

**RECOMMANDATION DE BONNE PRATIQUE**

# Nutrition parentérale en néonatalogie

Méthode Recommandations pour la pratique clinique

**ARGUMENTAIRE SCIENTIFIQUE**

**Avril 2018**

Ce document n'est pas le texte des recommandations.

Les recommandations de bonne pratique (RBP) sont définies dans le champ de la santé comme des propositions développées méthodiquement pour aider le praticien et le patient à rechercher les soins les plus appropriés dans des circonstances cliniques données.

Les RBP sont des synthèses rigoureuses de l'état de l'art et des données de la science à un temps donné, décrites dans l'argumentaire scientifique. Elles ne sauraient dispenser le professionnel de santé de faire preuve de discernement dans sa prise en charge du patient, qui doit être celle qu'il estime la plus appropriée, en fonction de ses propres constatations et des préférences des patients.

Cette recommandation de bonne pratique a été élaborée selon la méthode résumée en annexes 1 et 2. Elle est précisément décrite dans le guide méthodologique de la HAS disponible sur son site : Élaboration de recommandations de bonne pratique – Méthode Recommandations pour la pratique clinique.

**Tableau .** Grade des recommandations

<b>A</b>	<b>Preuve scientifique établie</b> Fondée sur des études de fort niveau de preuve (niveau de preuve 1) : essais comparatifs randomisés de forte puissance et sans biais majeur ou méta-analyse d'essais comparatifs randomisés, analyse de décision basée sur des études bien menées.
<b>B</b>	<b>Présomption scientifique</b> Fondée sur une présomption scientifique fournie par des études de niveau intermédiaire de preuve (niveau de preuve 2), comme des essais comparatifs randomisés de faible puissance, des études comparatives non randomisées bien menées, des études de cohorte.
<b>C</b>	<b>Faible niveau de preuve</b> Fondée sur des études de moindre niveau de preuve, comme des études cas-témoins (niveau de preuve 3), des études rétrospectives, des séries de cas, des études comparatives comportant des biais importants (niveau de preuve 4).
<b>AE</b>	<b>Accord d'experts</b> En l'absence d'études, les recommandations sont fondées sur un accord entre experts du groupe de travail, après consultation du groupe de lecture. L'absence de gradation ne signifie pas que les recommandations ne sont pas pertinentes et utiles. Elle doit, en revanche, inciter à engager des études complémentaires.

Les recommandations et leur synthèse sont téléchargeables sur  
[www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)

**Haute Autorité de santé**

Service communication – information

5, avenue du Stade de France – F 93218 Saint-Denis La Plaine Cedex

Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00 – Fax : +33 (0)1 55 93 74 00

# Table des matières

Abréviations et acronymes .....	4
Introduction .....	5
<b>1. Indications et durée de la nutrition parentérale.....</b>	<b>7</b>
1.1 Indications de la nutrition parentérale .....	7
1.2 Instauration de la nutrition parentérale.....	8
1.3 Arrêt de la nutrition parentérale.....	9
<b>2. Différentes modalités de nutrition parentérale .....</b>	<b>11</b>
2.1 Besoins nutritionnels .....	11
2.2 Quels patients peuvent bénéficier d'un mélange de nutrition parentérale avec AMM ? .....	14
2.3 Quels patients peuvent bénéficier d'une nutrition parentérale standardisée ?.....	22
2.4 Quels patients doivent bénéficier des prescriptions « à la carte » ? .....	24
2.5 Conclusion .....	29
<b>3. Modalités de supplémentations par dérivation (en Y) ou dans la poche.....</b>	<b>30</b>
3.1 Supplémentations possibles.....	30
3.2 Risques induits par les supplémentations.....	30
3.3 Limitation du risque infectieux.....	37
3.4 Conclusion pour la modulation des risques .....	45
<b>4. Stratégie de choix du type de nutrition parentérale .....</b>	<b>46</b>
<b>5. Autres aspects pratiques permettant d'augmenter la sécurité de la nutrition parentérale .....</b>	<b>48</b>
5.1 Osmolarité et voie d'abord .....	48
5.2 Protocoles de service .....	48
5.3 Informatisation des prescriptions.....	50
5.4 Circuit des poches de nutrition parentérale identifié .....	50
5.5 Photoprotection des lignes de perfusion et de la poche .....	51
<b>6. Validation .....</b>	<b>52</b>
6.1 Avis de la commission .....	52
6.2 Adoption par le Collège de la HAS.....	52
Annexe 1. Méthode de travail .....	53
Annexe 2. Recherche documentaire.....	56
Annexe 3. Tableaux récapitulant les études évaluant les différents types de nutrition parentérale.....	60
Annexe 4. Formules des mélanges de nutrition parentérale standardisés.....	65
Références .....	66
Participants .....	70
Remerciements.....	71
Fiche descriptive.....	72

## Abréviations et acronymes

AMM.....	Autorisation de mise sur le marché
BPF .....	Bonnes pratiques de fabrication
BPI .....	Bonnes pratiques industrielles
BPP.....	Bonnes pratiques de préparation
CABSI ...	Causes associées aux infections liées au cathéter ( <i>catheter-associated bloodstream infections</i> )
DBP.....	Dysplasie broncho-pulmonaire
DGS .....	Direction générale de la santé
DGOS ..	Direction générale de l'offre de soins
ECUN ...	Entérocolite ulcéro-nécrosante
HAS.....	Haute Autorité de santé
IGAS ....	Inspection générale des affaires sociales
IV .....	Intraveineux
NE .....	Nutrition entérale
NNAT ....	Nouveau-né à terme
NP.....	Nutrition parentérale
NPI .....	Nutrition parentérale individualisée
NPS.....	Nutrition parentérale standardisée
OE.....	Oligo-éléments
PO.....	<i>Per os</i>
PUI .....	Pharmacie à usage intérieur
RCP. ....	Résumé des caractéristiques du produit
SA .....	Semaines d'aménorrhée
SFN.....	Société française de néonatalogie
vs .....	<i>Versus</i>

## Introduction

### Contexte d'élaboration

La Direction générale de l'offre de soins (DGOS) et la Direction générale de la santé (DGS) ont demandé l'élaboration de cette recommandation, faite par la Haute Autorité de Santé (HAS), en partenariat avec la Société française de néonatalogie (SFN). Elle fait suite à la publication en janvier 2015 du rapport de l'Inspection générale des affaires sociales (IGAS) (1) : « Évaluation des pratiques en matière de nutrition parentérale pédiatrique », montrant une grande hétérogénéité des pratiques. Les éléments de contexte présentés ici sont issus de ce rapport.

Cette recommandation porte sur les indications et la stratégie de la nutrition parentérale en néonatalogie.

Les recommandations proposées dans ce document nécessitent une organisation permettant de mettre à disposition des praticiens les mélanges de nutrition parentérale préconisés.

Ces recommandations n'abordent pas les situations d'urgences dans lesquelles l'absence d'une telle mise à disposition pourrait conduire les praticiens à utiliser à titre exceptionnel des mélanges de nutrition parentérale non préconisés dans ce travail.

La nutrition parentérale pédiatrique est prescrite depuis les années 1960 pour les nouveau-nés, souvent prématurés, et les enfants qui ne peuvent pas être totalement alimentés par voie orale ou entérale, quelles qu'en soient les causes (2, 3). Le développement de ce type de nutrition est allé de pair avec la forte évolution de l'incidence des naissances prématurées dans notre pays, avec les progrès dans la connaissance des besoins nutritifs des prématurés en néonatalogie et en réanimation néonatale, et la mise sur le marché de solutions nutritives de mieux en mieux adaptées aux besoins nutritionnels de ces enfants (4). Elle est essentielle à la survie des enfants, en particulier les plus immatures, et elle permet d'améliorer la santé globale des enfants (5, 6). Les connaissances liées à l'alimentation artificielle de l'enfant prématuré sont encore limitées et restent donc en constante évolution (7). Une redéfinition régulière des modalités pratiques d'utilisation et d'administration est donc nécessaire (8).

Les pratiques de nutrition parentérale pédiatrique conduisent à l'administration d'un mélange nutritif composé de macronutriments, d'électrolytes, d'oligoéléments et de vitamines chez un nouveau-né (prématuré ou à terme) ou un enfant hospitalisé en substitution partielle ou totale d'une nutrition entérale ou orale.

La prescription médicale de nutrition parentérale est réalisée par le médecin au sein des services cliniques hospitaliers de néonatalogie, de soins intensifs néonataux, de réanimation néonatale ou de pédiatrie. Elle se prolonge par une dispensation pharmaceutique de poches ; ces poches peuvent être achetées par l'établissement hospitalier à un industriel (poches avec AMM) ou produites par la pharmacie à usage intérieur (PUI) de l'établissement ou en sous-traitance (par un façonnier ou la PUI d'un autre établissement). Enfin, les services prescripteurs ont la responsabilité de l'administration de cette poche à l'enfant.

La complexité de ce processus est liée à plusieurs facteurs, la diversité des métiers impliqués et le nombre de personnes intervenant en des lieux géographiques différents. Une des conséquences de cette complexité réside dans la multiplicité des risques à chacune de ces étapes : risques liés à la prescription elle-même, à sa transmission, aux retranscriptions éventuelles, aux conditions d'administration aux enfants, mais également risques liés au mode production (9).

Les prescriptions de nutrition parentérale sont sous la responsabilité des médecins. Elles dépendent du diagnostic médical en réponse aux besoins nutritionnels, métaboliques et médicaux des enfants.

Les équipes médicales, en pédiatrie comme en néonatalogie ou en réanimation néonatale, disposent de trois types de poches de nutrition parentérale :

- les poches relevant d'une AMM : ce sont des spécialités pharmaceutiques. Ces poches sont fabriquées industriellement. Elles peuvent répondre aux besoins du nouveau-né, du nourrisson, de l'enfant et de l'adolescent. Il est souvent nécessaire de faire des ajouts pour adapter cette poche aux besoins de chaque enfant ;
- les poches standardisées : leur composition varie d'un établissement de santé à l'autre et vise à répondre aux besoins nutritifs d'un grand nombre de nouveau-nés (prématurés ou à terme) ou d'enfants hospitalisés. Ces poches standardisées sont généralement destinées à être utilisées lorsqu'une poche relevant d'une AMM n'est pas disponible ou qu'une formulation « à la carte » n'est pas nécessaire ou disponible à un moment donné ;
- les poches à la carte : celles-ci répondent à la situation nutritionnelle spécifique d'un enfant. Ce type de poche est prescrit pour un enfant clairement identifié et est administré exclusivement à cet enfant.

Le constat dressé par l'IGAS montre une variabilité dans les modalités de prescription de la nutrition parentérale et une grande hétérogénéité dans la composition de poches standardisées. Cette grande hétérogénéité de pratiques est conforme aux données de la littérature (6). Elle peut s'expliquer au moins en partie par la variabilité du poids, des âges gestationnels des enfants et de leur état clinique, mais elle suggère aussi que des efforts doivent être faits pour faciliter la diffusion des recommandations et leur mise en œuvre (10).

Il est également intéressant de constater que la composition des poches standardisées est plus adaptable à l'état de santé des enfants que celle des poches relevant d'une AMM. Les prescripteurs peuvent privilégier ce type de poche afin d'adapter de façon plus précise leurs prescriptions à l'évolution des connaissances et des recommandations (11). Pour autant, l'IGAS note aussi l'importance des prescriptions « à la carte » et des différences dans la prescription de type de poches selon les territoires, selon l'existence d'une PUI productrice de nutrition parentérale au sein de l'établissement ou en fonction de l'implantation des façonniers.

## Objectifs de la recommandation

Les objectifs de cette recommandation sont :

- donner des critères d'orientation pour aider les professionnels à choisir le type de mélange de nutrition parentérale (avec autorisation de mise sur le marché [AMM], standardisé, individualisé dit « à la carte ») à donner en fonction de la pathologie ou de l'état de santé de l'enfant ;
- proposer un nombre limité de formules de mélanges de nutrition parentérale standardisés, en fonction de l'état clinique de l'enfant\* ;
- définir les critères justifiant les recours nécessaires à des préparations magistrales (individualisées) ;
- définir des critères pour passer à une nutrition entérale le plus précocement possible ;
- définir les modalités des suppléments.

## Patients concernés

Nouveau-nés (prématurés ou à terme) et enfants hospitalisés en réanimation néonatale et soins intensifs néonataux.

## Professionnels concernés

Cette recommandation est destinée à tout professionnel de santé travaillant en réanimation néonatale ou soins intensifs néonataux, ainsi qu'aux pharmaciens amenés à dispenser des mélanges de nutrition parentérale dans les établissements de santé.

\* Les formules de mélanges de nutrition parentérale standardisés proposés ont été établies par un groupe de travail mandaté par la Direction générale de l'offre de soins (DGOS) et la Direction générale de la santé (DGS) parallèlement à l'élaboration de cette recommandation de bonne pratique.

# 1. Indications et durée de la nutrition parentérale

## 1.1 Indications de la nutrition parentérale

Les nouveau-nés ont besoin d'une nutrition optimale pour couvrir leurs besoins métaboliques de base, mais également pour obtenir une croissance satisfaisante. La nutrition parentérale est indiquée lorsque la nutrition entérale est impossible, insuffisante ou contre-indiquée (7, 12). La nutrition parentérale concerne donc les nouveau-nés prématurés et les nouveau-nés à terme présentant une pathologie médicale ou chirurgicale contre-indiquant une nutrition entérale immédiate.

### 1.1.1 Nouveau-nés grands prématurés (âge gestationnel < 32 SA) ou de très petit poids de naissance (< 1 500 g)

La croissance des nouveau-nés prématurés n'est pas toujours superposable à la croissance *in utero*. Les mensurations du nouveau-né prématuré au terme corrigé sont souvent inférieures à celle du nouveau-né à terme (13) ; on parle alors de retard de croissance extra-utérin. Or, une mauvaise croissance pondérale chez le nouveau-né prématuré de moins de 1 000 g est associée à un mauvais développement psychomoteur à 18 mois (14) (niveau de preuve 2). Un retard de croissance post-natal chez le nouveau-né prématuré de moins de 32 semaines d'aménorrhée (SA) est également associé à un mauvais développement psychomoteur à plus long terme, à 5 ans et à 8 ans (15) (niveau de preuve 2). De plus, la bonne croissance initiale et la qualité de la nutrition durant l'hospitalisation du nouveau-né prématuré sont associées à une meilleure accrétion de la masse maigre (16) (niveau de preuve 3).

Le but de la nutrition va donc être de fournir aux nouveau-nés prématurés des apports protido-énergétiques leur permettant d'avoir une croissance postnatale satisfaisante. En effet, l'administration précoce de protéines est associée à une meilleure croissance pondérale et du périmètre crânien (17) (niveau de preuve 3). L'administration précoce de protéines et de calories est associée à un meilleur développement psychomoteur à 18 mois (18) (niveau de preuve 4).

Chez le grand prématuré, les complications initiales comme le syndrome de détresse respiratoire, la persistance du canal artériel, une instabilité hémodynamique associée à un intestin immature ne permettent pas toujours l'initiation d'une nutrition entérale immédiate après la naissance. Une nutrition parentérale sera donc nécessaire pour fournir des apports protéiques et caloriques optimaux afin d'éviter un retard de croissance post-natal associé à un mauvais pronostic de l'enfant (19) (avis d'expert).

### 1.1.2 Nouveau-nés extrêmes prématurés (âge gestationnel < 28 SA) ou d'extrême petit poids de naissance (< 1 000 g)

Les nouveau-nés prématurés de 24 à 26 SA représentent une population particulière car ces patients présentent plus souvent des troubles métaboliques dans les premiers jours de vie, comme une dysnatrémie, une hypercalcémie, une hypophosphorémie ou une hyperglycémie. Une nutrition parentérale adaptée et permettant de corriger ces désordres métaboliques est donc nécessaire. Chez ces patients, il sera nécessaire d'intensifier la surveillance biologique et pondérale pour une meilleure adaptation de la nutrition parentérale aux besoins de l'enfant.

### 1.1.3 Nouveau-nés présentant une pathologie médicale grave ou une pathologie chirurgicale digestive

Selon les recommandations de l'ASPEN (20), l'enfant doit être évalué afin de choisir la voie de nutrition la plus appropriée. La voie entérale doit toujours être privilégiée. En cas d'impossibilité d'une nutrition entérale (sténose digestive, iléus méconial, péritonite, ischémie mésentérique), ou

lorsque les besoins nutritionnels sont supérieurs aux capacités entérales (iléostomie), une nutrition parentérale doit être envisagée.

**Au total, chez le nouveau-né, la voie entérale doit toujours être privilégiée, mais une nutrition parentérale doit être envisagée en cas d'impossibilité d'une nutrition entérale (nouveau-nés avec une pathologie digestive chirurgicale) ou lorsque les besoins nutritionnels sont supérieurs aux capacités entérales (iléostomie) (avis d'expert).**

## 1.2 Instauration de la nutrition parentérale

### 1.2.1 Nutrition parentérale précoce *versus* tardive

Une méta-analyse a étudié les effets d'une nutrition parentérale précoce (de la naissance à  $\leq 48$  h) comparés à une nutrition parentérale tardive (de 12 h à 6 jours de vie) sur la croissance de nouveau-nés grands prématurés (âge gestationnel  $< 33$  SA) (21). Huit essais contrôlés randomisés et 13 études observationnelles ont permis de réunir 553 et 1 796 enfants respectivement. L'administration d'une nutrition parentérale précoce diminuait le temps de reprise du poids de naissance de 2,2 jours (1,1 - 3,2 j) pour les essais randomisés et de 3,2 jours (2,0 - 4,4 j) pour les études observationnelles. Le maximum de pourcentage de perte de poids était moins important dans le groupe nutrition parentérale précoce de 3,1 % (1,7 - 4,5 %) pour les essais randomisés et de 3,5 % (2,6 - 4,3 %) dans les études observationnelles. La nutrition parentérale précoce améliorait le poids à la sortie ou à 36 semaines post-conceptionnel de 14,9 g (5,3 - 24,5 g) dans les études observationnelles, mais était sans effet sur le périmètre crânien et la taille. La nutrition parentérale précoce ne modifiait pas le risque de mortalité, d'entérococolite ulcéro-nécrosante, de sepsis, de dysplasie broncho-pulmonaire, d'hémorragie intraventriculaire ou de cholestase. La méta-analyse était limitée par des critères de jugement très disparates entre les études et un chevauchement de l'âge post-natal à l'inclusion entre les deux groupes. De plus, les critères de jugement étaient des critères de croissance à court terme (niveau de preuve 2).

Uthaya *et al.* (7) ont réalisé une revue de la littérature en 2014 afin d'émettre des recommandations pour la pratique clinique au Royaume-Uni en se basant sur des preuves scientifiques. Concernant l'initiation d'une nutrition parentérale, les auteurs concluaient que débiter la nutrition parentérale dès la naissance était bien toléré et ne présentait pas d'effets indésirables (avis d'expert).

**Au total, une nutrition parentérale débutée précocement ( $\leq 48$  h) améliorerait la croissance des nouveau-nés grands prématurés (niveau de preuve 2).**

### 1.2.2 Composition de la nutrition parentérale précoce et synthèse endogène d'albumine

Un essai contrôlé randomisé a évalué les effets d'une administration parentérale précoce de lipides et de fortes doses d'acides aminés sur la synthèse d'albumine chez le nouveau-né prématuré de moins de 1 500 g (22). Les enfants étaient randomisés pour recevoir avant 6 heures de vie une nutrition parentérale comprenant soit 2,4 g/kg/j d'acides aminés sans lipides ( $n = 7$ ) (groupe contrôle), soit 2,4 g/kg/j d'acides aminés avec 2 g/kg/j lipides ( $n = 9$ ), soit 3,6 g/kg/j d'acides aminés avec 2 g/kg/j lipides ( $n = 12$ ). La synthèse d'albumine endogène évaluée par spectrométrie de masse à 2 jours de vie était plus importante dans le groupe haute dose d'acides aminés et lipides par rapport au groupe contrôle (160 vs 84 mg/kg/j,  $p < 0,05$ ) (niveau de preuve 3).

**Au total, l'administration précoce ( $< 6$  heures de vie) d'acides aminés et de lipides par voie parentérale chez le nouveau-né prématuré de moins de 1 500 g stimulerait la synthèse endogène d'albumine (niveau de preuve 3).**

### Avis du groupe de travail :

Le groupe de travail estime préférable de débiter la nutrition parentérale dès la naissance afin d'améliorer la croissance des nouveau-nés grands prématurés de moins de 1 250 g.

## 1.3 Arrêt de la nutrition parentérale

Le risque de sepsis secondaire est associé au nombre de jours de cathéter central (23). L'ablation du cathéter central et le passage à une nutrition entérale exclusive doivent donc être les plus précoces possible pour diminuer le taux de sepsis secondaire (avis d'expert).

### 1.3.1 Protocole de nutrition entérale et durée de nutrition parentérale

Trois facteurs permettraient d'obtenir plus rapidement une nutrition entérale exclusive et donc de diminuer la durée de la nutrition parentérale : débiter précocement la nutrition entérale, augmenter la nutrition entérale rapidement et suivre un protocole de nutrition entérale.

#### ► Le début précoce de nutrition entérale

Une revue Cochrane (3) portant sur les effets d'une introduction retardée d'une nutrition entérale sur la mortalité et la morbidité néonatale du nouveau-né prématuré de moins de 1 500 g a identifié neuf essais contrôlés randomisés, soit 1 106 patients. À noter que la population des prématurés de moins de 28 SA et de moins de 1 000 g était peu représentée dans cette méta-analyse. Le taux d'entérocolites ulcéro-nécrosantes (ECUN) n'était pas différent entre les groupes introduction précoce de nutrition entérale ( $\leq 4$  jours) et introduction retardée ( $> 4$  jours) (RR = 0,93, IC<sub>95%</sub> : 0,64-1,34). La date de nutrition entérale exclusive était plus courte dans le groupe introduction précoce (différence médiane de 2 à 4 jours) (niveau de preuve 2). L'introduction précoce d'une nutrition entérale permettrait donc d'arrêter plus rapidement la nutrition parentérale sans augmenter le risque d'ECUN.

#### ► L'augmentation rapide de la nutrition entérale

Morgan *et al.* (2) ont étudié, à partir d'une méta-analyse, les effets d'une augmentation lente de la nutrition entérale sur le risque d'ECUN et d'autres morbidités néonatales. Les auteurs ont identifié neuf essais randomisés contrôlés regroupant 949 enfants. La majorité des enfants inclus étaient des nouveau-nés prématurés stables de 1 000 g à 1 500 g. Peu d'enfants étaient des extrêmes prématurés ou des petits poids pour l'âge gestationnel. Une augmentation lente de la nutrition entérale était définie par une augmentation de 15 à 24 ml/kg/j et une augmentation rapide par une augmentation de 30 à 40 ml/kg/j. La méta-analyse n'a pas montré d'effet de la vitesse d'augmentation de la nutrition entérale sur le risque d'ECUN (RR 1,02, IC<sub>95%</sub> : 0,64-1,62) ou la mortalité. Une augmentation lente de la nutrition entérale retardait de 1 à 5 jours la mise en place d'une nutrition entérale exclusive et augmentait le risque de sepsis secondaire (RR = 1,46, IC<sub>95%</sub> : 1,03-2,06 ; nombre de sujets à traiter pour éviter une complication additionnelle = 14, IC<sub>95%</sub> : 8-100) (niveau de preuve 2).

**Au total, chez le nouveau-né prématuré de 1 000 à 1 500 g, une nutrition entérale précoce ( $\leq 4$  jours) (3) et une augmentation de la nutrition entérale de 30 à 40 ml/kg/j chez un enfant stable (2) permettraient d'obtenir une nutrition entérale exclusive plus précocement sans augmenter le risque d'ECUN et en diminuant le risque de sepsis secondaire (niveau de preuve 2).**

#### ► Protocole de nutrition entérale

Plusieurs études ont porté sur les effets d'un protocole de nutrition entérale sur la durée de nutrition parentérale et sur la morbidité néonatale.

Street *et al.* (24), dans une étude avant-après, ont évalué l'impact de la mise en place d'un protocole de nutrition entérale chez des nouveau-nés de moins de 2 000 g hospitalisés en réanimation néonatale. La durée de la nutrition parentérale était de 10 jours (étendue 0-72 jours) pendant la période 1 (n = 58) *versus* 7 jours (étendue 0-47 jours) pendant la période 2 (n = 68). La morbidité digestive et la mortalité n'étaient pas différentes entre les deux groupes (niveau de preuve 4).

Donovan *et al.* (25), dans une étude rétrospective observationnelle de type avant-après, ont évalué l'impact de la mise en place d'un protocole de nutrition entérale et parentérale chez 93 nouveau-nés de moins de 1 250 g. Le protocole de nutrition impliquait l'initiation d'une nutrition entérale et nutrition parentérale dans les 24 premières heures de vie, l'application de recommandations concernant les apports hydriques, caloriques et en nutriments, l'augmentation journalière de nutrition entérale et les signes d'intolérance digestive justifiant l'arrêt de la nutrition entérale. L'application du protocole de nutrition permettait d'obtenir une nutrition entérale exclusive plus précoce qu'en l'absence de protocole (12,7 jours *vs* 45,8 jours,  $p < 0,01$ ), une reprise du poids de naissance plus précoce et une amélioration de la croissance pondérale (niveau de preuve 4).

Butler *et al.* (26), dans une étude type avant-après monocentrique prospective, ont évalué les effets d'une nutrition standardisée *versus* non standardisée chez le nouveau-né prématuré de moins de 1 500 g. L'approche standardisée ou protocolisée portait sur l'initiation de la nutrition entérale et son augmentation, le management des résidus gastriques, l'utilisation du lait de mère, l'initiation d'une nutrition parentérale et d'une émulsion lipidique, le contrôle des apports protéiques et l'utilisation d'un cathéter épicutanéocave. Soixante-neuf enfants étaient inclus dans le groupe non standardisé et 154 dans le groupe standardisé. L'utilisation d'un protocole de nutrition (approche standardisée) permettait de diminuer l'utilisation d'une nutrition parentérale, d'obtenir plus rapidement une reprise du poids de naissance, de diminuer le retard de croissance post-natal et de diminuer le délai de nutrition entérale exclusive (niveau de preuve 3).

**Au total, un protocole de nutrition entérale permettrait de diminuer la durée d'utilisation d'une nutrition parentérale (niveau de preuve 3).**

### 1.3.2 Seuil minimal de nutrition entérale pour arrêter la nutrition parentérale

Les apports minimaux de nutrition entérale permettant un arrêt de la nutrition parentérale sont variables selon les études et les recommandations : ils vont de 100 ml/kg/j (25) à 150 ml/kg/j (27) (28) (avis d'expert).

Les recommandations européennes, quant à elles, préconisent à la fois un objectif en apport hydrique (135 ml/kg/j), mais également en apport calorique (110 kcal/kg/j) (29) (avis d'expert).

**Du fait du risque de sepsis associé à la durée du cathéter, il est recommandé d'arrêter la nutrition parentérale lorsque la nutrition entérale est bien tolérée et atteint 100-120 ml/kg/j (accord d'experts).**

## 2. Différentes modalités de nutrition parentérale

### 2.1 Besoins nutritionnels

La Société européenne de gastroentérologie pédiatrique (ESPGHAN) a émis en 2005 des recommandations concernant la nutrition parentérale du nouveau-né, en termes d'apports hydriques, électrolytiques, caloriques, en nutriments, en vitamines et en oligo-éléments (12).

La nutrition parentérale choisie doit donc permettre de couvrir les besoins du nouveau-né.

On distingue trois types de patients : les nouveau-nés prématurés de moins de 1 500 g, les nouveau-nés prématurés de plus de 1 500 g et les nouveau-nés à terme.

On distingue trois phases : la phase initiale (J0-J1)<sup>†</sup>, la phase intermédiaire (J2-J6) et la phase de stabilisation (à partir de J7).

Les apports recommandés pour le nouveau-né prématuré de moins de 1 500 g sont résumés dans le tableau 1.

**Tableau 1. Apports recommandés en nutrition parentérale chez le nouveau-né prématuré < 1 500 g, selon les recommandations ESPGHAN 2005 (12)**

	Début de la nutrition parentérale J0-J1	Phase intermédiaire J2-J6	Nutrition parentérale stabilisée ≥ J7
<b>Énergie</b> (kcal/ kg/j)	80		110 - 120
<b>Eau</b> (mL/kg/j)	80 - 90	Augmentation progressive 10 à 20	140-160
<b>Glucose</b> (g/kg/j)	6-8	Augmentation progressive 1 à 2	14 - 16
<b>Acides aminés</b> (g/kg/j)	1,5	Augmentation progressive 0,5-1	3,5 - 4,0
<b>Lipides</b> (g/kg/j)	0,5-1	Augmentation progressive 0,5-1	3-4
<b>Électrolytes</b> (mmol/kg/j)	Potassium : 0 Sodium : 0 <sup>‡</sup> Chlore : 0	Potassium : 0 - 3 Sodium : 0 - 3 Chlore : 0 - 3	Potassium : 2 - 5 Sodium : 3 - 7 Chlore : 4 - 5
	Calcium : 0,8 - 1,2 Phosphore : 0 - 1,0 Magnésium : 0 - 0,3	Adaptation progressive	Calcium : 1,3 - 2,0 Phosphore : 1,3 - 2,0 Magnésium : 0,2 - 0,3

<sup>†</sup> J indique l'âge du nouveau-né en jours révolus, J0 étant le jour de naissance.

<sup>‡</sup> Si l'enfant bénéficie d'apports de phosphore sous forme organique à J0, les apports de sodium ne seront pas nuls.

Les apports recommandés pour le nouveau-né prématuré de plus de 1 500 g sont résumés dans le tableau 2.

**Tableau 2. Apports recommandés en nutrition parentérale chez le nouveau-né prématuré > 1 500 g, selon les recommandations ESPGHAN 2005 (12)**

	Début de la nutrition parentérale J0-J1	Phase intermédiaire J2-J6	Nutrition parentérale stabilisée ≥ J7
<b>Énergie</b> (kcal/kg/j)	80		110 - 120
<b>Eau</b> (mL/kg/j)	60 - 80	Augmentation progressive 10 à 20 ml/kg/j	140 - 160
<b>Glucose</b> (g/kg/j)	6-8	Augmentation progressive 1 à 2 g/kg/j	14 - 16
<b>Acides aminés</b> (g/kg/j)	1,5	Augmentation progressive 0,5-1	3,5 - 4,0
<b>Lipides</b> (g/kg/j)	0,5-1	Augmentation progressive 0,5-1	3-4
<b>Électrolytes</b> (mmol/kg/j)	Potassium : 0 - 2 Sodium : 0 - 2 Chlore : 0 - 2	Potassium : 0 - 3 Sodium : 0 - 3 Chlore : 0 - 3	Potassium : 2 - 5 Sodium : 3 - 5 Chlore : 4 - 5
	Calcium : 0,8 - 1,2 Phosphore : 0 - 1,0 Magnésium : 0 - 0,3	Adaptation progressive	Calcium : 1,3 - 2,0 Phosphore : 1,3 - 2,0 Magnésium : 0,2 - 0,3

Les apports recommandés pour le nouveau-né à terme sont résumés dans le tableau 3.

**Tableau 3. Apports recommandés en nutrition parentérale chez le nouveau-né à terme, selon les recommandations ESPGHAN 2005 (12)**

	Début de la nutrition parentérale J0-J1	Phase intermédiaire J2-J6	Nutrition parentérale stabilisée ≥ J7
<b>Énergie</b> (kcal/kg/j)	60		90 - 100
<b>Eau</b> (mL/kg/j)	60 - 80	Augmentation progressive 10 à 20 ml/kg/j	140 - 160
<b>Glucose</b> (g/kg/j)	6 - 8	Augmentation progressive 1 à 2 g/kg/j	16 - 18
<b>Acides aminés</b> (g/kg/j)	1,0 - 1,5	Augmentation progressive 0,5-1	2,5 - 3,0
<b>Lipides</b> (g/kg/j)	0,5-1	Augmentation progressive 0,5-1	2
<b>Électrolytes</b> (mmol/kg/j)	Potassium : 0 - 2 Sodium : 0 - 2 Chlore : 0 - 2	Potassium : 0 - 3 Sodium : 0 - 3 Chlore : 0 - 3	Potassium : 1,5 - 3,0 Sodium : 2 - 3 Chlore : 4 - 5
	Calcium : 0,8 - 1,2 Phosphore : 0 - 1,0 Magnésium : 0 - 0,3	Adaptation progressive	Calcium : 0,8 - 1,2 Phosphore : 0,5 - 1,2 Magnésium : 0,2 - 0,3

## 2.2 Quels patients peuvent bénéficier d'un mélange de nutrition parentérale avec AMM ?

### 2.2.1 Les mélanges de nutrition parentérale avec AMM

Il existe en France six mélanges de nutrition parentérale disponibles ayant l'AMM chez le nouveau-né : PEDIAVEN AP-HP nouveau-né 1®, PEDIAVEN AP-HP nouveau-né 2®, PEDIAVEN sans oligo-éléments nouveau-né®, NP100 Prématurés AP-HP®, NUMETAH G13%E PREMATURES® et NUMETAH G16%E®.

#### ► PEDIAVEN AP-HP Nouveau-né 1®

Il s'agit d'un mélange binaire ayant l'AMM chez le nouveau-né prématuré ou à terme en nutrition parentérale lorsque l'alimentation entérale est impossible, insuffisante ou contre-indiquée. Il est indiqué, selon l'AMM, pour répondre aux besoins quotidiens en azote (acides aminés de la série L), glucose, électrolytes, oligoéléments et besoins liquidiens du nouveau-né lors des 24 à 48 premières heures de vie, qu'il soit prématuré ou non.

Il peut être administré en perfusion par voie intraveineuse centrale, ombilicale ou périphérique.

Les lipides et les vitamines doivent être rajoutés au mélange binaire.

#### ► PEDIAVEN AP-HP Nouveau-né 2®

Il s'agit d'un mélange binaire ayant l'AMM chez le nouveau-né prématuré ou à terme en nutrition parentérale lorsque l'alimentation entérale est impossible, insuffisante ou contre-indiquée. Il est indiqué, selon l'AMM, pour répondre aux besoins quotidiens en azote (acides aminés de la série L), glucose, électrolytes, oligoéléments et besoins liquidiens du nouveau-né, prématuré ou non, à partir du 2<sup>e</sup> jour de vie jusqu'à l'âge d'un mois (en âge corrigé pour les prématurés).

Il peut être administré en perfusion par voie intraveineuse centrale, ombilicale ou périphérique.

Les lipides et les vitamines doivent être rajoutés au mélange binaire.

#### ► PEDIAVEN AP-HP Nouveau-né sans oligoéléments®

La solution pour perfusion PEDIAVEN AP-HP NOUVEAU-NE SANS OLIGO-ELEMENTS® est une solution binaire d'alimentation parentérale, permettant un apport combiné azoté, glucidique et électrolytique. Sa composition est spécialement adaptée aux besoins spécifiques du prématuré et du nouveau-né.

Compte tenu de sa forte osmolarité (1 250 mosm/l), la solution PEDIAVEN AP-HP NOUVEAU-NE SANS OLIGO-ELEMENTS® ne doit pas être perfusée dans une veine périphérique, en raison du risque de thrombophlébite au site de perfusion. Elle doit être administrée en perfusion par voie intraveineuse centrale exclusivement.

Les lipides et les vitamines doivent être rajoutés au mélange binaire

#### ► NP100 Prématurés AP-HP®

Il s'agit d'un mélange binaire ayant l'AMM pour la nutrition parentérale du nouveau-né prématuré ou à terme présentant une intolérance digestive, totale ou partielle, prolongée. Il est indiqué, selon l'AMM, pour répondre aux besoins quotidiens en glucose et azote (acides aminés de la série L) et en électrolytes.

Compte tenu de sa forte osmolarité (1 407 mosm/l), la solution NP100 PREMATURES AP-HP ne doit pas être perfusée dans une veine périphérique, en raison du risque de thrombophlébite au site de perfusion. Elle doit être administrée en perfusion par voie intraveineuse centrale exclusivement, et de préférence répartie sur 24 heures.

Les lipides et les vitamines doivent être rajoutés au mélange binaire

► **NUMETAH G13%E PRÉMATURÉS®**

NUMETAH G13%E PRÉMATURÉS® est un mélange ternaire ayant l'AMM en nutrition parentérale chez les nouveau-nés prématurés lorsque l'alimentation orale ou la nutrition entérale est impossible, insuffisante ou contre-indiquée. En raison de la suspension de l'AMM de NUMETAH G13%E en décembre 2013 suite à des cas d'hypermagnésémie, la concentration en magnésium a été modifiée ; elle est désormais de 0,47 mmol/L de Mg pour 300 mL. Cette nouvelle spécialité se dénomme NUMETAH G13%E PRÉMATURÉS® (HAS 2016).

Les vitamines et les oligo-éléments doivent être ajoutés au mélange ternaire. L'émulsion lipidique est constituée d'huile d'olive et d'huile de soja.

NUMETAH G13%E PRÉMATURÉS® doit être administré par voie intraveineuse centrale exclusivement.

► **NUMETAH G16%E®**

NUMETAH G16%E est un mélange ternaire ayant l'AMM pour la nutrition parentérale chez les nouveau-nés à terme et les enfants de moins de 2 ans lorsque l'alimentation orale ou entérale est impossible, insuffisante ou contre-indiquée.

En raison de son osmolarité élevée, NUMETAH G16%E non dilué peut être uniquement administré par une veine centrale. Néanmoins, une dilution suffisante de NUMETAH G16%E avec de l'eau pour préparations injectables réduit l'osmolarité et permet une perfusion par une veine périphérique.

Les vitamines et les oligo-éléments doivent être ajoutés au mélange ternaire. L'émulsion lipidique est constituée d'huile d'olive et d'huile de soja.

Le tableau 4 résume la composition de ces différents mélanges de nutrition parentérale.

**Tableau 4. Composition des mélanges de nutrition parentérale ayant l'AMM en 2017 chez le nouveau-né**

	<b>PEDIAVEN AP-HP Nouveau-né 1®</b>	<b>PEDIAVEN AP-HP Nouveau-né 2®</b>	<b>PEDIAVEN AP-HP Nouveau-né Sans oligo-éléments®</b>	<b>NP100 Prématurés AP-HP®</b>	<b>NUMETAH G13%E Prématurés®</b>	<b>NUMETAH G16%E®</b>
Laboratoire	Fresenius Kabi	Fresenius Kabi	Fresenius Kabi	Fresenius Kabi	Baxter	Baxter
<b>pour 100 ml</b>					3 compartiments ouverts	3 compartiments ouverts
Acides aminés (g)	1,5	1,7	2	2,3	3,1	2,6
Glucides (g)	10	10	15	15	13,3	15,5
Lipides (g)	0	0	0	0	2,5	3,1
Calories non protidiques (kcal)	40	40	60	60	78	93
Sodium (mmol)	0,45	2	2	2	2,2	2,4
Potassium (mmol)	0	1,7	2	2	2,1	2,3
Magnésium (mmol)	0,21	0,16	0,2	0,2	0,16	0,31
Calcium (mmol)	0,94	0,76	0,9	0,9	1,3	0,62
Phosphore (mmol)	0	0,91	1,1	1,1	1,3	0,87
Chlore (mmol)	0,5	2,6	2	2	3,1	2,8
pH	4,8 à 5,5	4,8 à 5,5	4,6 à 5,9	4,8 à 5,2	5,5	5,5
Osmolarité (mosm/l)	715	790	1 250	1 048 – 1 288	1 150	1 230
Vitamines	-	-	-	-	-	-
Oligo-éléments	+	+	-	-	-	-
Type de solution	Binaire	Binaire	Binaire	Binaire	Ternaire	Ternaire
Voie d'abord possible	Centrale, ombilicale, périphérique	Centrale, ombilicale, périphérique	Centrale	Centrale	Centrale, périphérique si dilué	Centrale, périphérique si dilué

## 2.2.2 Les études portant sur les nutritons parentérales ayant l'AMM

### ► PEDIAVEN NN1® et NN2®

#### Le coût

Rey *et al.* (30) ont évalué le coût de fabrication de nutrition parentérale pédiatrique « à la carte » par une pharmacie hospitalière. Ils l'ont comparé au coût du même flux de production réduit de 25 à 50 %, en remplaçant les nutritons parentérales « à la carte » par une nutrition parentérale industrielle : PEDIAVEN®. Les coûts de fabrication des nutritons parentérales à la carte comprenaient l'achat et la maintenance du matériel, les procédés de décontamination, les pièces détachées de l'isolateur, les tubulures, poches, seringues, aiguilles, compresses et étiquettes, les tubes et réactifs, les matières premières et la charge de travail du préparateur, de l'interne et du pharmacien. Le prix des poches Pediaven nouveau-né et enfant était respectivement de 54 et 62 euros. Pour 100 % de fabrication à la carte, soit 5 800 poches, le coût d'une poche était de 48 euros et le coût global de 280 917 euros. Pour une production de 75 % à la carte complétée par 25 % de poches industriels Pediaven, le coût global était de 307 402 euros. Pour une production de 50 % à la carte complétée par 50 % de poches industriels Pediaven, le coût global était de 333 887 euros. Les mélanges industriels étaient donc plus onéreux que les poches fabriquées localement (niveau de preuve 3). Cependant, les auteurs soulignaient les avantages de l'utilisation de ces poches industriels : 1/ une qualité de contrôle de stabilité et de production de l'industrie pharmaceutique largement supérieure à celle des pharmacies hospitalières, 2/ une disponibilité immédiate des poches dès la prescription 24h sur 24 et 7 jours sur 7 ; 3/ le temps libéré pour l'équipe pharmaceutique lui permettant de se consacrer à d'autres activités comme l'analyse des prescriptions ou la réalisation d'autres préparations (avis d'expert).

**Au total, une nutrition parentérale industrielle type PEDIAVEN serait plus onéreuse qu'une nutrition parentérale individualisée réalisée par une pharmacie hospitalière (niveau de preuve 3), mais elle présente des avantages en termes de contrôle qualité, disponibilité et libération de temps de l'équipe pharmaceutique (avis d'expert). À noter que les pharmaciens n'ont pas le droit de produire des poches standardisées dont la composition correspond à celle des solutions avec AMM.**

#### Les effets indésirables

Lapillonne *et al.* (31) ont étudié prospectivement les modalités et la sécurité d'utilisation du PEDIAVEN NN1® et NN2® dans une cohorte de 14 167 nouveau-nés. La moyenne d'âge gestationnel était de 33±4 SA et le poids moyen de 2 086 ± 888 g. L'administration de 16 460 nutritons parentérales a été analysée. La durée d'administration était de 3,9 ± 4,2 jours. Quarante-sept pour cent des nutritons parentérales étaient administrées par une voie périphérique. Une supplémentation vitaminique était administrée dans seulement 30 % des cas. Une émulsion lipidique était associée dans 20 % des cas. L'incidence d'effets indésirables liés à la nutrition parentérale était de 0,37 %. L'incidence d'effets indésirables graves liés à la nutrition parentérale était de 0,12 %, soit 19 événements qui incluaient neuf nécroses cutanées, trois hypercalcémies, une hyperkaliémie, un œdème du membre supérieur, une incompatibilité physicochimique, une brûlure du second degré, un syndrome de défaillance multiviscérale. L'incidence d'effets indésirables était donc faible (niveau de preuve 3).

Les spécialités PEDIAVEN AP-HP NOUVEAU-NE ont bénéficié d'une ATU de cohorte octroyée en avril 2007.

Sur une période de 4 ans, du 30 avril 2007 au 30 avril 2011, 46 563 poches de PEDIAVEN AP-HP NOUVEAU NE 1 et 82 350 poches de PEDIAVEN AP-HP NOUVEAU NE 2 ont été distribuées. Au total, 97 établissements hospitaliers ont utilisé des poches PEDIAVEN AP-HP NOUVEAU-NE.

Au cours de ces 4 années, 56 effets indésirables pouvant être attribués aux deux spécialités PEDIAVEN ont été déclarés, dont 40 classés en « Manifestations générales et anomalies du site d'application » et 16 en « Troubles du métabolisme et de la nutrition ».

Par ailleurs, le RCP fait mention d'effets indésirables liés à la nutrition parentérale en général, et notamment des troubles du métabolisme et de la nutrition (hyperglycémie, acidose métabolique, hyperphénylalaninémie, déséquilibre de la balance électrolytique).

De mauvaises conditions d'utilisation (apport excessif ou inapproprié ou vitesse de perfusion trop rapide) peuvent entraîner des signes d'hyperglycémie, d'hypercalcémie ou d'hypovolémie.

**Au total, l'incidence d'effets indésirables du PEDIAVEN NN1® et NN2® serait faible (niveau de preuve 3).**

### Les apports nutritionnels du PEVIAVEN NN1

Le tableau 5 permet d'évaluer les apports nutritionnels fournis par l'administration de PEDIAVEN NN1® lors du premier jour de vie chez un nouveau-né et de les comparer aux recommandations.

**Tableau 5. Simulation des apports nutritionnels fournis par le PEDIAVEN NN1®**

J0 de vie, stable	Prématuré < 1 500 g		Prématuré > 1 500 g		Nouveau-né à terme	
	PEDIAVEN NN1®	ESPGHAN 2005	PEDIAVEN NN1®	ESPGHAN 2005	PEDIAVEN NN1®	ESPGHAN 2005
Eau (ml/kg/j)	80	80-90	70	60-80	60	60
Glucides (g/kg/j)	8	6-8	7	6-8	6	6-8
Acides aminés (g/kg/j)	1,2	1,5-2	1	1,5	0,9	1-1,5
Lipides (g/kg/j)	0	0	0	0	0	0
Sodium (mmol/kg/j)	0,4	0	0,3	0-2	0,3	0-2
Potassium (mmol/kg/j)	0	0	0	0-2	0	0-2
Calcium (mmol/kg/j)	0,7	0,8-1,2	0,7	0,8-1,2	0,6	0,8-1,2
Phosphore (mmol/kg/j)	0	0-1	0	0-1	0	0-1
Magnésium (mmol/kg/j)	0,2	0-0,30	0,15	0-0,30	0,35	0-0,30
Vitamines	-	+	-	+	-	+
Oligo-éléments	+	+	+	+	+	+

L'utilisation du PEDIAVEN NN1 nécessite une supplémentation en protéines chez les nouveau-nés prématurés et en calcium et en vitamines chez les nouveau-nés prématurés et à terme pour couvrir les besoins recommandés pour ce type de patient. Ces supplémentations ont été testées et sont compatibles avec la solution de PEDIAVEN NN1®, mais elles augmentent les apports hydriques.

**Au total, pour couvrir les besoins nutritionnels du nouveau-né prématuré et à terme pendant la phase initiale, le PEDIAVEN NN1® nécessite l'ajout de protéines, de calcium et de vitamines (avis d'expert).**

### Les apports nutritionnels du PEVIAVEN NN2®

Le tableau 6 permet d'évaluer les apports nutritionnels fournis par l'administration de PEDIAVEN NN2® à 3 jours de vie chez un nouveau-né prématuré de moins de 1 500 g en nutrition mixte et de les comparer aux recommandations.

**Tableau 6. Simulation des apports nutritionnels fournis par le PEDIAVEN NN2® pendant la phase intermédiaire**

J3 de vie, stable	Nutrition entérale	PEDIAVEN NN2®	Total	ESPGHAN 2005 (12) Prématuré < 1 500 g	ESPGHAN 2005 (12) Prématuré > 1 500 g	ESPGHAN 2005 (12) Nouveau-né à terme
Eau (ml/kg/j)	60	80	140	140	140	140
Glucides (g/kg/j)	4,2	8	12,2	14	14	14
Acides aminés (g/kg/j)	0,8	1,4	2,2	3,5 -	3,5 - 4	2,5-3
Lipides (g/kg/j)	1,9	0	1,9	3	3	3
Sodium (mmol/kg/j)	0,6	1,6	2,2	0-3	0-3	0-3
Potassium (mmol/kg/j)	0,9	1,4	2,3	0-2	0-3	0-3
Calcium (mmol/kg/j)	0,4	0,6	1	1,3-2,0	1,3-2,0	0,8-1,2
Phosphore (mmol/kg/j)	0,5	0,7	1,2	1-2,3	1,3-2,0	0,5-1,2
Magnésium (mmol/kg/j)	0,1	0,1	0,2	0,2	0,2-0,3	0,2-0,3
Vitamines		-	-	+	+	+
Oligo-éléments		+	+	+	+	+

L'utilisation du PEDIAVEN NN2® nécessite une supplémentation en glucides, en protéines, en lipides et en vitamines chez les nouveau-nés prématurés et à terme, et en calcium chez les nouveau-nés prématurés pour couvrir les besoins recommandés pour ce type de patient. Ces supplémentations ont été testées et sont compatibles avec la solution de PEDIAVEN NN2®, mais elles augmentent les apports hydriques.

**Au total, pour couvrir les besoins nutritionnels du nouveau-né prématuré et à terme pendant la phase intermédiaire, le PEDIAVEN NN2® nécessite l'ajout de glucides, de protéines, de lipides, de calcium et de vitamines (avis d'expert).**

Le tableau 7 permet d'évaluer les apports nutritionnels fournis par l'administration de PEDIAVEN NN2® à 7 jours de vie chez un nouveau-né prématuré de moins de 1 500 g en nutrition parentérale exclusive (situation d'arrêt de la nutrition entérale pour entéropathie, par exemple) et de les comparer aux recommandations.

**Tableau 7. Simulation des apports nutritionnels fournis par le PEDIAVEN NN2® pendant la phase de stabilisation en nutrition parentérale exclusive**

J7 de vie	PEDIAVEN NN2®	ESPGHAN 2005 (12) Prématuré < 1 500 g	ESPGHAN 2005 (12) Prématuré > 1 500 g	ESPGHAN 2005 (12) Nouveau-né à terme
Eau (ml/kg/j)	160	140-160	140-160	140-160
Glucides (g/kg/j)	16	14-16	14-16	16-18
Acides aminés (g/kg/j)	2,7	3,5-4	3,5-4	2,5-3
Lipides (g/kg/j)	0	3	3	3
Sodium (mmol/kg/j)	3,2	3-7	3-5	2-3
Potassium (mmol/kg/j)	2,7	2-5	2-5	1,5-3
Calcium (mmol/kg/j)	1,2	1,3-2,0	1,3-2,0	0,8-1,2
Phosphore (mmol/kg/j)	1,45	1,3-2,0	1,3-2,0	0,5-1,2
Magnésium (mmol/kg/j)	0,4	0,2-0,3	0,2-0,3	0,2-0,3
Vitamines	-	+	+	+
Oligo-éléments	+	+	+	+

L'utilisation du PEDIAVEN NN2® nécessite une supplémentation en protéines chez les nouveau-nés prématurés, et en lipides et en vitamines chez les nouveau-nés prématurés et à terme pour couvrir les besoins recommandés pour ce type de patient. Ces supplémentations ont été testées et sont compatibles avec la solution de PEDIAVEN NN2®, mais elles augmentent les apports hydriques.

**Au total, pour couvrir les besoins nutritionnels du nouveau-né prématuré et à terme pendant la phase de stabilisation, le PEDIAVEN NN2® nécessite l'ajout de protéines, de lipides et de vitamines (avis d'expert).**

#### ► NUMETAH G13%E®

Rigo *et al.* (32), dans une étude multicentrique non comparative de phase III, ont étudié l'efficacité de NUMETAH G13%E® chez 107 nouveau-nés prématurés de moins de 37 SA. Dix enfants ont reçu une supplémentation en protéines pour obtenir des apports en protéines > 2,5 g/kg/j pendant les 2 premiers jours de vie. Sept enfants ont reçu une supplémentation en glucose et quatre enfants ont reçu une supplémentation lipidique par une perfusion séparée. Soixante-cinq enfants ont reçu une supplémentation en électrolytes, principalement en sodium. Les apports protéino-énergétiques moyens durant l'étude correspondaient aux apports recommandés. La croissance pondérale était satisfaisante. Cependant, l'absence de groupe contrôle limitait l'interprétation des résultats (niveau de preuve 4).

Kreissl *et al.* (33), dans une étude prospective observationnelle, ont comparé les apports nutritionnels et le coût du NUMETAH G13%E® à ceux d'une nutrition parentérale individualisée chez des nouveau-nés prématurés de moins de 1 500 g. Trois cent soixante-quatorze prescriptions de nutrition parentérale ont été analysées, 333 nutritons parentérales pour

30 enfants > 1 000 g, 41 nutritons parentérales pour quatre enfants ≤ 1 000 g. Les apports protéiques n'atteignaient pas les valeurs recommandées pendant les premiers jours de vie et la période de transition (J2 à J6) avec le NUMETAH. Les apports protéiques étaient inférieurs pendant la période de transition (3,1 vs 3,6 g/kg/j,  $p < 0,001$ ) et la période de croissance stable (> J7) (3,2 vs 3,8 g/kg/j,  $p < 0,001$ ) avec le NUMETAH comparé à la nutrition parentérale individualisée. Les apports caloriques (105 vs 95 kcal/kg/j,  $p < 0,001$ ) et en glucides (9,8 vs 8,6 mg/kg/min,  $p < 0,001$ ) étaient plus importants avec le NUMETAH comparé à la nutrition parentérale individualisée. Le coût du NUMETAH était supérieur à la nutrition parentérale individualisée (55 vs 37 euros), mais un gain de temps de préparation était obtenu (niveau de preuve 3).

Les études portant sur les poches de nutrition parentérale ayant l'AMM sont résumées dans le tableau 1 de l'annexe 3.

Aucune nouvelle donnée d'efficacité avec la nouvelle formulation de NUMETAH chez l'enfant prématuré n'est disponible. Aucune étude n'ayant été réalisée avec NUMETAH G13%E PRÉMATURÉS®, il n'y a pas de nouvelle donnée de tolérance.

**Au total, NUMETAH G13%E (ancienne formulation) aurait permis d'obtenir un apport en acides aminés, glucose et lipides conforme aux recommandations internationales (après ajout d'électrolytes, de glucose ou de protéines ainsi que de vitamines et d'oligoéléments) et une croissance pondérale satisfaisante (niveau de preuve 4). Cela concerne les nouveau-nés prématurés de plus de 1 000 g, après la phase de transition avec une nutrition mixte (niveau de preuve 3). Aucune étude n'a été réalisée avec la nouvelle formulation NUMETAH G13%E PRÉMATURÉS®.**

Les tableaux 8 et 9 permettent de visualiser les apports nutritionnels fournis par le NUMETAH G13%E PRÉMATURÉS® et les ajouts nécessaires pour suivre les recommandations chez 1/ un nouveau-né prématuré à J3 de vie, stable en nutrition parentérale mixte, 2/ un nouveau-né prématuré à J7 de vie, stable en nutrition parentérale exclusive.

**Tableau 8. Simulation des apports nutritionnels fournis par le NUMETAH G13%E ® pendant la phase intermédiaire**

Prématuré à J3 de vie, stable	Nutrition entérale LF	NUMETAH G13%E PRÉMATURÉS®	Total	Recommandations ESPGHAN 2005 Prématuré (12)
Eau (ml/kg/j)	60	80	140	130-150
Glu (g/kg/j)	4,2	10,6	14,8	14
AA (g/kg/j)	0,8	2,5	3,3	3,5 - 4
Lipides (g/kg/j)	1,9	2	3,9	3
Cal (kcal/kg/j)	37	70	107	90-100
Na (mmol/kg/j)	0,6	1,8	2,4	2-3
K (mmol/kg/j)	0,9	1,7	2,6	2-3
Ca (mmol/kg/j)	0,4	1	1,4	1,3-2
Ph (mmol/kg/j)	0,5	1	1,5	1,3-2
Mg (mmol/kg/j)	0,1	0,12	0,22	0,2-0,3
Vitamines		-	-	+
Oligo-éléments		-	-	+

L'utilisation du NUMETAH G13%E PRÉMATURÉS® nécessite une supplémentation en protéines, en vitamines et en oligoéléments chez les nouveau-nés prématurés pour couvrir les besoins recommandés pour ce type de patient.

**Au total, pour couvrir les besoins nutritionnels du nouveau-né prématuré et à terme pendant la phase intermédiaire, le NUMETAH G13%E PREMATURES® nécessite l'ajout de protéines, de vitamines et d'oligoéléments (avis d'expert).**

**Tableau 9. Simulation des apports nutritionnels fournis par le NUMETAH G13%E PREMATURES® pendant la phase de stabilisation**

Prématuré à J7 de vie, stable	NUMETAH G13%E PREMATURES®	Recommandations ESPGHAN 2005 (12) Prématuré
Eau (ml/kg/j)	129	140-160
Glu (g/kg/j)	17,1	14-16
AA (g/kg/j)	4	3,5-4
Lipides (g/kg/j)	3,2	3
Cal (kcal/kg/j)	100	90-100
Na (mmol/kg/j)	2,8	3-5
K (mmol/kg/j)	2,7	2-5
Ca (mmol/kg/j)	1,2	1,3-2,0
Ph (mmol/kg/j)	1,4	1,3-2,0
Mg (mmol/kg/j)	0,25	0,2-0,3
Vitamines	-	+
Oligo-éléments	-	+

L'utilisation du NUMETAH nécessite une supplémentation en eau, en vitamines et en oligoéléments chez les nouveau-nés prématurés pour couvrir les besoins recommandés pour ce type de patient.

**Au total, pour couvrir les besoins nutritionnels du nouveau-né prématuré pendant la phase de stabilisation, le NUMETAH nécessite l'ajout d'eau, de vitamines et d'oligoéléments (avis d'expert).**

## 2.3 Quels patients peuvent bénéficier d'une nutrition parentérale standardisée ?

### 2.3.1 Définition des nutritifs parentéraux standardisés

Ces mélanges nutritifs sont des préparations hospitalières, également dites « standardisées » ou « standard ». Les poches standardisées sont des formules prêtes à l'emploi (sans ajout ou supplémentation), avec un nombre limité de formules validées localement. Ces formules doivent permettre d'apporter des nutriments selon les recommandations internationales sur la nutrition parentérale du nouveau-né définissant ses besoins nutritionnels (12, 20). Elles sont définies dans chaque service par les pharmaciens et les néonatalogistes. Il est interdit de fabriquer un mélange de nutrition parentérale standardisé dont la composition est identique à celle d'un mélange de nutrition parentérale avec AMM (cf. [article L. 521-1 du Code de la santé publique](#)). Ces poches standardisées sont produites par les pharmacies hospitalières ou par un établissement pharmaceutique autorisé (« façonniers »)<sup>4</sup>.

<sup>4</sup> Une PUI doit être autorisée par l'ANSM à réaliser des préparations hospitalières en conformité avec les bonnes pratiques de préparation (BPP). Elle doit en effet posséder des locaux, du matériel et du personnel adaptés à ce type de préparation lui permettant de réaliser des préparations stériles.

Elles ont l'avantage d'être facilement disponibles, avec des quantités de nutriments fixés permettant d'éviter les oublis ou les apports trop importants. Elles nécessitent l'ajout d'émulsion lipidique en cas de formulation binaire et de supplémentation en cas de déséquilibre métabolique, comme l'hyponatrémie (34) (avis expert).

La composition des poches de nutrition parentérale standardisées est différente de celles avec AMM. En effet, les pharmaciens n'ont pas le droit de produire des poches standardisées dont la composition correspond à celle des solutions avec AMM<sup>5</sup>.

À la demande de la Direction générale de l'offre de soins (DGOS) et de la Direction générale de la santé (DGS), un groupe d'experts vient d'établir différentes formules de poches standardisées en nombre limité qui devront figurer au Formulaire national de la Pharmacopée française, sous réserve des résultats des études de stabilité à venir. La composition de ces poches standardisées est présentée en annexe 4.

### 2.3.2 Enquête de pratiques

Lapillonne *et al.* (35) ont mené une enquête en 2009 en France sur l'utilisation des nutriments parentéraux standardisés dans les unités de néonatalogie de type 2 et 3. Les nutriments parentéraux standardisés étaient utilisés dans 66 % des services répondants et représentaient 45 % des prescriptions de nutrition parentérale. Au total, 51 solutés standards différents ont été recensés. La composition de ces solutés était très variable : 30 % ne contenaient pas de protéines, 30 % contenaient moins de 10 % de glucose, 75 % ne contenaient pas de vitamines et 60 % pas d'oligoéléments. Les solutés les plus répandus étaient le NP100 Prématurés AP-HP (54 %) (sa composition était la même que le PEVIAVEN AP-HP Nouveau-né sans oligoéléments®, voir tableau 2), le soluté B27 (33 %) (pour 100 ml, 5 g de glucose, 3,4 mmol de Na, 2,0 mmol de K, 0,44 mmol de Ca, pas de phosphore, pas de protéines, pas de vitamines et d'oligoéléments) et le soluté B45 (30 %) (pour 100ml, 10 g de glucose, 3,4 mmol de Na, 2,0 mmol de K, 0,44 mmol de Ca, pas de phosphore, pas de protéines, pas de vitamines et d'oligoéléments). Des ajouts de macro- ou micronutriments étaient réalisés dans 83 % des cas pour le NP100, 53 % pour le B45 et 40 % pour le B27. Mais ces ajouts, notamment de calcium et de phosphore, ne respectaient pas la monographie (niveau de preuve 4). Les auteurs concluaient qu'il existait, en France, une grande variabilité des nutriments parentéraux standardisés dont un grand nombre n'était pas adapté à la nutrition du nouveau-né et nécessitait de nombreux ajouts introduisant une majoration du risque. Ils plaidaient pour la réalisation à l'échelle nationale d'une gamme de solutés standards adaptée à la néonatalogie qui permettraient de couvrir les besoins des nouveau-nés en réduisant les ajouts.

### 2.3.3 Études concernant les poches standardisées

Les études observationnelles montrent que l'utilisation de poches de nutrition parentérale standardisée est faisable (11, 36).

Senterre *et al.* (36) ont évalué les effets d'une nutrition parentérale standardisée sur la croissance post-natale de 102 nouveau-nés prématurés de moins de 1 250 g. Il s'agissait d'une étude monocentrique, prospective, observationnelle non interventionnelle. La nutrition parentérale standardisée était préparée par la pharmacie de l'hôpital et contenait, pour 100 ml : 2,7 g d'acides aminés, 12 g de glucose et des électrolytes. Elle ne contenait pas de vitamines ni d'oligoéléments. Elle était administrée dès les premières heures de vie. Pour obtenir des apports de protéines de 2 g/kg/j et des apports caloriques de 40 kcal/kg/j dès les premiers jours de vie, des apports supplémentaires protéiques étaient réalisés. De plus, une émulsion lipidique était administrée à partir du premier jour de vie. Parallèlement, une nutrition entérale avec du lait de mère enrichi était

---

Un établissement pharmaceutique doit être autorisé par l'ARS géographiquement compétente à fabriquer des médicaments. Il doit réaliser les préparations hospitalières en conformité avec les bonnes pratiques de fabrication (BPF) de médicaments à usage humain.

<sup>5</sup> Cf. [article L. 521-1 du Code de la santé publique](#).

administrée. Les apports nutritionnels à 1 semaine de vie étaient de  $113 \pm 20$  kcal/kg/j avec  $3,8 \pm 0,6$  g/kg/j de protéines. Les apports nutritionnels moyens de la naissance à la sortie étaient de  $122 \pm 10$  kcal/kg/j avec  $3,7 \pm 0,2$  g/kg/j de protéines. La perte de poids maximale était de 8 % à 3 jours de vie, avec une reprise du poids de naissance à 7 jours de vie. Le rattrapage pondéral arrivait après 1 à 2 semaines de vie. Le retard de croissance post-natale était limité, avec un pourcentage de petit poids pour l'âge gestationnel de 20 % à la naissance et à la sortie. Le déficit nutritionnel cumulé était diminué chez les extrêmes prématurés et les très grands prématurés (37). Pour les auteurs, l'utilisation d'une nutrition parentérale standardisée permettait d'obtenir plus facilement les apports nutritionnels préconisés par les recommandations et ainsi d'obtenir une meilleure croissance post-natale. Cependant, l'absence de groupe contrôle limitait l'interprétation des résultats (niveau de preuve 4).

Baudouin *et al.* (11) ont comparé la composition de quatre poches de nutrition parentérale ayant l'AMM (PEDIAVEN NN1®, PEDIAVEN NN2®, NP100 AP-HP® et NUMETAH G13%E®) à deux nutritives parentérales standardisées réalisées par des pharmacies hospitalières (Nutrine® des Hospices Civils de Lyon et formule standard de début de nutrition CHRUT du CHU de Tours). La composition de la formule CHRUT (pas de sodium ni de potassium) et le PEDIAVEN NN1® (pas de potassium) répondaient aux besoins nutritionnels du nouveau-né prématuré pendant la phase de transition des 48 premières heures de vie. Nutrine HCL® (rapport protéino-énergétique élevé : 5,4 g / 100 kcal) présentait la meilleure adéquation aux recommandations d'apports hydro-électrolytiques lors de la phase de stabilisation (à partir du 3<sup>e</sup> jour de vie). Le coût des nutritives parentérales standardisées était plus faible (CHRUT = 30 € et Nutrine = 21 €) que les nutritives parentérales ayant l'AMM (Pediaven = 29 € et Numetah G13E = 70 €) (niveau de preuve 4).

Les études portant sur les nutritives parentérales standardisées sont résumées dans le tableau 2 de l'annexe 3.

**Au total, les nutritives parentérales standardisées permettraient de répondre aux recommandations d'apports en macro- et micronutriments du nouveau-né prématuré stable avec un coût plus faible que les nutritives parentérales ayant l'AMM (NP4). À noter que les pharmaciens n'ont pas le droit de produire des poches standardisées dont la composition correspond à celle des solutions avec AMM.**

## 2.4 Quels patients doivent bénéficier des prescriptions « à la carte » ?

### 2.4.1 Définition d'une nutrition parentérale individualisée

Une nutrition parentérale « à la carte » ou individualisée est une nutrition parentérale dont la composition varie pour être adaptée aux besoins de chaque enfant. Ces mélanges nutritifs individualisés sont des préparations magistrales.

La composition est décidée par le clinicien et permet d'obtenir une certaine flexibilité dans la prescription afin de s'adapter aux situations particulières de la première semaine de vie et de corriger les anomalies hydro-électrolytiques éventuelles. La nutrition parentérale individualisée aura donc l'avantage de s'adapter plus finement aux situations particulières ou à l'augmentation progressive des apports nutritionnels lors de la première semaine. Elle aura l'inconvénient d'être praticien-dépendante et de ne pas toujours répondre aux recommandations internationales concernant la nutrition du nouveau-né.

La nutrition parentérale prescrite est reconstituée par le pharmacien afin de fournir des conditions d'asepsie, de contrôle de la prescription, de stabilité et pour diminuer le risque de précipitation. La nutrition parentérale individualisée n'est donc possible que si une pharmacie hospitalière est présente sur le site et capable de fabriquer ces nutritives parentérales.

## 2.4.2 Nouveau-nés prématurés stables

Les études portant sur les nutriments parentéraux individualisés sont résumées dans le tableau 3 de l'annexe 3.

Il n'existe pas d'essai randomisé contrôlé, de méta-analyse ou de revue Cochrane comparant une nutrition parentérale standardisée à une nutrition parentérale individualisée. Seules des études observationnelles et des études cas-témoins sont disponibles, et leurs conclusions sont contradictoires (7).

### ► Nutrition parentérale individualisée versus nutrition parentérale standardisée

#### Études en faveur de la nutrition parentérale individualisée

Dice *et al.* (38), dans une étude cas-témoins, ont comparé les effets d'une nutrition parentérale standardisée et d'une nutrition parentérale individualisée chez 28 nouveau-nés prématurés de moins de 1 500 g. La nutrition parentérale standardisée était réalisée par la pharmacie hospitalière ; il s'agissait d'un soluté contenant du glucose à 10 % ou à 13 %, des protéines et des électrolytes. La nutrition parentérale individualisée (n = 14) comparée à la nutrition parentérale standardisée (n = 14) permettait d'augmenter la prise de poids quotidienne (11,8 vs 4,9 g/kg/j, p < 0,02), les apports en protéines (2,2±0,2 vs 1,9±0,3 g/kg/j, p < 0,01), les apports caloriques (63 vs 53 kcal/kg/j, p < 0,001). Les apports lipidiques étaient plus importants dans le groupe nutrition parentérale individualisée (2,0±0,2 vs 1,5±0,3 g/kg/j, p < 0,001). Le coût était plus important dans le groupe nutrition parentérale individualisée (18 \$ (13-21) vs 13 \$ (10-17)). Cette étude était limitée par son ancienneté (car les recommandations d'apports ont changé), par des nutriments parentéraux standardisés non optimaux en termes d'apports protidiens et par le faible nombre de patients (niveau de preuve 4).

Smolkin *et al.* (39), dans une étude cas-témoins, ont comparé les effets d'une nutrition parentérale individualisée à ceux d'une nutrition parentérale standardisée chez 140 nouveau-nés de moins de 1 500 g. La nutrition parentérale individualisée comparée à la nutrition parentérale standardisée augmentait les apports caloriques moyens (114 ± 12 kcal vs 84 ± 11, p < 0,00001), les apports moyens en glucose (10,1 ± 1,4 vs 7,9 ± 1,1 mg/kg/min, p < 0,00001), les apports moyens en protéines (3,7 ± 0,4 vs 2,7 ± 0,4 g/kg/j, p < 0,00001) et les apports moyens en lipides (4,9 ± 0,6 vs 3,4 ± 0,6 g/kg/j, p < 0,00001). La nutrition parentérale individualisée augmentait la croissance pondérale à la sortie (Z score du poids = -0,4 ± 0,9 vs -0,8 ± 0,9, p = 0,012) et la croissance du périmètre crânien (PC) à la sortie (Z score du PC = 0,1 ± 0,9 vs -0,3 ± 1, p = 0,006). La nutrition parentérale individualisée augmentait le coût de préparation des parentéraux de 1,5 dollar par enfant et par jour. Cependant, il existait un intervalle de 5 ans entre le groupe nutrition parentérale standardisée et le groupe nutrition parentérale individualisée, ce qui limite la comparabilité des deux groupes car des pratiques ont probablement changé au cours de cette période (niveau de preuve 4).

#### Études en faveur de la nutrition parentérale standardisée

Beecroft *et al.* (40) ont analysé, dans une étude prospective, la composition des nutriments parentéraux individualisés prescrits dans une unité de néonatalogie et les déviations des prescriptions de nutrition parentérale individualisée par rapport aux recommandations d'apports. Les nouveau-nés avaient un âge gestationnel médian de 29 SA (24-34 SA) et un poids médian de 1 080 g (560 – 2 470 g). Les auteurs ont étudié 148 prescriptions de nutriments parentéraux individualisés chez 15 patients. Quarante-deux pour cent des prescriptions déviaient des recommandations, ce qui était plutôt en faveur des nutriments parentéraux individualisés. Cependant, seulement 44 % de désordres hydroélectrolytiques expliquaient ces déviations par rapport aux recommandations. Les autres déviations étaient dues à une non-application des recommandations par le prescripteur (apports glucidiques et sodés supérieurs aux besoins du patient). Donc, deux tiers des prescriptions auraient pu être constituées par des nutriments

parentérales standardisées. Les auteurs plaident donc pour une nutrition parentérale standardisée chez les patients stabilisés et une nutrition parentérale individualisée limitée aux patients instables (NP4).

Yeung *et al.* (41) ont comparé, dans une étude rétrospective observationnelle monocentrique, les apports en nutriments et les modifications biochimiques chez des nouveau-nés prématurés de moins de 33 SA recevant soit une nutrition parentérale standardisée soit une nutrition parentérale individualisée pendant la première semaine de vie. Il existait deux types de poches de nutrition parentérale standardisée : une avant 48 h (sans sodium ni potassium) et une après 48 h. Dans le groupe nutrition parentérale standardisée ( $n = 27$ ) comparé au groupe nutrition parentérale individualisée ( $n = 31$ ), les apports en glucides étaient supérieurs à J5 ( $10,9 \pm 0,35$  vs  $9,0 \pm 0,46$  g/kg/j,  $p = 0,003$ ) et à J7 ( $10,2 \pm 0,51$  vs  $8,5 \pm 0,51$  g/kg/j,  $p = 0,02$ ), les apports en protéines étaient supérieurs à J2 ( $1,6 \pm 0,14$  vs  $0,8 \pm 0,09$  g/kg/j,  $p = 0,0001$ ), les apports en calcium ( $1,25 \pm 0,07$  vs  $0,95 \pm 0,06$  mmol/kg/j,  $p = 0,002$ ) et en phosphore ( $1,25 \pm 0,07$  vs  $0,95 \pm 0,06$  mmol/kg/j,  $p = 0,002$ ) étaient plus importants à J7. Il n'existait pas de différence de réponse biochimique entre les deux groupes. La nutrition parentérale individualisée ne permettait donc pas un meilleur contrôle biochimique. D'un point de vue pharmaco-économique, le coût d'une nutrition parentérale individualisée était estimé à 130 \$ *versus* 88 \$ pour les nutriments parentéraux standardisés, l'utilisation des poches de nutrition parentérale standardisée permettait donc une réduction du coût (niveau de preuve 3).

Lenclen *et al.* (42) ont comparé, dans une étude observationnelle rétrospective, les effets d'une nutrition parentérale standardisée *versus* une nutrition parentérale individualisée chez 40 nouveau-nés prématurés de moins de 32 SA. La nutrition parentérale individualisée était prescrite par le clinicien selon un protocole de service. La nutrition parentérale standardisée était constituée de trois poches standards réalisées par la pharmacie contenant une concentration croissante des différents nutriments : la solution 1 était adaptée aux jours 1 et 2 de vie, la solution 2 aux jours 3 et 4 et la solution 3 aux jours suivants. Le taux d'insulinothérapie était moins important dans le groupe nutrition parentérale standardisée *versus* nutrition parentérale individualisée (35 % vs 70 %,  $p = 0,03$ ). À J3 de vie, les apports en glucose ( $10,7$  ( $10,3-11,1$ ) *versus*  $9,6$  g/kg/j ( $9,0-10,1$ ),  $p = 0,002$ ) et protéines ( $1,5$  ( $1,4-1,6$ ) vs  $0,9$  g/kg/j ( $0,7-1,2$ ),  $p = 0,0001$ ) étaient supérieurs dans le groupe nutrition parentérale standardisée comparé au groupe nutrition parentérale individualisée. Le rapport Ca/P était mieux respecté dans le groupe nutrition parentérale standardisée que dans le groupe nutrition parentérale individualisée ( $1,35$  vs  $10$  mg/mg,  $p < 0,001$ ). Les apports cumulatifs en acides aminés étaient plus importants dans le groupe nutrition parentérale standardisée (+20 %,  $p = 0,0003$ ). La croissance pondérale n'était pas différente entre les deux groupes. Le ionogramme sanguin n'était pas différent entre les deux groupes, sauf pour la phosphorémie à J3 diminuée dans le groupe nutrition parentérale individualisée ( $1,29$  ( $1,04-1,53$ ) vs  $1,78$  mmol/L ( $1,43-2,13$ )) et la créatinémie à J3 diminuée dans le groupe nutrition parentérale standardisée ( $92$  ( $81-102$ ) vs  $110$   $\mu$ mol/L ( $96-124$ ),  $p = 0,03$ ) (niveau de preuve 3).

Iacobelli *et al.* (43) ont comparé, dans une étude prospective comparative historique, les effets d'une nutrition parentérale standardisée à une nutrition parentérale individualisée chez 107 nouveau-nés prématurés de moins de 33 SA. La nutrition parentérale standardisée était constituée de huit poches standards correspondant aux apports recommandés de J1 à J7. Les poches étaient réalisées et commercialisées par le laboratoire Fasonut. La nutrition parentérale individualisée était prescrite par le clinicien à l'aide d'un logiciel de prescription et fabriquée par la pharmacie hospitalière. La NP était administrée *via* un cathéter central. La nutrition parentérale standardisée apportait moins d'eau et plus de sodium, de glucose, d'acides aminés, de lipides, de calories et de magnésium que la nutrition parentérale individualisée. La perte de poids dans la première semaine de vie était moins importante dans le groupe nutrition parentérale standardisée. Le taux d'hyperkaliémie ( $K > 6,5$  mmol/L) était diminué dans le groupe nutrition parentérale standardisée (2,9 vs 20 %,  $p < 0,01$ ). La natrémie et la créatininémie n'étaient pas différentes entre les deux groupes. Le coût d'une nutrition parentérale individualisée était de 98 euros et le coût d'une nutrition parentérale standardisée était de 99 euros (niveau de preuve 3).

**Au total, l'utilisation d'une nutrition parentérale standardisée versus une nutrition parentérale individualisée chez le nouveau-né prématuré stable permet une augmentation des apports en protéines et en calories (niveau de preuve 3), une augmentation des apports en calcium et en phosphore (niveau de preuve 3), une diminution de la perte de poids précoce (niveau de preuve 3), une diminution des coûts (niveau de preuve 3) et une moindre déviation des recommandations (niveau de preuve 4).**

### **Prescription de nutrition parentérale individualisée par logiciel versus prescription manuelle**

Skouriolakou *et al.* (44) ont comparé, dans une étude cas-témoins, une nutrition parentérale individualisée élaborée par un logiciel de prescription à une nutrition parentérale individualisée élaborée manuellement par un clinicien chez 60 nouveau-nés prématurés (de 28 à 36 SA). La nutrition parentérale individualisée élaborée par un logiciel calculait automatiquement les apports en eau et en nutriments à fournir en prenant en compte l'âge gestationnel, l'âge post-natal, le poids et différentes situations cliniques comme la photothérapie, l'insuffisance rénale, le sepsis ou l'ictère. La nutrition parentérale individualisée élaborée par le clinicien était plus subjective et donc plus variable selon chaque clinicien. La nutrition parentérale individualisée élaborée par le logiciel de prescription comparée à la nutrition parentérale individualisée manuelle permettait d'obtenir des apports en énergie ( $110 \pm 36$  vs  $90 \pm 37$ ,  $p = 0,05$ ), des apports en protéines ( $1,7 \pm 0,6$  vs  $1,03 \pm 0,4$  g/kg/j,  $p = 0,02$ ) et une prise de poids plus importants ( $+44 \pm 114$  vs  $-53 \pm 156$  g,  $p = 0,002$ ) (niveau de preuve 3).

Eleni-dit-Trolli *et al.* (45), dans une étude avant-après monocentrique, ont comparé une nutrition parentérale individualisée élaborée par un logiciel de prescription à une nutrition parentérale individualisée élaborée manuellement chez 40 nouveau-nés prématurés de moins de 28 SA. Dans le groupe avant, les prescriptions de nutrition parentérale individualisée étaient réalisées manuellement au lit du malade alors que, dans le groupe après, elles étaient réalisées à l'aide du logiciel tableur Microsoft Excel<sup>®</sup> prenant en compte le volume total et les apports en nutriments souhaités, les apports entéraux et les apports par les médicaments. La prescription de nutrition parentérale individualisée par logiciel permettait d'augmenter les apports en protéines ( $23,2 \pm 3$  vs  $19,6 \pm 3,7$  g/kg/semaine,  $p = 0,002$ ), en lipides ( $15,9 \pm 4,5$  vs  $5,2 \pm 2,8$  g/kg/semaine,  $p < 0,001$ ), en glucose ( $79,1 \pm 11,1$  vs  $65,4 \pm 6,0$  g/kg/semaine,  $p < 0,001$ ) et en calories ( $551 \pm 78$  vs  $387 \pm 50$  kcal/kg/semaine,  $p = 0,002$ ) pendant la première semaine de vie. Ces apports étaient également supérieurs pendant la deuxième semaine de vie dans le groupe nutrition parentérale individualisée par logiciel. Le délai de reprise du poids de naissance était plus court dans le groupe nutrition parentérale individualisée par logiciel ( $12,8 \pm 3,3$  vs  $10,4 \pm 2,5$  jours,  $p = 0,01$ ) (niveau de preuve 3).

**Au total, l'utilisation d'un logiciel de prescription pour réaliser une nutrition parentérale individualisée permettrait d'apporter plus de macronutriments et de calories et d'améliorer la croissance pondérale (niveau de preuve 3).**

L'Agence des systèmes d'information partagés de santé (ASIP Santé) a élaboré, avec la participation de la SFN et de la DGOS, un cahier des charges concernant les logiciels de prescription en néonatalogie. Dans ce cahier des charges, il est recommandé de prendre en compte les apports hydriques, en macronutriments et en ions véhiculés lors de l'administration des médicaments (46).

### **2.4.3 Nouveau-nés instables**

Les nouveau-nés prématurés instables en restriction hydrique ou nécessitant l'administration de médicaments intraveineux (comme la dopamine, la dobutamine ou l'insuline) dont le volume doit être pris en compte dans les apports hydriques totaux ne peuvent bénéficier d'une nutrition parentérale standardisée. En effet, la diminution du volume de NP administrée va entraîner une diminution des nutriments (glucose, acides aminés) en dessous des apports recommandés (47) (avis d'expert).

Les nouveau-nés présentant des troubles métaboliques comme une hyponatrémie de dilution ou de déplétion, une hypernatrémie, une hypercalcémie/hypophosphorémie, une intolérance glucidique, une hyperkaliémie ne pourront bénéficier d'une nutrition parentérale standardisée, mais devront recevoir une nutrition parentérale individualisée (avis d'expert).

Les nouveau-nés extrêmes prématurés (23-26SA) constituent une population à risque de troubles hydroélectrolytiques ; une nutrition parentérale individualisée permettra de mieux s'adapter à ces perturbations métaboliques (avis d'expert).

Dans les situations cliniques particulières comme le choc septique, l'insuffisance rénale oligo-anurique, les iléostomies avec un grêle court, l'immaturation cutanée des extrêmes prématurés ou les nouveau-nés présentant une maladie métabolique nécessitent une prise en charge nutritionnelle spécifique ; une nutrition parentérale individualisée permettrait de mieux couvrir les besoins (avis d'expert).

**Au total, les nouveau-nés prématurés instables, les extrêmes prématurés (24-26SA) et les nouveau-nés présentant des pathologies médicales ou chirurgicales particulières constituent une population à risque de troubles hydroélectrolytiques et nécessiteront des apports spécifiques qui ne pourront être couverts que par une nutrition parentérale individualisée (avis d'expert).**

#### 2.4.4 Conférences de consensus

La conférence de consensus australienne (47) a conclu que la nutrition parentérale standardisée offrait plus d'avantages que la nutrition parentérale individualisée pour fournir une nutrition adéquate pour la majorité des nouveau-nés en réanimation néonatale sans altération de la réponse biochimique et avec une réduction du coût et des erreurs de prescriptions. Ces recommandations ont reçu un grade C car elles sont basées sur des études observationnelles. À partir de recommandations et d'études portant sur les apports optimaux de nutriments chez le grand prématuré, le groupe de consensus a élaboré trois formules standards et deux formules optionnelles d'un soluté glucosé-protéique. Les trois formules standards sont : 1/ une formule de départ : elle concerne les nouveau-nés prématurés et à terme dans les 2 premiers jours de vie, elle contient 10 % de glucose et 3,3 % d'acides aminés, un minimum de sodium (15 mmol/L) et pas de potassium ; 2/ une formule standard pour prématuré : pour les nouveau-nés prématurés stables après 24 h de vie, elle apporte 4 g/kg/j d'acides aminés et 12 g/kg/j de glucose à 135 ml/kg/j ; 3/ une formule standard pour nouveau-né à terme : pour les nouveau-nés à terme stables après 24 h de vie, elle apporte 3 g/kg/j d'acides aminés et 18 g/kg/j de glucose à 135 ml/kg/j. Les deux formules optionnelles sont conçues pour les nouveau-nés prématurés avec hyponatrémie et hyperglycémie : 1/ une formule riche en sodium (60 mmol/L) permettant des apports à 8 mmol/kg/j à 135 ml/kg/j ; 2/ une formule à 7,5 % de glucose fournissant 10 g/kg/j de glucose à 135 ml/kg/j. Les lipides apportés en Y sont comptabilisés dans les apports hydriques totaux (150 ml/kg/j), soit 15 ml/kg/j de lipides apportent 3 g/kg/j. Les vitamines hydrosolubles et liposolubles sont ajoutées dans l'émulsion lipidique et les oligoéléments sont contenus dans les formules standardisées.

Les recommandations anglaises (7) préconisent l'utilisation de nutrition parentérale standardisée pour les enfants n'ayant pas de besoins nutritionnels spécifiques. Cela diminuerait le risque d'erreur de prescription, de fabrication et d'administration de NP, le risque infectieux et le coût (avis d'expert).

Riskin *et al.* (48) recommandent, pour les réanimations néonatales israéliennes, l'utilisation de nutrition parentérale standardisée en première intention pour la plupart des nouveau-nés afin de réduire le risque d'erreur de prescription ou de non-suivi des recommandations d'apports nutritionnels. Les nutriments parentéraux individualisés étant réservés pour des besoins nutritionnels spécifiques non couverts par les nutriments parentéraux standardisés ou pour les nouveau-nés instables sur le plan métabolique et très malades. Ils préconisent l'utilisation de

logiciels de prescription pour la réalisation des nutritons parentérales individualisées (avis d'expert).

**Au total, les recommandations australiennes, anglaises et israéliennes préconisent l'utilisation de nutrition parentérale standardisée en première intention pour la plupart des nouveau-nés et l'utilisation de nutrition parentérale individualisée pour les enfants ayant des besoins spécifiques en cas d'instabilité clinique ou de désordre métabolique.**

## 2.5 Conclusion

Le tableau 10 synthétise les avantages et inconvénients de l'utilisation des différents types de mélanges de NP.

**Tableau 10. Avantages et inconvénients de l'utilisation des différents types de mélanges de NP**

	NP ayant l'AMM	Nutrition parentérale standardisée	Nutrition parentérale individualisée
<b>AVANTAGES</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Sécurité bactérienne optimale en l'absence d'ajouts</li> <li>- Sécurité physico-chimique avec ajouts validés - Disponibilité (longue durée de conservation)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Diminue le risque d'erreurs, d'oublis</li> <li>- Harmonisation des pratiques</li> <li>- Études possibles de la stabilité physico-chimique</li> <li>- Apports en Y moins nécessaires qu'avec les poches ayant l'AMM et avec peu d'éléments</li> <li>- Changements de formulation faciles</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Apports les plus adaptés aux besoins des nouveau-nés</li> <li>- Ajouts en Y rares</li> </ul>
<b>INCONVENIENTS</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Nécessité d'ajouts dans la plupart des cas (sauf en fin de NP ?) : risque septique</li> <li>- Changement de formulation impossible en cas de changements des recommandations (obtention d'AMM 10 ans)</li> <li>- Monopole de production, risque de rupture d'approvisionnement</li> <li>- Coût ??</li> <li>- Dangereux en cas de mauvaise utilisation (compartiments séparés)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Moindre sécurité bactérienne si administrés avant le contrôle libérateur microbiologique</li> <li>- Apports en Y davantage nécessaires que pour les poches à la carte</li> <li>- Durée de conservation de quelques jours</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Moindre sécurité bactérienne</li> <li>- Nécessité d'une unité de production proche</li> <li>- Temps et responsabilité pharmaceutique élevés</li> <li>- Oublis, erreurs possibles (prescription, administration, asepsie)</li> <li>- Changements quotidiens selon prescripteurs</li> <li>- Courte durée de conservation</li> </ul>

## 3. Modalités de suppléments par dérivation (en Y) ou dans la poche

### 3.1 Supplémentations possibles

La nutrition individualisée à la carte permet les apports les plus adaptés aux besoins des nouveau-nés et ne nécessite de ce fait aucun ajout.

Par contre, en cas de nutrition parentérale standardisée, des ajouts sont souvent nécessaires, afin de correspondre au mieux aux apports recommandés.

Tous les éléments de la nutrition parentérale sont plus ou moins concernés par ces ajustements : macronutriments, minéraux, les oligoéléments, les vitamines hydro- et liposolubles, et la carnitine.

En cas d'utilisation de mélanges standards, mais également en cas de mélanges industriels selon que ces mélanges contiennent ou non des vitamines hydro- et liposolubles ainsi que des oligoéléments, ces ajouts peuvent devenir nécessaires quotidiennement. Pour les solutés de nutrition parentérale industriels ayant l'AMM, selon les RCP du produit, des ajouts sont autorisés au lit du malade, avec des études de stabilité physico-chimique obtenues pour de nombreux produits, en respectant les règles d'asepsie. Par ailleurs, un mélange de nutrition parentérale avec AMM supplémenté dans la poche en PUI est, par définition, une préparation magistrale.

Pour les mélanges de nutrition parentérale standardisés ou individualisés, fabriqués en PUI ou dans un établissement pharmaceutique autorisé, aucun ajout ne doit être fait dans les poches en dehors de la PUI les ayant produites, pour des raisons de responsabilités et de gestion des risques infectieux et physico-chimiques. Un mélange de nutrition parentérale standardisé supplémenté dans la poche en PUI est par définition une préparation magistrale.

En cas de déséquilibre métabolique, une supplémentation par dérivation (en Y) est possible avec les trois types de mélanges de nutrition parentérale.

### 3.2 Risques induits par les suppléments

#### 3.2.1 Risque d'instabilité physico-chimique

Les solutés de nutrition parentérale sont des mélanges complexes, instables de fait.

Par définition, la stabilité est la capacité à conserver au moins 90 % de la molécule initiale. L'instabilité est le résultat de réactions continues, irréversibles, aboutissant à la formation d'entités chimiques distinctes, inactives et/ou potentiellement toxiques.

Une instabilité n'est pas nécessairement visible.

Les conséquences des incompatibilités ou de l'instabilité du mélange sont :

- la perte d'efficacité ;
- la formation de dérivés toxiques ;
- le risque d'embolie potentiellement mortelle ;
- le dépôt de cristaux dans certains organes (ex. : poumons) ;
- l'obstruction de cathéter.

#### ► Risque de précipités

Les précipités phosphocalciques sont les plus connus et fréquents. Les apports recommandés en calcium et phosphore sont d'ailleurs très élevés chez le nouveau-né prématuré, et donc à haut risque d'incompatibilité physico-chimique. Cependant, l'utilisation de sels organiques (largement disponibles en France) a nettement réduit ce risque ([49](#)).

Le risque de précipité est augmenté selon la concentration des éléments, le pH de la solution, l'ordre des ajouts, la présence ou non de lipides, etc. (50).

**Tableau 11. Facteurs de risque de précipitation du phosphate de calcium**

Diminution du risque	Augmentation du risque
Sels organiques de calcium et phosphate	Sels <b>inorganiques</b> de calcium et phosphate
Faibles concentrations de calcium et phosphate	Fortes concentrations de calcium et phosphate
Adjonction à distance du phosphate et du calcium	
Adjonction du phosphate avant le calcium	Adjonction du calcium avant le phosphate
Forte concentration en acides aminés	Faible concentration en acides aminés
Forte concentration en glucose	Faible concentration en glucose
pH acide	pH basique
Température faible	Température augmentée
	Temps de conservation long
Agitation après chaque ajout d'un constituant du mélange.	

Dans les poches ayant l'AMM, la stabilité des solutés est garantie avec les ajouts habituels avec une concentration maximale à ne pas dépasser indiquée dans les RCP du produit.

La prescription des solutés à la carte doit être validée par un pharmacien en termes de stabilité.

En ce qui concerne les solutés standards, la formule est validée initialement par les pharmaciens, et des tests de stabilité doivent être effectués.

Si des ajouts sont prescrits en Y, du fait essentiellement de précipités phospho-calciques, une protocolisation est nécessaire avec le pharmacien de l'établissement : ordre des ajouts (exemple : espacer les ajouts de calcium et phosphore, c'est-à-dire ajouter entre les deux du glucosé ou du Primène®, mélanger à chaque ajout), et les concentrations maximales de calcium et phosphore. L'utilisation de filtre est recommandée afin de limiter le passage de précipités et de microparticules non visualisées.

### ► Risque d'instabilité chimique

De manière générale, les mélanges de nutrition parentérale posent un problème d'instabilité chimique, plus ou moins cruciale selon le temps de contact entre chaque élément.

La durée de conservation des solutés standards dépend essentiellement de ce risque.

Les principaux facteurs influençant la stabilité sont : le pH, la température, l'oxygène, et la lumière ainsi que le conditionnement.

Certains éléments sont très solubles, d'autres non.

D'autres sont très instables en solution (exemple : la glutamine ne fait partie d'aucune solution d'acides aminés sur le marché, car très instable).

La cystéine pose le souci d'oxydation en cystine, ou de complexation avec le zinc.

Les émulsions lipidiques peuvent être déphasées, notamment avec le calcium, le magnésium et le phosphore. L'utilisation de poches ternaires bicompartimentées (lipides à part avec la nécessité de casser le système entre les deux compartiments pour les mélanger au dernier moment) peut, de ce fait, augmenter la durée de conservation des solutés de NP.

De même, le type d'emballage joue un rôle dans l'adsorption ou la stabilité. Les emballages actuels sont en EVA (éthylène acétate de vinyle) ou multicouches sans phtalates. Les emballages multicouches en polyester aluminium polyéthylène opaque sont opaques à la lumière, anti-UV, imperméables à l'eau et à l'oxygène ([51](#), [52](#)).

### 3.2.2 Risque d'erreur

En cas d'utilisation de solutés standards ou ayant l'AMM, il est très souvent nécessaire de prescrire des ajouts (dans les solutés ou en Y). De là, peuvent se produire plusieurs types d'erreur :

- erreur de prescription ;
- erreur de retranscription.

Ces erreurs ne sont pas rares ([53](#)).

La phase de prescription est associée au plus grand risque d'erreur allant de 14 à 74 % des erreurs médicamenteuses rapportées. L'erreur la plus fréquente est le sous- ou surdosage dans 42 % des cas, avec notamment des erreurs d'unités.

L'erreur de retranscription est associée au transfert verbal ou écrit d'une prescription et inclut l'erreur de produit, de concentration du produit, de dose (surtout si un calcul de dilution est nécessaire), ou l'oubli. Elle représente 12 à 18 % des erreurs.

Plus le nombre d'ajouts augmente, plus le risque d'erreur augmente.

Pour limiter les erreurs de prescription, une informatisation de la prescription est nécessaire, avec un logiciel adapté ayant des fourchettes de recommandations et des alertes de doses à ne pas dépasser.

L'ASPEN recommande de faire les prescriptions dans un endroit calme, sans interruption.

En ce qui concerne l'erreur de retranscription, il est nécessaire également que l'opérateur soit dans un endroit calme, suffisamment éclairé et qu'il ne soit pas interrompu lors des manipulations ([54](#)).

Les recommandations 6 et 7 du rapport IGAS de janvier 2015 reprenaient la prévention de ce type d'erreur ([1](#)) :

***Recommandation 6** : Coordonner, sous l'égide de la DGOS, les travaux relatifs au développement d'un module sécurisé de prescription informatisée de nutrition parentérale. Ce module doit permettre la sécurisation du circuit de la préparation des NP jusqu'à leur administration (interfaçages avec les divers autres logiciels notamment de préparation). Ce module doit être compatible avec le logiciel de prescription médicamenteuse. Enfin, il doit être intégré dans le système d'information hospitalier. Les travaux doivent associer les sociétés françaises de néonatalogie, de pédiatrie, de nutrition clinique et métabolique et de pharmacie clinique.*

***Recommandation 7** : Informatiser la prescription de la nutrition parentérale et le dossier médical dans tous les services de pédiatrie et de néonatalogie.*

De plus, pour limiter ces erreurs, il faut chaque jour se poser la question de la nécessité de chaque ajout.

### 3.2.3 Risque septique

#### ► Origine des infections en néonatalogie

Les sepsis sont très fréquents chez les enfants nés prématurés, avec une morbi-mortalité élevée. C'est la population de patients la plus à risque de sepsis. Les facteurs associés aux sepsis sont la ventilation mécanique et la durée du cathéter central (55).

La plupart des infections nosocomiales sont liées au cathéter et représentent plus des trois quarts de sepsis néonataux. Les facteurs associés aux sepsis sont le faible poids de naissance, l'usage d'un cathéter central et la nutrition parentérale totale. Cependant, pour des raisons éthiques évidentes, il n'y a jamais eu d'études comparant les nouveau-nés de très faible poids avec ou sans nutrition parentérale, donc le lien de causalité n'est pas certain.

La problématique des infections néonatales est qu'elles peuvent être liées à une mauvaise désinfection de la peau lors de la pose du cathéter, aux manipulations du cathéter (nombre de Y), mais également à des translocations d'origine digestive, sans qu'il soit toujours possible d'en connaître l'origine. En effet, chez l'adulte, il est recommandé, en cas de sepsis, de faire des hémocultures au niveau du cathéter (à la recherche d'une contamination endoluminale), mais également en périphérie. Le ratio cathéter/périphérie permettra de déterminer l'origine du sepsis, lié au cathéter ou non. Il est parfois difficile de réaliser deux hémocultures chez les nouveau-nés pour confirmer le germe en cause, du fait de la difficulté de prélèvement chez ces tout petits patients. De même, les hémocultures sur cathéter épicutanéocave sont techniquement impossibles à réaliser. Au moment du retrait du cathéter, il est d'usage d'envoyer l'extrémité endovasculaire en culture. Or, la plupart du temps, les nouveau-nés reçoivent une antibiothérapie à large spectre, ce qui négative ces explorations et les rend peu contributives.

En ce qui concerne les manipulations du cathéter, Mahieu *et al.* (56) ont étudié les causes associées aux infections liées au cathéter (*catheter-associated bloodstream infection* ou CABS). Sur 8 028 jours-cathéters (862 cathéters), sont survenus 35 CABS, soit une incidence de 4,4 pour 1 000 jours-cathéters. Les facteurs associés de manière indépendante aux CABS étaient la colonisation de l'extrémité distale (OR = 44,1), la colonisation de l'autre extrémité du cathéter (OR = 14,4), le poids au moment de la pose du cathéter < 1 000 g (OR = 5,1) et la durée de la nutrition parentérale (OR = 1,04).

Les mêmes auteurs ont montré (57), dans une étude prospective sur 3 470 jours-cathéters (357 cathéters) avec 17 sepsis, que les facteurs de risque indépendants de CABS étaient le poids < 1 000 g au moment de la pose du cathéter (OR = 9,1) et la colonisation de l'extrémité du cathéter (OR = 32,6). Les manipulations du cathéter à risque étaient les déconnexions du cathéter central (OR = 1,2), les prélèvements sanguins au niveau du cathéter (OR = 1,2), alors que l'héparinisation du cathéter semblait être protectrice (OR = 0,9).

En ce qui concerne les autres origines des sepsis, suggérant des translocations digestives, Schanler (58) a montré qu'alimenter un nouveau-né prématuré (26 à 30 SA) avec du lait maternel diminuait les sepsis en comparaison avec les préparations pour petit poids de naissance, avec un taux de sepsis de 31 % dans le groupe lait maternel *versus* 42 % dans le groupe formule ( $p < 0,02$ ). Cependant, la durée de cathéter était plus courte dans le groupe recevant le lait maternel ( $25 \pm 8$  vs  $37 \pm 35$  j ;  $p = 0,01$ ). Ronnestad *et al.*, en 2005, ont montré, dans une cohorte norvégienne de 462 enfants de moins de 1 000 g et/ou < 28 SA, qu'à score de gravité identique et durée de cathéter identique, le seul facteur associé à la réduction des sepsis tardifs et donc protecteur était l'établissement d'une nutrition entérale totale à 2 semaines avec du lait maternel. En effet, le risque relatif ajusté de sepsis tardif était de 3,7 (2,0-6,9) si l'alimentation entérale complète n'était pas établie dans les 2 premières semaines de vie (59).

- Il est recommandé de limiter la durée du cathéter (par l'optimisation de la nutrition entérale, et le retrait du cathéter central lorsque la nutrition entérale atteint 110-120 ml/kg/j).
- Il est recommandé de limiter les manipulations sur le cathéter central (nombre de connexions, nombre de seringues IVC ou IVD, avec un relais *per os* dès que possible).
- Il n'est pas recommandé de passer une transfusion de concentré globulaire, ni de faire des prélèvements sanguins sur les cathéters centraux épicutanéocaves.

De manière plus exceptionnelle, les sepsis peuvent être liés à une contamination des solutés de nutrition parentérale. Plusieurs cas ont été décrits dans le monde (« *outbreak* »). En effet, des ajouts dans un mélange nutritif (substances azotées, sucres et minéraux) augmentent le risque septique, la croissance bactérienne étant facilitée et exponentielle.

Kuwahara *et al.* ont montré que, dans une solution industrielle bicompartimentée, en inoculant les germes les plus fréquents rencontrés dans les sepsis liés au cathéter central (*Staphylococcus aureus*, *Serratia marcescens*, *Bacillus cereus*, et *Candida albicans*), et en regardant à température ambiante à H0, H24 et H48, la croissance des bactéries était nulle en cas de pH < 6, mais augmentait avec un pH à 6,5 et rapidement avec un pH à 7. La croissance du *Candida albicans* était linéaire avec le temps, quel que soit le pH (60).

Les mêmes auteurs ont montré qu'en cas de poche industrielle tricompartimentée avec ajouts de vitamines, la croissance de ces quatre germes était augmentée en cas de pH > 5 dès H24 (exemple : *Staphylococcus Aureus* passant d'une concentration de  $10^{2.2}$  à  $10^{3.3}$  en 24 heures avec un pH à 5,7). La croissance du *Candida albicans* était rapide, quel que soit le pH (61). À noter que le *Candida* ne passe pas au travers des filtres 1,2 µm, contrairement aux autres germes (cf. chapitre 3.3.2).

La contamination lors des manipulations de médicaments ou d'une nutrition parentérale peut se faire à plusieurs étapes. Stucki a étudié la contamination de 1 500 seringues préparées dans des conditions d'asepsie différentes : une hotte à flux laminaire classe ISO 5, une salle blanche classe ISO 6, et sur la paillasse dans une unité hors de la pharmacie. Cent seringues ont été testées à chaque fois, dans chaque environnement et lors de quatre manipulations à risque : le remplissage de la seringue avec un produit stérile, le contact 3 secondes entre l'extrémité de la seringue et des doigts non gantés, 3 secondes de contact de l'extrémité de la seringue avec la paillasse, et l'exposition de la seringue préremplie 10 minutes à l'air libre. Sur les 1 500 seringues, aucune seringue préparée en salle blanche n'était contaminée, 6 % de celles préparées sous flux laminaire, et 16 % de celles préparées sur la paillasse ( $p < 0,0001$ ). Les manipulations les plus à risque étaient l'exposition à l'air 10 minutes et le contact avec les doigts ou une surface non stérile ( $p < 0,0001$ ) (62)

Dans le même sens, une étude mexicaine a montré que le risque de contamination des solutés de nutrition parentérale dans une unité de soins intensifs de néonatalogie était 3,1 fois plus important que quand ils étaient fabriqués en PUI (intervalle de confiance 1,1-8,5,  $p = 0,037$ ) (63).

En ce qui concerne les lipides, les conditionnements industriels ne correspondent pas aux besoins du nouveau-né prématuré. Un reconditionnement est donc nécessaire. Il a été montré que le reconditionnement des lipides dans des seringues est associé à un risque de 3,3 % de contamination bactérienne dans une étude (64) et 2,2 % dans une autre étude, avec des prélèvements réalisés à H24 (65). À noter que ce reconditionnement n'était pas fait dans des conditions optimales de fabrication (pas de circuit fermé, reconditionnement manuel, sous hotte classe ISO 5). En circuit fermé sous hotte classe ISO 5, ce risque persiste, avec 12 seringues contaminées sur 152 *versus* zéro sur 40 contrôles (66).

### ► Études des solutés ayant l'AMM et risque septique

Les solutés dans des poches multicompartimentées ayant l'AMM offrent potentiellement un bénéfice en limitant les manipulations nécessaires à la préparation et administration de la nutrition parentérale, bien que ceci soit peu documenté dans la littérature.

En effet, dans la littérature, il n'existe que trois études comparant poches avec AMM et poches fabriquées à la pharmacie ou dans un établissement pharmaceutique autorisé, dont deux études chez l'adulte, et une seule avec des ajouts admis dans les solutés ayant l'AMM.

La première, de Puntès-Arruda (67) (2012), est une étude chez l'adulte randomisée prospective multicentrique et montre une réduction significative du nombre d'hémocultures positives dans le groupe avec nutrition utilisant des poches multicompartimentées avec AMM (MCB) *versus* groupe avec nutrition parentérale fabriquée à la pharmacie (n = 34/202 vs 46/204 ; p = 0,03).

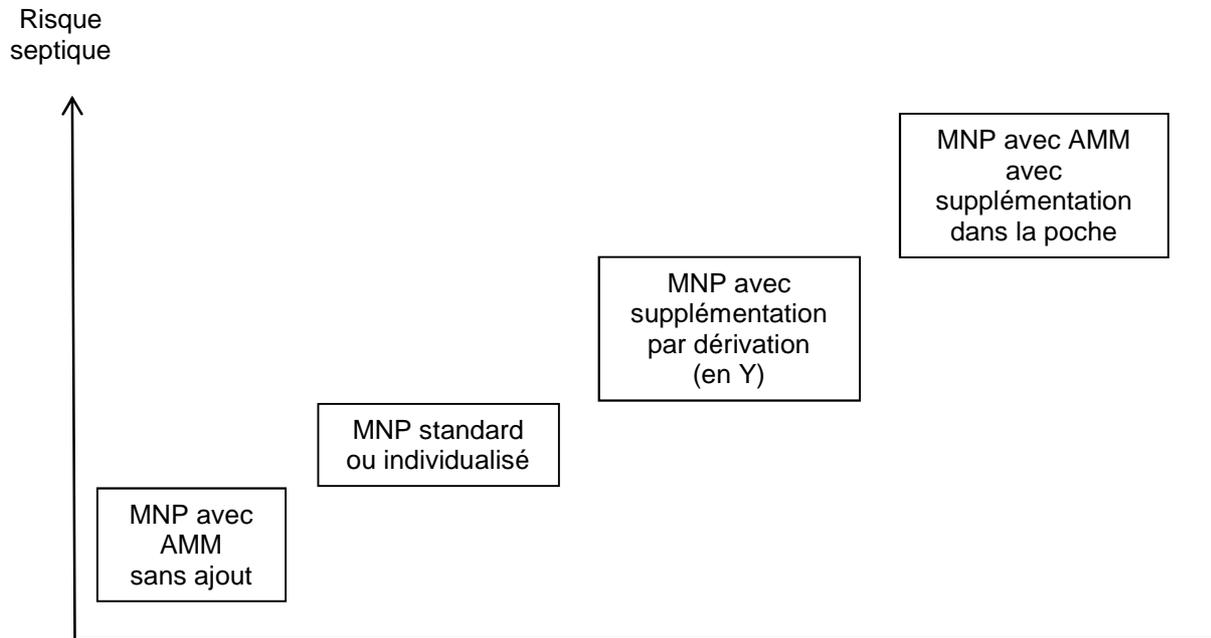
Turpin, en 2012 (68), a réalisé une étude observationnelle rétrospective de registre, divisant une population adulte en trois groupes, recevant soit une nutrition parentérale avec une poche multicompartimentée ayant l'AMM (MCB), soit une nutrition parentérale fabriquée à l'hôpital, soit une nutrition parentérale fabriquée par un établissement pharmaceutique autorisé, *i. e.* un façonnier (CPN). Il en ressort que le risque septique est diminué en cas de nutrition parentérale avec MCB plutôt qu'une nutrition fabriquée à l'hôpital (17,5 % vs 38 %, p < 0,001) et qu'une nutrition parentérale tout venant (fabriquée à l'hôpital ou chez un façonnier) (17,5 % vs 26,6 %, p < 0,001). Les groupes de malades n'étant pas comparables entre ceux recevant une MCB et une CPN (souvent plus graves), une étude avec score de propension a montré le même risque infectieux augmenté en cas de fabrication des parentérales (à l'hôpital ou chez un façonnier) (sepsis 18,9 % vs 24,6 % ; p < 0,001). Cependant, les malades recevant une nutrition fabriquée à l'hôpital n'étaient pas assez nombreux dans cette étude pour faire une étude par score de propension entre la fabrication chez un façonnier ou à l'hôpital.

Le même auteur, en 2014 (69), a montré, dans une étude observationnelle rétrospective comparant des patients recevant des poches multicompartimentées 3-en-1 avec AMM (MCB) *versus* nutrition parentérale à la carte (CPN) *versus* une nutrition parentérale avec simples flacons mis tous en Y (SB pour « *single bottles* »), que le risque septique était identique entre MCB avec ajouts réalisés en pharmacie et CPN. Par contre, le risque était très nettement augmenté en cas de MCB avec ajouts quand ils n'étaient pas réalisés à la pharmacie, ainsi qu'avec l'utilisation de plusieurs flacons en Y (sepsis pour 1 000 jours-cathéters : 4,3 dans le groupe MCB vs 3,7 pour CPN, *versus* 8,5 dans le groupe MCB avec ajouts et 9,1 dans le groupe SB).

À noter que ces trois études ont été financées par les laboratoires Baxter.

## ► Conclusion

Le niveau de risque septique est présenté dans la figure 1 selon le type de mélange de nutrition parentérale et le mode d'une éventuelle supplémentation.



MNP : mélange de nutrition parentérale

**Figure 1. Risque septique des différents mélanges de nutrition parentérale et leurs supplémentations**

- Les solutés de nutrition parentérale doivent être fabriqués dans une PUI ou dans un établissement pharmaceutique autorisé.
- Aucun ajout ne doit être fait dans les solutés de nutrition parentérale hors AMM dans les unités de soins.
- Les ajouts dans les solutés ternaires ayant l'AMM sont à risque infectieux. Il est donc recommandé de faire des ajouts en Y si nécessaire et si possible.
- Il est recommandé de limiter le nombre d'ajouts en Y afin d'éviter les manipulations du cathéter.

### Remarque :

Lors de la fabrication des solutés standardisés sont réalisés des prélèvements à visée bactériologique systématique (possibilité de connaître l'origine du sepsis).

En cas d'ajouts en Y, ou ajouts dans la poche de nutrition dans les unités, l'origine du sepsis est plus difficile à mettre en évidence.

### 3.3 Limitation du risque infectieux

#### 3.3.1 Lieu de fabrication

La fabrication d'une solution de nutrition parentérale, afin d'assurer une sécurité bactérienne optimale, doit se faire en circuit fermé, dans un endroit répondant aux règles de BPP ou BPF.

Textes de loi :

« Art. L. 5126-1. – I. – Les pharmacies à usage intérieur répondent aux besoins pharmaceutiques des personnes prises en charge par l'établissement, service ou organisme dont elles relèvent, ou au sein d'un groupement hospitalier de territoire ou d'un groupement de coopération sanitaire dans lequel elles ont été constituées. A ce titre, elles ont pour missions :

« 1° D'assurer la gestion, l'approvisionnement, la vérification des dispositifs de sécurité, la préparation, le contrôle, la détention, l'évaluation et la dispensation des médicaments, produits ou objets mentionnés à l'article L. 4211-1, des dispositifs médicaux stériles et des médicaments expérimentaux ou auxiliaires définis à l'article L. 5121-1-1, et d'en assurer la qualité ; » [...]

« II. – Ces missions peuvent être exercées par la pharmacie à usage intérieur pour son propre compte, et dans le cadre de coopérations, pour le compte d'une ou plusieurs autres pharmacies à usage intérieur. [...] »

« Art. L. 5126-6. – Par dérogation aux dispositions du I de l'article L. 5126-1 : [...] »

« 4° Les établissements pharmaceutiques des établissements de santé peuvent, à titre exceptionnel et sous réserve que l'autorisation délivrée en application de l'article L. 5124-9 le précise, confier sous leur responsabilité la réalisation de réparations hospitalières à un établissement pharmaceutique autorisé pour la fabrication de médicaments. Cette sous-traitance fait l'objet d'un rapport annuel transmis par le pharmacien responsable de l'établissement pharmaceutique des établissements de santé concernés au ministre chargé de la santé et au directeur général de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. »

Les PUI doivent donc disposer de moyens en personnel, en équipements et d'un système d'information leur permettant d'assurer l'ensemble de leurs missions. Parmi ces missions « obligatoires », figure la réalisation des « préparations magistrales à partir de matières premières ou de spécialités pharmaceutiques ». Les PUI peuvent toutefois être autorisées à déroger à certaines de ces missions et à confier tout ou partie de leurs préparations magistrales à la PUI d'un autre établissement ou à un établissement pharmaceutique autorisé pour la fabrication de médicaments.

Par conséquent, les solutés de nutrition parentérale ne doivent pas être fabriqués dans les unités de soins, mais dans une unité répondant aux critères de BPP ou BPF.

#### 3.3.2 Utilisation de filtres sur les lignes de perfusion

La Cochrane (70) ne recommande pas l'usage de filtres en néonatalogie du fait d'une non-diminution des sepsis et autres complications. Les sepsis liés à la fabrication des solutés de NP ou de médicaments sont rares et difficilement mis en évidence par rapport aux autres causes de sepsis. L'origine des sepsis sur cathéter étant de nature variable (71), les filtres antibactériens n'auront un effet que sur la limitation des sepsis d'origine extrinsèque liés à la manufacture des médicaments ou NP.

Les sociétés savantes recommandent l'usage de filtres en cas de nutrition parentérale (ASPEN, *British pharmaceutical nutrition group working party*).

Il existe deux types de filtres : 0,22 µm pour limiter le risque bactérien et le passage d'endotoxines, et des filtres plus larges, de 1,2 µm, pour limiter le risque de passage de particules (verre,

plastique) et de précipités phosphocalciques. Ces derniers limitent également le passage de *Candida albicans*.

L'utilisation des filtres antibactériens est impossible en cas de mélange contenant des lipides, étant donné que la taille des globules lipidiques est de 0,25 à 0,5 µm (50).

- Utiliser des filtres 0,22 µm au niveau des solutés 2-en-1, des médicaments, et des ajouts en Y (changement toutes les 96 h).
- Utiliser des filtres 1,2 µm pour le risque de précipités au plus près de l'enfant (changement toutes les 24 h).

### 3.3.3 Nécessité des ajouts au quotidien ?

#### ► Macronutriments et minéraux

Les recommandations nutritionnelles pour les nouveau-nés prématurés sont émises régulièrement, sur la base de la croissance *in utero*, de la croissance post-natale, de la composition corporelle, du risque de carences ou de toxicité. Actuellement, les études randomisées en néonatalogie portent essentiellement sur les apports en macronutriments, variables lors de la première semaine de vie. Des études sont également faites sur la nutrition entérale avec différentes compositions de lait, ou de fortifiants du lait maternel. Dans les recommandations de l'ESPGHAN, il existe donc des marges en moyenne de 20 % pour les apports recommandés pour les macronutriments et minéraux (tableau 12). Ces marges sont encore plus larges pour les oligoéléments et vitamines.

**Tableau 12. Calcul des variations des apports recommandés par l'ESPGHAN 2005 (12)**

Apport (/kg/j)	Recommandations ESPGHAN 2005	moyenne	delta	variation en %
Volume total (ml)	160-180	170	10	5,9
Acides aminés (g)	3,2-4	3,6	0,4	11,1
Énergie (kcal)	110-120	115	15	13,0
Lipides (g)	2,5-4	3,25	0,75	23,1
Glucose (g)	16-18	17	1	5,9
Na (mmol)	3-5	4	1	25,0
K (mmol)	2-5	3,5	1,5	42,9
Cl (mmol)	3-5	4	1	25,0
Ca (mmol)	1,3-3	2,15	0,85	39,5
P (mmol)	1-2,3	1,65	0,65	39,4
Mg (mmol)	0,2	0,2	0	0,0
			moyenne	<b>21,0</b>

Du fait des marges existantes pour les apports recommandés, les ajouts doivent être évalués au quotidien quand ils ne peuvent pas être réalisés dans les conditions optimales de sécurité bactériologique.

Dans les autres cas, quand les ajouts semblent nécessaires sur plusieurs jours, la littérature ne permet pas de dire au bout de combien de jours un déficit en macronutriments ou minéraux est délétère.

Cependant, la croissance néonatale est rapide (vitesse de croissance la plus rapide au cours de la vie) : 20 g/kg/j pour les nouveau-nés de 25 à 29 SA, soit 100 g en 5 jours, soit plus de 10 % de leur

poids de naissance. Il paraît donc raisonnable de ne pas prolonger sur plusieurs jours des apports dans les fourchettes basses des recommandations.

Il est nécessaire d'ajuster les apports en nutrition parentérale selon la croissance et la tolérance biologique, en mettant en balance de manière quotidienne et selon les possibilités de sécurisation les risques inhérents aux ajouts en Y.

### ► Lipides

La question des solutés 2-en-1 (avec ou sans lipides en Y) ou 3-en-1 peut se poser.

#### Solutions binaires

Dans certaines situations pathologiques, les apports de lipides doivent être adaptés, notamment en cas de cholestase du nouveau-né et en cas de sepsis grave.

Cependant, il n'est pas recommandé d'arrêter totalement les lipides, du fait de la participation des acides gras essentiels à de nombreuses voies métaboliques, dont la réponse inflammatoire (action positive en cas de sepsis) (72). En cas de sepsis grave, le système réticulo-endothélial pourrait être plus facilement surchargé. Il est donc recommandé de limiter les apports de lipides et de contrôler le taux plasmatique de triglycérides.

En cas de cholestase (73-75), le mécanisme par lequel les lipides joueraient un rôle n'est pas complètement élucidé. Les  $\omega$ -6 pourraient augmenter la peroxydation. De même, les phytostérols contenus dans les huiles à base de soja pourraient jouer un rôle délétère. Il a été proposé de diminuer les apports en dessous de 1 g/kg/j, avec une efficacité clinico-biologique, mais un déficit calorique cumulé. Les études pédiatriques des effets de cette restriction calorique sur la croissance sont contrastées. En néonatalogie, une seule étude non randomisée existe, et sans évaluation claire de la croissance qui montrait une diminution de la bilirubine conjuguée dans le groupe recevant 1 g/kg de lipides IV 2 jours par semaine comparé au groupe recevant 3 g/kg/j où la bilirubine augmentait (-0,73 mg/dL/sem vs + 0,29 mg/dL/sem,  $p = 0,0097$ ). La croissance semblait comparable dans les deux groupes (76).

Plusieurs revues de la littérature concluent que les lipides de poissons ( $\omega$ -3) semblent avoir une efficacité dans la prévention et dans le traitement de la cholestase associée à la nutrition parentérale (77). Des études sont encore nécessaires, notamment dans la comparaison de SMOFlipid® (mélange huile de soja, olive, triglycérides à chaîne moyenne et huiles de poisson) et d'Omegaven® (100 % huiles de poisson).

Dans ce contexte, des seringues préremplies de lipides et vitamines hydro- et liposolubles pourraient être intéressantes, afin de moduler les apports lipidiques de façon plus souple tout en diminuant les manipulations. De même, le choix de la solution lipidique reste libre.

C'est le choix qui a été fait par la société australienne de pédiatrie dans la standardisation de la nutrition parentérale à l'échelle nationale (47).

#### Solutions ternaires

En revanche, les solutés 3-en-1 (poches uni- ou bi-compartmentées) permettent de ne pas oublier l'apport de lipides. Ils présentent l'avantage de limiter les manipulations, et ont un potentiel moindre coût (50).

Les recommandations de l'ASPEN (78) suggèrent qu'il n'y a pas de différences sur le plan infectieux entre les systèmes 2-en-1 ou 3-en-1. L'utilisation de filtre antimicrobien n'est pas possible sur ces systèmes (cf. chapitre *infra*).

**Tableau 13. Avantages et inconvénients des solutés 3-en-1 comparés aux solutés 2-en-1**

Avantages	Inconvénients
<p>Moins de manipulations, avec potentiellement moindre risque infectieux</p> <p>Moins de matériel, tubulures (coût)</p> <p>Facilité d'utilisation</p> <p>Apport de lipides maintenu, moins de gaspillage de lipides</p>	<p>Risque septique augmenté en cas de contamination (études <i>in vitro</i>)</p> <p>Pas de possibilité d'utiliser des filtres antibactériens (0,22 µm)</p> <p>Pas de flexibilité des apports et du type de lipides</p>

### ► Oligoéléments

Il existe de nombreuses publications sur les conséquences des déficits en oligoéléments tant chez l'adulte que chez l'enfant, et il n'existe, pour des raisons éthiques évidentes, aucune étude randomisée comparant NP avec ou sans OE.

Chez le nouveau-né prématuré, les stocks sont insuffisants à la naissance, ceux-ci se constituant en majeure partie au cours du 3<sup>e</sup> trimestre de grossesse. De plus, ces bébés ont des besoins nutritionnels très élevés, d'autant plus importants que leur terme est précoce. Des carences peuvent avoir des effets sur la croissance et sur le développement au long cours. La nutrition parentérale est très souvent prolongée (plusieurs semaines à mois), et les apports entéraux faibles pendant de nombreuses semaines, notamment chez les extrêmement petits termes et poids de naissance.

Les oligoéléments devraient être ajoutés dès le 1<sup>er</sup> jour de la nutrition parentérale chez les nouveau-nés prématurés de très faible poids de naissance ou ayant une intolérance digestive prolongée, selon les recommandations de l'EPSSGHAN (12), l'ESPEN (79) et l'ASPEN (80).

Un ajout de zinc en plus des formulations d'oligoéléments disponibles sur le marché est nécessaire actuellement en cas de nutrition parentérale, même de courte durée.

**Recommandation :**

Les oligoéléments devraient être ajoutés dès le 1<sup>er</sup> jour de la nutrition parentérale chez les nouveau-nés prématurés de très faible poids de naissance ou ayant une intolérance digestive prolongée.

Un ajout de zinc en plus des formulations d'oligoéléments disponibles sur le marché est nécessaire actuellement en cas de nutrition parentérale, même de courte durée.

En France, chez le nouveau-né, la nouvelle solution, Junimin<sup>®</sup>, ayant l'AMM pour cette population et remplaçant la Solution injectable d'oligo-éléments Aguetant enfants et nourrissons<sup>®</sup> (pédiatrique) manque essentiellement de zinc à court terme. Un ajout de zinc est nécessaire en cas de nutrition parentérale même de courte durée (12). Dans les RCP du produit, le zinc doit être dilué, idéalement dans le mélange nutritif.

Un ajout *per os* de zinc pourrait être envisagé dès que possible. Les fortifiants du lait maternel contiennent du fer, cuivre, zinc, iode, manganèse et sélénium.

En cas de nutrition parentérale exclusive prolongée, la non-supplémentation en fer, iode, chrome et cobalt peut devenir délétère. Un changement de solution d'oligoélément est à envisager.

**Tableau 14. Composition des différentes solutions d'oligoéléments utilisés actuellement en néonatalogie**

Oligoélément	Solution injectable d'oligo-éléments Aguetant enfants et nourrissons <sup>®</sup> (pédiatrique)	Junimin <sup>®</sup> (Aguettant)	Recommandations IV nouveau-né prématuré ESPGHAN 2005 (12) et ASPEN 2015 (80)
Dose	0,6 ml/kg	1 ml/kg/j	
Chrome	1,2		0 à 0,2 µg/kg/j
Cobalt	9		pas de reco
Cuivre	18	20	20- 40 µg/kg/j
Fluor	30		pas de reco
Fer	30		200 µg/kg/j
Iode	3	1	1 µg/kg/j
Manganèse	6	0.5	1 µg/kg/j
Molybdène	3		0 à 1 µg/kg/j
Sélénium	3	2	2-5 µg/kg/j
Zinc	60	100	450-500 µg/kg/j de 27 à 30 SA 400 µg/kg/j pour les 30-32 SA 200-300 µg/kg/j pour les 35-40 SA

### Une supplémentation est-elle nécessaire jusqu'à la fin de la nutrition parentérale ?

La nutrition entérale apporte des oligoéléments. Le lait maternel en contient, mais en quantités variables, les produits permettant une fortification du lait maternel également.

Les coefficients d'absorption n'étant pas optimaux, les besoins par voie entérale sont supérieurs aux besoins par voie parentérale.

**Tableau 15. Recommandations apports entéraux et parentéraux en oligoéléments chez les nouveau-nés prématurés**

Oligoélément	Recommandations IV nouveau-né prématuré ESPGHAN 2005 (12) et ASPEN 2015 (80)	Recommandations PO nouveau-né prématuré (AAP)
Chrome (µg/kg/j)	0 à 0,2	0,1-2,25
Cobalt	pas de recommandation	pas de recommandation
Cuivre (µg/kg/j)	20- 40	120-150
Fluor	pas de recommandation	pas de recommandation
Fer (µg/kg/j)	200	2 000-4 000
Iode (µg/kg/j)	1	10-60
Manganèse (µg/kg/j)	1	0,7-7,5
Molybdène (µg/kg/j)	0 à 1	0,3
Sélénium (µg/kg/j)	2-5	1,3-4,5
Zinc (µg/kg/j)	450-500	1 000-3 000

Concernant l'iode, le manganèse et le sélénium, les besoins sont couverts avec des apports de 100 ml/kg de lait maternel, voire moins si le lait est enrichi.

**Tableau 16. Apports *per os* en micronutriments avec le lait maternel et les fortifiants du lait maternel**

	Lait maternel (LM)			Recommandations	
	100 ml/kg	180 ml/kg			
Enrichissement	0	LM + 3 % Fortipré	LM + 3 % Supplétine	LM + 3 % Fortéma	
Fer (µg)	30	1404	0	0	2 000-4 000
Cuivre (µg)	24	82,2	70,2	67,29	120-150
Zinc (µg)	120	921	726	636	1 000-3 000
Iode (µg)	11	32,49	29,16	27,36	10-60
Manganèse (µg)	0,7	7,32	6,21	6,75	0,7-7,5
Sélénium (µg)	1,5	5,49	4,59	3,87	1,3-4,5

En revanche, pour le cuivre, le fer et le zinc, les apports restent inférieurs aux recommandations, même en nutrition entérale optimale et enrichie (lait maternel 180 ml/kg/j + 3 % de fortifiant).

Cependant, les apports en cuivre optimaux ne sont pas bien connus. Les déficits en cuivre sont rares chez l'homme. Cela a été décrit chez le nouveau-né prématuré uniquement en cas d'absence d'apports. Une supplémentation en plus des solutions actuelles d'oligoéléments ou de la nutrition entérale ne semble pas justifiée au vu des connaissances actuelles (80, 81).

Les apports en fer peuvent être complétés par une supplémentation orale adaptée.

En ce qui concerne le zinc, les apports recommandés reposent sur une littérature plus importante. Actuellement, les solutés de nutrition parentérale doivent être supplémentés en zinc en plus des solutions d'oligoéléments disponibles sur le marché qui ne contiennent pas suffisamment de zinc. Une supplémentation orale en zinc est également possible. Le coefficient d'absorption est de 25 à 40 % (au niveau de la partie distale du duodénum et de la partie proximale du jéjunum).

Une étude (82) a montré l'intérêt d'une supplémentation en zinc à forte dose dès la naissance chez le nouveau-né prématuré IV (10 mg/j) puis PO (10 mg/j quand la nutrition entérale était > 110 kcal/kg/j). Sur les deux groupes de 96 et 97 enfants < 32 SA, les auteurs retrouvaient dans le groupe supplémenté une diminution du nombre d'entérocolites ulcéronécrosantes (6 vs 0 ;  $p = 0,014$ ), et du score de morbidité (leucomalacie périventriculaire, dysplasie broncho-pulmonaire à 36 SA, sepsis tardif, rétinopathie > stade 2, entérocolite ulcéronécrosante) de 41,7 à 26,8 %,  $p = 0,003$ . Le groupe non supplémenté était cependant légèrement plus petit pour le même âge gestationnel (28 SA en moyenne) sans que cela soit significatif (1 114 g (1 056 - 1 172) versus 1 033 g (969 - 1 097) ;  $p = 0,066$ ). Aucun effet secondaire lié à un éventuel surdosage n'était retrouvé dans cette étude, mais les taux sériques n'ont pas été mesurés.

### ► Vitamines hydro- et liposolubles

Recommandations ESPGHAN : les enfants et nouveau-nés recevant une nutrition parentérale doivent être supplémentés en vitamines hydro- et liposolubles, sur une base quotidienne (grade D). Ces vitamines doivent être mélangées aux lipides dès que possible (limitation de la peroxydation).

En ce qui concerne le relais par voie orale, l'absorption des vitamines liposolubles est liée à l'absorption des lipides. L'absorption de la vitamine E est moins bonne que pour les autres vitamines (environ 50 %). Actuellement, la forme orale de supplémentation orale (Uvestérol ADEC® 0,3 ml/j) apporte les apports quotidiens recommandés de ces différentes vitamines. Delvin *et al.* (83) ont montré qu'une supplémentation de nouveau-nés prématurés de  $33,5 \pm 1$  SA était sans danger et augmentait progressivement les taux sériques.

Il n'existe pas de données actuellement dans la littérature permettant de savoir quand le passage de la supplémentation IV à PO peut se faire. Une baisse progressive des apports IV avec un relais *per os* peut paraître logique. Il est également important d'adapter les doses et la voie d'administration des vitamines liposolubles en cas de cholestase et de doser régulièrement les taux sériques en cas de situation pathologique.

Quant aux vitamines hydrosolubles, elles sont bien absorbées par voie entérale. Un relais progressif IV / PO est donc légitime. Les fortifiants du lait maternel contiennent des vitamines hydrosolubles. Il n'y a pas de risque de surdosage.

En ce qui concerne l'acide folique, le lait maternel non pasteurisé en contient en grande quantité, la fortification du lait maternel en apporte également. Une supplémentation des nouveau-nés prématurés est fréquente (*british survey*) du fait de leur croissance rapide et en prévention de l'anémie. Aucun surdosage n'est décrit chez les nouveau-nés. Une étude récente en Turquie a montré que, chez des nouveau-nés d'âge gestationnel < 32 SA ayant reçu une nutrition parentérale, il n'y avait pas de carence en acide folique. Les nouveau-nés ne recevant que du lait maternel non supplémenté avaient, à 36 SA, des taux plus bas que ceux recevant du lait maternel

enrichi ou du lait pour petit poids de naissance, soit respectivement : 25,92 ng/ml vs 38,50 ng/ml et 42,42 ng/ml (84).

### ► Carnitine

La carnitine entre dans la composition du lait maternel en quantités non négligeables.

Il n'y a pas de stocks chez le fœtus.

La carnitine est impliquée dans le métabolisme des acides gras pour fournir de l'énergie aux cellules. Elle aurait donc un intérêt théorique dans la prévention des hypoglycémies (*via* la néoglucogénèse) et pourrait également permettre de diminuer les besoins en insuline en diminuant l'insulinorésistance. Cependant, à ce jour, aucun essai randomisé n'a permis de prouver l'intérêt d'une supplémentation chez le nouveau-né sur l'incidence des hypoglycémies et sur la croissance. Aucun effet secondaire n'était rapporté dans les différentes études. Les dernières méta-analyses concluaient sur une absence de preuve quant à l'intérêt d'une supplémentation (85).

Depuis, en 2006, Crill CM *et al.* (86) ont montré qu'une supplémentation IV et orale en carnitine pouvait permettre une reprise de poids plus rapide dans le groupe supplémenté (11,8 jours vs 16,97,  $p = 0,014$ ) et diminuait les apnées (% de respiration périodique : 0,470 vs 1,471,  $p = 0,014$ ) (86).

Une étude turque récente (2016) a montré également qu'une supplémentation en carnitine pouvait diminuer le recours au surfactant ( $1,56 \pm 0,97$  vs  $2,12 \pm 0,99$  doses,  $p < 0,001$ ) et la durée de ventilation mécanique ( $3,04 \pm 3,60$  jours vs  $4,73 \pm 5,63$ ,  $p < 0,001$ ) (87).

L'ASPEN recommande une supplémentation en carnitine chez le nouveau-né en nutrition parentérale (88).

La supplémentation en carnitine n'est ni recommandée ni déconseillée en cas de nutrition parentérale prolongée en néonatalogie. Il semble intéressant que la carnitine soit dans les solutés de nutrition parentérale. Un ajout en Y est à mettre en balance avec le risque infectieux.

### 3.3.4 Modalités des ajouts en Y

Aucune étude n'a été réalisée sur les ajouts en Y.

Cependant, Turpin *et al.* (69) ont montré qu'une nutrition parentérale réalisée à base de multiples flacons mis en Y (*Single Bottles*) était à haut risque infectieux en comparaison avec les solutés industriels sans ajouts ou fabriqués en PUI (OR = 2,53 ; IC<sub>95%</sub> : 1,66-3,86). Plus le nombre de connexions est important (NP, suppléments en Y, médicaments), plus les portes d'entrées infectieuses sont importantes.

De même, les ajouts dans les solutés sont également à risque. Les mêmes auteurs (69) montraient que le risque septique était très nettement augmenté en cas de poches multicompartimentées 3-en-1 ayant l'AMM (MCB) avec ajouts quand ils n'étaient pas réalisés à la pharmacie, ainsi qu'avec l'utilisation de plusieurs flacons en Y (sepsis pour 1 000 jours-cathéters : 4,3 dans le groupe MCB vs 3,7 pour CPN, *versus* 8,5 dans le groupe MCB avec ajouts et 9,1 dans le groupe SB).

Il est donc important d'éviter l'utilisation de nombreux flacons en Y.

Dans le cadre des BPP, ces ajouts en Y ne doivent contenir que deux ou trois éléments, avec une compatibilité notamment pour le calcium et le phosphore validée par un pharmacien (protocollisation possible).

L'utilisation de filtres antibactériens est recommandée.

Idéalement, ces ajouts devraient être fabriqués dans une PUI.

Cas particulier de l'ajout d'oligoéléments dans des poches standards ou avec AMM :

Les RCP des oligoéléments précisent que le produit doit être dilué dans un mélange nutritif. Dans les recommandations adultes, ce mélange se fait dans minimum 100 ml de G5 % ou sérum physiologique. Ces apports sont impossibles chez le nouveau-né car le volume non nutritif est beaucoup trop important.

La tubulure pouvant être considérée comme un mélange nutritif, un ajout en Y pourrait en théorie être possible. Mais cet ajout doit être fait sur plusieurs heures, du fait du risque de précipitation.

Les oligo-éléments devraient être administrés dans le mélange nutritif.

Les vitamines lipo- et hydrosolubles doivent être administrées avec les lipides (ESPGHAN, etc.).

Les seringues préremplies en lipides et vitamines présentent un intérêt (47).

### 3.4 Conclusion pour la modulation des risques

Puisque le risque infectieux lié à la manipulation dans les unités de soins ne peut être écarté, il est recommandé de réévaluer quotidiennement la nécessité de ces suppléments, en optimisant les apports entéraux.

Pour limiter les erreurs de prescription ou de retranscription, une informatisation de la prescription ainsi qu'un travail dans le calme et la continuité sont nécessaires.

Une grande attention doit être apportée au nombre de manipulations nécessaires pour répondre aux besoins nutritionnels de l'enfant vis-à-vis des risques induits. Le risque est d'autant plus augmenté au-delà de trois manipulations.

Si les suppléments par dérivation (en Y) sont moins à risque sur le plan infectieux que les suppléments au sein des unités de soins dans les poches de nutrition parentérale (avec AMM), elles doivent être validées sur le plan de la stabilité, dans le cadre d'un protocole validé conjointement avec la pharmacie, la direction des soins et le service qualité et gestion des risques.

À défaut d'études de stabilité pour les mélanges de nutrition parentérale individualisés, il est important de tenir compte principalement du risque de précipitation physico-chimique du phosphate de calcium.

L'instabilité des mélanges justifie l'interdiction d'ajout de tout médicament dans une poche de nutrition parentérale.

Les pratiques d'hygiène doivent être en accord avec les bonnes pratiques afin de limiter le risque infectieux<sup>6</sup>. Toute manipulation doit être réalisée dans des conditions aseptiques et selon une procédure formalisée.

Le lieu de référence pour effectuer ces manipulations sur les poches est la PUI avec locaux adaptés permettant la stérilité du mélange de nutrition parentérale. En cas de PUI indisponible, elles peuvent être réalisées dans l'unité de soins en suivant un protocole de préparation validé.

<sup>6</sup> Cf. Recommandations à venir de la Société française d'hygiène hospitalière (SF2H).

## 4. Stratégie de choix du type de nutrition parentérale

### ► Éléments à prendre en compte

La nutrition parentérale choisie doit permettre de couvrir les besoins nutritionnels du nouveau-né en termes d'apports hydriques, électrolytiques, caloriques, en nutriments, en vitamines et en oligo-éléments.

Les éléments devant être pris en compte pour le choix du type de nutrition parentérale et réévalués quotidiennement sont :

- les besoins nutritionnels liés à l'état clinique du patient :
  - définis en se basant sur les recommandations européennes concernant la nutrition parentérale du nouveau-né (12),
  - et la possibilité ou non de s'en écarter pour une durée définie et acceptable ;
- les risques d'infection, de prescription, de fabrication, d'administration ;
- les manipulations nécessaires pour les suppléments, augmentant ces risques notamment au-delà de trois ;
- la capacité de prescription par un médecin sénior.

### ► Choix du type de nutrition parentérale

Le choix du type de nutrition parentérale pour le nouveau-né est fait en fonction de ses besoins nutritionnels et dépend de la disponibilité d'une PUI ou d'un établissement pharmaceutique autorisés ; ces conditions déterminent le gradient de sécurité de la nutrition parentérale (cf. figure 2).

Une fois les besoins du patient définis, le recours à des mélanges nutritifs avec AMM est recommandé compte tenu de leur niveau maximal de sécurité.

Lorsque les besoins des patients ne peuvent pas être couverts par les mélanges de nutrition parentérale avec AMM, il est alors recommandé de prescrire des mélanges de nutrition parentérale standardisée.

Si les besoins du patient ne peuvent pas être couverts par un mélange de nutrition parentérale standardisée et que les délais de supplémentation ou de fabrication du mélange nutritif en unité adaptée (PUI ou établissement pharmaceutique autorisés) sont compatibles avec l'état clinique de l'enfant, il est alors recommandé de prescrire un des mélanges nutritifs suivants :

- un mélange avec AMM avec supplémentation dans la poche réalisée en PUI ;
- un mélange standardisé produit en PUI avec supplémentation dans la poche seulement de vitamines et oligo-éléments réalisée par la même PUI ;
- un mélange individualisé produit en PUI ou en établissement pharmaceutique autorisés.

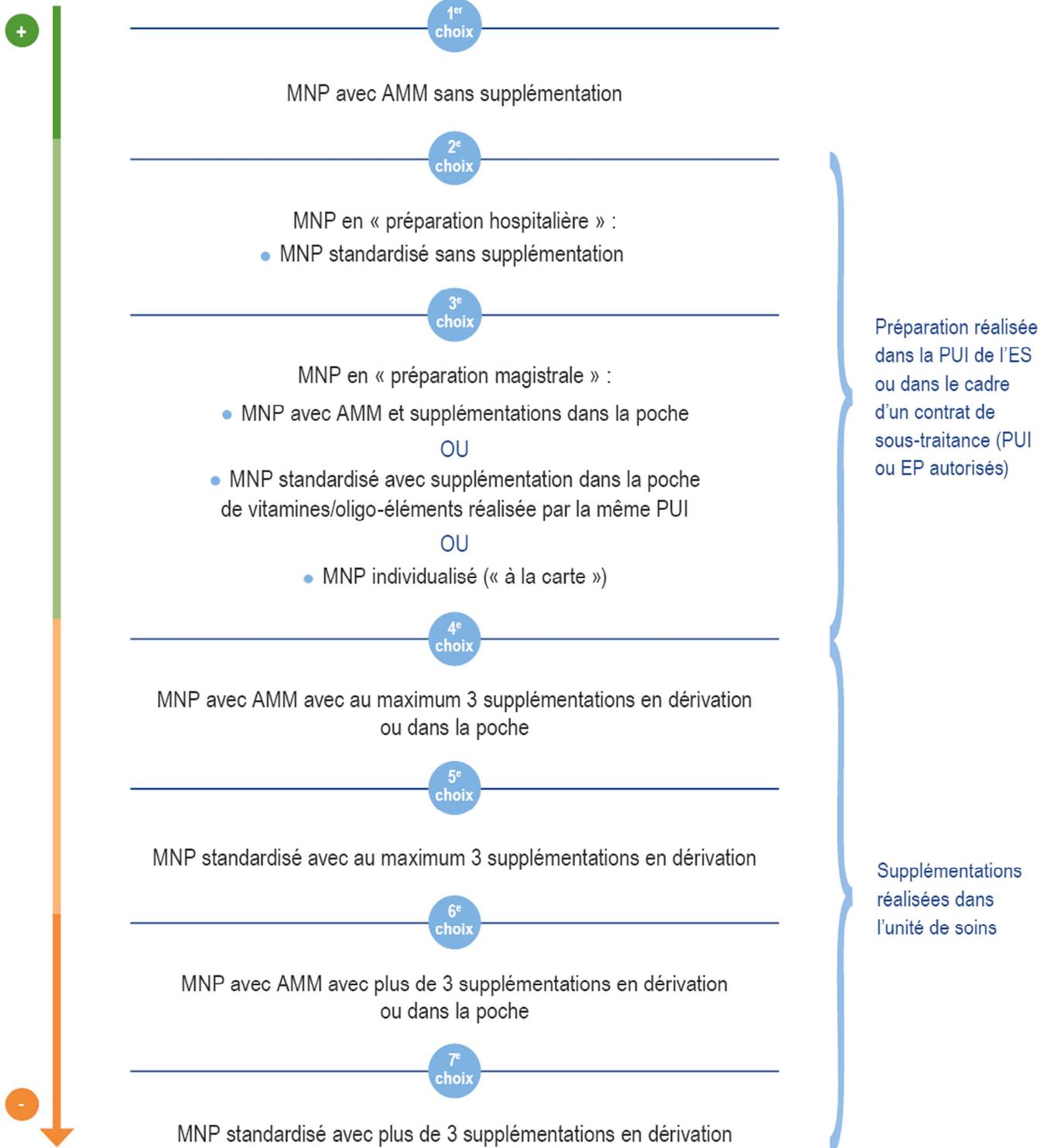
En cas de délais de supplémentation ou de fabrication du mélange nutritif en unité adaptée incompatibles avec l'état clinique de l'enfant, des suppléments pourront être réalisés en unité de soins, tout en limitant au mieux le nombre de manipulations nécessaires.

Ainsi, il est recommandé, dans un premier temps, de vérifier si un mélange avec AMM avec au maximum trois suppléments en dérivation ou dans la poche couvre les besoins du patient. Si tel n'est pas le cas, il est recommandé d'en faire de même avec un mélange standardisé. Si les besoins ne sont toujours pas couverts, il est recommandé d'utiliser le même raisonnement avec plus de trois suppléments.

Sécurité

**Besoins nutritionnels du patient nécessitant une nutrition parentérale, à réévaluer quotidiennement**

*Si le type de MNP proposé ne répond pas aux besoins nutritionnels du patient, envisager le choix suivant :*



AMM : autorisation de mise sur le marché ; EP : établissement pharmaceutique ; ES : établissement de santé ; MNP : mélange de nutrition parentérale ; PUI : pharmacie à usage intérieur.

**Figure 2 : Choix du type de nutrition parentérale pour le nouveau-né**

## 5. Autres aspects pratiques permettant d'augmenter la sécurité de la nutrition parentérale

### 5.1 Osmolarité et voie d'abord

Du fait de la toxicité directe sur l'endothélium d'une osmolarité trop élevée, toutes les sociétés savantes ([12](#), [78](#)) s'accordent pour dire qu'une nutrition parentérale prolongée doit être administrée sur voie veineuse centrale. La limite supérieure d'osmolarité entraînant plus de complications à type de phlébite sur voie veineuse périphérique varie peu : 800-900 mosm/L.

Or, les tout premiers jours de vie chez les nouveau-nés prématurés, la voie centrale est souvent différée de quelques jours (voie veineuse périphérique, ou cathéter veineux ombilical en position périphérique). Il n'y a actuellement aucune étude sur la tolérance d'une NP hyperosmolaire sur voie veineuse périphérique, notamment sur le cathéter veineux ombilical périphérique. D'autre part, les bénéfices d'une nutrition adaptée précoce chez les tout petits poids de naissance avec notamment un apport d'acides aminés de 2-3,5 g/kg/j dès le premier jour outrepassent les risques d'une hyperosmolarité modérée dans les 2-3 premiers jours, le temps de mettre en place une voie veineuse centrale ([7](#)).

En ce qui concerne la nécessité de changement de voie d'abord, l'ESPGHAN ([12](#)) recommande de ne pas laisser en place un cathéter ombilical central plus de 14 jours, du fait de l'augmentation des sepsis au-delà de cette durée. En ce qui concerne les cathéters ombilicaux artériels, pouvant être également utilisés pour une nutrition parentérale, les complications augmentent pour une utilisation supérieure à 5 jours.

Pour les cathéters épicutanéocaves, il n'y a pas d'étude sur l'intérêt d'un changement de cathéter en cours de NP si celle-ci se prolonge. L'ESPGHAN recommande de laisser en place le cathéter aussi longtemps que nécessaire ([12](#)).

La question du retrait ou changement de cathéter peut se poser en cas de sepsis avéré du fait de la présence possible de biofilm favorisé par certains germes tels les *Candida*, le *Staphylococcus epidermidis*, le *Staphylococcus aureus* et, par conséquent, du risque d'échec thérapeutique ([89](#)).

#### Avis du groupe de travail

Les recommandations à respecter sont les suivantes :

- administrer les mélanges de nutrition parentérale sur un cathéter central dès que l'osmolarité de la solution dépasse 850 mosm/L ;
- en cas de cathéter veineux ombilical en position non centrale :
  - » utiliser un mélange de nutrition parentérale d'osmolarité  $\leq$  850 mosm/L,
  - » privilégier, au-delà des 48 premières heures, un cathéter épicutanéocave pour administrer le mélange de nutrition parentérale.

### 5.2 Protocoles de service

#### Au niveau médical

Le fait d'avoir un protocole médical de nutrition améliore la croissance des nouveau-nés ([26](#), [90](#), [91](#)).

La nutrition parentérale doit faire l'objet d'un protocole de service et doit aborder les apports recommandés, les voies d'abord, et les risques liés à la nutrition parentérale, les risques liés au cathéter central, ainsi que la surveillance biologique de la nutrition parentérale ([54](#)).

Ce protocole doit être régulièrement remis à jour à la lecture des évolutions des recommandations.

La prescription d'une nutrition parentérale étant complexe, elle nécessite d'être faite dans des conditions de travail facilitantes : limitation du bruit et des interruptions, lumière suffisante, bureau indépendant avec ordinateur dédié (54).

### Au niveau infirmier

L'administration de la nutrition parentérale doit faire l'objet de procédures écrites reprenant la traçabilité répondant à la règle des 5 B permettant de réaliser cinq contrôles (bon patient, bon médicament, bonne dose, bonne voie et bon moment) :

- identification du patient ;
- adéquation du contenu avec la prescription ;
- date de péremption de la poche ;
- intégrité de la poche ;
- aspect du contenu.

Pour cela, il est nécessaire de définir le nombre de personnes nécessaires à la pose du soluté, leur rôle, les conditions d'asepsie nécessaire, l'utilisation des pompes de perfusion, la fréquence de changement des lignes de perfusion, la place des filtres et des valves antiretour.

Le protocole doit également aborder la gestion des extravasations en cas de NP sur voie périphérique.

Ces procédures doivent être validées par le centre d'appui pour la prévention des infections associées aux soins (CPias)<sup>7</sup> référent.

La formation continue théorique et pratique des infirmières est nécessaire. La formation des nouvelles infirmières doit être particulièrement accentuée.

Des audits de pratique réguliers devraient être réalisés, en collaboration avec les CPias référents.

Si possible, toutes les pompes d'une unité de soins devraient être identiques pour limiter les erreurs de programmation.

Une double vérification du débit de perfusion programmé devrait être faite par une personne indépendante, et tracée (20, 54).

### Avis du groupe de travail

Il est recommandé d'avoir un protocole validé conjointement avec la pharmacie, la direction des soins et le service qualité et gestion des risques concernant la nutrition parentérale, ses objectifs, les complications possibles, la surveillance biologique, et l'organisation des circuits.

Il est recommandé d'avoir un protocole unique validé conjointement avec la pharmacie, la direction des soins, le Centre d'appui pour la prévention des infections associées aux soins (CPias) référent et le service qualité et gestion des risques concernant la nutrition parentérale (Accord d'experts). Ce protocole doit tenir compte de l'organisation locale et contenir au minimum les chapitres suivants :

- les objectifs de la nutrition parentérale (pour qui ? quels besoins ?) ;
- les mélanges de nutrition parentérale et solutions disponibles ;
- les voies d'abord ;
- les complications possibles et leur prise en charge ;
- la surveillance biologique ;
- les conditions optimales facilitantes de prescription ;
- la manipulation des mélanges de nutrition parentérale (règle des 5 B) ;

<sup>7</sup> Les CPias remplacent les Cclin (centre de coordination de la lutte contre les infections nosocomiales) et les Arlin (antennes régionales de lutte contre les infections nosocomiales) depuis le 1<sup>er</sup> janvier 2018.

- la gestion des lignes de perfusion (changements des lignes de perfusion, filtres) ;
- l'organisation des circuits (commande, fabrication, distribution, stockage).

### 5.3 Informatisation des prescriptions

Toute prescription est à risque d'erreur. La nutrition parentérale étant un mélange complexe, les risques sont multipliés : erreur de volume, absence de certains éléments, incompatibilités. Afin de limiter ce risque, l'utilisation d'un logiciel de prescription adapté est nécessaire et largement recommandée par toutes les sociétés savantes. Ce logiciel doit comporter les marges des apports théoriques. La prescription doit apparaître pour le clinicien en quantités par kilogramme de poids corporel. En cas de nutrition parentérale à la carte, les quantités des éléments devraient être automatiquement calculées par le logiciel de prescription.

La prescription devrait être transmise à la pharmacie sans retranscription écrite ([20](#), [54](#)).

Une informatisation de la prescription à l'administration en passant par la production est indispensable pour une sécurité maximale. Selon l'Agence des systèmes d'information Partagés de santé (ASIP Santé), l'informatisation de la prescription devra prendre en compte les apports en ions et macronutriments véhiculés lors de l'administration de médicaments ([46](#)).

#### Avis du groupe de travail

Une informatisation de la prescription à l'administration en passant par la production est indispensable pour une sécurité maximale. Elle devra prendre en compte les apports en ions et macronutriments véhiculés lors de l'administration de médicaments.

La nutrition parentérale est prescrite par les praticiens hospitaliers, les assistants et les internes après supervision et évaluation des compétences. En cas de situation particulière, la prescription par un médecin sénior est recommandée.

### 5.4 Circuit des poches de nutrition parentérale identifié

La nutrition parentérale étant un processus complexe et à risque, le circuit de prescription/préparation/transport/réception doit être défini sous la responsabilité du pharmacien ([12](#), [54](#)).

L'IGAS a émis plusieurs recommandations, définissant les règles du circuit ([1](#)) :

- recommandation n°30 : Rendre le temps de transport des poches de NP le plus court possible et dans le respect de la chaîne du froid avec traçabilité de la température de conservation ;
- recommandation n°31 : Confier la réception et le rangement des poches de NP dans des dispositifs de stockage, à la pharmacie ou en unités de soins, à des personnels qualifiés, désignés et formés ;
- recommandation n°32 : Faire réaliser, par les pharmaciens, la traçabilité complète des préparations délivrées et une vérification régulière des conditions de stockage des NP dans les unités de soins ;
- recommandation n°34 : Respecter les bonnes pratiques en vigueur relatives aux sous-traitances de préparations, notamment par la mise en place systématique d'un contrat définissant les responsabilités de chacune des parties ;
- recommandation n°35 : Faire converger les exigences du chapitre relatif aux sous-traitances dans les BPP et celui relatif aux activités externalisées dans les BPF et les renforcer par la définition d'un contrat type de sous-traitance intégrant l'obligation de co-signature des pharmaciens responsables des deux parties ;
- recommandation n°36 : Prévoir la réalisation, par le donneur d'ordres, d'audits réguliers du sous-traitant.

### Avis du groupe de travail

Il est recommandé de fabriquer les mélanges de nutrition parentérale individualisée dans les unités adaptées (PUI ou établissement pharmaceutique autorisés) selon les bonnes pratiques de préparation ou de fabrication.

## **5.5 Photoprotection des lignes de perfusion et de la poche**

Le mélange complexe que constitue la nutrition parentérale représente une source d'agents oxydants du fait notamment de l'interaction de la riboflavine photo-excitée avec les donneurs d'électrons tels l'acide ascorbique, les acides aminés et les lipides.

Des études animales montrent un effet bénéfique de la photoprotection des solutés de NP et tubulures, même sur des durées courtes de nutrition parentérale.

Des mesures de photoprotection ont été proposées pour les poches de solutés de NP et les tubulures. La photoprotection partielle de la poche de NP montre une réduction des peroxydes, mais moins importante qu'en cas de photoprotection totale (étude chez 12 nouveau-nés avec + 52 % en cas d'exposition à la lumière de la ligne de perfusion *versus* + 37 % de peroxydes en cas d'utilisation de lignes ambrées,  $p < 0,05$ ) (92).

L'ESPGHAN et l'ASPEN recommandent une photoprotection des lipides et vitamines lors de la photothérapie (grade B).

Le matériel est relativement peu coûteux.

Il existe actuellement quatre études randomisées en néonatalogie ayant évalué la photoprotection *versus* l'exposition à la lumière. Une étude monocentrique avec de petits effectifs montrait une réduction significative des décès et/ou dysplasies bronchopulmonaires (DBP) de 30 % (93). Un essai français multicentrique (94) n'a pas retrouvé cet effet. Par contre, la photoprotection naturelle des mélanges ternaires était un facteur indépendant inversement corrélé au décès ou à la DBP (OR = 0,52 ; IC<sub>95 %</sub> : 0,32-0,86). Dans la sous-population des enfants recevant un mélange binaire, il y avait plus de DBP à 28 jours et ou décès dans le groupe photoprotégé (84 % vs 71 %,  $p = 0,036$ ) par rapport au groupe non photoprotégé, et aucun effet de la photoprotection chez les enfants ne recevant que des mélanges ternaires.

Une méta-analyse récente (95) retrouve un effet significatif de la photoprotection des poches de NP et des lignes de perfusion, avec une réduction de 50 % des décès et/ou bronchodysplasies. Cette méta-analyse inclut deux études de Chessex *et al.* avec de faibles effectifs, celle de S Laborie *et al.*, ainsi qu'une équipe égyptienne avec des données de prise en charge peu comparables à nos pratiques étant donné le taux de mortalité très élevé. Dans l'étude de Laborie *et al.*, une réduction de la mortalité et/ou DBP à la limite de la significativité (3,4 % vs 6,8 % ;  $p = 0,06$ ) a été observée, effet qui ne ressortait pas en analyse multivariée (OR = 1,16 ; IC<sub>95 %</sub> : 0,75-1,79 ;  $p = 0,522$ ) où le sexe masculin, le poids de naissance et la ventilation invasive avant inclusion étaient les facteurs associés à la mortalité et à la DBP (94).

En conclusion, la photoprotection des solutés et des lignes de perfusion est une mesure simple, non invasive et peu coûteuse qui pourrait avoir un effet bénéfique sur la santé des nouveau-nés. Les données actuelles de la littérature sont insuffisantes pour la proposer de manière systématique. Elle est recommandée en cas de photothérapie.

## **6. Validation**

### **6.1 Avis de la commission**

Lors de la délibération du 23 janvier 2018, la Commission des stratégies de prise en charge a donné un avis favorable à la recommandation de bonne pratique avec demande de modifications mineures qui ont été intégrées.

### **6.2 Adoption par le Collège de la HAS**

Lors de la délibération du 04 avril 2018, le Collège de la HAS a adopté la recommandation de bonne pratique.

## Annexe 1. Méthode de travail

### ► Méthode Recommandations pour la pratique clinique

Les recommandations de bonne pratique (RBP) sont définies dans le champ de la santé comme « des propositions développées méthodiquement pour aider le praticien et le patient à rechercher les soins les plus appropriés dans des circonstances cliniques données ».

La méthode Recommandations pour la pratique clinique (RPC) est la méthode préférentielle à la Haute Autorité de Santé (HAS) pour élaborer des recommandations de bonne pratique. Il s'agit d'une méthode rigoureuse qui repose sur :

- la participation des professionnels et représentants des patients et usagers concernés par le thème de la RBP ;
- la transparence vis-à-vis de l'analyse critique de la littérature, de l'essentiel des débats et des décisions prises par les membres du groupe de travail, des avis formalisés des membres du groupe de lecture, de l'ensemble des participants aux différents groupes ;
- l'indépendance d'élaboration des recommandations, de par : le statut de la HAS, autorité publique indépendante à caractère scientifique, l'indépendance des groupes impliqués (groupe de travail, groupe de lecture), et l'indépendance financière ;
- la gestion des intérêts déclarés par les experts du groupe de travail.

#### *Choix du thème de travail*

La HAS prend l'initiative de l'élaboration de la recommandation (autosaisine) ou répond à la demande d'un autre organisme, tel que :

- un conseil national professionnel de spécialité, le Collège de la médecine générale, un collège de bonne pratique, une société savante ou toute autre organisation de professionnels de santé ;
- une institution, une agence sanitaire ou un organisme de santé publique ;
- un organisme d'assurance maladie ;
- une association représentant des usagers du système de santé.

Après inscription du thème de la recommandation au programme de la HAS, une phase de cadrage préalable à l'élaboration de toute RBP est mise en œuvre (voir guide note de cadrage). Elle a pour but, en concertation avec le demandeur, les professionnels et les usagers concernés, de choisir la méthode d'élaboration de la RBP et d'en délimiter le thème. Cette phase de cadrage permet en particulier de préciser l'objectif des recommandations et les bénéfices attendus en termes de qualité et de sécurité des soins, les questions à traiter, les professionnels et les usagers concernés par la recommandation.

#### *Coordination du projet*

Le déroulement d'une RBP, du cadrage à la diffusion des recommandations, est sous la responsabilité d'un chef de projet de la HAS chargé :

- de veiller au respect de la méthode et à la qualité de la synthèse des données de la littérature ;
- d'assurer la coordination et d'organiser la logistique du projet.

Le chef de projet veille en particulier à ce que :

- la composition des groupes soit conforme à celle définie dans la note de cadrage ;
- l'ensemble des membres désignés permette d'assurer la diversité et un équilibre entre les principales professions mettant en œuvre les interventions considérées, les différents courants d'opinion, les modes d'exercice, les lieux d'exercice.

Le chef de projet participe à l'ensemble des réunions.

Pour chaque thème retenu, la méthode de travail comprend les étapes suivantes.

### *Groupe de travail*

Un groupe de travail multidisciplinaire et multiprofessionnel est constitué par la HAS. Il comprend de façon optimale 15 à 20 membres :

- des professionnels de santé, ayant un mode d'exercice public ou privé, d'origine géographique ou d'écoles de pensée diverses ;
- des représentants d'associations de patients et d'usagers ;
- et, si besoin, d'autres professionnels concernés et des représentants d'agences publiques.

Un président est désigné par la HAS pour coordonner le travail du groupe en collaboration avec le chef de projet de la HAS. Un chargé de projet est également désigné par la HAS pour identifier, sélectionner, analyser la littérature et en rédiger une synthèse critique sous la forme d'un argumentaire scientifique ; il aide également à la rédaction des recommandations.

### *Rédaction de l'argumentaire scientifique*

La rédaction de l'argumentaire scientifique repose sur l'analyse critique et la synthèse de la littérature et sur les avis complémentaires du groupe de travail.

La recherche documentaire est systématique, hiérarchisée et structurée. Le chef de projet, le président du groupe de travail et le ou les chargés de projet participent à l'élaboration de la stratégie de recherche documentaire, réalisée par un documentaliste. Elle est effectuée sur une période adaptée au thème et mise à jour jusqu'à la publication des RBP.

Une sélection bibliographique des références selon les critères de sélection définis est effectuée par le chargé de projet, le chef de projet et le président du groupe de travail en amont de la première réunion du groupe de pilotage.

Chaque article retenu est analysé selon les principes de la lecture critique de la littérature, en s'attachant d'abord à évaluer la méthode d'étude employée, puis les résultats.

L'analyse de la littérature précise le niveau de preuve des études.

### *Rédaction de la version initiale des recommandations*

Les membres du groupe de travail se réunissent deux fois, voire plus si nécessaire, pour élaborer, à partir de l'argumentaire scientifique et des propositions de recommandations rédigés par le ou les chargés de projet, la version initiale des recommandations qui sera soumise au groupe de lecture.

### *Groupe de lecture*

De même composition qualitative que le groupe de travail, il comprend 30 à 50 professionnels et représentants de patients et d'usagers du système de santé élargis aux représentants des spécialités médicales, professions ou de la société civile non présents dans le groupe de travail.

Il est consulté par voie électronique (utilisation de l'outil informatique GRaAL disponible sur le site de la HAS) et donne un avis formalisé (cotations et commentaires) sur le fond et la forme de la version initiale des recommandations, en particulier sur sa lisibilité, son acceptabilité et son applicabilité. Les membres du groupe de lecture peuvent donner aussi leur avis sur tout ou partie de l'argumentaire scientifique.

### *Version finale des recommandations*

Les cotations et commentaires du groupe de lecture sont ensuite analysés et discutés par le groupe de travail, qui modifie si besoin l'argumentaire et rédige la version finale des recommandations et leur(s) fiche(s) de synthèse, au cours d'une réunion de travail.

Selon le niveau de preuve des études sur lesquelles elles sont fondées, les recommandations ont un grade variable, coté de A à C selon l'échelle proposée par la HAS (cf. tableau 1)

### *Validation par le Collège de la HAS*

La RBP est soumise au Collège de la HAS pour adoption. À la demande du Collège de la HAS, les documents peuvent être amendés. Les participants en sont alors informés.

### *Diffusion*

Au terme du processus, la HAS met en ligne sur son site ([www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)) la ou les fiches de synthèse, les recommandations et l'argumentaire scientifique.

Pour en savoir plus sur la méthode d'élaboration des recommandations pour la pratique, se référer au guide : « Élaboration de recommandations de bonne pratique : Méthode Recommandations pour la pratique clinique ». Ce guide est téléchargeable sur le site Internet de la HAS : [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr).

### **► Gestion des conflits d'intérêts**

Les participants aux différentes réunions ont communiqué leurs déclarations d'intérêts à la HAS.

Elles ont été analysées selon la grille d'analyse du guide des déclarations d'intérêts et de gestion des conflits d'intérêts de la HAS et prises en compte en vue d'éviter les conflits d'intérêts. Les déclarations des membres du groupe de travail ont été jugées compatibles avec leur participation à ce groupe par le comité de gestion des conflits d'intérêts.

Le guide et les déclarations d'intérêts des participants au projet sont consultables sur le site de la HAS : [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr).

### **► Actualisation**

Une actualisation ou une mise à jour de cette recommandation de bonne pratique sera envisagée en fonction des données publiées dans la littérature scientifique ou des modifications de pratique significatives survenues depuis sa publication.

## Annexe 2. Recherche documentaire

### ► Méthode de recherche documentaire

La recherche a porté sur les sujets et les types d'études définis en phase de cadrage et a été limitée aux publications en langue anglaise et française.

Elle a porté sur la période de 01/2006 à 07/2017.

### Sources

Les sources suivantes ont été interrogées :

- pour la littérature internationale : les bases de données Medline (*Embase, Biosis, PsycINFO, etc.*) ;
- pour la littérature francophone : la base de données Pascal et la Banque de données en santé publique ;
- la *Cochrane Library* ;
- les sites Internet publiant des recommandations, des rapports d'évaluation technologique ou économique ;
- les sites Internet des sociétés savantes compétentes dans le domaine étudié.

Ci-dessous, la liste des sites consultés :

- Bibliothèque médicale Lemanissier
- Bibliothèque interuniversitaire de médecine - BIUM
- Catalogue et index des sites médicaux francophones - CISMef
- Comité d'évaluation et de diffusion des innovations technologiques – CEDIT
- Évaluation des technologies de santé pour l'aide à la décision (Fédération hospitalière de France) - ETSAD
- Expertise collective INSERM
- Société française de médecine générale - SFMG
- *Adelaide Health Technology Assessment* - AHTA
- Agence d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé - AETMIS
- *Agency for Healthcare Research and Quality* - AHRQ
- *Alberta Heritage Foundation for Medical Research* - AHFMR
- *Alberta Medical Association*
- *American College of Physicians* - ACP
- *American Society for Parenteral and Enteral Nutrition*
- *Blue Cross Blue Shield Association - BCBS - Technology Evaluation Center*
- *BMJ Clinical Evidence*
- *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* - CADTH
- Centre fédéral d'expertise des soins de santé - KCE
- *Centre for Clinical Effectiveness* – CCE
- *Centre for Reviews and Dissemination databases*
- *Clinical Knowledge Summaries*
- *CMA Infobase*
- *Cochrane Library*
- *College of Physicians and Surgeons of Alberta* - CPSA
- *Development and Evaluation Committee* - DEC (ex NCCHTA : rapports de 1995 à 2000)
- *European Society for Clinical Nutrition and Metabolism*
- *Guideline Advisory Committee* - GAC
- *Guidelines and Protocols Advisory Committee* - GPAC
- *Guidelines Finder (National Library for Health)*
- *Guidelines International Network* - GIN

- *Health Services Technology Assessment Text - HSTAT*
- *Horizon Scanning*
- *Institute for Clinical Evaluative Sciences - ICES*
- *Institute for Clinical Systems Improvement - ICSI*
- *Institute for Health Economics Alberta – IHE*
- *Intute Health & Life Sciences - INTUTE*
- *Medical Services Advisory Committee - MSAC*
- *Minnesota Department of Health – Health Technology Advisory Committee (jusqu'à 2002) - HTAC*
- *National Coordinating Centre for Health Technology Assessment – NCCHTA*
- *National Guideline Clearinghouse - NGC*
- *National Health and Medical Research Council - NHMRC*
- *National Horizon Scanning Centre - NHSC*
- *National Institute for Health and Clinical Excellence - NICE*
- *New Zealand Guidelines Group - NZGG*
- *New Zealand Health Technology Assessment - NZHTA*
- *Ontario Health Technology Advisory Committee - OHTAC*
- *Scottish Intercollegiate Guidelines Network - SIGN*
- *Singapore Ministry of Health*
- *Tripdatabase*
- *West Midlands Health Technology Assessment Collaboration - WMHTA*

## Bases de données bibliographiques

La stratégie de recherche dans les bases de données bibliographiques est construite en utilisant, pour chaque sujet, soit des termes issus de thésaurus (descripteurs), soit des termes libres (du titre ou du résumé). Ils sont combinés avec les termes décrivant les types d'études.

Le tableau suivant présente la stratégie de recherche dans la base de données Medline. Dans ce tableau, des références doublons peuvent être présentes entre les différents thèmes et/ou types d'études.

Cette recherche a été complétée par la bibliographie des experts et les références citées dans les documents analysés.

**Tableau 1 : Stratégie de recherche dans les bases de données Medline, Embase et Central**

Type d'étude / sujet		Période	Nombre de références
	Termes utilisés		
<b>Medline/Embase – Recommandations</b>		01/2006 – 07/201	<b>137</b>
Étape 1	("preterm infant" OR neonate OR newborn)/ti OR ("newborn" OR "Infant, Newborn" OR "Infant, Very Low Birth Weight" OR "very low birth weight" OR "low birth weight" OR "Infant, Low Birth Weight" OR "Infant, Extremely Low Birth Weight" OR "Neonatology" OR "neonatology" OR "pediatrics" OR "Pediatrics" OR "Birth Weight" OR "birth weight")/de		
ET Étape 2	("Infant Nutrition Disorders" OR "nutritional disorder" OR "Nutritional Requirements" OR "nutritional requirement" OR "Nutritional Support" OR "nutritional support" OR "parenteral solution" OR "Parenteral Nutrition Solutions" OR "Parenteral Nutrition" OR "parenteral nutrition")/de OR ("parenteral nutrition")/ti		
ET Étape 3	(consensus OR guideline* OR position paper OR recommendation* OR statement*)/ti OR (Health Planning		

	Guidelines OR Consensus Development OR Practice Guideline)/de OR (Consensus Development Conference OR Consensus Development Conference, NIH OR Guideline OR Practice Guideline)/pt		
<b>Medline/Embase – Revues systématiques</b>		01/2006 – 07/2017	<b>40</b>
Etape 1 ET Etape 2 ET Etape 4	(meta analys* OR meta-analys* OR metaanalys* OR systematic literature search OR systematic* literature review* OR systematic* overview* OR systematic* review*)/ti OR (Meta-Analysis OR Systematic Review)/de OR Meta-Analysis/pt OR (Cochrane Database Syst Rev)/so		
<b>Medline/Embase – Essais contrôlés</b>		01/2006 – 07/2017	<b>171</b>
Etape 1 ET Etape 2 ET Etape 5	random*/ti OR (Cross-Over Studies OR Double-Blind Method OR Random Allocation OR Single-Blind Method OR Crossover Procedure OR Double Blind Procedure OR Randomization OR Randomized Controlled Trial OR Single Blind Procedure)/de OR Randomized Controlled Trial/pt		
<b>Medline/Embase – Stabilité des solutions</b>		01/2006 – 07/2017	<b>49</b>
Etape 2 ET Etape 6	(("pharmaceutics" OR "Pharmaceutical Preparations")/de OR (Emulsions OR admixtures OR Mixtures)/ti) AND (("Drug Stability" OR "drug stability")/de OR (stability)/ti)		
<b>Medline/Embase – Filtres</b>		01/2006 – 07/2017	<b>33</b>
Etape 1 ET Etape 2 ET Etape 7	(filter* OR filtration)/ti, ab OR (filtrage)/ti		
<b>Central – Essais contrôlés</b>		01/2006 – 07/201	<b>250</b>
Etape 8	"parenteral nutrition"/ti,ab,de AND (infant OR newborn OR neonate)/ti,ab,de		

de : descriptor ; ti : title ; ab : abstract

## Veille

Une veille a été réalisée jusqu'en 10/2017.

### ► Critères de sélection des articles

La revue systématique de la littérature a été limitée aux études relatives à l'efficacité ou la sécurité des interventions proposées.

Ont été incluses, dans la revue systématique de la littérature, les publications suivantes, en français ou anglais :

- recommandations de bonne pratique (revue systématique + avis d'experts pluridisciplinaires + avis de représentants d'usagers) ;
- revues systématiques d'essais contrôlés, avec ou sans méta-analyse ;
- essais contrôlés randomisés ou non dont la publication est postérieure aux revues systématiques répondant à la même question ;
- études de cohorte ou études comparatives dont la publication est postérieure aux revues systématiques répondant à la même question.

► **Résultats**

Nombre références identifiées : 718

Nombres de références analysées : 238

Nombre de références retenues : 95

### **Annexe 3. Tableaux récapitulant les études évaluant les différents types de nutrition parentérale**

Tableau 1. Études portant sur les effets de la nutrition parentérale ayant l'AMM chez le nouveau-né

Tableau 2. Études portant sur les effets de la nutrition parentérale standardisée chez le nouveau-né

Tableau 3. Études portant sur les effets de la nutrition parentérale individualisée chez le nouveau-né

Tableau 1. Études portant sur les effets de la nutrition parentérale ayant l'AMM chez le nouveau-né

Auteurs	Types d'étude	Objectifs de l'étude	Population	Critères de jugement	Résultats	Commentaires
Rey 2008 (30)	Étude médico-économique	Comparaison coût NP ayant AMM et NPI	6 000 poches NPI pédiatriques produites au CHU Reims	Coût global de production	NP ayant AMM plus onéreux que les NPI 54 vs 48 €	Mais NP ayant l'AMM supérieure en termes de sécurité, disponibilité et gain de temps
Lapillonne 2017 (31)	Prospective observationnelle	Modalités et sécurité d'utilisation du PEDIAVEN NN1® et NN2®	14 167 nouveau-nés (33±4 SA, 2 086±888 g)	Population, durée et effets indésirables de la NP	Durée d'administration = 3,9±4,2 jours 47 % administrées par voie périphérique Incidence d'effets indésirables	
Rigo 2012 (32)	Observationnelle	Effet du NUMETAH G13%E PREMATURES® sur la croissance post-natale	107 nouveau-nés prématurés < 37 SA	Apports nutritionnels Croissance pondérale	Apports nutritionnels conformes aux recommandations après ajouts de nutriments Croissance pondérale satisfaisante	Pas de groupe contrôle
Kreissl 2016 (33)	Étude prospective observationnelle	Comparer apports nutritionnels et le coût du NUMETAH G13%E® à ceux d'une NPI	Nouveau-nés prématurés de moins de 1 500 g. 374 NP (333 NP pour 30 enfants > 1 000 g et 41 NP pour 4 enfants ≤ 1 000 g)	Apport nutritionnels et coût	Les apports protéiques n'atteignaient pas les valeurs recommandées pendant les premiers jours de vie et la période de transition (J2 à J6) avec le NUMETAH. Les apports protéiques étaient inférieurs pendant la période de transition et la période de croissance stable (> J7) avec le NUMETAH comparé à la NPI. Les apports caloriques et en glucides étaient plus importants avec le NUMETAH comparé à la NPI. Le coût du NUMETAH était supérieur à la NPI	Gain de temps avec NUMETAH

Tableau 2. Études portant sur les effets de la nutrition parentérale standardisée chez le nouveau-né

Auteurs	Types d'étude	Objectifs de l'étude	Population	Critères de jugement	Résultat	Commentaires
Senterre 2011 (36)	Observationnelle	Effet d'une NP standard sur la croissance post-natale	102 nouveau-nés prématurés < 1 250 g	Apports nutritionnels Perte poids et reprise du poids de naissance Rattrapage pondérale (Z score poids)	Apports nutritionnels moyens = $122 \pm 10$ kcal/kg/j et $3,7 \pm 0,2$ g/kg/j de protéines. Perte de poids maximale = 8 % à 3 jours de vie avec une reprise du poids de naissance à 7 jours de vie. Rattrapage pondéral après 1 à 2 semaines de vie	Pas de groupe contrôle
Baudouin 2015 (11)	Observationnelle	Comparaison composition NP ayant AMM et NPS et adéquation avec recommandations	Quatre NP ayant l'AMM (PEDIAVEN NN1®, PEDIAVEN NN2®, NP100 AP-HP® et NUMETAH G13%E®) à deux NPS (Nutrine® des HCL et formule standard de début de nutrition CHRUT du CHU de Tours).	Composition et adéquation aux recommandations	CHRUT et PEDIAVEN NN1® répondaient aux besoins nutritionnels pendant la phase de transition. Nutrine HCL® présentait la meilleure adéquation aux recommandations lors de la phase de stabilisation	

Tableau 3. Études portant sur les effets de la nutrition parentérale individualisée chez le nouveau-né

Auteurs	Types d'étude	Objectifs de l'étude	Population	Critères de jugement	Résultat	Commentaires
Dice 1981 (38)	Étude cas-témoin	Comparer NPI et NPS	28 nouveau-nés prématurés < 1 500 g	Gain pondéral, apports protidiques, caloriques et lipidiques, coût	Dans le groupe NPI : augmentation de la prise de poids quotidienne, des apports protéiques, caloriques et lipidiques et du coût	Étude ancienne Faible effectif
Beecroft 1999 (40)	Étude prospective observationnelle	Évaluer le pourcentage de NPI dont les apports ne correspondent pas aux recommandations	148 prescriptions de NPI chez 15 prématurés de 29 SA	Déviations des apports par NPI par rapport aux recommandations	44 % de déviations avec NPI pour désordres hydro-électrolytiques	56 % des prescriptions pourraient être réalisées par des NPS correspondant aux recommandations
Yeung 2003 (41)	Étude observationnelle rétrospective	Comparer NPI et NPS	58 nouveau-nés prématurés < 33 SA	Réponse biochimique et différence en termes d'apports en nutriments	NPS augmentait les apports en glucides, protéines, calcium et en phosphore. Pas de différence de réponse biochimique entre les deux groupes. NPS diminuait le coût.	Deux poches de NPS (avant 48 h et après 48 h) Intervalle de 2 ans entre les deux groupes
Lenclen 2006 (42)	Étude observationnelle rétrospective	Comparer NPI et NPS	40 nouveau-nés prématurés < 32 SA	Paramètres nutritionnels et biochimiques Croissance pondérale	La NPS augmente les apports protidiques, permet d'obtenir un meilleur rapport Ca/Ph et diminue le recours à l'insulinothérapie. Pas d'effet sur la croissance pondérale	Trois poches de NPS (J1-2, J3-4, > J4) Intervalle de 2 ans entre les deux groupes
Skouriolakou 2009 (44)	Étude cas-témoin	Comparer NPI calculée par logiciel à une NP individualisée calculée par clinicien	60 nouveau-nés prématurés (28 à 36 SA)	Croissance pondérale Paramètres nutritionnels	NPI calculée par logiciel augmente les apports caloriques, en protéines et en micronutriments et la croissance pondérale	Comparaison de deux méthodes de NP individualisée automatique ou manuelle

Auteurs	Types d'étude	Objectifs de l'étude	Population	Critères de jugement	Résultat	Commentaires
Eleni-dit-Trolli 2009 (45)	Étude avant-après	Comparer NPI calculée par logiciel à une NPI calculée par clinicien	40 nouveau-nés < 28 SA	Croissance pondérale Paramètres nutritionnels	NPI calculée par logiciel augmente les apports caloriques, en protéines et en lipides et la croissance pondérale	
Smolkin 2010 (39)	Étude cas-témoin	Comparer NPI et NPS	140 nouveau-nés < 1 500 g	Croissance pondérale durant hospitalisation Paramètres nutritionnels et biochimiques Coût	NPI augmente les apports caloriques moyens, les apports en glucose, en protéines et en lipides quotidiens, la croissance pondérale et du périmètre crânien à la sortie, le coût	Intervalle de 5 ans entre groupe NP standard et individualisé
Iacobelli 2010 (43)	Étude prospective comparative historique	Comparer NP individualisées et standards	107 nouveau-nés prématurés < 33 SA	Croissance pondérale Paramètres biochimiques	NPS augmente les apports caloriques et protidiques sans majorations des anomalies hydro-électrolytiques et diminuent la perte de poids durant la première semaine	Huit poches de NPS de J1 à J7

## Annexe 4. Formules des mélanges de nutrition parentérale standardisés

Ces formules ont été établies par un groupe de travail mandaté par la DGOS et la DGS, sous réserve des résultats des études de stabilité pouvant conduire à leur modification.

	Phase initiale					Phase intermédiaire		Phase de stabilisation				
	Premstart 20	Premstart 30	Termstart	Asphystart	Metabstart	Premgo	Premgo-L	Premend	Premend-L	Premconc	Premconc-L	Termgo
<b>Mélanges de nutrition parentérale</b>	Prématuré, modérément protéinée	Prématuré, hautement protéinée	Nouveau-né à terme, standard	Nouveau-né à terme, asphyxique	Nouveau-né à terme, métabolique	Prématuré, sans alimentation entérale, sans lipides	Prématuré, sans alimentation entérale, avec lipides	Prématuré, sans alimentation entérale, sans lipides	Prématuré, sans alimentation entérale, avec lipides	Prématuré, avec alimentation entérale, sans lipides, concentrée	Prématuré, avec alimentation entérale, avec lipides, concentrée	Nouveau-né à terme, standard
<b>Posologie (ml/kg/j)</b>	80-120	80-120	60-80	40-80	60-80	80-120	80-120	120-135	120-160	80-110	80-120	80-135
<b>Volume de la poche (ml)</b>	250	250	500	500	500	300	300	300	300	300	300	500
<b>Glucides (g/L)</b>	80	80	100	160	100	100	90	120	100	150	130	120
<b>Lipides (g/L)</b>	0	0	0	0	0	0	10	0	20	0	25	0
<b>Protéines (g/L)</b>	20	30	13	10	0	30	27,5	30	25	38	35	25
<b>Sodium (mmol/L)</b>	12	15	12	10	15	22,5	20	32	26	40	36	20
<b>Potassium (mmol/L)</b>	0	15	12	0	10	16	14,5	17	14	22	20	15
<b>Calcium (mmol/L)</b>	10	13	12	10	10	13,5	12,5	14	12	18	16	10
<b>Phosphore (mmol/L)</b>	6	13	6	5	12	14,5	13	16	13	20	18	10
<b>Magnésium (mmol/L)</b>	2	2	2	2	2	2,1	1,9	2,2	1,8	2,7	2,5	2
<b>Chlore (mmol/L)</b>	≤ 10	≤ 10	≤ 10	≤ 10	≤ 10	15	15	20	20	30	30	15
<b>Zinc (ml/L)</b>	4	4	3,2	3,2	3,2	3	2,7	3	2,5	3,6	3,3	3,2
<b>Oligo-éléments (solution pédiatrique Aguettant) (ml/L)</b>	8	8	8	8	8	6,66	6,66	6,66	6,66	6,66	6,66	8
<b>Vitamines (Cernevit®) (ml/L)</b>	5	5	2,5	2,5	2,5-	4,2	4,2	4,2	4,2	4,2	4,2	2,5

## Références

1. Inspection générale des affaires sociales. Evaluation des pratiques en matière de nutrition parentérale pédiatrique. Paris: IGAS; 2015.  
<http://www.igas.gouv.fr/IMG/pdf/2014-168R.pdf>
2. Morgan J, Young L, McGuire W. Slow advancement of enteral feed volumes to prevent necrotising enterocolitis in very low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;(10):CD001241.
3. Morgan J, Young L, McGuire W. Delayed introduction of progressive enteral feeds to prevent necrotising enterocolitis in very low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;(12):CD001970.
4. Uauy R, Koletzko B. Defining the nutritional needs of preterm infants. *World Rev Nutr Diet* 2014;110:4-10.
5. Hsiao CC, Tsai ML, Chen CC, Lin HC. Early optimal nutrition improves neurodevelopmental outcomes for very preterm infants. *Nutr Rev* 2014;72(8):532-40.
6. Lapillonne A, Kermorvant-Duchemin E. A systematic review of practice surveys on parenteral nutrition for preterm infants. *The Journal of nutrition* 2013;143(12 Suppl):2061S-5S.
7. Uthaya S, Modi N. Practical preterm parenteral nutrition: systematic literature review and recommendations for practice. *Early human development* 2014;90(11):747-53.
8. Raiten DJ, Steiber AL, Carlson SE, Griffin I, Anderson D, Hay WW, Jr., *et al.* Working group reports: evaluation of the evidence to support practice guidelines for nutritional care of preterm infants-the Pre-B Project. *American journal of clinical nutrition* 2016;103(2):648S-78S.
9. Embleton ND, Simmer K. Practice of parenteral nutrition in VLBW and ELBW infants. *World Rev Nutr Diet* 2014;110:177-89.
10. Lapillonne A, Carnielli VP, Embleton ND, Mihatsch W. Quality of newborn care: Adherence to guidelines for parenteral nutrition in preterm infants in four European countries. *BMJ Open* 2013;3(9).
11. Baudouin A, Diouf E, Tall ML, Duval S, Provot S, Picaud JC, *et al.* Avantages et spécificités des préparations hospitalières de nutrition parentérale en néonatalogie. *Ann Pharm Fr* 2015;73(2):150-9.
12. European Society of Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition, European Society for Clinical Nutrition and Metabolism, Koletzko B, Goulet O, Hunt J, Krohn K, *et al.* 1. Guidelines on Paediatric Parenteral Nutrition of the European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) and the European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN), Supported by the European Society of Paediatric Research (ESPR). *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005;41 Suppl 2:S1-87.
13. Ehrenkranz RA, Younes N, Lemons JA, Fanaroff AA, Donovan EF, Wright LL, *et al.* Longitudinal growth of hospitalized very low birth weight infants. *Pediatrics* 1999;104(2 Pt 1):280-9.
14. Ehrenkranz RA, Dusick AM, Vohr BR, Wright LL, Wrage LA, Poole WK. Growth in the neonatal intensive care unit influences neurodevelopmental and growth outcomes of extremely low birth weight infants. *Pediatrics* 2006;117(4):1253-61.
15. Guellec I, Lapillonne A, Marret S, Picaud JC, Mitanchez D, Charkaluk ML, *et al.* Effect of intra-and extrauterine growth on long-term neurologic outcomes of very preterm infants. *J Pediatr* 2016;175:93-9 e1.
16. Simon L, Frondas-Chauty A, Senterre T, Flamant C, Darmaun D, Roze JC. Determinants of body composition in preterm infants at the time of hospital discharge. *Am J Clin Nutr* 2014;100(1):98-104.
17. Poindexter BB, Langer JC, Dusick AM, Ehrenkranz RA. Early provision of parenteral amino acids in extremely low birth weight infants: relation to growth and neurodevelopmental outcome. *J Pediatr* 2006;148(3):300-5.
18. Stephens BE, Walden RV, Gargus RA, Tucker R, McKinley L, Mance M, *et al.* First-week protein and energy intakes are associated with 18-month developmental outcomes in extremely low birth weight infants. *Pediatrics* 2009;123(5):1337-43.
19. Patel P, Bhatia J. Total parenteral nutrition for the very low birth weight infant. *Semin Fetal Neonatal Med* 2017;22(1):2-7.
20. American Society for Parenteral and Enteral Nutrition, Corkins MR, Griggs KC, Groh-Wargo S, Han-Markey TL, Helms RA, *et al.* Standards for nutrition support: pediatric hospitalized patients. *Nutrition in clinical practice* 2013;28(2):263-76.
21. Moyses HE, Johnson MJ, Leaf AA, Cornelius VR. Early parenteral nutrition and growth outcomes in preterm infants: a systematic review and meta-analysis. *American journal of clinical nutrition* 2013;97(4):816-26.
22. Vlaardingerbroek H, Schierbeek H, Rook D, Vermeulen MJ, Dorst K, Vermes A, *et al.* Albumin synthesis in very low birth weight infants is enhanced by early parenteral lipid and high-dose amino acid administration. *Clinical nutrition* 2016. p. 344-50.  
Ref ID: 141
23. Manzoni P, De Luca D, Stronati M, Jacqz-Aigrain E, Ruffinazzi G, Luparia M, *et al.* Prevention of nosocomial infections in neonatal intensive care units. *Am J Perinatol* 2013;30(2):81-8.
24. Street JL, Montgomery D, Alder SC, Lambert DK, Gerstmann DR, Christensen RD. Implementing Feeding Guidelines for NICU Patients <2000 g Results in Less

- Variability in Nutrition Outcomes. *J Parenter Enteral Nutr* 2006;30(6):515-8.
25. Donovan R, Puppala B, Angst D, Coyle BW. Outcomes of early nutrition support in extremely low-birth-weight infants. *Nutrition in clinical practice* 2006;21(4):395-400.
26. Butler TJ, Szekely LJ, Grow JL. A standardized nutrition approach for very low birth weight neonates improves outcomes, reduces cost and is not associated with increased rates of necrotizing enterocolitis, sepsis or mortality. *J Perinatol* 2013;33(11):851-7.
27. Leaf A, Dorling J, Kempley S, McCormick K, Mannix P, Linsell L, *et al.* Early or delayed enteral feeding for preterm growth-restricted infants: a randomized trial. *Pediatrics* 2012;129(5):e1260-8.
28. Dutta S, Singh B, Chessell L, Wilson J, Janes M, McDonald K, *et al.* Guidelines for feeding very low birth weight infants. *Nutrients* 2015;7(1):423-42.
29. Agostoni C, Buonocore G, Carnielli VP, De Curtis M, Darmaun D, Decsi T, *et al.* Enteral nutrient supply for preterm infants: commentary from the European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Committee on Nutrition. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition* 2010;50(1):85-91.
30. Rey J-B, Andry M-C. Pédiatrie parentérale nutrition : Are Pediaven® bags more expensive? *Nutrition clinique et métabolisme* 2008;22(3):108-12.
31. Lapillonne A, Berleur MP, Brasseur Y, Calvez S. Safety of parenteral nutrition in newborns: Results from a nationwide prospective cohort study. *Clin Nutr* 2017.
32. Rigo J, Marlowe ML, Bonnot D, Senterre T, Lapillonne A, Kermorvant-Duchemin E, *et al.* Benefits of a new pediatric triple-chamber bag for parenteral nutrition in preterm infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012;54(2):210-7.
33. Kreissl A, Repa A, Binder C, Thanhaeuser M, Jilma B, Berger A, *et al.* Clinical experience with numeta in preterm infants: impact on nutrient intake and costs. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2016;40(4):536-42.
34. Rigo J, Senterre T. Intrauterine-like growth rates can be achieved with premixed parenteral nutrition solution in preterm infants. *Journal of Nutrition* 2013;143(12):2066S-70S.
35. Lapillonne A, Fellous L, Kermorvant-Duchemin E. Utilisation des solutés standard pour l'alimentation parentérale du nouveau-né en France. Résultats d'une enquête nationale. *Archives de pédiatrie* 2009;16(10):1329-36.
36. Senterre T, Rigo J. Optimizing early nutritional support based on recent recommendations in VLBW infants and postnatal growth restriction. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 2011;53(5):536-42.
37. Senterre T, Rigo J. Reduction in postnatal cumulative nutritional deficit and improvement of growth in extremely preterm infants. *Acta Paediatr* 2012;101(2):e64-70.
38. 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(10):1487-9.
39. Smolkin T, Diab G, Shohat I, Jubran H, Blazer S, Rozen GS, *et al.* Standardized versus individualized parenteral nutrition in very low birth weight infants: a comparative study. *Neonatology* 2010;98(2):170-8.
40. Beecroft C, Martin H, Puntis JW. How often do parenteral nutrition prescriptions for the newborn need to be individualized? *Clin Nutr* 1999;18(2):83-5.
41. 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(8):613-7.
42. Lenclen R, Crauste-Manciet S, Narcy P, Boukhouna S, Geffray A, Guerrault MN, *et al.* Assessment of implementation of a standardized parenteral formulation for early nutritional support of very preterm infants. *Eur J Pediatr* 2006;165(8):512-8.
43. Iacobelli S, Bonsante F, Vintejou A, Gouyon JB. Standardized parenteral nutrition in preterm infants: early impact on fluid and electrolyte balance. *Neonatology* 2010;98(1):84-90.
44. Skouroliaou M, Koutri K, Stathopoulou M, Vourvouhaki E, Giannopoulou I, Gounaris A. Comparison of two types of TPN prescription methods in preterm neonates. *Pharmacy World and Science* 2009;31(2):202-8.
45. Eleni-dit-Trolli S, Kermorvant-Duchemin E, Huon C, Mokthari M, Hussein K, Brunet ML, *et al.* Early individualised parenteral nutrition for preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2009;94(2):F152-3.
46. Agence des systèmes d'information partagés de santé. Référentiel fonctionnel d'informatisation. De la prescription à l'administration en service de néonatalogie et réanimation pédiatrique. Version 1.0. Paris: ASIP Santé; 2017.  
[http://esante.gouv.fr/sites/default/files/asset/document/asip\\_pneonat\\_referentiel\\_v1\\_0\\_0\\_fevrier\\_2017\\_vf\\_0.pdf](http://esante.gouv.fr/sites/default/files/asset/document/asip_pneonat_referentiel_v1_0_0_fevrier_2017_vf_0.pdf)
47. Bolisetty S, Osborn D, Sinn J, Lui K. Standardised neonatal parenteral nutrition formulations - an Australasian group consensus 2012. *BMC pediatrics* 2014;14:48.
48. Riskin A, Shiff Y, Shamir R. Parenteral nutrition in neonatology--to standardize or individualize? *Isr Med Assoc J* 2006;8(9):641-5.
49. Bouchoud L, Fonzo-Christe C, Sadeghipour F, Bonnabry P. Maximizing calcium and phosphate content in neonatal parenteral nutrition solutions using

- organic calcium and phosphate salts. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2010;34(5):542-5.
50. Blackmer AB, Partipilo ML. Three-in-one parenteral nutrition in neonates and pediatric patients: risks and benefits. *Nutr Clin Pract* 2015;30(3):337-43.
51. Dupertuis YM, Ramseyer S, Fathi M, Pichard C. Assessment of ascorbic acid stability in different multilayered parenteral nutrition bags: critical influence of the bag wall material. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2005;29(2):125-30.
52. Balet A, Cardona D, Jane S, Molins-Pujol AM, Sanchez Quesada JL, Gich I, *et al.* Effects of multilayered bags vs ethylvinyl-acetate bags on oxidation of parenteral nutrition. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2004;28(2):85-91.
53. Krzyzaniak N, Bajorek B. Medication safety in neonatal care: a review of medication errors among neonates. *Ther Adv Drug Saf* 2016;7(3):102-19.
54. American Society for Parenteral and Enteral Nutrition, Ayers P, Adams S, Boullata J, Gervasio J, Holcombe B, *et al.* A.S.P.E.N. parenteral nutrition safety consensus recommendations: translation into practice. *Nutr Clin Pract* 2014;29(3):277-82.
55. Zingg W, Tomaske M, Martin M. Risk of parenteral nutrition in neonates--an overview. *Nutrients* 2012;4(10):1490-503.
56. Mahieu LM, De Muynck AO, Ieven MM, De Dooy JJ, Goossens HJ, Van Reempts PJ. Risk factors for central vascular catheter-associated bloodstream infections among patients in a neonatal intensive care unit. *J Hosp Infect* 2001;48(2):108-16.
57. Mahieu LM, De Dooy JJ, Lenaerts AE, Ieven MM, De Muynck AO. Catheter manipulations and the risk of catheter-associated bloodstream infection in neonatal intensive care unit patients. *J Hosp Infect* 2001;48(1):20-6.
58. Schanler RJ, Shulman RJ, Lau C. Feeding strategies for premature infants: beneficial outcomes of feeding fortified human milk versus preterm formula. *Pediatrics* 1999;103(6 Pt 1):1150-7.
59. Ronnestad A, Abrahamsen TG, Medbo S, Reigstad H, Lossius K, Kaaresen PI, *et al.* Late-onset septicemia in a Norwegian national cohort of extremely premature infants receiving very early full human milk feeding. *Pediatrics* 2005;115(3):e269-76.
60. Kuwahara T, Kaneda S, Shimono K, Inoue Y. Growth of microorganisms in total parenteral nutrition solutions without lipid. *Int J Med Sci* 2010;7(1):43-7.
61. Kuwahara T, Shimono K, Kaneda S, Tamura T, Ichihara M, Nakashima Y. Growth of microorganisms in total parenteral nutrition solutions containing lipid. *Int J Med Sci* 2010;7(3):101-9.
62. Stucki C, Sautter AM, Favet J, Bonnabry P. Microbial contamination of syringes during preparation: the direct influence of environmental cleanliness and risk manipulations on end-product quality. *Am J Health Syst Pharm* 2009;66(22):2032-6.
63. Macias AE, Munoz JM, Galvan A, Gonzalez JA, Medina H, Alpuche C, *et al.* Nosocomial bacteremia in neonates related to poor standards of care. *Pediatr Infect Dis J* 2005;24(8):713-6.
64. Crill CM, Hak EB, Robinson LA, Helms RA. Evaluation of microbial contamination associated with different preparation methods for neonatal intravenous fat emulsion infusion. *Am J Health Syst Pharm* 2010;67(11):914-8.
65. Reiter PD, Robles J, Dowell EB. Effect of 24-hour intravenous tubing set change on the sterility of repackaged fat emulsion in neonates. *Ann Pharmacother* 2004;38(10):1603-7.
66. Ybarra JV, Rose WE, Curtis CS, Sacks GS. Sterility of pediatric lipid emulsions repackaged by an automated compounding device. *J Parenter Enteral Nutr* 2011;35(3):391-4.
67. Pontes-Arruda A, Dos Santos MC, Martins LF, Gonzalez ER, Kliger RG, Maia M, *et al.* Influence of parenteral nutrition delivery system on the development of bloodstream infections in critically ill patients: an international, multicenter, prospective, open-label, controlled study--EPICOS study. *J Parenter Enteral Nutr* 2012;36(5):574-86.
68. Turpin RS, Canada T, Rosenthal V, Nitzki-George D, Liu FX, Mercaldi CJ, *et al.* Bloodstream infections associated with parenteral nutrition preparation methods in the United States: a retrospective, large database analysis. *J Parenter Enteral Nutr* 2012;36(2):169-76.
69. Turpin RS, Solem C, Pontes-Arruda A, Sanon M, Mehta S, Xiaoqing Liu F, *et al.* The impact of parenteral nutrition preparation on bloodstream infection risk and costs. *Eur J Clin Nutr* 2014;68(8):953-8.
70. Foster JP, Richards R, Showell MG, Jones LJ. Intravenous in-line filters for preventing morbidity and mortality in neonates. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;(8):CD005248.
71. Gahlot R, Nigam C, Kumar V, Yadav G, Anupurba S. Catheter-related bloodstream infections. *Int J Crit Illn Inj Sci* 2014;4(2):162-7.
72. Feingold KR, Grunfeld C. The effect of inflammation and infection on lipids and lipoproteins. Dans: De Groot LJ, Chrousos G, Dungan K, Feingold KR, Grossman A, Hershman JM, *et al.*, ed. *Endotext*. South Dartmouth: MDText.com; 2000.
73. Goulet O, Lambe C. Intravenous lipid emulsions in pediatric patients with intestinal failure. *Curr Opin Organ Transplant* 2017;22(2):142-8.
74. Kumar JA, Teckman JH. Controversies in the mechanism of total parenteral nutrition induced pathology. *Children* 2015;2(3):358-70.

75. Orso G, Mandato C, Veropalumbo C, Cecchi N, Garzi A, Vajro P. Pediatric parenteral nutrition-associated liver disease and cholestasis: Novel advances in pathomechanisms-based prevention and treatment. *Dig Liver Dis* 2016;48(3):215-22.
76. Cober MP, Killu G, Brattain A, Welch KB, Kunisaki SM, Teitelbaum DH. Intravenous fat emulsions reduction for patients with parenteral nutrition-associated liver disease. *J Pediatr* 2012;160(3):421-7.
77. Beath SV, Kelly DA. Total Parenteral Nutrition-Induced Cholestasis: Prevention and Management. *Clin Liver Dis* 2016;20(1):159-76.
78. American Society for Parenteral and Enteral Nutrition, Boullata JI, Gilbert K, Sacks G, Labossiere RJ, Crill C, *et al.* A.S.P.E.N. clinical guidelines: parenteral nutrition ordering, order review, compounding, labeling, and dispensing. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2014;38(3):334-77.
79. European Society for Clinical Nutrition and Metabolism, Singer P, Berger MM, Van den Berghe G, Biolo G, Calder P, *et al.* ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: intensive care. *Clin Nutr* 2009;28(4):387-400.
80. American Society for Parenteral and Enteral Nutrition, Finch CW. Review of trace mineral requirements for preterm infants: what are the current recommendations for clinical practice? *Nutrition in clinical practice* 2015;30(1):44-58.
81. Frem J, Sarson Y, Sternberg T, Cole CR. Copper supplementation in parenteral nutrition of cholestatic infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2010;50(6):650-4.
82. Terrin G, Berni Canani R, Passariello A, Messina F, Conti MG, Caoci S, *et al.* Zinc supplementation reduces morbidity and mortality in very-low-birth-weight preterm neonates: a hospital-based randomized, placebo-controlled trial in an industrialized country. *Am J Clin Nutr* 2013;98(6):1468-74.
83. Delvin EE, Salle BL, Claris O, Putet G, Hascoet JM, Desnoullez L, *et al.* Oral vitamin A, E and D supplementation of pre-term newborns either breast-fed or formula-fed: a 3-month longitudinal study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005;40(1):43-7.
84. Oncel MY, Calisici E, Ozdemir R, Yurttutan S, Erdeve O, Karahan S, *et al.* Is folic acid supplementation really necessary in preterm infants  $\leq$  32 weeks of gestation? *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2014;58(2):188-92.
85. Kumar M, Kabra NS, Paes B. Carnitine supplementation for preterm infants with recurrent apnea. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;(4):CD004497.
86. Crill CM, Storm MC, Christensen ML, Hankins CT, Bruce Jenkins M, Helms RA. Carnitine supplementation in premature neonates: effect on plasma and red blood cell total carnitine concentrations, nutrition parameters and morbidity. *Clin Nutr* 2006;25(6):886-96.
87. Ozturk MA, Kardas Z, Kardas F, Gunes T, Kurtoglu S. Effects of L-carnitine supplementation on respiratory distress syndrome development and prognosis in premature infants: A single blind randomized controlled trial. *Exp Ther Med* 2016;11(3):1123-7.
88. American Society for Parenteral and Enteral Nutrition, Vanek VW, Borum P, Buchman A, Fessler TA, Howard L, *et al.* A.S.P.E.N. position paper: recommendations for changes in commercially available parenteral multivitamin and multi-trace element products. *Nutr Clin Pract* 2012;27(4):440-91.
89. Lebeaux D, Ghigo JM. Infections associées aux biofilms: quelles perspectives thérapeutiques issues de la recherche fondamentale? *Med Sci* 2012;28(8-9):727-39.
90. Mehta NM, Bechard LJ, Cahill N, Wang M, Day A, Duggan CP, *et al.* Nutritional practices and their relationship to clinical outcomes in critically ill children--an international multicenter cohort study\*. *Crit Care Med* 2012;40(7):2204-11.
91. Stefanescu BM, Gillam-Krakauer M, Stefanescu AR, Markham M, Kosinski JL. Very low birth weight infant care: adherence to a new nutrition protocol improves growth outcomes and reduces infectious risk. *Early Hum Dev* 2016;94:25-30.
92. Lavoie JC, Bélanger S, Spalinger M, Chessex P. Admixture of a multivitamin preparation to parenteral nutrition: the major contributor to in vitro generation of peroxides. *Pediatrics* 1997;99:E61-E70.
93. Chessex P, Harrison A, Khashu M, Lavoie JC. In preterm neonates, is the risk of developing bronchopulmonary dysplasia influenced by the failure to protect total parenteral nutrition from exposure to ambient light? *The Journal of pediatrics* 2007;151(2):213-4.
94. Laborie S, Denis A, Dassieu G, Bedu A, Tourneux P, Pinquier D, *et al.* Shielding parenteral nutrition solutions from light. *J Parenter Enteral Nutr* 2015;39(6):729-37.
95. Chessex P, Laborie S, Nasef N, Masse B, Lavoie JC. Shielding parenteral nutrition from light improves survival rate in premature infants. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2017;41(3):378-83.

## Participants

Les organismes professionnels et associations de patients et d'usagers suivants ont été sollicités pour proposer des experts conviés à titre individuel dans les groupes de travail/lecture :

Collège de la pharmacie d'officine et de la pharmacie hospitalière (CPOPH) - Société française de pharmacie clinique (SFPC)\*

Société française de néonatalogie (SFN)\*

Société française de pédiatrie (SFP)

Société francophone de nutrition clinique et métabolisme (SFNEP)\*

SOS Prema

Union nationale des associations familiales (Unaf)

(\* ) Cet organisme a proposé un ou plusieurs experts pour ce projet.

### ► Groupe de travail

Dr Clotilde des Robert, néonatalogiste, Marseille - chargée de projet

Dr Emmanuel Lopez, pédiatre, Tours - chargé de projet

Pr Olivier Bourdon (#), pharmacien, Paris - chef de projet SFN / président du groupe de travail

M. Emmanuel Nouyrigat, Saint-Denis - chef de projet HAS

Dr Cénéric Alexandre (#), néonatalogiste, Caen

Mme Cécile Breuil (#), docteure en pharmacie, Caen

Mme Mireille Jouannet, docteure en pharmacie, Clermont-Ferrand

Dr Yasmine Lakhdari, néonatalogiste, Corbeil-Essonnes

Pr Noël Peretti, pédiatre nutritionniste, Lyon

Mme Stéphanie Provot (#), docteure en pharmacie, Tours

Pr Jean-Christophe Rozé, néonatalogiste, Nantes

Mme Sandra Ruitort, docteure en pharmacie, Nice

Pr Elie Saliba, néonatalogiste, Tours

Dr Denis Semama (#), pédiatre néonatalogiste, Dijon

Pr Pierre Tourneux, néonatalogiste, Amiens

(#) Expert en désaccord avec la version définitive de la recommandation de bonne pratique.

### ► Groupe de lecture

Pr Yannick Aujard, pédiatre néonatalogiste, Paris

Dr Alain Beuchée, pédiatre néonatalogiste, Rennes

Dr Claude Billeaud, pédiatre néonatalogiste, Dr es science en nutrition, Bordeaux

Dr Benoit Boeuf, pédiatre néonatalogiste, Clermont-Ferrand

Dr Farid Boubred, pédiatre néonatalogiste, Marseille

Mme Lucie Bouchoud, docteure en pharmacie, Genève, Suisse

M. David Ciroteau, docteur en pharmacie, Brest

Pr Olivier Claris, pédiatre néonatalogiste, Bron

M. Rémy Collomp, docteur en pharmacie, Nice

Mme Aude Coquard, docteure en pharmacie, Rouen

Dr Éliisa D'Arrigo, pédiatre néonatalogiste, Lille

Dr Stéphanie De Smet, pédiatre néonatalogiste, Nice

Mme Christine Debeuret, docteure en pharmacie, Marseille

Dr Michel Deiber, pédiatre néonatalogiste, Chambéry

Dr Laure Desnoullez Osselin, pédiatre néonatalogiste, Arras

Dr Géraldine Gascoin, pédiatre néonatalogiste, Angers

Dr Jean-Bernard Gouyon, pédiatre, Saint-Pierre, La Réunion

Mme Émilie Guerriero, docteure en pharmacie, Paris

Dr Jean-Michel Hascoet, pédiatre néonatalogiste, Nancy

Dr Stéphane Haÿs, pédiatre néonatalogiste, Lyon

Mme Audrey Jourand, docteure en pharmacie,  
Bordeaux

Dr Serge Klosowski, pédiatre néonatalogiste, Lens

Dr Valérie Lacroze, pédiatre néonatalogiste, Marseille

Mme Elsa Lorphelin, infirmière puéricultrice, Caen

Mme Yasmine Menadi, infirmière, Paris

Pr Véronique Merle, médecin de santé publique, Rouen

Pr Delphine Mitanchez, pédiatre néonatalogiste, Paris

Dr Yannis Montcho, pédiatre néonatalogiste, Le Mans

Dr Nathalie Montjoux, pédiatre néonatalogiste,  
Toulouse

Mme Hélène Munduteguy, docteure en pharmacie,  
Tours

Dr Claire Nicaise, pédiatre néonatalogiste, Marseille

Dr Anne-Sophie Pages, pédiatre néonatalogiste,  
Cherbourg

Dr Didier Pinquier, pédiatre néonatalogiste, Rouen

Mme Sonia Prot Labarthe, docteure en pharmacie,  
Paris

M. Thierry Quessada, docteur en pharmacie, Bron

Dr Amandine Rubio, pédiatre, La Tronche

Dr Charlotte Sauron, pédiatre néonatalogiste,  
Villefranche-sur-Saône

M. Thomas Storme, docteur en pharmacie, Paris

Dr Olivier Tandonnet, pédiatre néonatalogiste,  
Bordeaux

Dr Marine Yudina, pédiatre néonatalogiste, Amiens

### ► **Autres personnes consultées dans le cadre de ce projet**

Pr Alexandre Lapillonne, pédiatre néonatalogiste, Paris  
– auditionné par le groupe de travail

Pr Jean-Charles Picaud, pédiatre néonatalogiste, Lyon  
– auditionné par le groupe de travail

Mme Valérie Salomon, ANSM, Saint-Denis

M. Pascal Vaconsin, ANSM, Saint-Denis

Mme Caroline Vilain, ANSM, Saint-Denis

## **Remerciements**

La HAS tient à remercier l'ensemble des participants cités ci-dessus.

## Fiche descriptive

Titre	Nutrition parentérale en néonatalogie
Méthode de travail	Recommandations pour la pratique clinique (RPC)
Objectif(s)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Donner des critères d'orientation pour aider les professionnels à choisir le type de mélange de nutrition parentérale (avec autorisation de mise sur le marché – [AMM], standardisé, individualisé dit « à la carte ») à donner en fonction de la pathologie ou de l'état de santé de l'enfant.</li> <li>• Proposer un nombre limité de formules de mélanges de nutrition parentérale standardisés, en fonction de l'état clinique de l'enfant.</li> <li>• Définir les critères justifiant les recours nécessaires à des préparations magistrales (individualisées).</li> <li>• Définir des critères pour passer à une nutrition entérale le plus précocement possible.</li> <li>• Définir les modalités des suppléments.</li> </ul>
Patients concernés	Nouveau-nés (prématurés ou à terme) et enfants hospitalisés en réanimation néonatale et soins intensifs néonataux.
Professionnel(s) concerné(s)	Tout professionnel de santé travaillant en réanimation ou soins intensifs néonataux, ainsi que les pharmaciens amenés à dispenser des solutions de nutrition parentérale dans les établissements de santé.
Demandeur	DGOS/DGS
Promoteurs	Haute Autorité de santé (HAS), service des bonnes pratiques professionnelles Société française de néonatalogie (SFN)
Financement	Fonds publics
Pilotage du projet	Coordination : M. Emmanuel Nouyrigat, chef de projet, service des bonnes pratiques professionnelles de la HAS (chef de service : Dr Michel Laurence) Secrétariat : Mme Sladana Praizovic
Recherche documentaire	D'octobre 2006 à septembre 2017 (cf. stratégie de recherche documentaire décrite en annexe 2 de l'argumentaire scientifique) Réalisée par Mme Gaëlle Fanelli, avec l'aide de Mme Yasmine Lombry (chef du service documentation – veille : Mme Frédérique Pagès)
Auteurs de l'argumentaire	Dr Emmanuel Lopez, pédiatre, Tours ; Dr Clotilde Des Robert, néonatalogiste, Marseille
Participants	Organismes professionnels et associations de patients et d'usagers, groupe de travail (chef de projet SFN/président : M. Olivier Bourdon, professeur des universités, pharmacien, Paris), groupe de lecture et autres personnes consultées : cf. liste des participants.
Conflits d'intérêts	Les membres du groupe de travail ont communiqué leurs déclarations publiques d'intérêts à la HAS, consultables sur le site DPI-Santé : <a href="https://dpi.sante.gouv.fr/dpi-public-webapp/app/home">https://dpi.sante.gouv.fr/dpi-public-webapp/app/home</a> . Elles ont été analysées selon la grille d'analyse du guide des déclarations d'intérêts et de gestion des conflits d'intérêts de la HAS. Les intérêts déclarés par les membres du groupe de travail ont été considérés comme étant compatibles avec leur participation à ce travail.
Validation	Adoption par le Collège de la HAS en avril 2018

Titre	Nutrition parentérale en néonatalogie
Actualisation	<p>L'actualisation de la recommandation sera envisagée en fonction des données publiées dans la littérature scientifique ou des modifications de pratique significatives survenues depuis sa publication.</p> <p>Une mise à jour pourra être réalisée en cas d'actualisation des recommandations sur les besoins nutritionnels et/ou de modification des formules des mélanges de nutrition parentérale standardisés.</p>
Autres formats	<p>Argumentaire scientifique et synthèse de la recommandation de bonne pratique, téléchargeables sur <a href="http://www.has-sante.fr">www.has-sante.fr</a></p>

~



Toutes les publications de la HAS sont téléchargeables sur  
[www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)