,002		0,371 ± 0,001	
NN2-1	0,367 ± 0,002		0,371 ± 0,002		0,370 ± 0,002	
NN2-2	0,368 ± 0,002		0,370 ± 0,002		0,370 ± 0,001	
NN2-3	0,365 ± 0,002		0,367 ± 0,001		0,370 ± 0,001	
Mesure du pH						
NN1-1	6,34 ± 0,01		6,33 ± 0,02		6,33 ± 0,05	
NN1-2	6,35 ± 0,01		6,34 ± 0,02		6,35 ± 0,03	
NN1-3	6,35 ± 0,01		6,34 ± 0,02		6,35 ± 0,04	
NN2-1	5,83 ± 0,03		5,83 ± 0,04		5,83 ± 0,02	
NN2-2	5,82 ± 0,03		5,83 ± 0,05		5,83 ± 0,03	
NN2-3	5,82 ± 0,04		5,82 ± 0,03		5,82 ± 0,03	

Tableau LV - Résultats des essais réalisés pour les poches Pediaven® nouveau-né après ajout extemporané de 5 ml de Soluvit® et ajout combiné de gluconate de calcium 10 % (m/v) et de phosphate monopotassique 13,61 % (m/v)

Poche	J0		J1		J2	
Recherche de particules visibles						
NN1-1	absence		absence		absence	
NN1-2	absence		absence		absence	
NN1-3	absence		absence		absence	
NN2-1	absence		absence		absence	
NN2-2	absence		absence		absence	
NN2-3	absence		absence		absence	
Comptage microparticulaire des particules de taille supérieure à 10 µm						
	Nb[#]	**Nb/ml[#]**	**Nb[#]**	**Nb/ml[#]**	**Nb[#]**	**Nb/ml[#]**
NN1-1	*28*	**1**	*66*	**3**	*69*	**3**
NN1-2	*32*	**2**	*71*	**3**	*65*	**3**
NN1-3	*34*	**2**	*40*	**2**	*46*	**2**
NN2-1	*34*	**2**	*44*	**2**	*35*	**2**
NN2-2	*39*	**2**	*45*	**2**	*33*	**2**
NN2-3	*40*	**2**	*47*	**2**	*47*	**2**
Comptage microparticulaire des particules de taille supérieure à 25 µm						
	Nb[#]	**Nb/ml[#]**	**Nb[#]**	**Nb/ml[#]**	**Nb[#]**	**Nb/ml[#]**
NN1-1	*4*	**1**	*5*	**1**	*4*	**1**
NN1-2	*3*	**1**	*2*	**1**	*3*	**1**
NN1-3	*3*	**1**	*3*	**1**	*3*	**1**
NN2-1	*2*	**1**	*4*	**1**	*2*	**1**
NN2-2	*2*	**1**	*4*	**1**	*2*	**1**
NN2-3	*3*	**1**	*3*	**1**	*3*	**1**

[#] *Nb : nombre de particules total dans le pool des 3 échantillons analysés par poche ; Nb/ml : nombre total de particules par millilitre d'échantillon*

	Dosage du sodium et du potassium (mmol/l)					
	Na^+	**K^+**	**Na^+**	**K^+**	**Na^+**	**K^+**
NN1-1	1,1 ± 0,1	12,6 ± 0,0	1,1 ± 0,1	12,7 ± 0,1	1,0 ± 0,1	12,6 ± 0,1
NN1-2	1,1 ± 0,1	12,7 ± 0,0	1,0 ± 0,2	12,7 ± 0,0	1,1 ± 0,2	12,8 ± 0,1
NN1-3	1,1 ± 0,1	12,6 ± 0,1	1,1 ± 0,1	12,7 ± 0,1	1,1 ± 0,2	12,7 ± 0,1
Cible	*0,0*	*15,0*	*0,0*	*15,0*	*0,0*	*15,0*
NN2-1	18,7 ± 0,0	21,8 ± 0,1	18,8 ± 0,1	22,0 ± 0,1	18,7 ± 0,0	22,0 ± 0,1
NN2-2	18,8 ± 0,1	21,8 ± 0,1	18,9 ± 0,1	21,9 ± 0,0	18,7 ± 0,1	21,9 ± 0,1
NN2-3	18,6 ± 0,2	21,8 ± 0,1	18,8 ± 0,1	21,9 ± 0,1	18,7 ± 0,2	21,9 ± 0,0
Cible	*20,0*	*23,0*	*20,0*	*23,0*	*20,0*	*23,0*
Mesure de l'osmolalité (mOsm/kg)						
NN1-1	800 ± 0,6		800 ± 3,2		803 ± 1,7	
NN1-2	800 ± 4,4		805 ± 2,1		806 ± 3,2	
NN1-3	802 ± 2,6		801 ± 1,5		804 ± 2,0	
NN2-1	846 ± 0,6		846 ± 3,2		849 ± 1,7	
NN2-2	849 ± 4,4		854 ± 2,1		859 ± 3,5	
NN2-3	851 ± 3,2		850 ± 2,0		852 ± 1,5	
Mesure de l'absorbance à 430 nm (A)						
NN1-1	0,354 ± 0,001		0,359 ± 0,001		0,358 ± 0,001	
NN1-2	0,355 ± 0,001		0,358 ± 0,001		0,358 ± 0,001	
NN1-3	0,353 ± 0,000		0,354 ± 0,001		0,357 ± 0,001	
NN2-1	0,364 ± 0,001		0,368 ± 0,001		0,368 ± 0,001	
NN2-2	0,365 ± 0,001		0,368 ± 0,001		0,368 ± 0,001	
NN2-3	0,363 ± 0,000		0,365 ± 0,001		0,367 ± 0,001	
Mesure du pH						
NN1-1	5,38 ± 0,01		5,37 ± 0,02		5,38 ± 0,03	
NN1-2	5,40 ± 0,02		5,38 ± 0,03		5,40 ± 0,02	
NN1-3	5,40 ± 0,02		5,39 ± 0,02		5,39 ± 0,02	
NN2-1	5,38 ± 0,01		5,37 ± 0,02		5,37 ± 0,03	
NN2-2	5,38 ± 0,02		5,36 ± 0,03		5,38 ± 0,02	
NN2-3	5,37 ± 0,02		5,36 ± 0,02		5,36 ± 0,02	

Tableau LVI - Résultats des essais réalisés pour les poches Pediaven® nouveau-né après ajout extemporané de 5 ml de Soluvit® et ajout combiné de chlorure de sodium 20 % (m/v), de gluconate de calcium 10 % (m/v) et de Phocytan®

Poche	J0		J1		J2	
Recherche de particules visibles						
NN1-1	absence		absence		absence	
NN1-2	absence		absence		absence	
NN1-3	absence		absence		absence	
NN2-1	absence		absence		absence	
NN2-2	absence		absence		absence	
NN2-3	absence		absence		absence	
Comptage microparticulaire des particules de taille supérieure à 10 µm						
	Nb[#]	**Nb/ml[#]**	**Nb[#]**	**Nb/ml[#]**	**Nb[#]**	**Nb/ml[#]**
NN1-1	*70*	**3**	*172*	**6**	*121*	**5**
NN1-2	*58*	**2**	*59*	**2**	*58*	**2**
NN1-3	*63*	**3**	*60*	**2**	*73*	**3**
NN2-1	*24*	**1**	*29*	**1**	*52*	**2**
NN2-2	*32*	**2**	*40*	**2**	*39*	**2**
NN2-3	*31*	**2**	*44*	**2**	*37*	**2**
Comptage microparticulaire des particules de taille supérieure à 25 µm						
	Nb[#]	**Nb/ml[#]**	**Nb[#]**	**Nb/ml[#]**	**Nb[#]**	**Nb/ml[#]**
NN1-1	*7*	**1**	*8*	**1**	*3*	**1**
NN1-2	*6*	**1**	*3*	**1**	*2*	**1**
NN1-3	*7*	**1**	*6*	**1**	*6*	**1**
NN2-1	*3*	**1**	*2*	**1**	*6*	**1**
NN2-2	*4*	**1**	*7*	**1**	*2*	**1**
NN2-3	*6*	**1**	*5*	**1**	*3*	**1**

[#] *Nb : nombre de particules total dans le pool des 3 échantillons analysés par poche ; Nb/ml : nombre total de particules par millilitre d'échantillon*

	Dosage du sodium et du potassium (mmol/l)					
	Na^+	**K^+**	**Na^+**	**K^+**	**Na^+**	**K^+**
NN1-1	77,9 ± 0,2	0,0 ± 0,0	78,2 ± 0,1	0,0 ± 0,0	77,5 ± 0,4	0,0 ± 0,0
NN1-2	77,4 ± 0,3	0,0 ± 0,0	77,5 ± 0,4	0,0 ± 0,0	76,8 ± 0,3	0,0 ± 0,0
NN1-3	78,6 ± 0,1	0,0 ± 0,0	78,9 ± 0,2	0,0 ± 0,0	78,6 ± 0,2	0,0 ± 0,0
Cible	*81,0*	*0,0*	*81,0*	*0,0*	*81,0*	*0,0*
NN2-1	76,6 ± 0,3	14,7 ± 0,0	76,4 ± 0,4	14,5 ± 0,1	75,9 ± 0,3	14,6 ± 0,1
NN2-2	77,4 ± 0,3	14,7 ± 0,1	77,4 ± 0,4	14,7 ± 0,1	77,0 ± 0,4	14,6 ± 0,0
NN2-3	79,0 ± 0,4	14,7 ± 0,1	79,0 ± 0,3	14,6 ± 0,1	78,4 ± 0,4	14,5 ± 0,0
Cible	*78,0*	*17,0*	*78,0*	*17,0*	*78,0*	*17,0*
Mesure de l'osmolalité (mOsm/kg)						
NN1-1	889 ± 3,5		889 ± 2,1		894 ± 1,5	
NN1-2	885 ± 4,5		893 ± 3,2		890 ± 0,6	
NN1-3	899 ± 4,7		895 ± 1,7		897 ± 2,0	
NN2-1	918 ± 5,6		921 ± 1,5		922 ± 2,3	
NN2-2	917 ± 4,5		923 ± 1,0		925 ± 3,5	
NN2-3	922 ± 3,6		922 ± 2,3		924 ± 0,6	
Mesure de l'absorbance à 430 nm (A)						
NN1-1	0,340 ± 0,001		0,343 ± 0,002		0,351 ± 0,002	
NN1-2	0,340 ± 0,001		0,343 ± 0,002		0,350 ± 0,003	
NN1-3	0,340 ± 0,001		0,343 ± 0,002		0,351 ± 0,001	
NN2-1	0,342 ± 0,002		0,344 ± 0,002		0,350 ± 0,003	
NN2-2	0,342 ± 0,003		0,345 ± 0,002		0,344 ± 0,002	
NN2-3	0,343 ± 0,002		0,344 ± 0,001		0,360 ± 0,002	
Mesure du pH						
NN1-1	6,16 ± 0,01		6,20 ± 0,02		6,18 ± 0,03	
NN1-2	6,17 ± 0,01		6,19 ± 0,03		6,18 ± 0,03	
NN1-3	6,17 ± 0,00		6,18 ± 0,03		6,17 ± 0,03	
NN2-1	5,66 ± 0,03		5,66 ± 0,03		5,66 ± 0,02	
NN2-2	5,66 ± 0,04		5,68 ± 0,02		5,64 ± 0,04	
NN2-3	5,66 ± 0,04		5,66 ± 0,02		5,65 ± 0,03	

Tableau LVIII - Résumé des ajouts possibles et des concentrations finales dans les poches Pediaven® enfant G15

		Volume ajouté (en ml)	Durée de stabilité évaluée (en heures)	Apport sodique total dans la poche (mmol/l)	Apport calcique total dans la poche (mmol/l)	Apport en potassique total dans la poche (mmol/l)	Apport en phosphore total dans la poche (mmol/l)
Ajout de 7,5 ml de Cernévit et	**NaCl 20 %**	30 ml	48	128			
	Gluconate de calcium 10 %	50 ml	48		16		
	Phosphate monopotassique 13,61 %	17 ml	48			41	24
	Phocytan	50 ml	48	60			23
	Phocytan + gluconate de calcium	25 ml + 50 ml	48	43	16		15
	Phosphate monopotassique + gluconate de calcium	10 ml + 50 ml	48		16	33	17
	Phocytan + NaCl 20 % + gluconate de calcium	20 ml + 25 ml + 45 ml	48	117	15		13

Tableau LIX - Résumé des ajouts possibles et des concentrations finales dans les poches Pediaven® enfant G20

		Volume ajouté (en ml)	Durée de stabilité évaluée (en heures)	Apport sodique total dans la poche (mmol/l)	Apport calcique total dans la poche (mmol/l)	Apport en potassique total dans la poche (mmol/l)	Apport en phosphore total dans la poche (mmol/l)
Ajout de 7,5 ml de Cernévit et	**NaCl 20 %**	30 ml	48	128			
	Gluconate de calcium 10 %	50 ml	48		16		
	Phosphate monopotassique 13,61 %	17 ml	48			41	24
	Phocytan	50 ml	48	60			23
	Phocytan + gluconate de calcium	25 ml + 50 ml	48	43	16		15
	Phosphate monopotassique + gluconate de calcium	10 ml + 50 ml	48		16	33	17
	Phocytan + NaCl 20 % + gluconate de calcium	20 ml + 25 ml + 45 ml	48	117	15		13

Tableau LX - Résumé des ajouts possibles et des concentrations finales dans les poches Pediaven® enfant G25

		Volume ajouté (en ml)	Durée de stabilité évaluée (en heures)	Apport sodique total dans la poche (mmol/l)	Apport calcique total dans la poche (mmol/l)	Apport en potassique total dans la poche (mmol/l)	Apport en phosphore total dans la poche (mmol/l)
Ajout de 7,5 ml de Cernévit et	**NaCl 20 %**	27 ml	48	138			
	Gluconate de calcium 10 %	50 ml	48		18		
	Phosphate monopotassique 13,61 %	17 ml	48			56	26
	Phocytan	50 ml	48	69			25
	Phocytan + gluconate de calcium	25 ml + 50 ml	48	52	18		17
	Phosphate monopotassique + gluconate de calcium	6 ml + 35 ml	48		15	44	15
	Phocytan + NaCl 20 % + gluconate de calcium	20 ml + 25 ml + 45 ml	48	126	16		15

Tableau LXI - Résumé des ajouts possibles et des concentrations finales dans les poches Pediaven® nouveau-né 1

		Volume ajouté (en ml)	Durée de stabilité évaluée (en heures)	Apport sodique total dans la poche (mmol/l)	Apport calcique total dans la poche (mmol/l)	Apport en potassique total dans la poche (mmol/l)	Apport en phosphore total dans la poche (mmol/l)
Ajout de 5 ml de Soluvit et	**NaCl 20 %**	6 ml	48	79			
	Gluconate de calcium 10 %	24 ml	48		27		
	Phosphate monopotassique 13,61 %	6 ml	48			23	23
	Phocytan	18 ml	48	44			22
	Phocytan + gluconate de calcium	10 ml + 10 ml	48	24	16		12
	Phosphate monopotassique + gluconate de calcium	4 ml + 15 ml	48		20	15	15
	Phocytan + NaCl 20 % + gluconate de calcium	8 ml + 5 ml + 7 ml	48	81	14		10

Tableau LXII - Résumé des ajouts possibles et des concentrations finales dans les poches Pediaven® nouveau-né 2

		Volume ajouté (en ml)	Durée de stabilité évaluée (en heures)	Apport sodique total dans la poche (mmol/l)	Apport calcique total dans la poche (mmol/l)	Apport en potassique total dans la poche (mmol/l)	Apport en phosphore total dans la poche (mmol/l)
Ajout de 5 ml de Soluvit et	**NaCl 20 %**	5 ml	48	85			
	Gluconate de calcium 10 %	18 ml	48		22		
	Phosphate monopotassique 13,61 %	4 ml	48			32	24
	Phocytan	11 ml	48	46			22
	Phocytan + gluconate de calcium	6 ml + 14 ml	48	33	19		15
	Phosphate monopotassique + gluconate de calcium	2 ml + 15 ml	48		20	23	16
	Phocytan + NaCl 20 % + gluconate de calcium	4 ml + 4 ml + 12 ml	48	78	17		13

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

[1] Rey J. Report on nutrient reference values for labelling purposes. Joint FAO-WHO food standards programme - Codex committee on nutrition and foods for special dietary uses - CX/NFSDU 96/10. 1996

[2] Aggett PJ, Bresson J, Haschke F, Hernell O, Koletzko B, Lafeber HN, Michaelsen KF, Ormisson A, Rey J, Salazar de Sousa J, Weaver L. Recommended Dietary Allowances (RDAs), Recommended Dietary Intakes (RDIs), Recommended Nutrient Intakes (RNIs), and Population Reference Intakes (PRIs) are not “recommeded intakes”. J Pediatr Gastroenterol Nutr 1997 ; 25 : 236 - 41

[3] Moulton CR. Age and chemical development in mammals. J Biol Chem 1923 ; 57 : 79 - 97

[4] Organisation Mondiale de la Santé. Protein requirements. Report of Joint FAO-WHO Expert Group 1965

[5] Organisation Mondiale de la Santé. Besoins énergétiques et besoins en protéines. Rapport d’un Comité spécial mixte FAO-OMS d’experts - 1973

[6] Organisation Mondiale de la Santé. Besoins énergétiques et besoins en protéines. Rapport d’une Consultation conjointe d’experts FAO-OMS-ONU - 1985

[7] Bresson JL, Rey F, Poggi F, Depondt E, Abadie V, Saudubray JM, Rey J. Inborn errors of metabolism : a model for the evaluation of essential amino acids requirements. Nestlé Nutrition Workshop Series 1994 ; 33 : 211 - 27

[8] Holt Jr LR, Snyderman SE. The amino acid requirement of children. Amino acid metabolism and genetic variations (W.L. Nyhan, ed.) 1967 : 381 - 90

[9] Fomon SJ, Filer LJ. Requirements and recommended dietary intakes of protein during infancy. Pediatr Res 1991 ; 30 : 391 - 5

[10] National Research Council - Food and Nutrition Board - Commission on Life Science. Recommended Dietary Allowances - 10th edition. Nat Acad Press 1989

[11] Nutrient and energy intakes for the European Community. Reports of the Scientific Committee for Food - 1993

[12] Déchaux M. Métabolisme hydrique et minéral. In : C. Ricour, J. Ghisolfi, G. Putet, O. Goulet. Traité de Nutrition Pédiatrique. 2ème édition. Paris : Maloine ; 1996. : 141 - 60

[13] Goulet O, Bouletreau P. Conséquences nutritionnelles de l'agression chez l'enfant. In : C. Ricour, J. Ghisolfi, G. Putet, O. Goulet. Traité de Nutrition Pédiatrique. 2ème édition. Paris : Maloine ; 1996. : 513 - 26

[14] INSERM. Grande prématurité, dépistage et prévention du risque. Paris : Edition INSERM ; 1997 : 887 - 930

[15] Voyer M, Magny JF. Prématurité, le préterme. Paris : Elsevier ; 1998

[16] Lockwood CJ. Stress-associated preterm delivery : the role of corticotropin releasing hormon. Am J Obstet Gynecol 1999 ; 180 : 264 - 6

[17] Rigo J. Nutrition parentérale du nouveau-né et du prématuré. In : C. Ricour, J. Ghisolfi, G. Putet, O. Goulet. Traité de Nutrition Pédiatrique. 1ère édition. Paris : Maloine ; 1993. : 921 - 30

[18] Chessex P. Nutrition entérale et nutrition parentérale. Annales Nestlé Nutrition 1998 ; 46 (2) : 84 - 96

[19] Collomp V, Peroux E, Pons JM, Dageville C, Boutté P. Nouveaux-nés prématurés et/ou hypotrophes en nutrition parentérale : caractéristiques. J Pharm Clin 1996 ; 15 (4) : 331-2.

[20] Heird WC, Gomez MR. Parenteral nutrition. In : Nutritional adaptation of the preterm infant. Philadelphia : W. Wilkins; 1993. : 225 - 42

[21] Chabernaud JL. Techniques et complications de l'alimentation parentérale du prématuré. In : Alimentation parentérale et entérale du prématuré de faible âge gestationnel, 4ème séminaire Guigoz. Deauville : Guiguoz-Geneup-RP ; 1989. : 129 - 39

[22] Goulet O., Ricour C. Les lipides en nutrition parentérale chez l'enfant. Nutr Clin Metabol 1993 ; 7 : 45 - 53

[23] Putet G. Tolérance clinique des émulsions lipidiques chez le prématuré. In : J.P. Relier. Progrès en néonatalogie. Paris.

[24] Putet G. Besoins nutritionnels du prématuré. In : C. Ricour, J. Ghisolfi, G. Putet, O. Goulet. Traité de Nutrition Pédiatrique. 2ème édition. Paris : Maloine ; 1996. : 337 - 42

[25] Kalfarentzos F, Kokkinis K, Leukaditi K, Maroulis J, Onoufriou A, Alexopoulos K. Comparison between two fat emulsions : Intralipid 30 % vs. Intralipid 10 % in critically ill patients. Clin Nutr 1998 ; 17 : 31-4

[26] Haumont D, Deckelbaum RJ, Richelle M., Dahlan W, Coussaert E, Bihain BE, Carpentier YA. Plasma lipid and plasma lipoprotein concentration in low birth weight infants given parenteral nutrition with twenty percent lipid emulsion. Acta Pediatr 1995 ; 84 (9) : 1060 - 4

[27] Richelle M, Deckelbaum RJ, Vanweyenberg V, Carpentier YA. Lipoprotein metabolism during and after a 6-h infusion of MCT/lCT vs. LCT emulsion in man. Clin Nutr 1997 ; 16 : 119 - 23

[28] Erkelens DW, Brouwer CB, De Bruin TWA. Cinétique d'émulsions injectables à base d'huile d'olive et d'huile de soja (en perfusion intraveineuse) chez l'homme. Nutr Clin Metabol 1996 ; 10 : 15S - 20S

[29] Goulet O, Narcy P, Hanafy H. Intravenous fat emulsion and reticuloendothelial system : MCT versus LCT. Clin Nutr 1987 ; 6 : 41

[30] Rubin M, Harell D, Naor N, Moser A, Wielunski E, Merlob P, Lichtenberg D. Lipid infusion with different triglycerides cores MCT/lCT : effects on plasma lipids and bilirubin binding in premature infants. J Parenter Enteral Nutr 1991 ; 15 : 642 - 6

[31] Voyer M, Antener I, Colin J, Satge P. Nitrogen retentions : its risks and relationship to magnesium, potassium and phosphorous retention in premature babies fed with a regimen based on human milk. Ann Pediatr 1979 ; 26 (6) : 373 - 9

[32] Décret n° 2000/1316 du 26 décembre 2000 relatif aux pharmcies à usage intérieur et modifiant le Code de la Santé Publique (deuxième partie : Décrets en Conseil d'Etat). Journal Officiel de la République Française du 30 décembre 2000 : 20954 - 63

[33] Bonnes Pratiques de Préparation. Bulletin Officiel du Ministère de la Santé n° 2007/7 bis ; 2008

[34] Organisation Internationale de Normalisation. Norme ISO 14644-1. Salles propres et environnements maîtrisés apparentés - Partie 1 : Classification de la propreté de l'air ; 2004

[35] Insitute of Environmental Services. Federal Standard 209E. Airborne particulate cleanliness classes in cleanrooms and clear zones ; 1992

[36] Steger PJK, Mülebach SF. Lipid peroxydation of IV lipid emulsions in TPN bags : the influence of tocopherols. Nutrition 1998 ; 14 : 179 - 85

[37] Combeau D, Brion F. Automates et fabrication de poches de nutrition parentérale pédiatrique : analyse des systèmes actuels. J Pharm Clin 1999 ; 18 : 171 - 8

[38] Combeau D, Rey JB, Rieutord A, Fontan JE, Arnaud P, Brion F. Accuracy of two filling systems for parenteral nutrient solutions. Am J Health Syst Pharm 1998 ; 55 : 1606 - 10

[39] Combeau D, Rey JB, Fontan JE, Nouaille-Degorce B, Brion F. Baxa MicroMacrocoupounder for parenteral nurtition solutions in a pediatric hospital. PDA J Pharm Sci Technol 1999 ; 53 : 226 - 30

[40] Résumé des caractéristiques de produit. OliClinomel®
http://www.vidalip.net/medicaments/front/recherchemedic.asp?site=1&cartouche=17&id=25756&lib=OLICLINOMEL+N7 %2D1000+ %E9muls+p+perf+IV+ %3A+4Poch+tri %2Dcomp %2F1 %2C5l+ %5BHOP %5D&type=spe consulté le 03/05/2007

[41] Résumé des caractéristiques de produit. Kabiven®
http://www.vidalip.net/medicaments/front/recherchemedic.asp?site=1&cartouche=17&id=46654&lib=KABIVEN+ %E9muls+p+perf+ %3A+2Poch+PE %2F2053ml&type=spe consulté le 03/05/2007

[42] Résumé des caractéristiques de produit. Nutriflex®
http://www.vidalip.net/medicaments/front/recherchemedic.asp?site=1&cartouche=17&id=25501&lib=NUTRIFLEX+LIPIDE+G+120 %2FN+5 %2C4 %2FE+ %E9muls+p+perf+ %3A+5Poches %2F2500ml+ %5BHOP %5D&type=spe consulté le 03/05/2007

[43] Vivot L. Stabilité galénique de formules-types de mélanges ternaires destinés à la nutrition parentérale en néonatalogie. Th. D : Pharm : Paris 5 : 1998

[44] Le Poole S. Mise au point d'une formulation standardisée de nutrition parentérale chez le prématuré. Th. D : Pharm : Tours : 2001

[45] Rey JB. Stabilité galénique de formules-types de mélanges ternaires destinés à la nutrition parentérale en pédiatrie. Th. D : Pharm : Paris 5 : 1999

[46] Résumé des caractéristiques de produit. NP100
http://www.vidalip.net/medicaments/front/recherchemedic.asp?site=1&cartouche=17&id=220668&lib=NP100+PREMATURES+AP %2DHP+sol+p+perf+ %3A+Fl %2F10+ %5BHOP %5D&type=spe consulté le 03/05/2007

[47] Résumé des caractéristiques de produit. NP 2
http://www.vidalip.net/medicaments/front/recherchemedic.asp?site=1&cartouche=17&id=224513&lib=NP2+AP %2DHP+sol+p+perf+enfant+ %3A+Fl %2F10+ %5BHOP %5D&type=spe consulté le 03/05/2007

[48] Charpiat B, Persoons R, Perrot S. Adéquation des apports en macronutriments en nutrition parentérale de l'adulte : comparaison entre les poches souples industrielles et les flacons séparés. J Pharm Clin 2001 ; 20 : 7 - 11

[49] Levet C, Eyrard V, Colin C, Lanoir D, Boulétreau P, Chambrier C. Impact de la diffusion de recommandations sur la pratique de la nurtition parentérale dans un centre hospitalier universitaire. Nurt Clin Metabol 1999 ; 13 : 105 - 10

[50] Raynard B. Organisation du dépistage de la dénutrition à l'hôpital : Macesciverit te salutant (ceux qui vont maigrir te saluent). Nutr Clin Metabol 2006 ; 20 : S22 - 7

[51] Rey JB, The C, Burde A, Bertin E, Gourdier B. Triple chamber bags for AIO parenteral admixtures. Hosp Pharm Eur 2006 ; 2 : 23 - 4

[52] Colomb V , Ozier Y. Cours « Nutrition parentérale ».
http://www.educ.necker.fr/cours/pole2nutrition/alimparenterale.pdf consulté le 30/04/2008.

[53] Rey JB, Faure C, Brion F. Stability of all-in-one standard formulae for paediatric parenteral nutrition. PDA J Pharm Sci Technol 2005 ; 59 : 206 - 20

[54] Kochevar M, Guenter P, Holcombe B, Malone A, Mirtallo J. ASPEN statement on parenteral nutrition standardization. J Parenter Enteral Nutr 2007 ; 31 : 441 - 8

[55] Dice JE, Burckart GJ, Woo JT, Helms RA. Standardized versus pharmacist-monitored individualized parenteral nutrition in low-birth-weight infants. Am J Hosp Pharm 1981 ; 38 : 1487 - 9

[56] Hayes EM, Cohen KR, Pinard BE. Standardized vs . individually customized parenteral nutrition solutions : a comparison of serum electroylte values. P&T 2000 ; 25 : 78 - 87

[57] Yeung MY, Smyth JP, Maheshwari R, Shah S. Evaluation of standardized versus individualized total parenteral nutrition regime for neonates less than 33 weeks gestation. J Paediatr Child Health 2003 ; 39 : 613 - 7

[58] Lenclen R, Crauste-Manciet S, Narcy P, Boukhouna S, Geffray A, Guerrault MN, Bordet F, Brossard D. Assessment of implementation of a standardized parenteral formulation for early nutritional support of very preterm infants. Eur J Pediatr 20069 ; 165 : 512 - 8

[59] Allwood MC, Brown PW, Ghedini C, Hardy G. The stability of ascorbic acid in TPN mixtures stored in a multilayered bag. Clin Nutr. 1992 ; 11 : 284 - 8

[60] Résumé des caractéristiques du produit. Pediaven® AP-HP Enfant G15, solution pour perfusion.
http://afssaps.sante.fr/htm/5/atu/rcp/rpedg15.pdf consulté le 03/05/2007

[61] Résumé des caractéristiques du produit. Pediaven® AP-HP Enfant G20, solution pour perfusion.
http://afssaps.sante.fr/htm/5/atu/rcp/rpedg20.pdf consulté le 03/05/2007

[62] Résumé des caractéristiques du produit. Pediaven® AP-HP Enfant G25, solution pour perfusion.
http://afssaps.sante.fr/htm/5/atu/rcp/rpedg25.pdf consulté le 03/05/2007

[63] Résumé des caractéristiques du produit. Pediaven® AP-HP Nouveau-né 1, solution pour perfusion.
http://afssaps.sante.fr/htm/5/atu/rcp/rpednn1.pdf consulté le 03/05/2007

[64] Résumé des caractéristiques du produit. Pediaven® AP-HP Nouveau-né 2, solution pour perfusion.
http://afssaps.sante.fr/htm/5/atu/rcp/rpednn2.pdf consulté le 03/05/2007

[65] Caporal-Gautier J, Nivet JM, Algranti P, Guilloteau M, Histe M, Lallier M, N'Guyen-Huu JJ, Russoto R. Guide de validation analytique. Rapport d'une commission SFSTP. I - Méthodologie. STP Pharm Pract 1992 ; 2 : 205 - 26

[66] Pharmacopée Européenne 5.0. Strasbourg : Conseil de l'Europe ; 2005. 2.9.20. Contamination particulaire : particules visibles : 271

[67] Pharmacopée Européenne 5.0. Strasbourg : Conseil de l'Europe ; 2005. 2.9.19. Contamination particulaire : particules non visibles : 270

[68] Chenevier P, Brossard D. Mise en place du contrôle de l'osmolalité sur les mélanges pour nutrition parentérale. Pharm Hosp Fr 1997 ; 119 : 25 - 30

[69] Lestreit JM, Lebreton-Doussaud V, May I. Programme d'assurance qualité en nutrition parentérale pédiatrique. J Pharm Clin 1997 ; 16 : 193 - 8

[70] Rey JB, Combeau D, Fontan JE, Arnaud P, Brion F. Relationship between the dextrose concentration and the osmolality of parenteral nutrition solutions. J Ped Pharm Pract 1998 ; 3 : 336 - 40

[71] Allwood MC, Kearey MCJ. Compatibility and stability of additives in parenteral nutrition admixtures. Nutrition 1998 ; 14 : 697 - 706

[72] Association Française de Normalisation. Norme NF EN ISO 7886-2. Seringues hypodermiques stériles non réutilisables. Partie 1 : seringues pour utilisation manuelle ; 1997

[73] Association Française de Normalisation. Norme NF EN ISO 7886-2. Seringues hypodermiques stériles non réutilisables. Partie 2 : seringues pour pousse-seringues mûs par un moteur ; 1997

[74] Michel C. Faisabilité du dosage des anticancéreux préparés en unités de reconstitution par spectrophotométrie UV. Th. D : Pharm : Paris 5 : 2004

[75] Résumé des caractéristiques du produit. Soluvit®
http://www.vidalip.net/medicaments/front/recherchemedic.asp?site=1&cartouche=17&id=190756&lib=SOLUVIT+pdre+p+sol+inj+ %3A+Fl %2F10&type=spe consulté le 03/05/2007

[76] Résumé des caractéristiques du produit. Cernévit®
http://www.vidalip.net/medicaments/front/recherchemedic.asp?site=1&cartouche=17&id=6728&lib=CERNEVIT+pdre+p+sol+inj+IV+et+p+perf+IV+ %3A+10Fl %2F5ml&type=spe consulté le 03/05/2007

[77] Lenz GJ, Mikrut BA. Calcium and phosphate solutions in neonatal parenteral nutrient solutions containing Aminosyn-PF or Trophamine. Am J Hosp Pharm 1988 ; 45 : 2367

[78] Jimenez-Torreds NV, Ronchera-Oms CL. Calcium and phosphate compatibility in all-in-one admixtures. In: Proceedings 9th Congrress ESPEN. Barcelona. Basel : Karger, 1987 : 204

[79] Trissel LA. Handbook on injectable drugs, 8th ed. Bethesda MD : American Society of Hospital Pharmacists, 1994 : 140 - 9

[80] Driscoll DF, Newton DW, Bistrian BR. Precipitation of calcium phosphate from parenteral nutrition fluids. Am J Hosp Pharm 1973 ; 8 : 137 - 40

[81] Knowles JB, Cusson G, Smith M, Sitrin MD. Pulmonary deposition of calcium phosphate crystals as a complication of home total parenteral nutrition. JPEN J Parenter Enteral Nutr 1989 ; 13 : 209 - 13

[82] Turco S, Davis NM. Clinical significance of particulate matter : a review of littérature. Hosp Pharm 1973 ; 8 : 137 - 40

[83] Falchuck KH, Peterson L, Mc Neil BJ. Microparticulate-induced phlebitis. Its prevention by in-line filtration. N Engl J Med 1985 ; 312 : 78 - 82

[84] Wells P. A guide to total nutrient admixtures. Chicago: Precept, 1992

[85] Driscoll DF. Total nutrient admixtures : theory and practice. NCP 1995 ; 10 : 114 - 8

[86] Food and Drug Administration Safety Alert. Hazards of precipitation associated with parenteral nutrition. Am J Hosp Pharm 1994 ; 51 : 2834 - 6

[87] : Flet L. Incompatibilité calcium - phosphate : facteurs influençant la précipitation et précautions. Bulletin d'Information du Médicament et de Pharmacovigilance. CRIM Rennes 1996 ; 64 : 2 - 4

[88] Chevrie K. Risques liés à la thérapie intraveineuse. Leur prévention par la filtration terminale des solutés de perfusion et des émulsions. Revue de l'ADPHSO 1996 ; 21 : 101 - 6

[89] Harraki B, Guiraud P, Rochat MH, Alary J, Favier A. Interactions related to trace elements in parenteral nutrition. Phar Acta Helv 1995 ; 70 : 269 - 78

[90] Tolbert BM, Ward JB. Dehydroascorbic acid. In : Advances in chemical series. Washington MD : American Chemical Society, 1982 ; 200 : 101

[91] Bonnes Pratiques de Fabrication. Bulletin Officiel du Ministère de la Santé n° 98/5 ; 1998

[92] Detolle S, Lefebvre S, Corriol O, Chaumont P, Hamon M. Osmolalité de solutions pour nutrition parentérale. Comparaison des résultats expérimentaux et des valeurs calculées à partir de solutions de glucose, d'acides aminés ou d'électrolytes. Ann Pharm Fr 1988 ; 46 : 7 - 14

[93] Davies MB, Austin J, Partridge DA. Vitamin C : its chemistry and biochemistry. Letchwork : Royal Society of Chemistry Paperback, 1991 : 130

[94] Rey JB, Andry MC. Nutrition parentérale pédiatrique : les poches Pediaven® sont-elles réellement plus chères ? Nutr Clin Metabol 2008 ; 22 : 108 - 12

[95] Leglise P, Arnaud P, Brion F. A new single use sterile line for parenteral nutrition solutions. Can J Hosp Pharm 1995 ; 48 : 116 - 8

[96] Corriol O, Crauste-Manciet S, Arnaud P, Brion F, Brossard D, Causse R, Chaumeil JC, Collomp R, Cynober L, Darbord JB, de Launet Q, Deprez M, Gard C, Lagarde A, Mazère J, Meunier P, Navas D, Neuville S, Préaux N, Provot S, Rambourg P, Saubion JL, Yona YT. Recommandations pour la préparation des mélanges de nutrition parentérale. Nutr Clin Metabol 2005 ; 19 : 30 - 55

[97] Jeppson RI, Tengborn HJ. One week's stability of TPN admixtures in plastic basg. Clin Nutr 1987 ; 6 : 155 - 60

[98] Bisset WM, Stapleford P, Long S, Chamberlain A, Sokel B, Milla PJ. Home parenteral nutrition in chronic intestinal failure. Arch Dis Child 1992 ; 67 : 109 - 14

[99] Loras-Duclaux I, De Potter S, Pharaon I, Olives JP, Hermier M. Qualité de vie des enfants en nutrition parentérale à domicile et de leurs parents. Pediatrie 1993 ; 48 : 555 - 60

[100] Baxter YC, Dias MCG, Maculevicius J, Cecconello I, Cotteleng B, Waitzberg DL. Economic study in surgical patients of a new model of nutrition therapy integrating hospital and home vs the conventional hospital model. J Parenter Enteral Nutr 2005 ; 29 : S96 - 105

[101] Better Medicines for Children. Regulation (EC) n° 1901-2006 of the European Parliament and of the Council on medicinal products for pediatric use amended by Regulation (EC) 1902-2006

[102] Rey JB, Nouaille-Degorce B, Combeau D, Brion F. Cost-effectiveness of the Baxa MM23 automated compounder for the preparation of paediatric parenteral nutrition solutions. Eur Hosp Pharm 2006 ; 2 : 42 - 5

TABLE DES TABLEAUX

Tableau I - Facteurs de correction en fonction de l'état clinique
Tableau II - Besoins azotés d'entretien chez l'enfant en mg/kg/jour
Tableau III - Besoins azotés de croissance chez l'enfant en mg/kg/jour
Tableau IV - Apports protéiques recommandés chez l'enfant en g de protéines/kg/jour
Tableau V - Besoins en acides aminés essentiels chez l'enfant (mg/kg/jour)
Tableau VI - Equations de calcul du métabolisme de base (MB) chez l'enfant
Tableau VII - Besoins énergétiques moyens estimés chez l'enfant
Tableau VIII - Besoins énergétiques moyens chez l'adolescent en kJ/jour
Tableau IX - Besoins en AGE chez l'enfant
Tableau X - Apports recommandés en potassium
Tableau XI - Apports recommandés en calcium chez l'enfant
Tableau XII - Apports recommandés en phosphore chez l'enfant
Tableau XIII - Apports recommandés en magnésium chez l'enfant
Tableau XIV - Besoins en fer chez l'enfant
Tableau XV - Besoins en zinc chez l'enfant
Tableau XVI - Besoins en cuivre chez l'enfant
Tableau XVII - Besoins en sélénium chez l'enfant
Tableau XVIII - Besoins en iode chez l'enfant
Tableau XIX - Besoins en vitamine A chez l'enfant
Tableau XX - Besoins en vitamine D chez l'enfant
Tableau XXI - Besoins en vitamine du groupe B chez l'enfant
Tableau XXII - Réserves énergétiques du prématuré à la naissance et temps de survie théorique au jeûne (apports hydriques uniquement)
Tableau XXIII - Apports énergétiques minimum et maximum (kcal/kg/jour) en fonction de l'apport protéique exprimé en pourcentage de l'énergie apportée par voie intraveineuse
Tableau XXIV - Pertes et besoins hydriques en ml/kg/jour en fonction de l'âge gestationnel et postnatal
Tableau XXV - Besoins nutritionnels des prématurés
Tableau XXVI - Formules-types de mélanges ternaires développées à l'Hôpital Robert Debré
Tableau XXVII - Formules-types de mélanges binaires Pediaven®
Tableau XXVIII - Volume des ajouts isolés d'électrolytes par formule
Tableau XXIX - Volume des ajouts combinés d'électrolytes par formule : gluconate de calcium et Phocytan®

Tableau XXX - Volume des ajouts combinés d'électrolytes par formule : gluconate de calcium et phosphate monopotassique
Tableau XXXI - Volume des ajouts combinés d'électrolytes par formule : chlorure de sodium, gluconate de calcium et Phocytan®
Tableau XXXII - Caractéristiques analytiques du photomètre de flamme IL 943®
Tableau XXXIII - Caractéristiques analytiques de l'osmomètre FISKE-MARK 3®
Tableau XXXIV - Caractéristiques analytiques du spectrophotomètre Ultrospec 3000®
Tableau XXXV - Caractéristiques analytiques du pH-mètre de paillasse 99622®
Tableau XXXVI - Résultats des essais réalisés pour les poches FreeFlex® et les poches Pediaven® enfant après ajout extemporané de 7,5 ml de Cernévit® et ajout isolé de chlorure de sodium 20 % (m/v)
Tableau XXXVII - Résultats des essais réalisés pour les poches FreeFlex® et les poches Pediaven® enfant après ajout extemporané de 7,5 ml de Cernévit® et ajout isolé de gluconate de calcium 10 % (m/v)
Tableau XXXVIII - Résultats des essais réalisés pour les poches FreeFlex® et les poches Pediaven® enfant après ajout extemporané de 7,5 ml de Cernévit® et ajout isolé de Phocytan®
Tableau XXXIX - Résultats des essais réalisés pour les poches FreeFlex® et les poches Pediaven® enfant après ajout extemporané de 7,5 ml de Cernévit® et ajout isolé de phosphate monopotassique 13,61 % (m/v)
Tableau XL - Résultats des essais réalisés pour les poches Pediaven® enfant après ajout extemporané de 7,5 ml de Cernévit® et ajout combiné de gluconate de calcium 10 % (m/v) et de Phocytan®
Tableau XLI - Résultats des essais réalisés pour les poches Pediaven® enfant après ajout extemporané de 7,5 ml de Cernévit® et ajout combiné de gluconate de calcium 10 % (m/v) et de phosphate monopotassique 13,61 % (m/v)
Tableau XLII - Résultats des essais réalisés pour les poches Pediaven® enfant après ajout extemporané de 7,5 ml de Cernévit® et ajout combiné de chlorure de sodium 20 %, de gluconate de calcium 10 % (m/v) et de phosphate monopotassique 13,61 % (m/v)
Tableau XLIII - Résultats des essais réalisés pour les poches FreeFlex® et les poches Pediaven® nouveau-né après ajout extemporané de 5 ml de Soluvit® et ajout isolé de chlorure de sodium 20 % (m/v)
Tableau XLIV - Résultats des essais réalisés pour les poches FreeFlex® et les poches Pediaven® nouveau-né après ajout extemporané de 5 ml de Soluvit® et ajout isolé de gluconate de calcium 10 % (m/v)

Tableau XLV - Résultats des essais réalisés pour les poches FreeFlex® et les poches Pediaven® nouveau-né après ajout extemporané de 5 ml de Soluvit® et ajout isolé de Phocytan®
Tableau XLVI - Résultats des essais réalisés pour les poches FreeFlex® et les poches Pediaven® nouveau-né après ajout extemporané de 5 ml de Soluvit® et ajout isolé de phosphate monopotassique 13,61 % (m/v)
Tableau XLVII - Résultats des essais réalisés pour les poches Pediaven® nouveau-né après ajout extemporané de 5 ml de Soluvit® et ajout combiné de gluconate de calcium 10 % (m/v) et de Phocytan®
Tableau XLVIII - Résultats des essais réalisés pour les poches Pediaven® nouveau-né après ajout extemporané de 5 ml de Soluvit® et ajout combiné de gluconate de calcium 10 % (m/v) et de phosphate monopotassique 13,61 % (m/v)
Tableau IL - Résultats des essais réalisés pour les poches Pediaven® nouveau-né après ajout extemporané de 5 ml de Soluvit® et ajout combiné de chlorure de sodium 20 % (m/v), de gluconate de calcium 10 % (m/v) et de Phocytan®
Tableau L - Résultats des essais réalisés pour les poches FreeFlex® et les poches Pediaven® nouveau-né après ajout extemporané de 5 ml de Soluvit® et ajout isolé de chlorure de sodium 20 % (m/v)
Tableau LI - Résultats des essais réalisés pour les poches FreeFlex® et les poches Pediaven® nouveau-né après ajout extemporané de 5 ml de Soluvit® et ajout isolé de gluconate de calcium 10 % (m/v)
Tableau LII - Résultats des essais réalisés pour les poches FreeFlex® et les poches Pediaven® nouveau-né après ajout extemporané de 5 ml de Soluvit® et ajout isolé de Phocytan®
Tableau LIII - Résultats des essais réalisés pour les poches FreeFlex® et les poches Pediaven® nouveau-né après ajout extemporané de 5 ml de Soluvit® et ajout isolé de phosphate monopotassique 13,61 % (m/v)
Tableau LIV - Résultats des essais réalisés pour les poches Pediaven® nouveau-né après ajout extemporané de 5 ml de Soluvit® et ajout combiné de gluconate de calcium 10 % (m/v) et de Phocytan®
Tableau LV - Résultats des essais réalisés pour les poches Pediaven® nouveau-né après ajout extemporané de 5 ml de Soluvit® et ajout combiné de gluconate de calcium 10 % (m/v) et de phosphate monopotassique 13,61 % (m/v)
Tableau LVI - Résultats des essais réalisés pour les poches Pediaven® nouveau-né après ajout extemporané de 5 ml de Soluvit® et ajout combiné de chlorure de sodium 20 % (m/v), de gluconate de calcium 10 % (m/v) et de Phocytan®

Tableau LVII - Facteurs influençant la précipitation phosphocalcique dans les mélanges de NP
Tableau LVIII - Résumé des ajouts possibles et des concentrations finales dans les poches Pediaven® enfant G15
Tableau LIX - Résumé des ajouts possibles et des concentrations finales dans les poches Pediaven® enfant G20
Tableau LX - Résumé des ajouts possibles et des concentrations finales dans les poches Pediaven® enfant G25
Tableau LXI - Résumé des ajouts possibles et des concentrations finales dans les poches Pediaven® nouveau-né 1
Tableau LXII - Résumé des ajouts possibles et des concentrations finales dans les poches Pediaven® nouveau-né 2
Tableau LXIII - Coût du procédé de fabrication des poches de nutrition parentérale pédiatrique au CHU de Reims, comparé à une réduction prévisionnelle d'activité de 25 % et de 50 %, au profit de la prescription des poches Pediaven®

TABLE DE FIGURES

Figure 1 - Plan d'échantillonnage et d'analyse des poches Pediaven® après ajouts extemporanés de solutions électrolytiques et vitaminiques.....66
Figure 2 - Thermodynamique des échantillons lors de la mesure de l'osmolalité par abaissement du point cryoscopique.....71
Figure 3 - Spectre d'absorbance de Pediaven® enfant après ajout extemporané de 7,5 ml de Cernévit® et ajout isolé de chlorure de sodium 20 % (exemple d'une poche Pediaven® enfant G15).....77
Figure 4 - Formation des sels phosphocalciques.....81
Figure 5 - Voie de dégradation de l'acide ascorbique.....85
Figure 6 - Automate Baxa MM12®, implanté dans l'isolateur rigide.....88
Figure 7 - Marguerite pour l'automate Baxa MM12®.....89
Figure 8 - Pompe péristaltique de l'automate Baxa MM12®.....89
Figure 9 - Tubulure et raccord seringue pour l'automate Baxa MM12®.....89
Figure 10 - Proposition de poche multi-compartimentée.....99