



**UNIVERSITE TOULOUSE III PAUL SABATIER**  
**FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES**

ANNEE : **2013**

**THESE 2013 TOU3 2098**

**THESE**

**POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

Présentée et soutenue publiquement

Par

VONSY Anne-Lise

**NUTRITION PARENTERALE ADULTE : ROLES ET  
IMPORTANCE DES ELEMENTS TRACE AU  
ROYAUME UNI**

Date de soutenance

9 Décembre 2013

Directrice de thèse : DIDIER Alice

**JURY**

Président : CAMPISTRON, Gérard

1er assesseur : DIDIER, Alice

2ème assesseur : LEBAUDY, Cécile

**A Monsieur le Professeur Gérard CAMPISTRON**

Professeur des Universités

Praticien hospitalier

Physiologie-Hématologie

Qui me fait l'honneur de présider mon jury de thèse.

Hommage respectueux.

**A Madame Alice DIDIER**

Directrice générale Aguetant Ltd

Qui m'a aidée et dirigée dans ce travail, merci infiniment.

**A Madame Cécile LEBAUDY**

Pharmacien hospitalier

Qui me fait l'honneur de participer à mon jury de thèse.

Qu'elle trouve ici l'expression de toute ma gratitude.

**A ma famille,**

A mes parents, pour m'avoir encouragée et soutenue tout au long de mes années d'études.  
Sans vous, je n'en serais pas là.

A Jlo, pour son aide et ses conseils.

A Cairote, pour sa présence sans faille malgré la distance.

A Nouche, bedankt!

**Aux amis, au passé et au présent,**

Aux moments partagés ensemble, sur les bancs de l'amphi ou ailleurs. Je vous souhaite  
bonne route.

Un merci particulier à Cam, Agar, Jess et MJ sans qui ces années pharma n'auraient jamais  
été les mêmes !

A Alexandra,

Pour m'avoir appris à tirer le meilleur de moi-même.

# SOMMAIRE

## 1 CONTENU

Sommaire .....	4
Liste des figures .....	7
Liste des tableaux.....	8
Liste des annexes.....	8
Liste des abréviations.....	9
Introduction.....	11
1 La malnutrition .....	11
1.1 Les sociétés savantes.....	11
1.2 Evaluation de l'état nutritionnel .....	12
1.3 Conséquences de la malnutrition.....	15
2 La Nutrition Clinique .....	15
3 La Nutrition Parentérale.....	16
3.1 Définition .....	16
3.2 Indications .....	16
3.3 Avantages et inconvénients .....	17
3.4 Voies d'administration.....	17
3.5 Complications .....	18
3.5.1 Complications techniques .....	18
3.5.2 Complications métaboliques.....	19
3.5.3 Complications psychologiques .....	19
3.6 Composition des solutions de nutrition parentérale .....	19
3.6.1 Macronutriments .....	20
3.6.2 Micronutriments .....	22
Les Eléments Trace Essentiels .....	25
1 Définition des éléments trace essentiels .....	25
2 Rôles des éléments trace .....	25
3 Carences en éléments trace .....	27
4 Zinc .....	28
4.1 Sources d'exposition.....	28
4.2 Rôles .....	29
4.3 Carence .....	29
4.4 Pharmacocinétique.....	30
4.5 Toxicité.....	30
5 Cuivre.....	31
5.1 Sources d'exposition.....	31
5.2 Rôles .....	31
5.3 Carence .....	32
5.4 Pharmacocinétique.....	33
5.5 Toxicité.....	33
6 Sélénium.....	34
6.1 Sources d'exposition.....	34
6.2 Rôles .....	34
6.3 Carence .....	35
6.4 Pharmacocinétique.....	35

6.5	Toxicité.....	36
7	Fer.....	37
7.1	Sources d'exposition.....	37
7.2	Rôles .....	38
7.3	Carence .....	39
7.4	Pharmacocinétique.....	39
7.5	Toxicité.....	40
8	Manganèse .....	41
8.1	Sources d'exposition.....	41
8.2	Rôles .....	41
8.3	Carence .....	42
8.4	Pharmacocinétique.....	42
8.5	Toxicité.....	43
9	Chrome .....	43
9.1	Sources d'exposition.....	43
9.2	Rôles .....	44
9.3	Carence .....	44
9.4	Pharmacocinétique.....	44
9.5	Toxicité.....	45
10	Molybdène .....	45
10.1	Sources d'exposition.....	45
10.2	Rôles .....	46
10.3	Carence .....	46
10.4	Pharmacocinétique.....	46
10.5	Toxicité.....	47
11	Cobalt .....	47
11.1	Sources d'exposition.....	47
11.2	Rôles .....	48
11.3	Carence .....	48
11.4	Pharmacocinétique.....	48
11.5	Toxicité.....	49
12	Iode.....	49
12.1	Sources d'exposition.....	49
12.2	Rôles .....	50
12.3	Carence .....	50
12.4	Pharmacocinétique.....	52
12.5	Toxicité.....	53
13	Fluor.....	53
13.1	Sources d'exposition.....	53
13.2	Rôles .....	53
13.3	Carence .....	54
13.4	Pharmacocinétique.....	54
13.5	Toxicité.....	54
14	Importance des éléments trace : exemple d'une réaction inflammatoire aiguë .....	54
	Utilisation des éléments trace en Nutrition Parentérale au UK .....	57
1	Contexte de l'étude.....	57
2	Objectif.....	57
3	Matériel et méthode .....	57
3.1	Recherches bibliographiques .....	58
3.2	Entretiens.....	58

3.3	Limitations .....	60
4	Résultats .....	60
4.1	Les acteurs de la nutrition parentérale .....	60
4.1.1	Équipe Nutritionnelle pluridisciplinaire (ENP) .....	60
4.1.2	Spécificité des prescripteurs au Royaume Uni.....	62
4.2	Nutrition parentérale : le processus.....	65
4.2.1	Besoins en éléments trace .....	65
4.2.2	Evaluation de l'état nutritionnel .....	68
4.2.3	Indication.....	68
4.2.4	Prescription .....	69
4.2.5	Achat.....	70
4.2.6	Préparation.....	71
4.2.7	Types de poches .....	73
4.2.8	Durée du traitement .....	73
4.2.9	Suivi .....	74
5	Discussion .....	76
	Conclusion .....	78
	Références.....	80
	Annexes .....	84

## LISTE DES FIGURES

---

Figure 1 Formule de calcul de l'IMC.....	11
Figure 2 MUST (4).....	14
Figure 3 La nutrition clinique .....	16
Figure 4 Nutrition parentérale totale.....	20
Figure 5 Contenants de nutrition parentérale (8).....	21
Figure 6 Fiche produit Additrace® .....	23
Figure 7 Fiche produit Decan® .....	23
Figure 8 Fiche produit Tracutil® .....	24
Figure 9 Production et neutralisation des radicaux libres .....	26
Figure 10 Réaction de Fenton .....	26
Figure 11 Evolution d'une carence en éléments trace.....	27
Figure 12 Etats pouvant induire des carences en éléments trace .....	28
Figure 13 Doigt de Zinc.....	29
Figure 14 Le Fer dans l'organisme (27) .....	37
Figure 15 Schéma Hémoglobine (28) .....	38
Figure 16 Oxyhémoglobine (R= Globine) .....	38
Figure 17 Physiologie du Fer (27).....	40
Figure 18 Vitamine B12 (Cobalamine), R = -5'-désoxyadénosyl, -CH <sub>3</sub> , -OH ou -CN. ....	48
Figure 19 Biosynthèse des hormones thyroïdiennes (35) .....	50
Figure 20 (a) Variation plasmatique des éléments trace post-chirurgie. ....	55
Figure 21 Régulation de l'Hepcidine (48) .....	56
Figure 22 Implication de l'ENP dans la prescription de nutrition parentérale .....	65
Figure 23 Décision sur la composition des poches de nutrition parentérale par type de services (adultes).....	68
Figure 24 Site de préparation des poches de nutrition parentérale .....	72

## LISTE DES TABLEAUX

---

Tableau 1 Choix d'accès .....	18
Tableau 2 Interviewés .....	59
Tableau 3 Rôles des membres de l'ENP .....	61
Tableau 4 Cliniciens impliqués dans les ENP .....	62
Tableau 5 Composition des ENP .....	62
Tableau 6 Eléments trace dans les mélanges commerciaux standards et recommandations modifiées pour les patients en soins intensifs (2009)(54) .....	66
Tableau 7 2009 Recommandations ESPEN - éléments trace en chirurgie(55) .....	66
Tableau 8 2009 Recommandations ESPEN pour les patients sous Nutrition Parentérale à Domicile(NPD) (56).....	67
Tableau 9 Recommandations actuelles en éléments trace et formulations disponibles.....	67
Tableau 10 Suivi des éléments trace (2) .....	75
Tableau 11 Autres dosages minimum requis (53) .....	76

## LISTE DES ANNEXES

---

Annexe 1 MUST étape 1.....	84
Annexe 2 MUST étape 2.....	85
Annexe 3 Exemples d'ordonnances .....	86
Annexe 4 RCP Additrace® .....	87
Annexe 5 RCP Decan® .....	92
Annexe 6 RCP Tracutil® .....	98
Annexe 7 RCP Pabrinex® .....	104
Annexe 8 RCP Cernevit® .....	109

## LISTE DES ABREVIATIONS

---

- ADN:** Acide DésoxyriboNucléique
- AMM:** Autorisation de Mise sur le Marché
- BAPEN:** *British Association for Parenteral and Enteral Nutrition*
- BPNG:** *British Pharmaceutical Nutrition Group*
- BSPGHAN:** *The British Society of Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition*
- ESPEN:** *European Society for Parenteral and Enteral Nutrition*
- ENP:** Equipe Nutritionnelle Pluridisciplinaire
- ICU:** *Intensive Care Unit* (service de soins intensifs)
- MJ :** MégaJoules
- MR :** Métabolisme de Repos
- MCB :** *Multi-Chambers Bags* (Poches multi-compartiments)
- MNE:** *Essential Micronutrients* (Micronutriments essentiels)
- MUST:** *Malnutrition Universal Screening Tool*
- NCEPOD:** *National Confidential Enquiry into Patient Outcome and Death*
- NHS:** *National Health System*
- NICE:** *National Institute for Health and Clinical Excellence*
- NP:** Nutrition Parentérale
- NPD:** Nutrition Parentérale à Domicile
- NST :** *Nutrition Support Team* (Equipe de support nutritionnel)
- NNNG:** *National Nurses Nutrition Group*
- PEN Group:** *The Parenteral & Enteral Nutrition Group of the British Dietetic Association*
- PINNT:** *Patients on Intravenous and Nasogastric Nutrition Therapy*
- SOD:** Super Oxyde Dismutase
- TPN :** Total Parenteral Nutrition (nutrition parentérale totale)
- UFC :** Unité Formant une Colonie

«Que ta nourriture soit ton médicament et  
ton médicament ta nourriture»  
Hippocrate.

# INTRODUCTION

---

## 1 LA MALNUTRITION

---

La malnutrition est définie comme :

- un Indice de Masse Corporel (IMC- Figure 1) inférieur à 18.5kg/m<sup>2</sup>
- OU une perte de poids non intentionnelle supérieure à 10% au cours des 3 à 6 derniers mois
- OU un IMC inférieur à 20kg/m<sup>2</sup> et une perte de poids non intentionnelle supérieure à 5% au cours des 3 à 6 derniers mois.

Une personne est considérée comme à risque de malnutrition si elle:

- A peu ou pas mangé pendant plus de 5 jours et/ou va certainement peu ou pas manger durant les 5 prochains jours ou plus
- A une faible capacité d'absorption et/ou un besoin en nutriments augmenté (perte excessive chez un grand brûlé ou hypercatabolisme par exemple).

Au royaume uni, la malnutrition est un problème majeur. Trois millions de personnes sont mal nourries et un tiers des personnes admises dans les hôpitaux est mal nourri ou à risque de malnutrition ce qui sous-entend que les problèmes de nutrition de ces patients existaient déjà bien avant qu'ils ne soient hospitalisés. La malnutrition représente l'un des coûts les plus importants pour les hôpitaux (*National Health Services, NHS*) et l'assurance maladie avec plus de 13 milliards de livres sterling dépensés chaque année (1).

*Figure 1 Formule de calcul de l'IMC*

$$\text{IMC} = \frac{\text{masse}}{\text{taille}^2}$$

Avec la masse en kilogrammes (kg) et la taille en mètre (m).

### 1.1 LES SOCIÉTÉS SAVANTES

---

L'*European Society for Parenteral and Enteral Nutrition* (ESPEN) est une organisation dédiée à la nutrition parentérale et entérale. Elle favorise la recherche et l'éducation pour les soins cliniques et le contrôle de leur qualité.

Les sociétés de nutrition Parentérale et Entérale (PEN) des pays européens font partis de l'ESPEN et, ensemble, fournissent les recommandations en matière de nutrition parentérale et entérale.

Au Royaume-Uni, la société nationale est l'Association britannique pour la nutrition parentérale et entérale (*British Association for Parenteral and Enteral Nutrition*, BAPEN). Il s'agit d'une association caritative qui sensibilise à la malnutrition et travaille pour faire progresser la prise en charge nutritionnelle (1). Elle est composée de six groupes principaux, représentant les patients et les professionnels impliqués en malnutrition:

- *BAPEN Medical*, qui s'occupe des formations
- *British Pharmaceutical Nutrition Group (BPNG)*, regroupant les pharmaciens
- *British Society of Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition (BSPGHAN)*, société s'intéressant aux patients pédiatriques
- *National Nurses Nutrition Group (NNNG)*, regroupant les infirmières
- *Parenteral & Enteral Nutrition Group of the British Dietetic Association (PEN Group)*, regroupant les diététiciens
- *Patients on Intravenous and Nasogastric Nutrition Therapy (PINNT)*, le groupe de soutien aux patients

En 2006, l'Institut national pour la santé et l'excellence clinique (*National Institute for Health and Clinical Excellence*, NICE) a publié des recommandations pour le soutien nutritionnel chez l'adulte (2), afin d'en améliorer les pratiques. Pour aider les hôpitaux à mettre en place ces recommandations, le BAPEN a mis à jour son rapport sur «l'Organisation de soutien alimentaire et nutritionnel à l'hôpital » (2007) (3).

---

## 1.2 EVALUATION DE L'ETAT NUTRITIONNEL

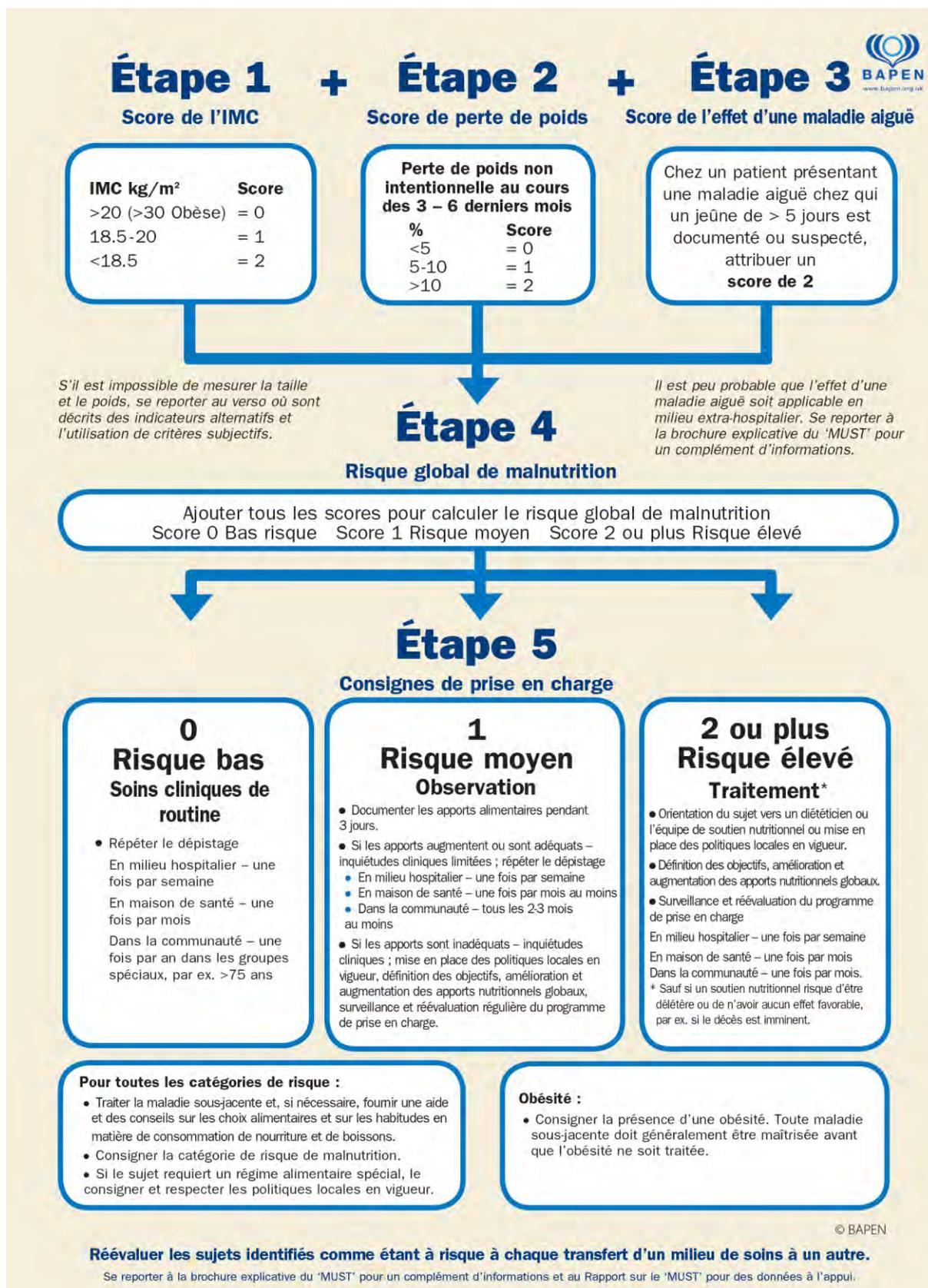
---

Pour évaluer si un patient (adulte) est mal nourri ou à risque de malnutrition, un outil, le « *Malnutrition Universal Screening Tool (MUST)* » (Figure 2) a été lancé en 2003. Cette évaluation (4) en 5 étapes doit être faite en routine pour tous les patients.

1. Mesurer la taille et le poids et établir le score de l'IMC à partir de la grille fournie (Annexe 1).
2. Consigner la perte de poids non intentionnelle, en pourcentage, et établir le score correspondant à partir des tableaux fournis (Annexe 2).

3. Déterminer si le sujet présente une maladie aiguë et appliquer le score correspondant, le cas échéant.
4. Ajouter les scores obtenus aux Étapes 1, 2 et 3 pour obtenir le risque global de malnutrition.
5. Appliquer les consignes sur la conduite à tenir et/ou les politiques locales en vigueur pour élaborer un programme de prise en charge.

Figure 2 MUST (4)



### 1.3 CONSEQUENCES DE LA MALNUTRITION

---

Les conséquences inhérentes à la malnutrition sont très différentes en fonction du type de nutriments impliqués et de la sévérité de la carence. Il est donc très difficile de différencier les conséquences liées à la malnutrition de celles liées à la pathologie primaire du patient. De fait, la malnutrition est souvent négligée par les professionnels de santé et s'aggrave au cours d'une hospitalisation.

Des exemples de conséquences liées à la malnutrition sont : une perte de poids (supérieur à 15% du poids habituel), une fonte musculaire, un retard de cicatrisation, des modifications pharmacocinétiques et des complications infectieuses.

## 2 LA NUTRITION CLINIQUE

---

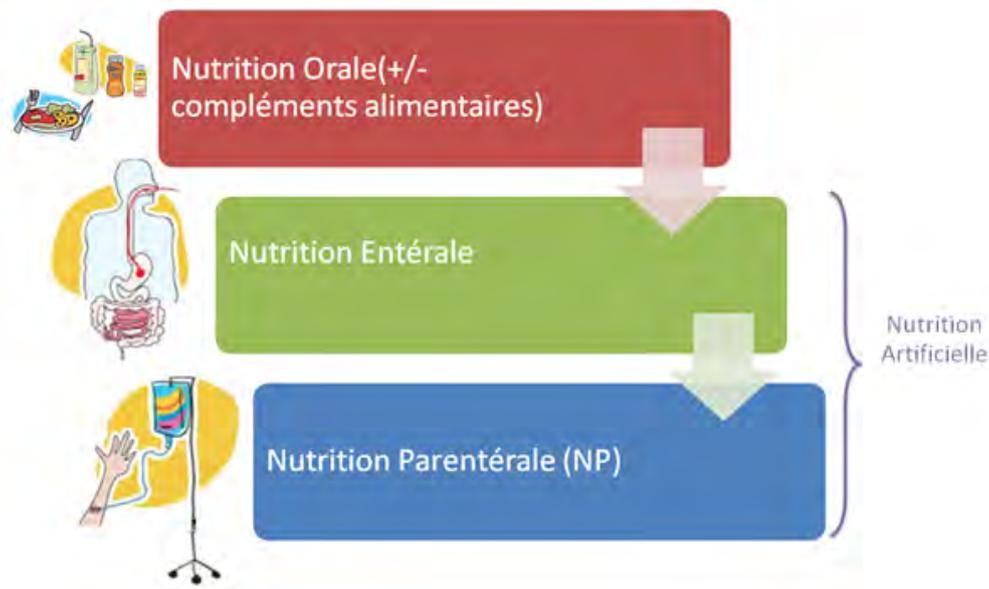
---

La nutrition clinique désigne une prise en charge médicale mise en place pour pallier un déséquilibre nutritionnel. Selon la voie d'administration considérée on peut différencier 3 types de nutrition en nutrition clinique (Figure 3).

La voie d'administration la plus communément utilisée est la voie orale (aliments ingérés par la bouche). Il s'agit de la voie d'administration la plus naturelle, c'est pourquoi elle doit être privilégiée. Cependant, lorsque celle-ci n'est plus fonctionnelle ou ne permet plus un apport en nutriments suffisant, elle est remplacée soit par la nutrition entérale (alimentation administrée par sonde au niveau digestif) soit par la nutrition parentérale (alimentation administrée par voie veineuse): on parle alors de nutrition artificielle.

Dans le cadre de ce rapport, nous nous intéresserons uniquement à la **Nutrition Parentérale**.

Figure 3 La nutrition clinique



---

### 3 LA NUTRITION PARENTERALE

---

#### 3.1 DEFINITION

---

La Nutrition Parentérale est utile pour les malades chez qui les apports alimentaires par voie orale ou entérale sont impossibles, insuffisants ou inefficaces.

La nutrition parentérale est administrée par voie veineuse à l'aide d'un cathéter court (veine périphérique) ou long (veine profonde). Il s'agit de la voie la moins physiologique de nutrition clinique étant donné qu'elle n'utilise pas le tube digestif comme véhicule des nutriments. La nutrition parentérale n'est ainsi indiquée qu'en présence d'un intestin non fonctionnel ou inaccessible (défaut de motricité et/ou malabsorption sévère).

#### 3.2 INDICATIONS

---

Elle est indiquée pour une courte durée (quelques jours à quelques semaines) pour pallier des états de dénutrition en période pré- et post-opératoire, en cas de cancer (en association avec des traitements curatifs) et en unité de soins intensifs (grand brûlés, polytraumatisés).

Le recours à la nutrition parentérale chez un patient pour lequel est indiquée une nutrition artificielle, doit être limité et restreint à la contre-indication de l'utilisation de la voie entérale.

En cas d'insuffisance intestinale chronique (exemple maladie de Crohn) la nutrition parentérale peut être indiquée sur une période plus longue.

On parle de Nutrition Parentérale Totale (NPT) lorsque la voie parentérale est la seule utilisée (aucun apport par voie orale ou entérale).

### 3.3 AVANTAGES ET INCONVENIENTS

---

Tout comme les autres voies de nutrition clinique, la voie parentérale présente certains avantages et inconvénients.

L'avantage majeur de la voie parentérale réside dans le fait qu'elle permet d'avoir une biodisponibilité des nutriments injectés de 100%. Cependant, le fait de contourner le tube digestif induit une diminution du péristaltisme et une atrophie des villosités intestinales susceptible d'augmenter le risque de septicémies pour le patient (par translocation bactérienne) (5).

De plus, il existe un risque d'infection lié au cathéter et cette voie est plus onéreuse que la voie entérale.

### 3.4 VOIES D'ADMINISTRATION

---

L'administration des solutions de nutrition parentérale peut se faire via une veine périphérique ou une veine centrale. Pour la nutrition parentérale par voie périphérique, le capital veineux du patient doit être suffisant et la solution injectée la moins hyperosmolaire possible.

La mise en place du cathéter veineux central doit se faire, sauf exception, dans le système cave supérieur.

Le choix se fait en fonction de plusieurs critères (Tableau 1) (5).

Tableau 1 Choix d'accès

Veine périphérique si :	Veine profonde si :
Nutrition parentérale prévue pour moins de 7 jours	Nutrition parentérale prévue pour plus de 7 jours
Sepsis	Osmolalité de la solution de nutrition parentérale : >700-800mOsm/l pour un adulte >600mOsm/l pour un enfant
Immunosuppression	Capital veineux pauvre

### 3.5 COMPLICATIONS

Les complications liées à la nutrition parentérale sont fréquentes et peuvent être classées en trois catégories : techniques, métaboliques et psychologiques.

#### 3.5.1 COMPLICATIONS TECHNIQUES

##### **Complications mécaniques liées au cathéter**

La pose d'un cathéter en voie centrale peut induire un hématome local, un hémithorax, un pneumothorax ou une embolie gazeuse. Au niveau périphérique, rougeur et œdème sont les signes initiaux de veinite et lymphangites. Ces dernières peuvent être prévenues par la perfusion d'héparine (1 000 UI par litre de perfusa) (6).

##### **Infection du cathéter**

Elle est définie par la présence d'un micro-organisme à une concentration supérieure à  $10^3$  UFC/ml au niveau du cathéter et des hémocultures positives au même germe (6). Le rapport hémoculture cathéter sur hémoculture périphérique doit être supérieur à 5. Les micro-organismes les plus fréquemment retrouvés dans les hémocultures sont du genre *staphylococcus*. L'utilisation d'une chambre implantable permet de réduire le risque d'infection et de préserver le capital veineux du patient.

##### **Thrombose veineuse**

Les thromboses veineuses sont rares sauf chez les patients atteints de thrombophilie.

### 3.5.2 COMPLICATIONS METABOLIQUES

---

#### ***Complications hépatobiliaires***

Les anomalies du bilan hépatique sont fréquentes (15 à 40 % des cas) et peuvent apparaître dès la troisième semaine de NP. Elles se manifestent sous forme de stéatose et/ou cholestase, fibrose, cirrhose, phospholipidose ou lithiase biliaire. Elles régressent dans 50 % des cas à l'arrêt de la nutrition parentérale (6).

#### ***Complications osseuses***

En dehors de l'ostéomalacie vitamino-carentielle, la nutrition parentérale peut également induire une ostéopathie à bas remodelage (destruction > formation) qui peut faciliter la survenue d'une ostéopénie ou d'une ostéoporose. Le diagnostic se fait par ostéodensitométrie (rachis et col fémoral).

#### ***Autres complications métaboliques***

- Risque de pancréatite aiguë et perturbation de la glycémie.
- Syndrome carenciel/surdosage dû à un apport inadapté en électrolytes, minéraux, vitamines et éléments trace. Les signes de carence/surdosage associés à chaque éléments trace seront développés plus loin dans ce rapport.

### 3.5.3 COMPLICATIONS PSYCHOLOGIQUES

---

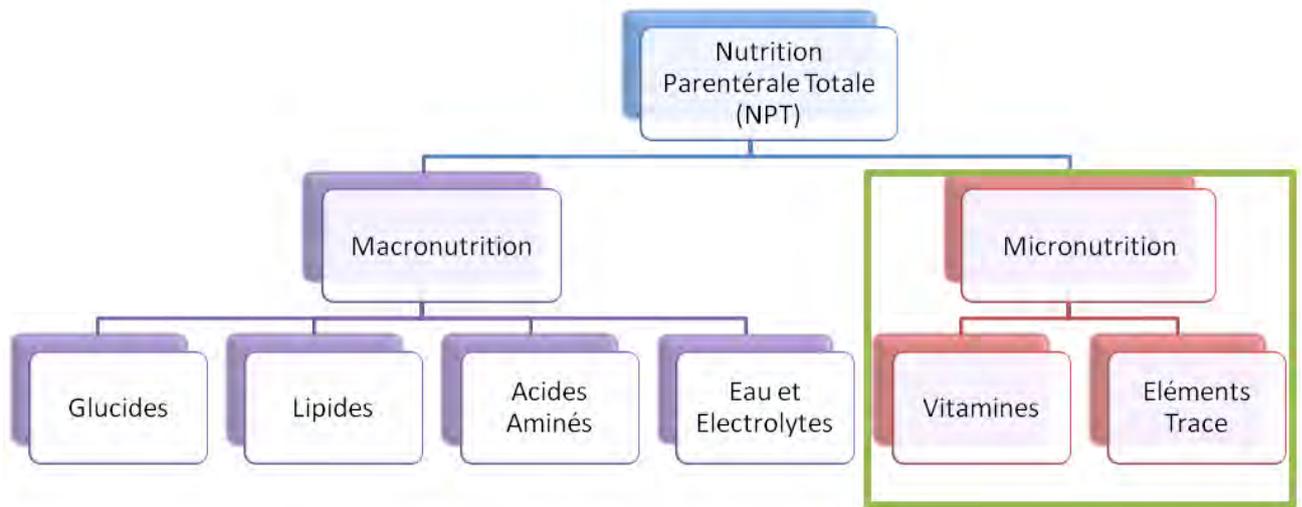
Une évaluation psychologique est nécessaire avant la mise en route d'un programme de nutrition parentérale à domicile. Un programme de psychothérapie de soutien et un traitement anxiolytique et/ou antidépresseur sont en effet nécessaires dans plus de 25 % des cas (6).

## 3.6 COMPOSITION DES SOLUTIONS DE NUTRITION PARENTERALE

---

Le but principal de la nutrition parentérale est de maintenir ou de restituer les multiples fonctions cellulaires et métaboliques du patient. Pour cela, deux types de nutriments doivent lui être apportés, les macronutriments et les micronutriments (Figure 4).

Figure 4 Nutrition parentérale totale



### 3.6.1 MACRONUTRIMENTS

Parmi les macronutriments, on trouve les substrats énergétiques (glucides et lipides), les substrats azotés (acides aminés), l'eau et les électrolytes (sodium, potassium, calcium, magnésium, phosphate...). Les glucides apportent au patient 4kcal/g et les lipides 9kcal/g. Les protéines ne sont normalement pas utilisées comme substrats énergétiques mais servent à maintenir et réparer les tissus. Leur apport s'exprime en gramme d'acide aminé ou en gramme d'azote.

Le métabolisme de base (ou Métabolisme de Repos, MR) représente la dépense d'énergie mesurée chez un individu à jeun, couché, éveillé et en thermoneutralité (7). Il s'agit de la consommation d'énergie nécessaire pour assurer les fonctions vitales de l'organisme. Il peut être estimé à l'aide de différentes équations de prédiction. La plus couramment utilisée est l'équation de Harris-Benedict, qui tient compte du sexe, du poids corporel (P) en kilogramme, de la taille (T) en mètre et de l'âge (A) en années:

- femmes  $MR = 2,741 + (0,0402 \times P) + (0,711 \times T) - (0,0197 \times A)$
- hommes  $MR = 0,276 + (0,0573 \times P) + (2,073 \times T) - (0,0285 \times A)$ .

Le résultat est exprimé en mégajoules (1 MJ = 236 kcal).

Le métabolisme de repos est augmenté en cas d'agression comme par exemple en cas de sepsis ou brûlure et est diminué en cas de dénutrition.

Après évaluation des besoins quotidiens, hydriques et énergétiques, les solutés nutritifs sont prescrits. Le substrat glucidique est toujours le glucose. L'azote est apporté sous forme

d'acides aminés avec un rapport acides aminés essentiels/acides aminés totaux d'environ 45%. Les lipides sont administrés sous forme d'émulsion à 20%. Les électrolytes sont apportés au moyen de mélanges prêts à l'emploi. La solution se présente sous forme de poche uni ou multi-compartiments selon qu'elle contient un ou plusieurs macronutriments(s). Pour les poches multi-compartiments le mélange nutritif peut être binaire (glucides-acides aminés) ou ternaire (glucides, acides aminés et lipides) et de niveau calorique variable (Figure 5).

Figure 5 Conténants de nutrition parentérale (8)

	Composants isolés	Mélange binaire	Mélange 2 en 1	Mélange tout en un
Acides aminés				
Glucose				
Lipide				
Prêt à l'emploi	(-)	(+)	+	++

Toutes les solutions de nutrition parentérale doivent être stériles et apyrogènes c'est pourquoi elles sont préparées en unités aseptiques soit à la pharmacie de l'hôpital soit par une compagnie sous-traitante, on parle alors de « *compounding* ». Elles peuvent également être achetées auprès de l'industrie pharmaceutique (médicament avec une Autorisation de Mise sur le Marché). La composition du mélange est alors prédéfinie (prête à l'emploi) et est adaptée aux patients dont les besoins sont stables et proches des recommandations moyennes.

Pour les patients sévèrement mal nourris, leurs besoins sont augmentés et doivent donc être ajustés. On préférera donc pour ces derniers des poches de nutrition « sur mesure » préparées à partir de composants isolés.

L'utilisation de poches « prêtes à l'emploi » permet de réduire le nombre de manipulations et le risque septique. Cependant, les solutions « tout-en-un » commercialisées ne contiennent que des acides aminés, du glucose, des lipides et certains électrolytes, mais (pour des raisons de stabilité) aucun éléments trace ni aucune vitamine. C'est pourquoi, quel que soit leur mode de préparation, ces solutions de macronutriments doivent être supplémentées en vitamines et éléments trace avant l'administration au patient.

### 3.6.2 MICRONUTRIMENTS

---

Il existe deux catégories de micronutriments : les vitamines (9 hydrosolubles et 4 liposolubles) et les éléments trace (e.g. Chrome, Cobalt, Cuivre, Fer, Fluor, Iode, Manganèse, Molybdène, Sélénium, Zinc). Bien que nécessaires en faibles quantité, les micronutriments sont des éléments non synthétisés par le corps humains, indispensables au métabolisme de macronutriments. Dans le cadre de cette étude nous allons nous focaliser sur les **éléments trace essentiels**.

Ces derniers sont disponibles sous forme de mélange d'éléments trace ou sous forme d'éléments trace isolés à rajouter aux poches de macronutriments. Ces ajouts rendent les solutions de nutrition parentérale d'autant plus fragiles et instables. En effet, la phase aqueuse de la solution contient plus de 40 éléments chimiques qui peuvent interagir entre eux. De nombreuses réactions chimiques peuvent se produire et conduire à la formation de produits de dégradation ou à une diminution des concentrations en nutriments essentiels. De même, la phase lipidique est tout aussi fragile : les électrolytes et les éléments trace ajoutés à la solution peuvent, dans certaines circonstances, altérer les caractéristiques physiques des émulsions et précipiter. Il est donc essentiel de connaître la stabilité des solutions.

De plus, la supplémentation doit être faite en milieu contrôlé aseptiquement avant l'administration : **aucun ajout ne doit être réalisé dans le service clinique** (9) (8)(3).

#### ***Mélange d'éléments trace : Spécialités disponibles au Royaume Uni***

Trois spécialités contenant un mélange standardisé d'éléments trace ont une AMM au Royaume Uni: Additrace® (Fresenius Kabi- Figure 6), Decan® (Baxter- Figure 7) et Tracutil® (B. Braun- Figure 8). Les RCP des 3 spécialités sont disponibles en Annexe 3,4 et 5.

Figure 6 Fiche produit Additrace®



Indication	Source d'éléments trace pour adultes et enfants de plus de 40kg inscrit dans un régime de nutrition intraveineuse complet.	
Contenant	Ampoule plastique	
Volume	10 ml	
Durée de vie	5 ans ou 24h à 25°C si dilué	
Condition de stockage	A conserver à l'abri de la lumière	
	Zn (mg)	6.54
	Cu (mg)	1.27
	Se (µg)	31.58
	Fe (mg)	1.12
	Mn (mg)	0.05
	Cr (µg)	10.40
	Mo (µg)	19.18
	Co (µg)	∞
	I (µg)	6345.00
	F (mg)	0.95

Figure 7 Fiche produit Decan®



Indication	Couverture des besoins en éléments trace basals ou modérément augmentés en nutrition parentérale	
Contenant	Flacon en verre	
Volume	40 ml	
Durée de vie	2 ans ou 24h à 25°C si dilué	
Condition de stockage	A conserver à l'abri de la lumière	
	Zn (mg)	10.01
	Cu (mg)	0.48
	Se (µg)	70.04
	Fe (mg)	1.00
	Mn (mg)	0.20
	Cr (µg)	15.03
	Mo (µg)	19.99
	Co (µg)	1.47
	I (µg)	1.52
	F (mg)	1.45

Figure 8 Fiche produit Tracutil®



Indication	Apport de base en éléments trace au cours de nutrition parentérale à long terme chez l'adulte.
Contenant	Ampoule en verre
Volume	10 ml
Durée de vie	3 ans ou 24h à 25°C si dilué
Condition de stockage	non applicable
Zn (mg)	3,27
Cu (mg)	0,76
Se (µg)	23,69
Fe (mg)	1,95
Mn (mg)	0,55
Cr (µg)	10,40
Mo (µg)	9,59
Co (µg)	/
I (µg)	126,90
F (mg)	0,57

### Eléments trace isolés

Le Sélénium et le Zinc sont des éléments trace disponibles en tant qu'éléments trace isolés car se sont les éléments trace pour lesquels les besoins sont souvent augmentés en cas de pathologies (le Sélénium en cas de cardiomyopathie et le Zinc en cas de cicatrisation retardée notamment). Le cuivre existe également sous forme d'élément trace isolé mais ses concentrations sont rarement augmentées au delà des concentrations présentes dans les spécialités contenant un mélange d'éléments trace du fait de sa toxicité. Le Fer est lui aussi disponible sous forme d'élément trace isolé mais est rarement utilisé en nutrition parentérale car il rend très instables les solutions de nutrition. En général, les quantités de Fer ajoutées permettant de maintenir la stabilité de la solution de nutrition sont insuffisantes pour couvrir la carence. C'est pourquoi on préfère apporter au patient du Fer par voie orale (si possible) ou via une transfusion sanguine.

# LES ELEMENTS TRACE ESSENTIELS

---

## 1 DEFINITION DES ELEMENTS TRACE ESSENTIELS

---

Les éléments trace sont des éléments nutritifs présents dans le corps humain à des concentrations inférieures à 1 mg/kg de masse corporelle. Contrairement aux vitamines, les éléments trace sont des composés inorganiques indispensables au fonctionnement métabolique de l'organisme.

Cotzias, en 1967 a défini les **éléments trace essentiels** comme des éléments (10):

- Présents en concentration relativement constante dans les tissus
- Dont la carence entraîne des anomalies structurelles et physiologiques
- Dont les signes de carences peuvent disparaître ou être prévenus par l'apport de l'élément trace considéré.

Il existe 10 éléments trace considérés comme essentiels : le Zinc, le Cuivre, le Sélénium, le Fer, le Manganèse, le Chrome, le Molybdène, le Cobalt, l'Iode, le Fluor.

D'autres éléments trace (non essentiels) ont été trouvés dans les fluides biologiques (Silicone, Strontium et Bore) mais leurs rôles n'est pas encore clairement établis. D'autres, comme le Mercure et l'Arsenic, sont toxiques et sont considérés comme des contaminants.

## 2 ROLES DES ELEMENTS TRACE

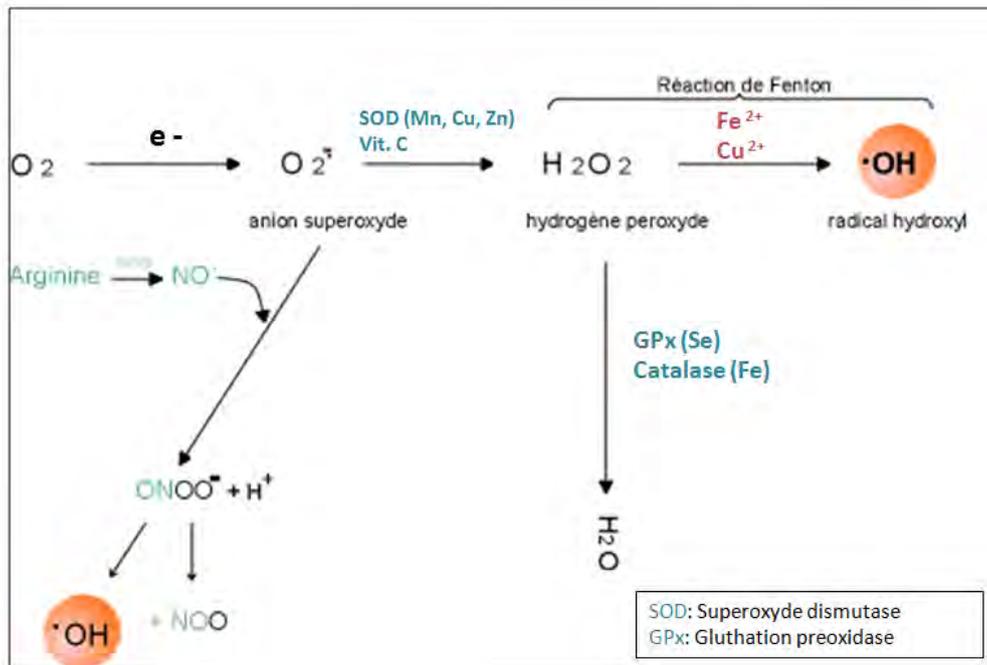
---

Les éléments trace ont trois rôles majeurs dans l'organisme (11):

- **cofacteurs de réactions métaboliques** : Les éléments trace peuvent être des composant d'enzymes ou des coenzymes.
- **Modulateurs de la transcription de gènes** : En se liant à l'ADN, les protéines en doigt de zinc contrôlent la transcription des gènes des hormones stéroïdes et d'autres facteurs (cf. §4. Zinc)
- **Antioxydants** : La chaîne respiratoire mitochondriale et les leucocytes produisent des radicaux libres de manière physiologique (12). L'organisme a donc des systèmes de défense (enzymatique et non enzymatique) afin de contrôler la propagation des radicaux libres dans les cellules et tissus (Figure 9). La réaction est initiée par la super oxyde dismutase (SOD) qui transforme l'anion superoxyde

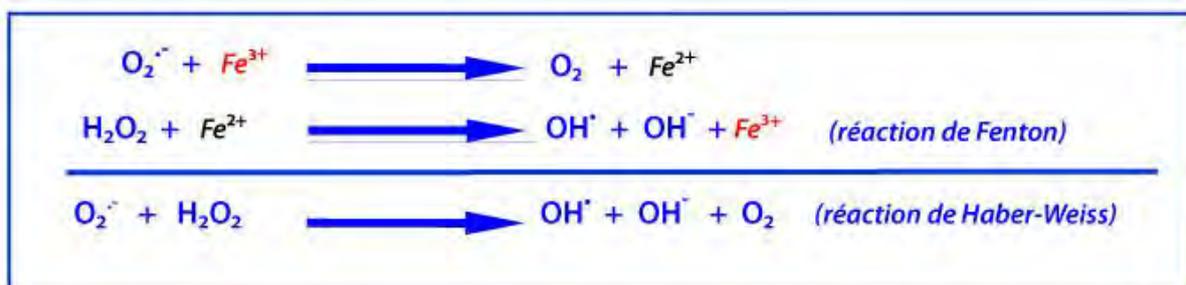
en peroxyde d'hydrogène. Ce dernier est métabolisé par la catalase et la glutathion peroxydase (GPx) qui neutralisent les peroxydes extra- et intra-cellulaires. Cependant, quotidiennement, environ 1% des radicaux libres formés échappe à ces systèmes et provoque la peroxydation des lipides dans les tissus.

Figure 9 Production et neutralisation des radicaux libres



La présence de Fer ou de Cuivre dans le milieu extracellulaire favorise la formation de radicaux hydroxyles, selon la réaction de Fenton (Figure 10), qui sont responsables de la peroxydation des lipides.

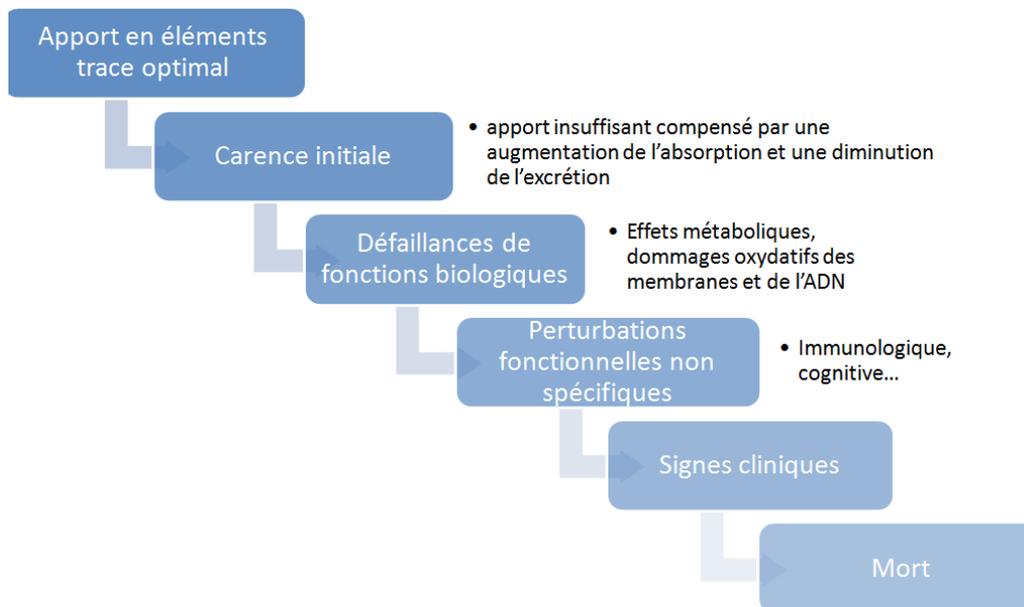
Figure 10 Réaction de Fenton



### 3 CARENCES EN ELEMENTS TRACE

Une carence en éléments trace se développe selon un processus identique pour chacun d'eux (Figure 11) à la différence près que la durée de chaque stade peut varier.

Figure 11 Evolution d'une carence en éléments trace



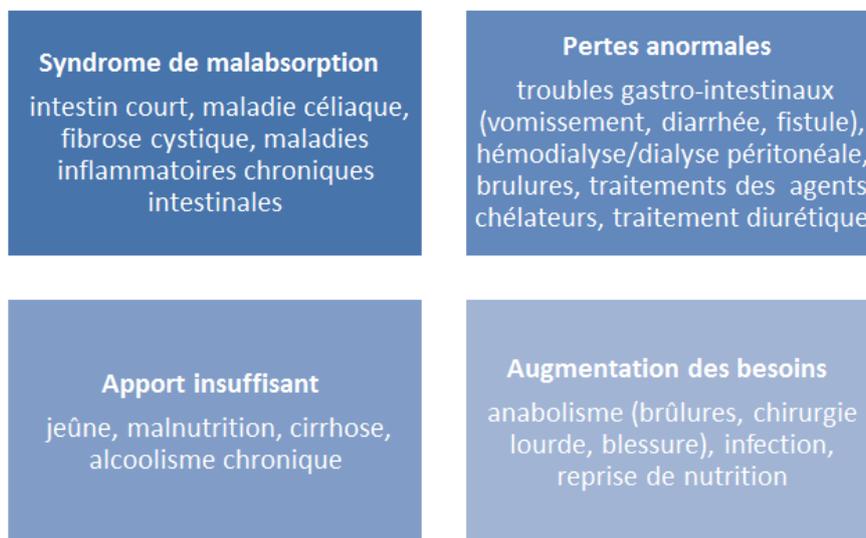
Un individu en bonne santé, avec un régime alimentaire varié, a des teneurs en éléments trace optimales. Les conséquences d'une carence aiguë en élément trace ne sont pas immédiatement détectables car il faut plusieurs semaines avant que le portrait clinique complet ne se dessine.

En cas de régime alimentaire pauvre en TE, l'organisme développe rapidement un mécanisme de compensation pour minorer les carences (e.g. augmenter l'absorption intestinale et diminuer l'excrétion). Cependant, si l'apport en éléments trace reste faible, différentes fonctions vont être touchées avant que des signes cliniques évidents de carences ne se développent, on parle alors de carence sub-clinique. Tout d'abord des changements métaboliques ont lieu et entraînent des effets fonctionnels non spécifiques (e.g. infection, fatigue). Ce n'est qu'après cette phase que se développent les signes cliniques de carences (spécifiques à chaque éléments trace) puis éventuellement la mort (13).

### ***Etats pouvant induire des carences***

Une carence en éléments trace peut se manifester par 4 mécanismes présentés Figure 12 (11).

*Figure 12 Etats pouvant induire des carences en éléments trace*



Nous allons maintenant étudier le rôle, l'importance et la pharmacocinétique des 10 éléments trace essentiels.

## **4 ZINC**

---

Le Zinc est un élément métallique de transition (groupe IIB). A l'état naturel, le Zinc est présent sous forme de sulfure (ZnS), Silicate (ZnSiO<sub>4</sub>) et oxyde de Zinc (ZnO).

### **4.1 SOURCES D'EXPOSITION**

---

On retrouve le Zinc dans la croûte terrestre et l'eau de mer. Au sein des tissus végétaux et animaux, le Zinc est concentré au niveau des noyaux des cellules particulièrement.

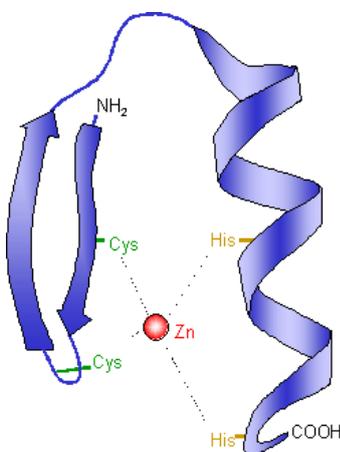
La viande et les céréales sont des produits riches en Zinc (14).

## 4.2 ROLES

Le Zinc est un constituant essentiel de plus de 200 métalloenzymes. Parmi elles, environ une centaine a besoin du Zinc pour son activité catalytique, y compris les enzymes de synthèse protéique et d'acide nucléique. Ceci explique le rôle essentiel du Zinc dans la cicatrisation.

Le Zinc, permet également le repliement de protéines en se liant à la cystéine et aux résidus histidine (Structure en doigt de Zinc- Figure 13). Ces structures sont indispensables au contrôle de la transcription des gènes (hormones stéroïdes en particulier) et facilitent l'action d'enzymes.

Figure 13 Doigt de Zinc



Le Zinc peut également réguler la transcription des gènes de manière directe et régule ainsi la synthèse de métallothionéine dans le foie. Les métallothionéines sont des protéines de faible poids moléculaire intervenant dans les phénomènes de détoxification cellulaire, résistance au stress et biodisponibilité cellulaire en métaux essentiels (15).

Il joue aussi un rôle clé dans la réponse immune, est nécessaire à la division cellulaire et au métabolisme des macronutriments et a un rôle antioxydant par sa présence au sein de la SOD.

## 4.3 CARENCE

Le premier signe d'une carence en Zinc, observé chez les enfants principalement, est un retard de croissance. Si la carence en Zinc est sévère, on observe alors des troubles de la conduction nerveuse, un hypogonadisme, une dermatose, une alopecie, une perte d'appétit, une anémie, une susceptibilité aux infections (diminution de l'immunité), une guérison retardée et une dégénérescence maculaire.

Les niveaux plasmatiques de Zinc diminuent au cours d'une chirurgie et chez les patients en soins intensifs. Afin de ne pas retarder la cicatrisation ou augmenter les risques d'infection, ces patients ont donc besoin de doses de Zinc plus élevées (16).

## 4.4 PHARMACOCINETIQUE

---

### ***Absorption et biodisponibilité***

Le Zinc est absorbé au niveau de l'intestin grêle à la fois par diffusion passive et par un mécanisme actif impliquant un transporteur membranaire inconnu.

Le Zinc et le Cuivre sont en compétition au niveau gastro-intestinal pour leur absorption.

De la même façon, le Zinc est également en compétition avec le Fer pour son absorption.

Un excès en Zinc peut diminuer l'absorption du Magnésium et du Calcium. Inversement, de fortes teneurs en Calcium peuvent diminuer l'absorption du Zinc.

L'absorption des sels de Zinc à partir de l'alimentation est d'environ 20-40%, leur absorption étant dépendante de leur solubilité.

Les sels de Zinc diminuent la biodisponibilité des Fluoroquinolones.

### ***Distribution et métabolisme***

Après internalisation dans les cellules intestinales, le Zinc se lie à une métallothionéine (l'abondance en cystéine des métallothionéines permet aux ions métalliques de s'y fixer.

Puis, une fois dans le plasma, se lie à de nombreuses protéines dont l'albumine, la transferrine, l' $\alpha$ 2-macroglobuline et la céruléoplasmine.

Le Zinc est ensuite distribué à tous les tissus. On le retrouve en plus forte concentration dans les noyaux cellulaires. Certains tissus, comme la choroïde de l'œil, les glandes surrénales, la peau, certaines zones du cerveau, le pancréas et la prostate sont particulièrement riches en Zinc.

Le Zinc n'est pas stocké dans l'organisme c'est pourquoi l'équilibre entre absorption et excrétion est essentiel pour maintenir toutes les fonctions Zinc-dépendantes.

### ***Excrétion***

L'excrétion du Zinc se fait essentiellement dans les fèces, la bile et les sécrétions pancréatiques.

## 4.5 TOXICITE

---

La toxicité aiguë au Zinc se traduit par des douleurs abdominales, nausée et vomissement. Une exposition prolongée à de fortes doses de Zinc peut provoquer une carence en Cuivre

(hypocuprémie), en Fer (anémie), des déficits enzymatiques (superoxyde dismutase, céruléoplasmine, cytochrome c oxydase) et des troubles métaboliques (augmentation plasmatique de cholestérol, diminution de la clairance glucosique).

---

## 5 CUIVRE

---

Le Cuivre a deux états de valence, cuivreux (Cuivre I) and cuprique (Cuivre II). Dans la nature, il existe principalement sous la forme d'oxyde de Cuivre ( $\text{Cu}_2\text{O}$ ).

---

### 5.1 SOURCES D'EXPOSITION

---

Le Cuivre est retrouvé dans de nombreux sels minéraux et composés organiques. L'alimentation est la principale source d'exposition au Cuivre en particulier avec les noix (8mg/kg), les crustacés et les abats (40mg/kg) (17).

De fortes concentrations de Cuivre peuvent également être dissoutes dans les canalisations en Cuivre, selon la dureté (indicateur de minéralisation), le pH et la qualité de l'eau. Le Cuivre se dissout en plus forte quantité dans les eaux acides, en particulier si les tuyaux sont longs permettant ainsi à l'eau de stagner. L'eau du robinet peut donc, dans certains cas, représenter une source d'exposition au Cuivre même si au Royaume uni, la concentration en Cuivre dans l'eau est inférieure à 1mg/L (14).

---

### 5.2 ROLES

---

Le Cuivre est un constituant essentiel de nombreuses enzymes impliquées dans diverses activités. Parmi celles-ci, nous pouvons citer (18) :

- Les Feroxydases (céruléoplasmine incluse). Ces enzymes catalysent l'oxydation du Fer ferreux lors de son transfert des sites de stockages vers la moelle osseuse pour la synthèse d'hémoglobine. Une réduction de l'activité des Feroxydases se traduit par une anémie et peut être confondue avec une carence en Fer.
- La Lysyloxydase, qui participe à la réticulation du collagène et de l'élastine dans les tissus conjonctifs. Une carence en Cuivre entraîne des anomalies dans la formation des os et des défauts dans les tissus conjonctifs et les vaisseaux.

- La Dopamine hydroxylase qui catalyse la conversion de dopamine en noradrénaline au niveau du système nerveux. Des anomalies neurologiques sont donc associées à une carence en Cuivre.
- La Cuivre/Zinc superoxyde dismutase (SOD) qui est un puissant anti-radicalaire.
- La Monoamine oxydase, une enzyme essentielle à la synthèse de sérotonine
- La Tyrosinase, qui participe à la synthèse de mélanine. Une carence en Cuivre induit donc une hypopigmentation.

Le Cuivre a un effet pro- et anti-inflammatoire. En effet, le Cuivre libre, tout comme le Fer, est un catalyseur de la réaction de Fenton (Figure 10). Il peut donc être à l'origine de radicaux libres (radicaux hydroxyle) en présence de peroxyde d'hydrogène, d'où son effet pro-inflammatoire. Cette réaction se produit en général dans le milieu extracellulaire.

A l'inverse, dans le milieu intracellulaire, le Cuivre rentre dans la structure de la SOD et a donc un effet anti-inflammatoire.

### 5.3 CARENCE

---

Les carences en Cuivre sont rares chez l'homme. Elles sont retrouvées chez les personnes ayant des problèmes de malabsorption prolongés et sévères, les enfants prématurés ou mal nourris et les patients recevant une nutrition parentérale non supplémentée en Cuivre. En cas de brûlures ou de pertes digestive et biliaire les besoins en Cuivre sont augmentés.

La carence se traduit par une anémie (souvent hypochrome microcytaire), des anomalies osseuses (ostéoporose ou fibrose de l'épiphyse), des troubles cardiovasculaires et une leucopénie.

La maladie de Menkes est une maladie rare associée au chromosome X dans laquelle le Cuivre s'accumule dans la muqueuse intestinale et n'est pas distribué aux autres tissus. En conséquence, le foie et les autres tissus sont carencés en Cuivre ce qui se traduit cliniquement par une dégénérescence des cellules nerveuses, de graves retard mentaux et la mort. L'absence d'anémie et de neutropénie dans la maladie de Menkes permettent de réaliser un diagnostic différentiel avec une carence en Cuivre exogène (19).

## 5.4 PHARMACOCINETIQUE

---

Les quantités de Cuivre présentes dans le corps humain sont en général autour de 50-120 mg (17). Le Cuivre est trouvé en forte concentration dans le foie, le cerveau et à moindre degré, dans les reins, le cœur et le pancréas (19).

### ***Absorption and biodisponibilité***

Le Cuivre est principalement absorbé au niveau du duodénum par diffusion passive ou via des transporteurs (albumine et transcupréine). Lorsque l'apport en Cuivre est important, l'absorption intestinale est diminuée, ce mécanisme permet le maintien de l'homéostasie du Cuivre.

### ***Distribution et métabolisme***

Le Cuivre est d'abord distribué vers le foie où il est incorporé à la céruléoplasmine. Plus de 90% du Cuivre est lié à la céruléoplasmine (le reste est lié à l'albumine et aux acides aminés). Le Cuivre, lié à la céruléoplasmine, rejoint ensuite la circulation sanguine et est distribué aux autres tissus. La liaison de la céruléoplasmine à son récepteur (à la surface des cellules) provoque la libération du Cuivre dans la cellule.

Au cours des trois premiers mois de la vie, le niveau de Cuivre circulant peut être faible du fait d'une synthèse en céruléoplasmine faible.

### ***Excrétion***

L'excrétion du Cuivre se fait principalement par la bile mais de faible quantité de Cuivre peuvent aussi être retrouvés dans les urines, la transpiration et les saignements menstruels (19).

## 5.5 TOXICITE

---

L'intoxication aiguë au Cuivre est rare chez l'homme et est due à la consommation de nourriture ou boisson ayant des emballages en Cuivre ou à la consommation d'eau contaminée.

Les signes cliniques d'intoxication sont des douleurs abdominales, des défaillances hépatique et rénale puis la mort.

Une accumulation chronique de Cuivre dans les tissus, se retrouve dans la maladie de Wilson (maladie génétique autosomale récessive), du fait d'une anomalie d'un gène impliqué dans le métabolisme du Cuivre. Ainsi, on retrouve des concentrations plasmatiques en Cuivre et en céruléoplasmine faibles. D'un point de vue clinique, la maladie se traduit par une cirrhose hépatique, des désordres mentaux et une atteinte rénale (19).

La dose sans effet toxique observable (*No Observable Adverse Effect Level*, NOAEL) du Cuivre est de 16 mg/kg de masse corporelle/jr (14).

---

## 6 SELENIUM

---

Le Sélénium est un élément métallique du groupe VI abondant, pouvant exister sous 4 états d'oxydation (-2, +1, +2 et +6).

---

### 6.1 SOURCES D'EXPOSITION

---

Le poisson (0.32mg/kg), les abats (0.42mg/kg) et les noix (0.25mg/kg) sont des aliments particulièrement riches en Sélénium (14).

La Sélénométhionine est un composant naturel de l'alimentation et représente plus de la moitié de l'apport alimentaire total en sélénium(20).

---

### 6.2 ROLES

---

Le Sélénium est nécessaire à la synthèse de la sélénocystéine. La sélénocystéine est un acide  $\alpha$  aminé, analogue sélénié de la cystéine. La présence d'ARNt spécifique à la sélénocystéine confirme le rôle essentiel de cet acide aminé dans les protéines de mammifères (21). Au minimum 25 sélénoprotéines existent dans les tissus humains. Certaines ont des propriétés antioxydantes (e.g. glutathion peroxydase qui joue un rôle majeur dans la neutralisation des radicaux libres) d'autres jouent un rôle dans diverses fonctions métaboliques (e.g. la iodithyronine deionidase qui régule le métabolisme des hormones thyroïdiennes) et d'autres ont des fonctions encore inconnues (22).

Le Sélénium pourrait également être impliqué dans la réponse immunitaire en réduisant les risques d'infection virale (23).

### 6.3 CARENCE

---

De nombreux cas de carence en Sélénium incluant cardiomyopathie, myopathie, troubles neurologiques, déficit immunitaire et anémie macrocytaire ont été reportés. Cependant, seule une faible fraction de patients présentant une carence en Sélénium développe des signes cliniques de carence, suggérant qu'un autre facteur extérieur ou stress est nécessaire pour induire des symptômes (24). Une carence en Sélénium pourrait également être responsable d'une mutation du virus Coxsackie bénin en une forme virulente capable de provoquer une myocardite (25).

De plus, le Sélénium rentrant dans la composition de la 5' tétraïodothyronine deionidase 1 (impliquée dans le métabolisme de l'iode), une carence en Sélénium peut exacerber une hypothyroïdie causée par une carence en iode.

Une carence en Sélénium peut entraîner de nombreuses maladies dont:

- la cardiomyopathie de Keshan, cardiomyopathie congestive qui s'observe essentiellement en Chine du fait d'un sol pauvre en Sélénium,
- la maladie de Kashin Beck, maladie ostéoarticulaire permanente et invalidante touchant le cartilage de croissance et articulaire des os longs.

Les concentrations plasmatiques en glutathion peroxydase tout comme celle du Sélénium sont très basses chez les patients en soins intensifs. Ceci s'explique par le fait que ces patients ont un hypercatabolisme qui requiert davantage de Sélénium. De plus, les pertes en Sélénium peuvent également être augmentées chez les grands brûlés ou en cas d'hémodialyse par exemple. D'où des besoins en Sélénium augmentés dans ces situations.

### 6.4 PHARMACOCINETIQUE

---

#### ***Absorption et biodisponibilité***

Le Sélénium est absorbé au niveau de l'intestin grêle. La fraction absorbée est dépendante de la solubilité du composé. La biodisponibilité du sélénium à partir de la Sélénométhionine est environ 1,5 à 2 fois plus élevée que celle du sélénium des formes inorganiques (20).

#### ***Distribution et métabolisme***

Le Sélénium est largement distribué dans le corps et peut être retrouvé dans le lait maternel. Les niveaux de Sélénium sont légèrement augmentés dans le foie et les reins par rapport aux

autres tissus. Le Sélénium peut être incorporé dans les sélénoprotéines, se lier aux protéines de liaison du Sélénium ou être incorporé dans des métabolites méthylés volatils qui sont par la suite excrétés. La demi-vie de la Sélénométhionine (252 jours) est supérieure à celle du sélénite inorganique (102 jours) (20).

### **Excrétion**

Le Sélénium est largement excrété dans les urines et dans l'air exhalé sous forme de composés volatils.

Une excrétion dans les fèces se retrouve en cas d'administration chronique de Sélénium.

## 6.5 TOXICITE

---

L'évaluation des niveaux de Sélénium se fait en général par mesure du Sélénium plasmatique ou de la glutathion peroxydase érythrocytaire.

Le Sélénium à dose physiologique a une activité anti-oxydante, cependant, à dose supra physiologique, il agit comme un pro-oxydant et entraîne l'oxydation des cellules et tissus (26).

Le Sélénium inorganique (e.g. Sélénite) est plus toxique que le Sélénium organique (e.g Sélénométhionine).

Une intoxication aiguë au Sélénium se traduit par une hypersialorrhée et une haleine sentant l'ail dû à l'élimination de métabolites du Sélénium volatils. Des troubles gastro-intestinaux (vomissements sévères et diarrhée), une perte de cheveux, des troubles neurologiques (spasmes, tachycardie) et une asthénie peuvent également être retrouvés.

Une sélénose (intoxication chronique au Sélénium) se développe avec des apports en Sélénium supérieur à 0.85 mg/jr (14). Les signes cliniques d'une sélénose sont une perte de cheveux, des ongles cassants et des signes neurologiques de type paresthésie, douleur, convulsions voire même paralysie.

Le mécanisme de toxicité du Sélénium n'a pas été clairement identifié mais une déplétion en glutathion et en S-adenosyl-méthionine, une inhibition de la synthèse protéique et la substitution de sulfure par du Sélénium pourraient être en cause.

## 7 FER

Le Fer est un métal de transition ubiquitaire des systèmes biologiques. A l'état solide, le Fer existe sous forme libre ou associé à d'autres composés. En solution aqueuse, il existe sous deux formes d'oxydation : le Fer ferreux  $\text{Fe}^{2+}$  ou ferrique  $\text{Fe}^{3+}$  (14). Le Fer a un pouvoir oxydo-réducteur particulièrement important en solution.

Sa capacité à accepter ou donner un électron lui permet de catalyser des réactions de transferts d'électrons et la formation de radicaux libres. Ce qui signifie que le Fer libre est potentiellement toxique pour l'organisme.

### 7.1 SOURCES D'EXPOSITION

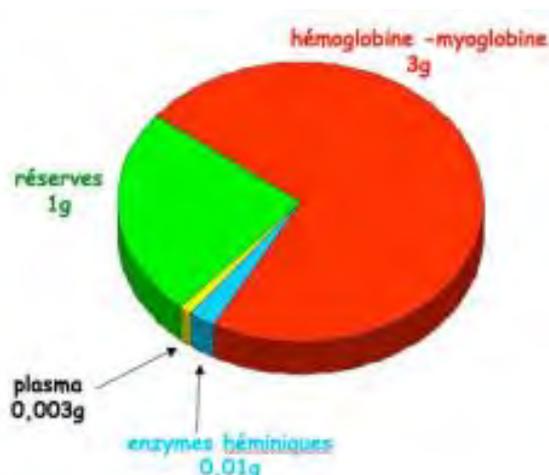
On retrouve le Fer dans quasi tous les sols et dans les eaux minérales.

Les apports alimentaires sont d'environ 15 mg/j (27). Dans l'alimentation il se trouve sous 2 formes : héminique ou non héminique. La source majeure de Fer héminique est l'hémoglobine et la myoglobine contenue dans la viande rouge, les volailles et le poisson.

Le Fer non héminique est présent dans les plantes et les produits laitiers sous forme de sel de Fer ferrique principalement.

Chez l'adulte on retrouve environ 3 g de fer chez l'homme et 2,5 g chez la femme. La Figure 14 présente la répartition du fer dans l'organisme.

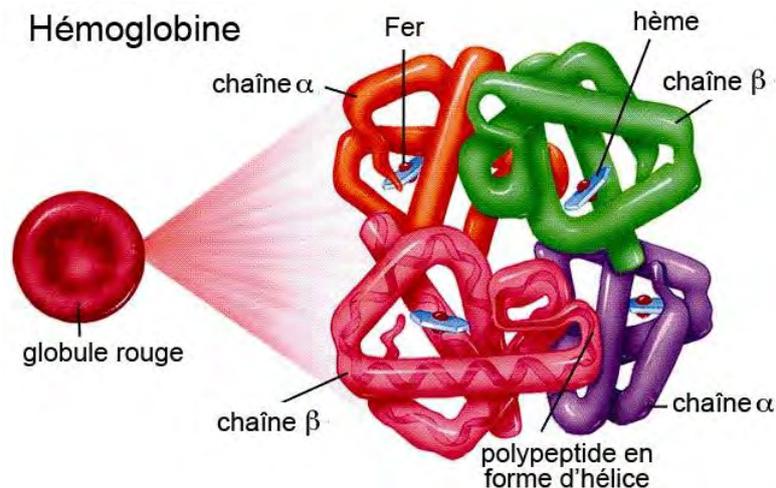
Figure 14 Le Fer dans l'organisme (27)



## 7.2 ROLES

La majorité du Fer fonctionnel dans le corps humain est présent au sein de l'hème des protéines telles que l'hémoglobine (Figure 15), la myoglobine et les cytochromes où il est impliqué dans le transport d'oxygène ou d'électron (Cytochrome P450). C'est aussi un élément indispensable de l'érythropoïèse physiologique.

Figure 15 Schéma Hémoglobine (28)

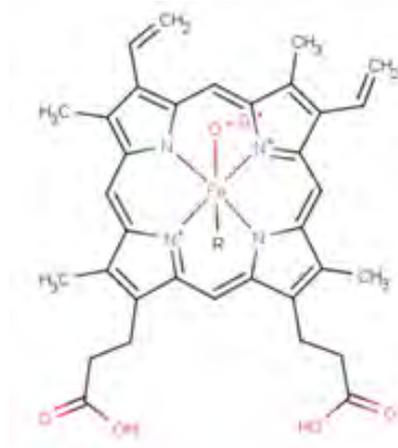


### Oxygénation des tissus

Le Fer présent dans l'hème de l'hémoglobine ou de la myoglobine est stabilisé sous la forme de Fer ferreux et son interaction avec la globine adjacente permet à l'oxygène de s'y lier de manière réversible (Figure 16). Ainsi, l'oxygène, qui peut lui-même être potentiellement toxique est transporté dans l'organisme en sécurité.

Dans les poumons, la concentration en oxygène est élevée, l'hémoglobine se lie à l'oxygène. En revanche dans les tissus où les concentrations en oxygène sont faibles, il est libéré et des molécules de dioxyde de carbone le remplacent.

Figure 16 Oxyhémoglobine (R= Globine)



### Respiration mitochondriale

Le Fer est également présent dans l'hème d'enzymes responsables du transport d'électrons et de la production d'énergie au cours de la respiration mitochondriale et le cycle de Krebs.

Le Fer joue aussi un rôle essentiel dans le fonctionnement de la ribonucléotide réductase, enzyme indispensable à la synthèse de l'ADN. De nombreuses autres enzymes

requièrent également du Fer pour fonctionner (29).

### 7.3 CARENCE

---

Une carence en Fer peut être évaluée par le taux d'hémoglobine ou un hématoците, cependant, ces indicateurs ne sont pas spécifiques et sont perturbés au cours d'hémoglobinopathies. En pratique clinique, l'état de fer est donc évalué plus souvent par mesure du taux de ferritine et la concentration en fer lui-même. Un niveau bas en ferritine est un indicateur fiable de l'épuisement des réserves de fer.

La concentration sérique de fer n'est pas un indicateur aussi fiable de carence car elle varie en fonction des repas et est perturbée dans de nombreuses maladies chroniques.

Une carence en Fer se développe lentement puis se manifeste sous la forme d'une anémie microcytique hypochrome lorsque les stocks de Fer sont épuisés. La carence martiale est la cause la plus fréquente d'anémie.

Les personnes les plus vulnérables à une carence en Fer sont les enfants, les adolescents, les femmes enceintes, les personnes âgées et toute personne ayant une hémorragie.

### 7.4 PHARMACOCINETIQUE

---

#### ***Absorption et biodisponibilité***

La modulation de l'absorption du Fer par le système gastro-intestinal est le mécanisme primaire de régulation des niveaux de Fer dans le corps. La quantité de Fer absorbée à partir de l'alimentation dépend de la quantité de Fer en réserve dans le corps et des besoins physiologiques (pour la production d'érythrocytes principalement). En général, elle ne représente que 10% environ des quantités ingérées (27).

L'absorption intestinale du fer dépend de sa forme chimique. Le fer ionisé et le fer hémique sont très bien absorbés. Le Fer des complexes organiques (végétaux, œufs, poissons) est peu absorbé. L'absorption de Fer hémique se fait via un récepteur spécifique et est 2 à 3 fois plus importante que celle de Fer non hémique alors qu'il ne constitue qu'un tiers des apports. Le mécanisme d'absorption de ce dernier n'est pas clairement établi mais il semble être pH dépendant (un pH faible permettant une meilleure solubilisation). L'absorption intestinale du fer est maximale au niveau du duodénum. Les chélateurs de Fer

tel que l'acide ascorbique (vitamine C) augmentent l'absorption en maintenant le Fer en solution.

### **Distribution et métabolisme**

Environ 25% du Fer dans le corps est stocké dans le foie, deux tiers sous forme de ferritine et un tiers sous forme d'hémosidérine insoluble.

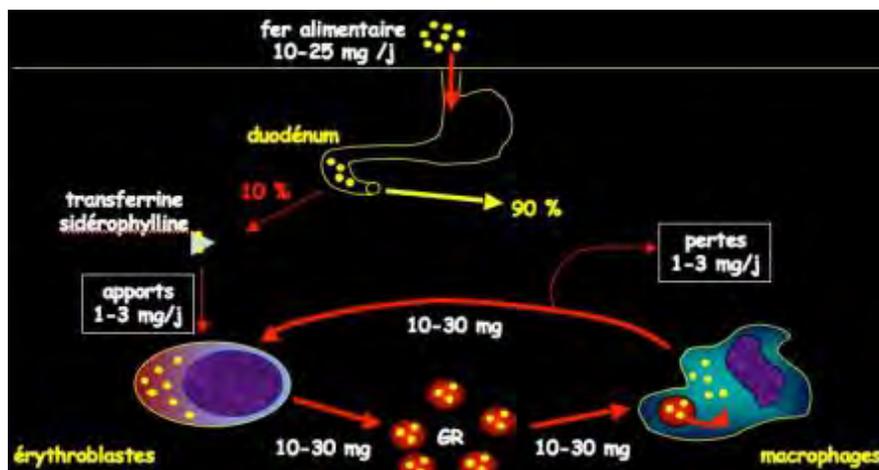
Lors de l'hémolyse physiologique, les macrophages récupèrent le fer. Le Fer est transporté dans le plasma via la transferrine vers les réserves (ferritine et hémosidérine) ou les organes utilisateurs. Environ 80% du Fer quittent le plasma et est distribué au érythrocyte de la moelle osseuse.

### **Excrétion**

Seule une très faible quantité de Fer absorbé est excrétée. L'excrétion se fait de façon minoritaire dans les fèces, par desquamation des cellules gastro-intestinales, via la bile et l'urine. Au cours de saignement, la perte de Fer est plus importante.

La Figure 17 résume la physiologie du Fer.

Figure 17 Physiologie du Fer (27)



---

## 7.5 TOXICITE

En présence d'éléments réducteurs, le Fer peut initier la formation de radicaux libres (Figure 10). La surcharge en fer est nommée hémochromatose. On la traite par des saignées.

### ***Toxicité aigüe ou sub-chronique***

L'intoxication en Fer chez l'adulte est rare. De fortes doses de Fer sont associées à des troubles gastro-intestinaux tels que constipation, nausée, diarrhée et vomissement.

L'intoxication aiguë est relativement rare chez l'adulte (la dose létale étant d'environ 100g) mais elle est plus fréquente chez les enfants (14).

### ***Toxicité chronique***

Une intoxication chronique en Fer provient généralement d'une administration parentérale (de Fer thérapeutique ou de sang). Des doses élevées de Fer par voie orale n'entraînent pas de surdosage sauf s'il s'agit d'une forme à biodisponibilité élevée.

---

## **8 MANGANESE**

---

### **8.1 SOURCES D'EXPOSITION**

---

La Manganèse est un élément métallique abondant pouvant exister sous plusieurs états d'oxydation.  $Mn^{2+}$  et  $Mn^{3+}$  étant les plus importants.

Le Manganèse existe à l'état naturel ou comme contaminant des sols, sédiments et de l'eau. On le retrouve dans l'alimentation plus particulièrement dans les légumes verts (2mg/ kg), les noix (14,9mg/kg) et le pain (8mg/kg). Le thé contient 2,71mg/ kg de Manganèse et en est la source principale (14).

### **8.2 ROLES**

---

Le Manganèse est un élément trace essentiel jouant le rôle de cofacteur dans de nombreuses réactions enzymatiques importantes.

En moyenne, un adulte possède environ 10 à 12mg de Manganèse incorporé dans les centres actifs de plusieurs métalloenzymes tels que l'arginase, la pyruvate carboxylase, la glutamine synthétase et surtout, la Manganèse superoxyde dismutase (SOD) localisée dans les mitochondries (30). Le Manganèse peut également être activateur de nombreuses autres enzymes telle que la Glycosyl transférase dont l'activation est Manganèse spécifique.

### 8.3 CARENCE

---

Une carence en Manganèse se traduit par une perte de poids, des troubles osseux et des défaillances cardiaque, rénale et hépatique. Cependant, aucune carence n'a jamais été observée en nutrition parentérale, le Manganèse étant un contaminant ubiquitaire de ces produits (31).

### 8.4 PHARMACOCINETIQUE

---

#### ***Absorption et biodisponibilité***

L'absorption intestinale du Manganèse dépend du contenu du bol intestinal.

Chez l'adulte sain, moins de 5% de ce qui est ingéré par voie orale (même en présence d'un régime riche en Manganèse) est absorbé afin de maintenir l'équilibre homéostatique (32).

L'absorption du Manganèse se fait en compétition avec celle du Fer. Les fibres, le calcium, le phosphore et le magnésium interagissent également avec l'absorption du Manganèse.

L'absorption a lieu dans l'intestin grêle de façon active, via une protéine porteuse, ou de façon passive par simple diffusion.

#### ***Distribution et métabolisme***

Une fois absorbé, le Manganèse est transporté vers le foie. Dans la veine porte, le Manganèse peut se lier à l'albumine et à l' $\alpha$ 2-macroglobuline. Une faible fraction est oxydée en  $Mn^{3+}$  et rejoint la circulation systémique où il peut se lier à la transferrine.

Le Manganèse s'accumule dans les tissus riches en mitochondries tels que le foie et le pancréas. Il peut également s'accumuler dans le cerveau plus particulièrement au niveau du *globus pallidus*, du *striatum* et de la *substantia nigra*.

#### ***Excrétion***

La voie principale d'excrétion du Manganèse est la voie hépatobiliaire. Dans le foie, le Manganèse est conjugué avec la bile puis secrété dans l'intestin. Une faible fraction de Manganèse est réabsorbée tandis que le reste est excrété dans les fèces.

Plus de 90% du Manganèse est excrété via la bile et une faible quantité est excrétée dans l'urine.

Un dysfonctionnement hépatique peut induire une accumulation du Manganèse au niveau du cerveau (30).

---

## 8.5 TOXICITE

---

L'administration systématique du Manganèse (et des autres éléments trace essentiels) dans les solutions de nutrition parentérale est recommandée. Cependant, les doses de Manganèse dans les solutions de supplémentation en éléments trace étant fixes, une inquiétude concernant une toxicité chronique chez les enfants et les adultes sous nutrition parentérale à long terme (nutrition parentérale à domicile) a vu le jour.

Au cours des 20 dernières années, de nombreux incidents de toxicité induite par le Manganèse ont été déclarés. Plus de 50% des patients sous nutrition parentérale à domicile ont développé une hypermanganésémie souvent associée à des complications hépatiques ou cérébrales (33). En dépit de son rôle essentiel dans de nombreuses réactions enzymatiques, une exposition à de fortes concentrations en Manganèse peut induire une neurotoxicité et provoquer des signes cliniques de type Pseudo Parkinson.

L'induction d'un stress oxydatif par des radicaux libres serait impliquée dans ce mécanisme de neurotoxicité. En effet, le Manganèse s'accumule dans les astrocytes et des études *in vitro*, ont montré que le Manganèse inhibe la recapture de la glutamine et la synthèse de son transporteur. Selon Aschner et al. (30), la perturbation du cycle glutamine/glutamate pourrait être à l'origine du stress oxydatif induit par le Manganèse.

L'alcool pourrait également être un facteur augmentant la toxicité du Manganèse.

---

## 9 CHROME

---

---

### 9.1 SOURCES D'EXPOSITION

---

Le Chrome est un élément métallique qui existe sous plusieurs états d'oxydation, les états trivalent et hexavalent étant les plus communs. L'état trivalent (micronutriment essentiel) est ubiquitaire dans la nature (14). L'état hexavalent est un polluant industriel (toxique mutagène) créé par l'homme.

## 9.2 ROLES

---

Le Chrome trivalent a montré des effets bénéfiques chez les patients atteints de diabète de type II. En effet, le Chrome trivalent permet de potentialiser l'effet de l'insuline et induit une glucotolérance. Du fait de son action sur le métabolisme, une augmentation de la masse maigre et une diminution de la masse grasse peuvent être attribuées au Chrome trivalent.

## 9.3 CARENCE

---

Chez l'homme, les carences en Chrome n'ont été observées que chez des patients sous nutrition parentérale à long terme.

Les symptômes de carence sont une altération de la glucotolérance, une perte de poids, une neuropathie périphérique, une encéphalopathie, une hypercholestérolémie et une perturbation du métabolisme azoté.

Le Chrome interagit avec le Fer et perturbe son métabolisme, sa liaison avec sa protéine de transport (transferrine) et son stockage.

## 9.4 PHARMACOCINETIQUE

---

### ***Absorption et biodisponibilité***

Le mécanisme d'absorption du Chrome est encore mal connu. L'absorption intestinale du Chrome trivalent est faible (0,5 -2,0%) (14).

### ***Distribution et métabolisme***

Une fois absorbé, le Chrome trivalent ne rentre pas dans les cellules mais se lie à des protéines plasmatiques telles que la transferrine, avant d'être transporté vers le foie.

En revanche, le Chrome hexavalent pénètre les érythrocytes où il est réduit par le glutathion en Chrome trivalent qui se lie à l'hémoglobine.

### **Excrétion**

Le Chrome trivalent apporté par voie orale est largement non absorbé et est excrété dans les fèces directement. La fraction absorbée est excrétée majoritairement par voie urinaire. Une faible quantité est éliminée dans la bile ou dans la transpiration.

---

## 9.5 TOXICITE

---

La toxicité du Chrome dépend de son état de valence, le Chrome hexavalent (VI) étant plus toxique que le Chrome trivalent (III). Ceci s'explique en partie par le fait que le Chrome trivalent est faiblement absorbé.

Des doses de Chrome trivalent supérieures à 100mg/kg/jour sont associées à des troubles du développement et de la reproduction (14).

Une intoxication aiguë au Chrome se traduit par une hémorragie gastro-intestinale et des altérations graves des fonctions hépatique et rénale.

Une exposition chronique au Chrome trivalent provoque une défaillance rénale, une anémie, une hémolyse et une défaillance hépatique.

Les effets toxiques du Chrome s'expliquent par le fait qu'il induit un stress oxydatif.

---

## 10 MOLYBDENE

---

Le Molybdène est un élément de transition existant sous 5 états d'oxydation, les états prédominants étant le Molybdène IV et VI.

---

### 10.1 SOURCES D'EXPOSITION

---

Le Molybdène n'existe pas à l'état naturel sous forme métallique mais se retrouve en association avec d'autres éléments. Sa forme prédominante dans les sols et les eaux naturelles est le molybdate  $\text{MoO}_4^{-2}$ .

On retrouve la plus forte concentration en Molybdène dans les noix (0,96 mg/kg) (14).

## 10.2 ROLES

---

Le Molybdène joue un rôle important dans le fonctionnement de métalloenzymes. Toutes les molybdoenzymes sont des oxydoréductases qui utilisent l'état de valence du Molybdène pour fonctionner. Au sein de molybdoenzymes, le Molybdène est inclus dans un groupement prosthétique connu sous le nom de "cofacteur du Molybdène". Chez l'homme, la xanthine oxydase, l'aldéhyde oxydase et la sulfite oxydase sont d'importantes molybdoenzymes.

Ces enzymes sont particulièrement importantes pour convertir les sulfites neurotoxiques en sulfates et pour le catabolisme purique.

## 10.3 CARENCE

---

Une carence en Molybdène est rare et est associée à une diminution de la fertilité, une tachycardie, céphalées et une intolérance aux acides aminés soufrés.

Dans le cas d'une maladie génétique rare, une carence en Molybdène est associée à un déficit de cofacteur molybdoptérine. L'espérance de vie associée à cette anomalie génétique est de 2 à 3 ans.

## 10.4 PHARMACOCINETIQUE

---

Le Molybdène interagit avec le Cuivre et les sulfates dans les organismes vivants mais le mécanisme par lequel ces interactions ont lieu est inconnu. La présence de Cuivre et de sulfate dans l'alimentation affecte la quantité de Molybdène absorbée et stockée dans le corps.

### ***Absorption***

L'absorption du Molybdène varie entre 25 et 93%(14) et se fait plus facilement pour les composés solubles.

### ***Distribution***

Le Molybdène est présent à des concentrations faibles dans tous les fluides et tissus biologiques. Les concentrations les plus importantes en Molybdène se retrouvent dans le

foie, l'intestin grêle et les glandes surrénales où on le retrouve sous forme de molybdoenzymes. Dans le plasma, il se lie de manière spécifique à l' $\alpha$ 2-macroglobuline.

### **Excrétion**

Le Molybdène est principalement (80%) excrété dans les urines (14). En condition physiologique seules de faibles quantités sont excrétées dans les fèces mais on l'y retrouve en cas de troubles gastro-intestinaux.

---

## 10.5 TOXICITE

---

Une intoxication au Molybdène se définit par une ingestion de plus de 100mg/kg (14). Elle se traduit par une diarrhée, une anémie et des symptômes similaires à une crise de goutte (douleurs articulaires et augmentation de l'uricémie).

Le mécanisme par lequel le Molybdène exerce sa toxicité est inconnu. Cependant, en ce qui concerne les taux élevés d'acide urique on suppose qu'ils sont dus à une hyperstimulation de la xanthine oxydase par le Molybdène.

---

## 11 COBALT

---

Le Cobalt est largement présent dans l'environnement et compte pour 0,001% de la croûte terrestre (14). Le Cobalt est un métal de transition qui existe sous deux états d'oxydation : +2 et +3. Il peut former des composés bi- ou trivalent, ceux ayant un intérêt biologique étant les composés bivalents.

---

### 11.1 SOURCES D'EXPOSITION

---

De fortes concentrations de Cobalt (inorganique) peuvent être trouvées dans le poisson (0,01mg/kg), les noix (0,09mg/kg), les légumes verts (0,009mg/kg) et les céréales (0,01mg/kg).

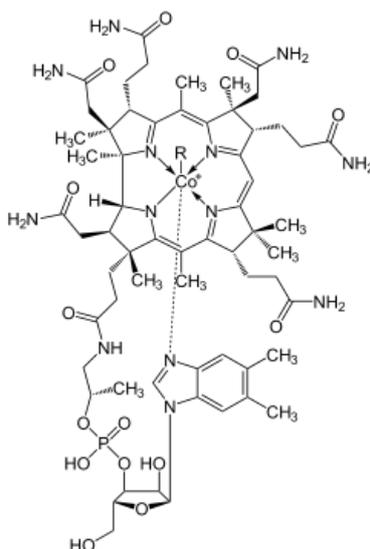
L'exposition au Cobalt se fait aussi par inhalation (concentration atmosphérique de Cobalt autour de 1ng/m<sup>3</sup> et jusqu'à 10ng/ m<sup>3</sup> dans les villes les plus industrialisées) (14).

## 11.2 ROLES

---

Le Cobalt fait partie intégrante de la vitamine B12 (Figure 18). Cette dernière a un rôle essentiel dans le métabolisme des acides gras et de l'acide folique.

Figure 18 Vitamine B12 (Cobalamine),  
 $R = -5'$ -désoxyadénosyl,  $-CH_3$ ,  $-OH$  ou  $-CN$ .



## 11.3 CARENCE

---

Une carence en Cobalt se traduit par une anémie et un retard de croissance.

## 11.4 PHARMACOCINETIQUE

---

### **Absorption et biodisponibilité**

L'absorption intestinale du Cobalt est dose dépendante. Les faibles doses de Cobalt sont totalement absorbées tandis que les fortes doses le sont moins bien. L'absorption est également diminuée par les acides aminés et augmentée en cas de carence en Fer.

### **Distribution et métabolisme**

Le foie est l'organe de stockage de la vitamine B12 c'est pourquoi il contient les plus fortes concentrations en Cobalt (environ 20% des concentrations totales de l'organisme).

### **Excrétion**

Le Cobalt est principalement excrété dans les urines et les fèces. Quelle que soit la voie d'exposition, la plus grande partie du Cobalt est éliminée rapidement tandis que de faibles quantités sont éliminées plus lentement (Demi-vie de l'ordre de quelques années).

---

## 11.5 TOXICITE

---

De nombreuses cardiomyopathies ont été reportées chez les grands buveurs dans les années 60 car le chlorure de Cobalt était utilisé comme stabilisateur de mousse dans la bière. L'éthanol et le Cobalt ont des effets additifs. Ils diminuent la circulation sanguine vers le cœur et ainsi cause une anoxie responsable de dommages des myocardiocytes.

Une intoxication aiguë au Cobalt (>30mg/jr) pourrait causer des troubles gastro-intestinaux, des éruptions cutanées et des bouffées de chaleur. Un apport chronique de cobalt (0,17 à 0,39 mg / kg) peut quant à lui déprimer l'absorption d'Iode.

---

## 12 IODE

---

L'Iode est un élément chimique appartenant à la famille des halogènes. Afin de respecter la règle de l'octet, il peut se lier facilement à la quasi-totalité des autres éléments chimiques pour former des iodures et des iodates. L'état -1 (iodure) étant le plus courant.

---

### 12.1 SOURCES D'EXPOSITION

---

L'eau de mer est la principale source d'Iode, elle en contient jusqu'à 5 parties par million. De fortes concentrations d'Iode sont présentes dans les poissons marins (jusqu'à 2.5mg/kg), les crustacés (jusqu'à 1.6mg/kg) et le sel marin (jusqu'à 1.4mg/kg). Au royaume uni, le lait de vache contient également de l'Iode (en moyenne 0.15mg/kg) du fait de la supplémentation en Iode de la nourriture bovine (14).

L'Iode est également présent dans l'environnement terrestre de façon inégale. Les régions près de la mer sont riches en Iode tandis que les régions montagneuses ou l'Asie par exemple sont pauvres en Iode. Les carences en Iode dans ces régions sont donc évitées par

l'apport extérieur de produits enrichis en iode (par exemple ajout d'iode dans le sel de table).

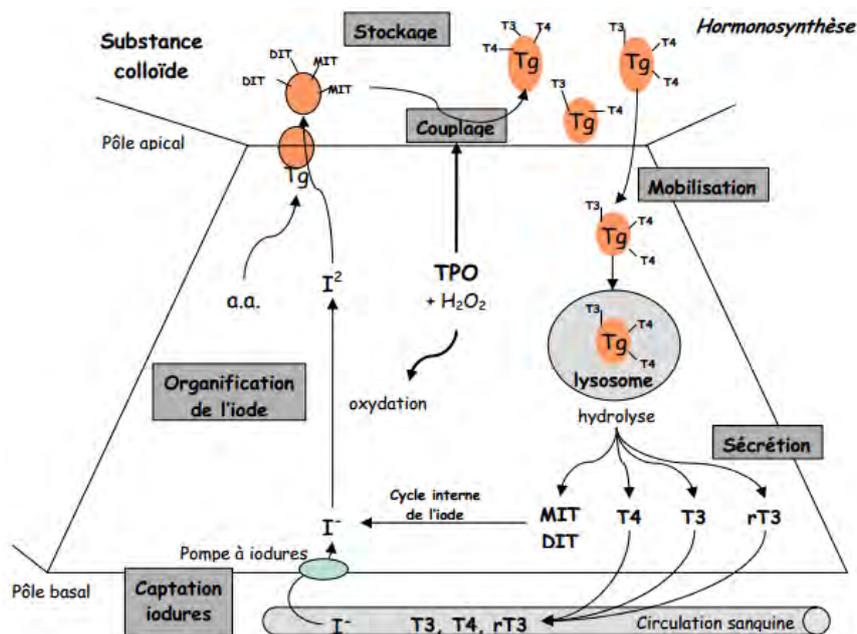
La cuisson des aliments diminue la concentration en iode.

L'apport en iode par l'eau est généralement inférieur à 0.03mg/jour.

## 12.2 ROLES

L'iode est un composant essentiel des hormones thyroïdiennes, la thyroxine (T4) et la triiodothyronine (T3) (Figure 19). Les récepteurs à ces hormones sont situés au niveau des noyaux cellulaires et des mitochondries. Ces hormones sont essentielles à la croissance et au développement correct des mammifères (34). Elles sont impliquées dans le métabolisme cellulaire et le maintien de l'intégrité des tissus conjonctifs. Chez le fœtus et chez l'enfant, les hormones thyroïdiennes sont également nécessaires au développement du système nerveux.

Figure 19 Biosynthèse des hormones thyroïdiennes (35)



## 12.3 CARENCE

### Evaluation de l'état iodé

Quatre méthodes sont généralement utilisées pour évaluer les concentrations en iode (36).

1. Mesure des concentrations urinaires en iode

Quatre-vingt-dix pour cent de l'iode ingéré est excrété dans les urines, les concentrations urinaires en iode sont donc le reflet des apports iodés récents (quelques jours). C'est un indicateur très sensible.

2. Mesure de la taille du goitre

La taille du goitre est le reflet des concentrations en iode sur le long terme (quelques mois à années)

3. Mesure des concentrations en Hormone Stimulant la Thyroïde (TSH) dans le sérum

La concentration en TSH dans le sérum est dépendante de la concentration en hormone thyroïdienne circulante. Cette dernière est elle-même dépendante des apports iodés. Cet indicateur est cependant plus sensibles chez les nouveaux nés et les enfants que chez l'adulte (37).

4. Mesure du taux de Thyroglobuline (Tg) dans le sérum

La Tg est synthétisée dans la thyroïde uniquement et est la protéine intra-thyroïdienne la plus abondante. En cas de carence en iode, le taux de Tg dans le sérum augmente du fait de la stimulation de la thyroïde par la TSH. Le taux de Tg dans le sérum est corrélé à la sévérité de la carence en iode et est le reflet de l'état iodé intermédiaire (quelques semaines à quelques mois) (38).

Les concentrations en hormones thyroïdienne (T3 et T4) sont de mauvais indicateurs de l'état iodé. Chez un individu carencé, la concentration en T3 dans le sérum augmente ou reste inchangée tandis que la concentration en T4 augmente. Cependant, ces changements restent souvent de l'ordre des valeurs biologiques usuelles.

### ***Manifestations de la carence***

Le goitre (hypertrophie de la thyroïde) est le signe classique de carence en iode. Il peut apparaître à n'importe quel âge, même chez le nouveau-né. Il s'agit d'une réponse physiologique à la carence en iode : lorsque les concentrations en iode diminuent, la sécrétion de TSH augmente. Cette dernière hyperstimule la thyroïde d'où son hypertrophie.

Les signes cliniques d'hypothyroïdie sont : gain de poids, difficulté à se concentrer, œdème, myalgie, peau sèche, léthargie et ralentissement du rythme cardiaque.

Une carence en iode a un effet plus grave chez la femme enceinte. En effet, des concentrations physiologiques en hormones thyroïdiennes sont nécessaires pour le développement neurologique du fœtus. Celui-ci ne produisant pas d'hormone thyroïdienne, c'est la T4 maternelle qui passe la barrière placentaire et permet la myélinisation des

neurones fœtaux. Une carence en iode chez la mère est donc délétère pour le développement neuronal du fœtus (39).

Le crétinisme est le résultat d'une carence en iode durant le développement fœtal. Il est caractérisé par un retard mental, surdité et diplégie spastique. De plus, une carence en iode sévère durant la grossesse augmente le risque de fausse couche, d'enfant mort-né et d'anomalies congénitales (40).

---

## 12.4 PHARMACOCINETIQUE

---

### ***Absorption et biodisponibilité***

L'iode sous la forme d'un ion (iodure) est rapidement et en quasi-totalité absorbé au niveau du duodénum grâce à des sodium/iodure synporter sur la membrane apicale des entérocytes. Ce transport actif est saturable et réversible.

Quelle que soit la quantité d'iode ingérée, la quantité d'iode absorbée reste stable ce qui permet de maintenir l'homéostasie.

Dix pour cent de l'iode absorbé est utilisé par la thyroïde (jusqu'à 80% en cas de carence chronique).

En condition physiologique, la demi-vie plasmatique de l'iode est de l'ordre de 10 heures mais elle est diminuée en cas de carence.

### ***Distribution et métabolisme***

Une fois absorbé, l'iode est rapidement distribué à tous les fluides extracellulaires. Il est sécrété dans la salive et retourne dans le système gastro-intestinal ou il est réabsorbé. L'iode est en majorité (70-80%) stocké dans la thyroïde sous forme de iodo-tyrosine et -thyronines au sein d'une grosse protéine, la thyroglobuline.

L'iode peut passer la barrière placentaire et est sécrété dans le lait maternel.

### ***Excrétion***

Plus de 90% de l'iode est excrété dans les urines. Les 10% restants sont excrétés via la transpiration, les fèces et dans l'air exhalé.

## 12.5 TOXICITE

---

Une surcharge en iode peut apparaître, susceptible d'induire à la fois des hyperthyroïdies et des hypothyroïdies. Plusieurs mécanismes biologiques existent pour protéger l'organisme contre une intoxication à l'iode, par exemple, par diminution de l'absorption intestinale d'iode et l'augmentation de la production d'hormones thyroïdiennes.

Les signes cliniques d'une intoxication chronique à l'iode sont, un goût métallique dans la bouche, une hypersialorrhée, irritation du tractus gastro-intestinal, maux de tête, œdème pulmonaire et des lésions épidermiques acnéiformes.

L'utilisation de produits de contrastes iodés ou d'antiseptiques cutanés sur une peau largement lésée expose le patient à un risque important de surdosage en iode.

La population pédiatrique est plus à risque de toxicité que les adultes du fait d'une plus grande consommation de lait.

## 13 FLUOR

---

### 13.1 SOURCES D'EXPOSITION

---

Les deux sources majeures d'exposition au Fluor sont l'eau potable et les produits d'hygiène dentaire. On retrouve également du Fluor dans les épinards, le thé, le poisson et le chou (14).

### 13.2 ROLES

---

Le Fluor est un composant essentiel des os et de l'émail dentaire sous la forme d'apatite Fluoro calcium.

Le Fluor protège également l'émail dentaire contre les caries en rendant l'hydroxyapatite de l'émail dentaire et de la dentine moins soluble et donc plus résistant aux attaques acides (41).

### 13.3 CARENCE

---

Une carence en Fluor entraîne un retard de croissance, une anémie et des troubles osseux (ostéoporose).

### 13.4 PHARMACOCINETIQUE

---

#### ***Absorption et biodisponibilité***

Quatre-vingt-dix pour cent du Fluor dissout dans l'eau potable est généralement absorbé. L'absorption se fait essentiellement au niveau de l'intestin grêle proximal.

#### ***Distribution et métabolisme***

Environ 50% du Fluor absorbé quotidiennement se dépose dans les tissus calcifiés (os et dents en développement) (42).

#### ***Excrétion***

Environ 50% du Fluor absorbé est excrété quotidiennement par les reins (42).

### 13.5 TOXICITE

---

La toxicité au Fluor est très documentée. Les problèmes dentaires en étant les premiers signes. Un des signes d'intoxication au Fluor est la Fluorose dentaire, caractérisée par un émail très poreux (41).

Au niveau osseux, le Fluor stimule la formation d'os entraînant des excroissances pouvant induire des neuropathies périphériques.

## **14 IMPORTANCE DES ELEMENTS TRACE : EXEMPLE D'UNE REACTION INFLAMMATOIRE AIGÛ**

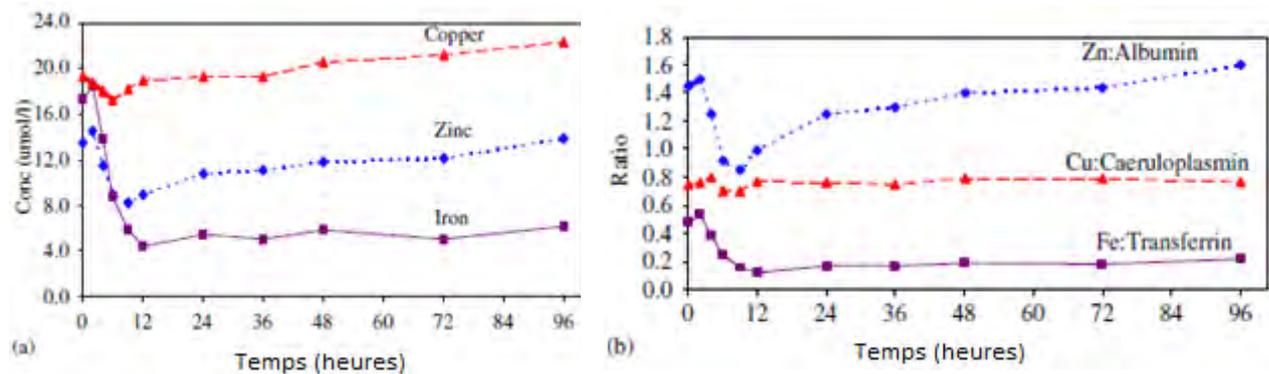
---

La réaction inflammatoire aigüe associée à un trauma ou à une infection perturbe la distribution de plusieurs éléments trace dans le corps. Un mécanisme fin permet de réguler les concentrations de chacun des éléments trace afin de garantir que chacun d'eux est en

concentration optimale dans les tissus ou les fluides biologiques à chaque stade de la réaction inflammatoire aiguë (16).

Figure 20 (a) Variation plasmatique des éléments trace post-chirurgie.

(b) Variation des ratio TE/protéines liant les éléments trace post-chirurgie. calcul des ratio basés sur les concentration en Zinc, Fer, Cuivre, albumine, transferrine et céruléoplasmine en mcg/l et le ratio Zn/albumine est x50. (16)



Nous observons sur la Figure 20 (a), en post- chirurgie, une chute rapide des concentrations plasmatiques en Zinc et Fer, atteignant les valeurs les plus faibles 8 à 12h après la chirurgie et se maintenant à des niveaux faibles pendant plusieurs jours. De la même façon, pour les ratios TE/ protéine porteuse (Figure 20 (b)), nous observons que le ratio Zinc/albumine diminue également ce qui signifie que le Zinc est libéré de sa protéine porteuse de manière active, hors du compartiment plasmatique. En ce qui concerne le Fer, le ratio Fer/transferrine diminue puis reste faible durant plusieurs semaines, signifiant que le Fer est également déplacé de manière active de sa protéine porteuse (Figure 20 (b)).

Les concentrations en Cuivre augmentent lentement (Figure 20 (a)). Le ratio Cuivre/ céruléoplasmine en revanche reste constant (Figure 20 (b)).

### Cuivre

Nos observations indiquent que l'augmentation des concentrations plasmatiques en Cuivre résulte d'une d'augmentation en céruléoplasmine (une protéine synthétisée par le foie en phase inflammatoire aiguë) dans le sérum.

### Zinc

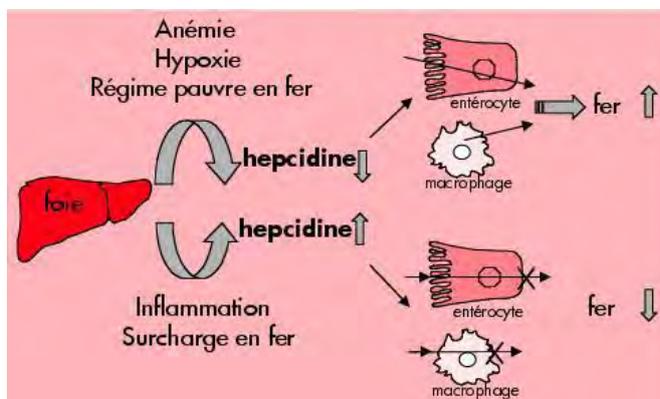
Pour rappel, le Zinc est un composant essentiel de plusieurs enzymes impliquées dans les voies de synthèse protéiques. La chute de concentration plasmatiques en Zinc pourrait donc

s'expliquer par 2 mécanismes : 1) une augmentation de la synthèse en protéines liant les métaux (métallothionéine) dans le foie et 2) une forte distribution du **Zinc** dans les tissus hépatiques afin de se lier à ces dernières (43). La raison pour laquelle le foie mobilise autant le **Zinc** n'est pas clairement établie mais il semblerait que ce phénomène permettrait d'assurer des niveaux suffisants en **Zinc** pour la synthèse hépatique des différentes familles de protéines de phase inflammatoire aiguë (44).

### **Fer**

Pour expliquer la chute des concentrations en **Fer** plusieurs mécanismes semblent également impliqués. Elle serait en partie due à une chute non spécifique en transferrine (protéine liant le **Fer**) du fait d'une augmentation de la perméabilité capillaire et donc une fuite de transferrine dans les liquides interstitiels (45). Le second mécanisme impliqué, serait l'augmentation de la synthèse hépatique de ferritine induite par l'interleukine 6 (IL-6), cytokine de la phase aiguë de l'inflammation, et entraînant le stockage du **Fer** dans le foie (46). Un autre mécanisme important, est l'induction d'une protéine hépatique clé, l'Hepcidine. En condition physiologique, le foie produit normalement de faible quantité d'Hepcidine afin que le **Fer** soit facilement absorbé par les entérocytes et que le **Fer** phagocyté par les macrophages soit recyclé. Cependant, pour les patients en soins intensifs, des quantités fortes d'Hepcidine sont libérées et bloquent les transporteurs du **Fer** de telle façon qu'il ne peut ni être absorbé par les entérocytes, ni libéré par les macrophages (Figure 21) (47). D'où la chute rapide des concentrations plasmatiques en **Fer**.

Figure 21 Régulation de l'Hepcidine (48)



Si ce mécanisme de régulation n'existait pas, de fortes teneurs en **Fer** pourraient être responsables de stress oxydatif via la réaction de Fenton (Figure 10) ou favoriser les infections bactériennes, le **Fer** étant un élément indispensable à la croissance bactérienne (49).

# UTILISATION DES ELEMENTS TRACE EN NUTRITION PARENTERALE AU UK

---

## 1 CONTEXTE DE L'ETUDE

---

Les micronutriments (vitamines et éléments trace) sont des nutriments nécessaire en très faible quantité. C'est pourquoi, ils sont souvent négligés et la vaste majorité d'articles et présentations internationales de nutrition clinique restent dédiés aux glucides, acides aminés et lipides (macronutriments).

Les micronutriments sont difficilement mesurables et donc peu d'informations sont disponibles sur les besoins physiologiques de la population. De plus, les effets d'une carence en micronutriments apparaissent souvent comme mineurs comparés aux effets, évidents, causés par une carence en macronutriments.

Cependant, bien que la supplémentation en éléments trace dans les poches de nutrition parentérale soit largement recommandée par les sociétés savantes, elle n'est pas toujours pratiquée. Dans des pays comme la France ou l'Allemagne, par exemple, on trouverait un taux faible de supplémentation (< 60%) (Donnée interne Aguetant).

## 2 OBJECTIF

---

Dans le cadre de ce rapport, nous nous intéresserons à la supplémentation en éléments trace dans les poches de Nutrition Parentérale au Royaume Uni. Notre objectif est de connaître quelles sont les pratiques actuelles au Royaume Uni et de évaluer leur adéquation aux recommandations des sociétés savantes.

## 3 MATERIEL ET METHODE

---

Durant l'étape préliminaire de ce rapport des recherches bibliographiques ont été menées afin d'acquérir les notions de base nécessaires au traitement du sujet. Les informations recherchées concernaient le système de santé anglais, les pratiques de prescription et de

préparation des poches de nutrition parentérale, la réglementation associée et les spécialités contenant un mélange d'éléments trace disponibles sur le marché.

Les informations collectées durant cette phase préliminaire ont ensuite été utilisées pour la rédaction d'un guide d'entretien et l'identification d'acteurs clés impliqués en nutrition parentérale au Royaume Uni. Des entretiens téléphonique ou en face à face ont ensuite été planifiés avec ces experts (en Angleterre, en Ecosse et au Pays de Galles) afin de mieux connaître les pratiques courantes d'utilisation d'éléments trace en nutrition parentérale. Les données bibliographiques et les données issues des entretiens ont ensuite été confrontées pour évaluer leur adéquation.

### 3.1 RECHERCHES BIBLIOGRAPHIQUES

---

Les sources utilisées ont été de nature:

- Légale/gouvernementale, e.g. *NICE*, Ministère de la santé
- Technique, e.g. directives et recommandations de sociétés savantes
- Economique, e.g. donnée *IMS Health*
- Commerciale, e.g. site web des compagnies, Résumé des Caractéristiques des Produits (RPC)

Toutes les données fournies par cette étude sont systématiquement accompagnées de leurs sources et sont référencées ou annexés à la fin de ce rapport.

### 3.2 ENTRETIENS

---

#### **Recrutement**

Une liste de 18 acteurs clé a été établie. Ces derniers ont été choisis en fonction de la pertinence d'articles/ présentations publiés ou de leur implication en nutrition parentérale au Royaume Uni (e.g. membre de la *British Society of Parenteral and Enteral Nutrition*). La volonté de rencontrer des professionnels de santé divers (cliniciens, pharmaciens, diététicien, infirmières...) a également guidé la sélection de ces 18 acteurs.

### Guide d'entretien

Un guide d'entretien détaillant les principaux thèmes à aborder lors des entretiens a été rédigé. Les principaux thèmes étaient :

- Prescription des éléments trace: chiffres clés, habitudes de prescriptions, utilisation des spécialités contenant un mélange de éléments trace, exigences en éléments trace
- Achat/ Approvisionnement: Appel d'offre, procédure d'achat
- Préparation: Type et origine des poches de nutrition parentérale, supplémentation en éléments trace

### Sélection

La prise de contact avec les 18 acteurs clé s'est faite par un e-mail leur proposant de participer à l'étude au travers d'un entretien de 30 à 45 minutes. Sur les 18 personnes contactées, 9 réponses positives ont été obtenues et 4 entretiens réalisés. L'emploi du temps des 5 personnes restantes ne leur permettant pas de participer à un entretien durant la période de l'étude.

Les informations relatives aux personnes interviewées sont disponibles dans le Tableau 2.

Tableau 2 Interviewés

Nom	Fonction	Lieu	Moyen
<b>Mark Tomlin</b>	Pharmacien prescripteur complémentaire en soins intensifs	Southampton General Hospital, Angleterre	Entretien téléphonique
<b>Jacqueline Eastwood</b>	Pharmacien responsable spécialisée en gastroentérologie	St Mark's Hospital, Angleterre	Entretien en face à face
<b>Janet Baxter</b>	Présidente du BPNG Diététicienne	NHS Tayside, Ecosse	Entretien téléphonique
<b>Winnie Magambo</b>	Infirmière spécialisée en Nutrition Vice-présidente du NNSG	Cardiff and Vale NHS trust, Pays de Galles John Radcliffe Hospital, Angleterre	Entretien en face à face

### **Conduite des entretiens**

Les entretiens téléphoniques n'ont pas fait l'objet d'un enregistrement mais une prise de note était faite pendant et après les entretiens. Une perte d'informations était de ce fait possible. Cependant, nous avons considéré que les thèmes principaux seraient toujours identifiés et rapportés pendant les entretiens. De plus, nous estimons, qu'une analyse complète des transcrits en verbatim de plusieurs interviews n'aurait pas été possible étant donné le planning du projet.

Les notes prises durant les entretiens ont ensuite été analysées de façon thématique pour identifier les informations principales et récurrentes propres à notre sujet.

## **3.3 LIMITATIONS**

---

Plusieurs limitations ont été rencontrées durant cette étude. Tout d'abord, la conduite des entretiens dans la langue anglaise peut avoir été une barrière à l'échange/ compréhension. Du fait du planning de l'étude, l'Irlande du nord n'a pas pu être incluse dans ce rapport. De plus, seuls les mélanges d'éléments trace adulte ont été considérés.

Enfin, les personnes interviewées durant cette étude ont été sélectionnées pour leur expertise en matière de nutrition parentérale. Leurs résultats obtenus peuvent donc avoir été biaisés.

## **4 RESULTATS**

---

---

Nous allons maintenant confronter les résultats obtenus au cours des entretiens aux recommandations fournies par l'ESPEN, le BAPEN et ses groupes principaux afin de savoir si les pratiques actuelles au Royaume Uni sont en accord avec ces dernières.

### **4.1 LES ACTEURS DE LA NUTRITION PARENTERALE**

---

#### **4.1.1 ÉQUIPE NUTRITIONNELLE PLURIDISCIPLINAIRE (ENP)**

---

Les recommandations du NICE stipulent que les besoins nutritionnels soient évalués par des professionnels de santé ayant les compétences et la formation adéquats à la prescription

d'un soutien nutritionnel. Par conséquent, il est recommandé que tous les hôpitaux aient une Equipe Nutritionnelle Pluridisciplinaire (ENP).

Cette équipe doit être composée d'au moins un clinicien (gastro-entérologue, oncologue ...), une infirmière spécialisée en nutrition, un diététicien et un pharmacien. Le rôle de chaque membre de l'ENP est détaillé Tableau 3.

Tableau 3 Rôles des membres de l'ENP

<b>Clinicien</b>	Évalue les besoins nutritionnels et voies d'accès en fonction du contexte clinique, des conditions du patient et de ses traitements
<b>Infirmière spécialisée en nutrition</b>	Garantie la sécurité et l'efficacité du soutien nutritionnel
<b>Diététicien</b>	Est impliqué dans l'évaluation de l'état nutritionnel du patient
<b>Pharmacien</b>	Joue le rôle de relai entre le service clinique où est le patient et l'unité aseptique de la pharmacie et/ou autres sous-traitants extérieurs

L'ENP joue un rôle clé dans l'évaluation du soutien nutritionnel étant donné qu'au Royaume Uni, les professionnels de santé sont peu formés en matière de nutrition durant leurs études médicales et ont donc une faible connaissance du sujet.

L'ENP élabore les politiques, les protocoles et les normes encadrant le soutien nutritionnel. Par conséquent, elle est nécessaire pour fournir un soutien nutritionnel sûr, rentable et optimum pour les patients qui en ont besoin.

En 2010, un rapport du *National Confidential Enquiry into Patient Outcome and Death* (NCEPOD)(51), a montré que 40% des hôpitaux n'ont pas d'ENP . Parmi les hôpitaux ayant une ENP, cinquante-neuf pour cent ont un pharmacien, un diététicien et une infirmière spécialisée en nutrition. Étonnement, bien que les patients issus de chirurgie soient les patients les plus souvent confrontés à la nutrition parentérale, peu de chirurgiens sont impliqués dans les ENP. Les cliniciens les plus susceptibles d'être impliqués sont les gastro-entérologues (Tableau 4).

Tableau 4 Cliniciens impliqués dans les ENP

Spécialité	Nombre d'hôpitaux
Gastroentérologie	95
Général	17
Chirurgie colorectale	7
Chirurgie générale	7
Anesthésie	4
Soins intensifs	4
Autre chirurgie	4
Autre	3
Pas de docteurs dans l'équipe	11

### En pratique

Tous les hôpitaux interviewés dans cette étude avaient une ENP. Ce résultat n'est pas étonnant vu que les personnes interviewées étaient extrêmement impliquées dans la nutrition parentérale et ses bonnes pratiques. Le Tableau 5 présente la composition des ENP dans ces hôpitaux.

Tableau 5 Composition des ENP

	<i>Southampton General Hospital</i>	<i>St Mark's Hospital</i>	<i>NHS Tayside</i>	<i>John Radcliffe Hospital</i>	<i>Cardiff and Vales NHS Trust</i>
<b>Pharmacien</b>	X	3	X	x	X
<b>Infirmière spécialisée en nutrition</b>	X	2,5	X	x	X
<b>Diététicien</b>	X	4	X	x	X
<b>Personnel médical</b>	X	2 Consul- tants	X	- Gastroentérolo- gue en chef - 2 autres docteurs à mi-temps	- Gastroentérolo- gue en chef - Biochimiste - Microbiologiste

#### 4.1.2 SPECIFICITE DES PRESCRIPTEURS AU ROYAUME UNI

Les mélanges de nutrition parentérale sont des produits à haut risque et les complications ne sont pas toujours reconnues. Habituellement, la prescription des ordonnances de

nutrition parentérale est laissée au personnel médical novice qui a peu ou pas de connaissances en nutrition, puis un médecin doit signer la prescription pour la rendre légale. Cette pratique soulève donc des inquiétudes quant à la qualité des prescriptions de nutrition parentérale même si les cours basiques de nutrition sont depuis récemment intégrés à la formation médicale. À titre d'exemple, la nutrition parentérale à domicile est enseignée à *l'University Hospital of Wales* depuis 2010 seulement.

Afin de s'assurer que les prescripteurs de nutrition parentérale aient les compétences adéquates, certains hôpitaux organisent des journées de formation pour le personnel impliqué en nutrition parentérale. Les pharmaciens ou les infirmières peuvent également se spécialiser en nutrition et devenir prescripteurs. En effet, au Royaume-Uni, les médecins (et dentistes) ne sont pas les seuls autorisés à prescrire des médicaments. Certains pharmaciens et infirmières, notamment, sont également habilités à le faire sous les statuts de **prescripteur indépendant** ou **prescripteur complémentaire**.

### ***Prescripteur Indépendant***

Depuis 2006, le ministère de la Santé anglais a étendu la responsabilité des prescriptions aux infirmières et aux pharmaciens afin :

- d'améliorer les soins aux patients sans compromettre leur sécurité,
- de faciliter l'accès aux médicaments dont les patients ont besoin,
- de faire un meilleur usage des compétences des professionnels de la santé,
- de contribuer à la mise en place d'un travail d'équipe plus performant au sein des hôpitaux.

Les infirmières prescripteurs indépendants sont en mesure de prescrire les médicaments ayant une AMM (Autorisation de Mise sur le Marché) au Royaume Uni. Les pharmaciens prescripteurs indépendants peuvent prescrire n'importe quel médicament autorisé excepté les médicaments contrôlés (e.g. benzodiazépine, morphinique...). Ils doivent toujours prescrire des médicaments appartenant à leur champ d'expertise (52). La *Royal Pharmaceutical Society of Great Britain* et le *Nursing and Midwifery Council* désignent les pharmaciens et infirmières, respectivement, admissibles à être formés comme des prescripteurs indépendants. Aucun pharmacien ou infirmière ne devient prescripteur indépendant s'il ne le souhaite pas.

### **Prescripteur complémentaire**

Depuis Avril 2003, le ministère de la Santé anglais a autorisé la mise en œuvre de la prescription complémentaire.

La prescription complémentaire permet aux infirmières, sages-femmes, pharmaciens, podologues, kinésithérapeutes et les optométristes à prescrire des médicaments. Il s'agit d'un partenariat volontaire entre un prescripteur médical et un prescripteur complémentaire pour la mise en œuvre d'un plan de gestion clinique spécifique à un patient (avec accord préalable de ce dernier).

Une fois le diagnostic établi par un médecin (ou un dentiste), les prescripteurs complémentaires sont autorisés à prescrire des médicaments pour ce patient. Ils peuvent prescrire des médicaments soumis à prescription (*Prescribing Only Medicines, POM*), des médicaments non soumis à prescription (*Pharmacy medicines*) et médicaments en vente libre (*Over the Counter, OTC*) dans le cadre d'un plan de gestion clinique convenu avec le prescripteur médical pour ce patient.

Les prescripteurs complémentaires doivent passer une formation pour pouvoir obtenir ce statut et être autorisés à l'exercer.

À ce jour, il existe 1000 pharmaciens sur 40 000 à avoir ce statut de prescripteur complémentaire au Royaume Uni.

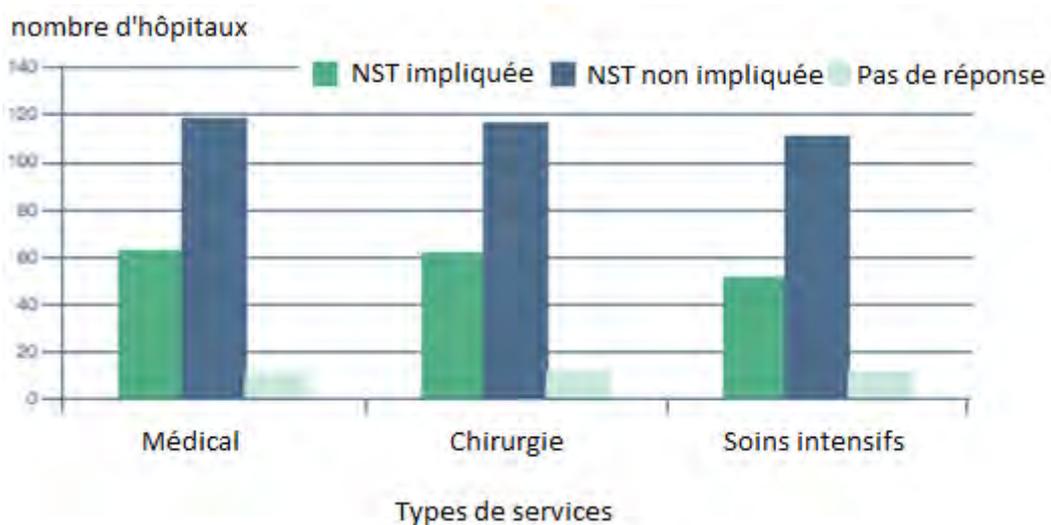
### **En pratique**

Au *Southampton General Hospital*, la prescription de nutrition parentérale adulte est habituellement faite par une infirmière spécialisée en nutrition, un pharmacien spécialisé en nutrition et du personnel médical également spécialisé. Mais, pour l'unité de soins intensifs, la prescription est faite par un pharmacien uniquement. En effet, il y a trois pharmaciens qui sont spécialisés en nutrition et ont le statut de prescripteur complémentaire. Il s'agit d'une pratique encore peu courante et non généralisable à l'ensemble du territoire anglais du fait du manque de moyens (financier et humain, tous les pharmaciens ne sont pas intéressés par une spécialisation en nutrition parentérale). Cependant, selon Mark Tomlin, la prescription complémentaire est idéale. Une fois que le diagnostic est posé, la prescription de nutrition parentérale peut ensuite être évaluée (en partenariat avec un diététicien) par une personne qui possède les connaissances et les compétences requises (le prescripteur complémentaire). La prescription complémentaire permet donc d'avoir des prescripteurs qui

sont conscients de ce qu'ils prescrivent et qui ne font pas uniquement «*ce qu'on leur dit de faire*».

Le rapport NCEPOD (51) a montré que dans 73% des cas, une prescription de nutrition parentérale est signée par un médecin et la décision d'initier la nutrition parentérale est laissée principalement au personnel médical (médecin seul (49,4%) ou un médecin et diététicien (22%)) (51). Toutefois, dans deux tiers des hôpitaux, le personnel médical n'est pas impliqué dans l'ENP (Figure 22) et par conséquent, l'ordonnance de nutrition parentérale est souvent signée par quelqu'un qui n'a pas été impliqué dans la détermination de sa composition (51).

Figure 22 Implication de l'ENP dans la prescription de nutrition parentérale



## 4.2 NUTRITION PARENTERALE : LE PROCESSUS

### 4.2.1 BESOINS EN ELEMENTS TRACE

La nutrition parentérale doit être introduite progressivement (généralement, à moins de 50% des besoins estimés pendant les 24 à 48 heures). Sa formulation dépend des besoins du patient et, comme évoqué précédemment, est définie par l'ENP. Les micronutriments sont nécessaires pour la prévention ou la correction des carences, l'entretien du métabolisme de base et le maintien du statut antioxydant (9). Par conséquent, fournir une gamme complète d'éléments trace et vitamines est toujours nécessaire (53).

L'ESPEN établit les recommandations concernant les exigences quotidiennes en éléments trace pour les adultes. Il y a 3 circonstances principales dans lesquelles la nutrition parentérale doit être envisagée:

- Nutrition parentérale en unité de soins intensifs (Tableau 6) où toutes les prescriptions de nutrition parentérale doivent inclure une dose journalière d'éléments trace (54)
- Nutrition parentérale en chirurgie (Tableau 7), en post chirurgie tout patient ne pouvant être alimenté par voie entérale doit recevoir un mélange complet d'éléments trace quotidiennement (55)
- Nutrition parentérale à domicile (NPD) (Tableau 8) (56), Les patients sous nutrition parentérale à domicile et recevant un mélange d'éléments trace standard quotidiennement soulèvent la question d'apports trop importants en Manganèse et en Cuivre potentiellement toxiques.

*Tableau 6 Eléments trace dans les mélanges commerciaux standards et recommandations modifiées pour les patients en soins intensifs (2009)(54)*

Eléments trace	Gamme des préparations commerciales disponibles	Recommandations modifiées pour les patients en soins intensifs
Zn (mg)	3.27-10	↑
Cu (mg)	0.48-1.27	↓ (x5 en cas de brûlure majeure)
Se (µg)	20-70	↑
Fe (mg)	1-1.95	↓
Mn (mg)	0.2-0.55	↓
Cr (µg)	10-15	↑
Mo (µg)	10-25	?
Co (µg)	0-1.47	-
I (µg)	10-130	↓
F (mg)	0.57-1.45	- ↓

*Tableau 7 2009 Recommandations ESPEN - éléments trace en chirurgie(55)*

Eléments trace	Recommandations journalières
Zn (mg)	2.5-5
Cu (mg)	0.3-0.5
Se (µg)	20-60
Fe (mg)	1.0-1.2
Mn (mg)	0.2-0.3
Cr (µg)	10-15
Mo (µg)	20
Co (µg)	/
I (µg)	100
F (mg)	1

Tableau 8 2009 Recommandations ESPEN pour les patients sous Nutrition Parentérale à Domicile(NPD) (56)

Éléments trace	Recommandations journalières
Zn (mg)	2.6-6.5
Cu (mg)	0.5-1.5
Se (µg)	20-70
Fe (mg)	1-1.12
Mn (mg)	0.17-0.28
Cr (µg)	10-15
Mo (µg)	20-25
Co (µg)	0-1.47
I (µg)	1.5-130
F (mg)	0.95-1.5

Si l'on compare les formulations des 3 spécialités( contenant un mélange d'éléments trace ) présentent au Royaume Uni (Additrace®, Decan® et Tracutil®) aux recommandations en unité de soins intensifs de l'ESPEN (Tableau 9), nous nous apercevons qu'aucune d'elles n'y répond parfaitement.

Tableau 9 Recommandations actuelles en éléments trace et formulations disponibles

	Decan®	Additrace®	Tracutil®	ESPEN 2009 soins intensifs
Zn (mg)	10.01	6.54	3.27	> 3.27-10
Cu (mg)	0.48	1.27	0.76	< 0.48-1.27 ( x5 grands brûlés)
Se (µg)	70.04	31.58	23.69	> 20-70
Fe (mg)	1.00	1.12	1.95	≤ 1-1.95
Mn (mg)	0.20	0.05	0.55	< 0.2-0.55
Cr (µg)	15.03	10.40	10.40	> 10-15
Mo (µg)	19.99	19.18	9.59	? 10-25
Co (µg)	1.47	0.00	0.00	0-1.47
I (µg)	1.52	6345.00	126.90	< 10-130
F (mg)	1.45	0.95	0.57	0.57-1.45

### En pratique

Malgré l'existence de toutes ces recommandations, Mme Eastwood du *St Mark's Hospital* a souligné le fait qu'elles ne représentent que des intervalles de doses et ne sont pas vraiment prises en considération pour la prescription. Elles sont trop théoriques et pas assez pratiques. Par exemple, il n'existe pas de directives sur la manière d'augmenter les doses en éléments trace si un patient en a besoin. Par conséquent, au *St Mark's Hospital*, si le cas se

présente, les concentrations en Zinc ou Sélénium présentent dans Additrace® peuvent être doublées en utilisant les éléments isolés ; cette pratique se fondant uniquement sur l'expérience. De la même façon, même si les concentrations en éléments trace dans la spécialité utilisée ne correspondent pas exactement aux recommandations, il est possible d'améliorer la formule en rajoutant des éléments trace en contenants isolés. Pour justifier un changement de pratique, des études montrant un **rapport couts/ efficacité** positif doivent être fournies.

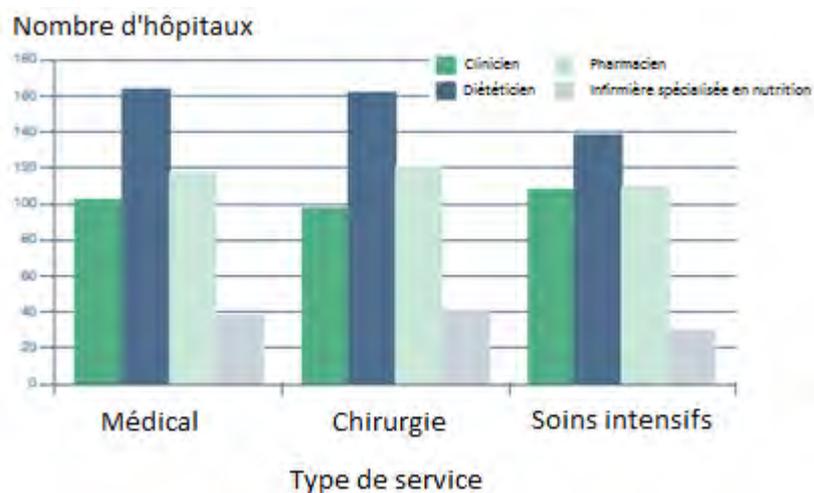
#### 4.2.2 EVALUATION DE L'ETAT NUTRITIONNEL

---

Selon le rapport NCEPOD (51), l'évaluation de l'état nutritionnel est effectuée par un diététicien seul (38%) ou en collaboration avec un médecin (11%).

La Figure 23 montre le rôle clé que joue le diététicien dans la formulation des poches de nutrition parentérale.

Figure 23 Décision sur la composition des poches de nutrition parentérale par type de services (adultes)



#### 4.2.3 INDICATION

---

**L'insuffisance intestinale** est la principale indication de nutrition parentérale. Dans 60% des cas, ces patients viennent de subir une chirurgie générale (53).

Il existe trois types principaux d'insuffisances intestinales :

1. Le Type I est souvent péri-opératoire et est plutôt commun. Il nécessite une nutrition parentérale à court terme.

2. Le Type II inclus des patients en attente d'une chirurgie reconstructrice qui vise à restaurer leur tractus digestif et ses fonctions.
3. Les patients de type III ont une insuffisance intestinale irréversible.

Seuls les patients ayant une insuffisance intestinale de type II et III sont potentiellement concernés par une Nutrition Parentérale à Domicile (NPD) (57).

### **En pratique**

Au Royaume Uni, 20 000 patients hospitalisés ont eu recours à la nutrition parentérale en 2010 (58).

#### 4.2.4 PRESCRIPTION

---

La nutrition parentérale pour être complète doit être supplémentée en éléments trace (et autres micronutriments) dès le premier jour de la prescription de nutrition parentérale (3)(9).

Afin de réduire les erreurs de prescription, le BAPEN recommande l'utilisation d'ordonnances standardisées. Elles sont utilisées dans 90% des cas, les éléments trace étant présents sous leur nom commercial (Annexe 2) (3).

Au Royaume-Uni, le besoin basal en éléments trace d'un patient est couvert par Decan® (Baxter) ou Additrace® (Fresenius Kabi) généralement.

Pour les patients ayant des besoins en éléments trace supra-physiologique, une double dose d'Additrace® peut être potentiellement dangereuse (tous les niveaux d'éléments trace n'ont pas besoin d'être augmentés) et il est donc préférable de doubler les doses de Zinc et de Sélénium uniquement, au cours de la phase précoce de nutrition parentérale pour ces patients (53).

### **En pratique**

À *Southampton General Hospital*, sont toujours inclus dès le premier jour de la supplémentation: Pabrinex® (vitamines B et C- Annexe 6), les vitamines hydrosolubles (Cernevit® - Annexe 7) et le Zinc et le Sélénium isolés. Si le patient a plus de 65 ans, de l'acide folique et la vitamine B12 sont également supplémentés (ces deux vitamines pouvant avoir un effet bénéfique sur le déclin cognitif chez les personnes âgées). Pour les patients

septiques ou ayant une affection cardiaque, la dose de Sélénium sera augmentée (pour rappel une carence en Sélénium peut engendrer une cardiomyopathie). Et si le patient a un retard de cicatrisation alors, plus de Zinc sera ajouté (car il est impliqué dans plusieurs les voies de synthèses protéique et d'acide nucléique).

Le patient reçoit de l'Additrace® si et seulement si sa prescription de nutrition parentérale est supérieure à 2 semaines.

À *St Mark's Hospital*, tous les patients sont supplémentés avec un flacon d'Additrace® dès le premier jour de nutrition parentérale. Pour les patients atteints du syndrome de l'intestin court ou ayant une stomie, la supplémentation en Zinc et en Sélénium sera augmentée (deux fois le contenu en Zinc et Sélénium d'Additrace® et jusqu'à 400 mcg jusqu'à ce que les niveaux sanguins soient redevenus corrects). Pour les patients souffrant de problèmes cardiaques, les doses de Sélénium seront augmentées par bolus pendant 5 à 7 jours (100-200mcg et jusqu'à 500 mcg en unité de soins intensifs). Les patients sous nutrition parentérale à long terme bénéficient également d'un suivi (Zinc, Sélénium, Cuivre, ferritine), qui permet de déterminer si d'autres supplémentations sont nécessaires.

Au *NHS Tayside*, tous les patients dont les besoins en nutrition parentérale sont évalués par l'ENP sont supplémentés en éléments trace dès le premier jour de prescription.

Il en est de même au *Cardiff and Vales NHS Trust* et à *Oxford*, où tous les patients sont supplémentés par Additrace® ou Decan® dès le premier jour de prescription de la nutrition parentérale.

---

#### 4.2.5 ACHAT

---

Un contrat avec un fabricant permet d'avoir des prix plus avantageux c'est pourquoi presque tous les hôpitaux ont un contrat avec un fabricant spécifique des composants de nutrition parentérale. Austin et Stroud (53) recommandent d'inclure dans le contrat une gamme complète de micronutriments comprenant vitamines (hydrosolubles et liposolubles) et éléments trace. En plus de produit de routine (e.g. mélanges d'éléments trace), les produits spécialisés (e.g. Cuivre isolé, Zinc isolé ...) doivent également être inclus (53).

En général, le cahier des charges est produit par l'hôpital et est spécifique à ses besoins et son utilisation. Les entreprises répondent ensuite à un appel d'offre et le fabricant répondant le mieux aux besoins de l'hôpital est sélectionné.

Toutefois, un contrat n'empêche pas d'acheter des produits provenant d'autres fournisseurs (produits «hors contrat») s'il existe un besoin clinique, mais le contrat impose que la majorité des commandes soient placées auprès du fabriquant principal.

### **En pratique**

À *Southampton General Hospital*, les appels d'offres pour les poches multi-compartiments ont lieu tous les deux ans. Les micronutriments sont achetés séparément selon les besoins. Le choix du fabriquant est dépendant du prix et est basé sur les résultats des recherches sur la nutrition des médecins de l'hôpital.

À *St Mark's Hospital*, les éléments trace sont inclus dans un appel d'offre de nutrition parentérale global. Il s'agit d'un appel d'offre national de quatre ans. Actuellement et pour encore 2ans, le contrat est détenu par Fresenius Kabi. Malgré le contrat, certains produits peuvent être achetés hors contrat s'ils répondent aux exigences des patients (par exemple CLINOLEIC<sup>®</sup> ou Cernevit<sup>®</sup> de Baxter à *St Mark's Hospital*). Dans ce cas, les prix sont négociés directement avec l'entreprise.

*"Cernevit<sup>®</sup> est notre première ligne de vitamines alors combien est ce que cela coutera si on en achète X quantité?"*

Selon Mme Magambo (*Cardiff and Vales NHS trust* et *John Radcliffe Hospital*), les contrats sont habituellement de 3 ans et peuvent ou non être prolongés de 2 ans (un contrat n'est jamais supérieur à 5 ans).

## 4.2.6 PREPARATION

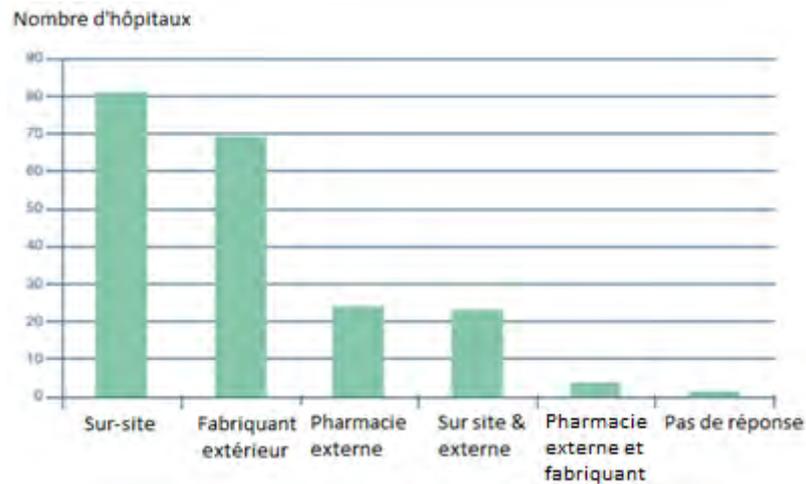
---

Les poches de nutrition parentérale peuvent être préparées par la pharmacie de l'hôpital ou sous-traitées par une pharmacie extérieure ou compagnie commerciale.

Selon le rapport NCEPOD (51), environ 50% des hôpitaux ont leurs poches de nutrition parentérale préparées par la pharmacie de l'hôpital (Figure 24). Bien que la préparation "sur site" présente l'avantage d'être moins onéreuse (53), la sous traitance des préparations de nutrition parentérale n'a cessé de croître au cours des 10 dernières années (59).

Parmi les compagnies commerciales les plus importantes au Royaume Uni nous pouvons citer : *Bupa healthcare*, *Calea* (Fresenius Kabi), *Willow Healthcare* (Baxter), *Healthcare at home*, *Alcura* et *ITH pharma*.

Figure 24 Site de préparation des poches de nutrition parentérale



### En pratique

Toutes les poches de nutrition parentérale sont préparées en unités aseptiques. Seuls les grands hôpitaux et la plupart des centres hospitalo-universitaires bénéficient d'unités aseptiques. Il existe environ 120 unités aseptiques dans les hôpitaux britanniques. C'est pourquoi les entreprises sous traitant la préparation de poches de nutrition parentérale jouent un rôle très important au Royaume uni.

Au *Southampton General Hospital*, les poches de nutrition parentérale sont préparées directement sur site ou sous traitées. Les poches préparées sur site sont préparées à partir de poches multi-compartiments "tout-en-un" (Fresenius Kabi ou Baxter) ou préparées entièrement à partir de tous les éléments de base (macro et micro). Les poches préparées en sous-traitance sont achetées directement prêtes à l'emploi auprès de 2 entreprises : Baxter ou ITH pharma.

À *St Mark's Hospital*, les poches de nutrition parentérale sont pour moitié, commandées auprès de Calea (Fresenius Kabi) et pour moitié, préparées sur site à partir de poches multi-compartiments ou des éléments de base dans l'unité aseptique de l'hôpital.

Au *NHS Tayside* et au *Cardiff and Vale NHS Trust*, toutes les poches de nutrition parentérale sont fabriquées sur site, dans l'unité aseptique.

Bien que le *John Radcliffe Hospital* soit un hôpital relativement grand, il ne dispose pas d'unité aseptique. Par conséquent, toutes les poches sont commandées chez Baxter.

#### 4.2.7 TYPES DE POCHEs

---

Selon le rapport NCEPOD (51), le pourcentage d'utilisation de chaque poche se répartit comme suit :

- poches "Tout-en- un" sans micronutriments : 43%
- poches "Tout-en- un" avec micronutriments : 35%
- poches "sur mesure" (avec micronutriments) : 22%

#### **En pratique**

Le choix d'utiliser un type de poche plutôt qu'un autre dépend des besoins du patient.

Au *Southampton General Hospital*, si le patient est stable une poche « Tout-en-un » prête à l'emploi (plus ou moins supplémentée) est utilisée. Pour les patients ayant des besoins spécifiques (par exemple, insuffisance rénale aiguë, hémofiltration), une poche "sur mesure" est nécessaire et est préparée à partir de chaque élément isolé.

À *St Mark's Hospital*, les poches de nutrition parentérale sont soit des poches multi-compartimentées commerciales soit des poches pré-préparées par Calea soit des poches "sur mesure" fabriquées dans l'unité aseptique de l'hôpital. Dans tous les cas, toutes les poches de PN, sont supplémentées en micronutriments dans l'unité aseptique de l'hôpital avant administration. En effet, même les poches pré-préparées sont dépourvues de micronutriments afin d'augmenter leur durée de vie (stabilité augmentée).

Au *NHS Tayside* et à *Cardiff and Vales NHS Trust*, les poches de nutrition parentérale sont soit des poches multi-compartimentées commerciales (B. Braun), soit sont préparées à partir des éléments de base dans la pharmacie de l'hôpital. Elles sont toutes fabriquées et supplémentées en éléments trace dans l'unité aseptique de l'hôpital.

À *John Radcliffe Hospital*, toutes les poches sont commandées "prête à l'emploi" (avec additifs) à Baxter.

#### 4.2.8 DUREE DU TRAITEMENT

---

Le rapport NCEPOD (51) a montré que dans 93% des cas, la prescription de nutrition parentérale est inférieure à 28 jours (court terme) au Royaume-Uni. Sa durée moyenne étant de 12,2 jours (51).

Austin et Stroud dans leur guide « *Prescribing Adult Intravenous Nutrition* » (53) recommandent :

- qu'en nutrition pré-opératoire, les patients reçoivent au moins 3 jours de soutien nutritionnel (7 à 10 jours pour les patients extrêmement dénutris),
- qu'en nutrition péri-opératoire, la reprise de l'apport nutritionnel, quelle que soit la voie, ne doit pas commencer dans les 24 heures suivants une opération majeure (53)
- qu'en nutrition post-opératoire, le démarrage ou redémarrage du soutien nutritionnel soit fait 24 à 48 heures après la chirurgie pour tous les patients souffrant de malnutrition sévère.

---

#### 4.2.9 SUIVI

---

L'examen clinique et les résultats biologiques sont nécessaires sur une base journalière durant les premiers jours suivants l'initiation de l'alimentation parentérale. Le type et la fréquence du suivi dépendent également de la nature et de la gravité de la pathologie sous-jacente. Quand le patient devient stable, le suivi devient moins fréquent.

##### ***Examen clinique***

À bien des égards, le suivi clinique des patients sous nutrition parentérale est similaire à l'évaluation initiale. Au cours de l'examen clinique, la température, le pouls, la respiration, le poids et l'équilibre hydrique sont vérifiés.

La nouveauté réside dans la vérification de l'état général du patient (signes infectieux, complications thrombotiques ou métabolique), de la fonction gastro-intestinale, les apports en nutriments depuis le dernier examen, de l'état nutritionnel actuel, de l'état du cathéter et des veines et des thérapeutiques médicamenteuses (53). Tous ces paramètres vont permettre d'évaluer si la nutrition parentérale peut/doit être poursuivie.

##### ***Suivi biologique***

Les tests de laboratoire impliquent généralement des analyses de sérum ou plasma (Tableaux 10 et 11). La plupart des tests sont non spécifiques, et les anomalies peuvent être causées par des facteurs autres que la composante nutritionnelle investiguée (réaction inflammatoire aiguë, traumatisme, infection...).

L'ENP a l'habitude de se retrouver de manière hebdomadaire afin de réévaluer les prescriptions de nutrition parentérale des patients (51).

Tableau 10 Suivi des éléments trace (2)

Paramètre	Fréquence	Explication	Interprétation
<b>Zinc et Cuivre</b>	Si besoin. Puis toutes les 2-4 semaines, en fonction des résultats	Carence fréquente, surtout en cas d'augmentation des pertes	Les personnes anaboliques sont plus à risque. En cas de réaction inflammatoire aiguë : Zn ↓ et Cu ↑
<b>Sélénium</b>	Si risque de carence. Puis fonction des résultats	Carence en Sélénium probable en cas de maladie et de sepsis sévère ou si soutien nutritionnel à long terme	En cas de réaction inflammatoire aiguë : Se ↓ Statut à long terme mieux évalué par la glutathion peroxydase
<b>Manganèse</b>	Tous les 3-6 mois en cas de NPD	Surdosage à éviter. Plus probable en cas de maladie hépatique	Sur érythrocytes ou sang complet (meilleur dosage que sur plasma)
<b>Fer et ferritine</b>	Tous les 3-6 mois	Carence en fer fréquente lors de nutrition parentérale à long terme	Statut en fer difficile à évaluer en cas de réaction inflammatoire aiguë (Fe ↓, ferritine ↑)

Tableau 11 Autres dosages minimum requis (53)

Paramètre	Fréquence	Fréquence
	Patient instable	Patient stable
Sodium, potassium, urée, créatinine	quotidien	1–3 fois par semaine
Magnésium et phosphate	quotidien	1–3 fois par semaine
Calcium et albumine	quotidien	1–3 fois par semaine
Glucose	quotidien	1–3 fois par semaine
Fonctions hépatiques dont INR	2 fois par semaine	hebdomadaire
C réactive protéine	2-3 fois par semaine	hebdomadaire
Numération formule sanguine	1-2fois par semaine	hebdomadaire
Vitamines (A, D, E, B12 et acide folique)	Si besoin. Toujours doser la vitamine B12 si l'ileum terminal est absent	Toutes les 2-4 semaines

### En pratique

À *St Mark's Hospital*, les concentrations en Zinc, Sélénium, Cuivre et ferritine sont suivies. Le Manganèse n'est pas dosé car il existe un risque de contamination croisée (avec le métal des aiguilles par exemple).

À Oxford, la formulation des poches de nutrition parentérale est évaluée durant la visite du matin par l'ENP. Le suivi inclut les dosages des électrolytes (Potassium, Sodium, Phosphate, Calcium et Magnésium), vitamines (A, D et E) et éléments trace (Manganèse, Sélénium, Cuivre et Zinc). Si le patient est stable, la formulation de la poche de nutrition est utilisée pendant 2-3 jours avant d'être réévaluée. Toutefois, l'équipe de support nutritionnel va voir le patient quotidiennement. L'ENP se réunit ensuite chaque semaine pour discuter de l'état des patients.

## 5 DISCUSSION

Les résultats de ce rapport concernant les pratiques de supplémentation des éléments trace en nutrition parentérale adulte sont plutôt encourageants. Les professionnels de santé impliqués en nutrition parentérale semblent avoir conscience du rôle essentiel que jouent les éléments trace en nutrition clinique. Ceci est confirmé par un taux de supplémentation en éléments trace estimé élevé, autour de 70-72% (60) (51). La présence et les actions

menées par les différents groupes d'experts en nutrition parentérale permettent de sensibiliser les acteurs de la santé à l'importance de la nutrition clinique pour combattre la malnutrition.

Toutefois, le faible nombre d'entretiens réalisés dans le cadre de ce rapport soulève la question de leur pertinence et significativité. De plus, les acteurs interviewés ont été choisis pour leur engagement fort en nutrition parentérale. Nous pouvons donc supposer qu'au sein de leurs hôpitaux respectifs, ces acteurs ont implémenté de bonnes pratiques en nutrition parentérale mais que celles-ci ne sont pas forcément généralisables à l'ensemble du territoire anglais.

Le rapport NCEPOD (51) en 2010, a montré que seulement 19% des adultes sous nutrition parentérale inclus dans la cohorte étaient traités selon les bonnes pratiques. Si l'importance des éléments trace en nutrition parentérale ne semble plus à être démontrée, d'autres aspects des pratiques de nutrition parentérale au Royaume Uni sont à améliorer. Les principaux points concernés étant l'évaluation du patient, le délai d'initiation de la nutrition parentérale et les complications métaboliques dues à de mauvaises pratiques (51).

Cependant, ces dernières années, les pratiques de nutrition parentérale semblent avoir évoluées de façon positive et ce, à plusieurs niveaux. En effet, depuis les recommandations du NICE en 2006, les hôpitaux ont été poussés à améliorer leurs pratiques notamment avec la mise en place d'équipes nutritionnelles pluridisciplinaires. De plus, des rapports, comme le rapport NCEPOD (51) permettent de mettre en exergue les points d'amélioration et donnent des informations utiles sur l'organisation à adopter afin de répondre aux recommandations.

Winnie Magambo, vice-présidente du *Nutrition Nurse Specialist Group* (NNSG), a constaté une augmentation du nombre d'adhésions à son groupe, avec de plus en plus d'infirmières désireuses de se former aux bonnes pratiques de nutrition parentérale. De même, le groupe de soutien aux patients (PINNT) est très engagé avec tous les groupes principaux (BAPEN, BPNG, PENG ...). Cet engagement constant pousse les professionnels de santé à fournir une nutrition parentérale de qualité.

## CONCLUSION

---

Nous l'avons vu au cours de l'exemple de la réaction inflammatoire aiguë, il existe un système physiologique contrôlant le flux de micronutriments en cas de pathologie, qui démontre, par son existence, l'importance des éléments trace dans le fonctionnement de l'organisme.

Les carences en Zinc et en Sélénium sont particulièrement à risque (54). Le Zinc pour son rôle dans divers complexes enzymatiques dont l'ADN polymérase et le Sélénium car il rentre dans la composition du système antioxydant glutathion peroxydase.

Le manque de spécificité des signes cliniques et biologiques dans les stades précoces d'une carence en éléments trace les rend difficile à évaluer. Cependant, une supplémentation excessive peut être tout aussi délétère que l'absence de supplémentation d'où la nécessité d'une surveillance régulière des concentrations en éléments trace pour assurer un apport optimum.

En termes de nutrition clinique, la règle d'or à observer est de toujours privilégier la nutrition entérale à la nutrition parentérale. Concernant cette dernière, il est recommandé que les prescriptions soient établies par une équipe nutritionnelle pluridisciplinaire ayant les connaissances adéquates et que les poches de nutrition soient supplémentées en micronutriments dès le premier jour de supplémentation (9)(3).

Les spécialités à base de mélange d'éléments trace actuellement disponibles au Royaume Uni ont été développés dans les années 70- 80. Elles ne sont pas adaptées aux patients instables et présentent des niveaux relativement élevés en Cuivre et en Manganèse qui peuvent être toxiques au cours d'une nutrition parentérale à domicile (long terme) (56).

Il est donc important que de nouvelles spécialités à base de mélange d'éléments trace soient mises sur le marché et que leurs formulations soient plus adaptées. Selon l'ESPEN (2009), il est recommandé de diminuer les concentrations en Manganèse et en Cuivre et d'augmenter celles en Sélénium et en Zinc.

Une autre option, plus innovante mais aussi plus difficile à mettre en œuvre serait d'approfondir des recherches visant à identifier des marqueurs spécifiques du statut de micronutriments de sorte que tous les patients à risque puissent être identifiés et supplémentés de manière individualisée.

Dans l'attente d'une supplémentation individualisée, la supplémentation en éléments trace dans les poches de nutrition parentérale reste primordiale afin d'éviter des carence, une susceptibilité aux infections et un retard de guérison de la maladie primaire. Au Royaume Uni comme nous l'avons vu au cours de ce rapport, cette recommandation semble être suivie et on y retrouve un bon taux de supplémentation (51). De manière plus générale, les résultats de ce rapport tendent à appuyer des pratiques en nutrition parentérale qui soient en accord avec les recommandations des sociétés savantes. Cependant, ces résultats sont à pondérer avec le fait que seuls des experts en nutrition parentérale ont été interviewés. En effet, tous les hôpitaux ne disposent pas d'unités aseptiques et ne sont pas capables de préparer des poches de nutrition. Selon Jacqueline Eastwood, «Parfois, ils (les hôpitaux) ont seulement le choix entre une poche A ou une poche B » c'est-à-dire qu'ils ont un nombre limité de poches commerciales « prêtes à l'emploi » et qu'aucune supplémentation n'est faite avant leur administration au patient, faute de moyens et de connaissances suffisantes en nutrition.

Cependant, le fort travail d'éducation et les recommandations émises par les sociétés savantes commencent à être entendus et les pratiques de nutrition parentérale au Royaume Uni s'améliorent ; les professionnels de santé étant de plus en plus conscients du rôle et de l'importance des éléments trace (notamment) dans la formulation des poches.

Les enjeux du respect des bonnes pratiques en matière de nutrition parentérale sont d'autant plus importants qu'au cours des années à venir de plus en plus de patients vont en bénéficier. Le vieillissement de la population et l'incidence croissante de maladies telles les cancers vont être les moteurs majeurs de l'augmentation du nombre de patients sous nutrition parentérale.

## REFERENCES

---

1. BAPEN - 2013 - Introducing BAPEN.
2. National Institute for Clinical Excellence. Nutrition Support for Adults Oral Nutrition Support, Enteral Tube Feeding and Parenteral Nutrition. National Collaborating Centre for Acute Care; 2006.
3. BAPEN - 2007 - Organization Of Nutritional Support Within Hospitals.
4. BAPEN. Malnutrition Universal Screening Tool (“Outil universel de dépistage de la malnutrition”). 2003.
5. Martine BERTOLOTI. Formation “Parenteral nutrition and trace elements.”2013.
6. Alimentation parentérale. Cah nutr Diét. 2001;36(hors série 1).
7. Martine Laville. Composantes de la dépense énergétique. 2008.
8. M.I. Barnett, Marek Pertkiewicz, Allan G. Cosslett, Stefan Mühlebach. Basics in clinical nutrition: Parenteral nutrition admixtures, how to prepare parenteral nutrition (PN) admixtures. e-SPEN. 2009;4:e114–e116.
9. National Institute for Health and Clinical Excellence. NICE support for commissioners and others using the quality standard on nutrition support in adults. 2012.
10. A. Favier. Les Oligo-éléments en nutrition humaine. Oligo-Éléments En Médecine Biol. lavoisier Tec et doc. EM Inter; p. 41–75.
11. A. Shenkin. Micronutrients in health and disease. 2006;82:559–67.
12. MM. Berger. Les oligo-éléments quoi de neuf? Forum Med Suisse. 2003;31:720–6.
13. A. Shenkin. Basics in clinical nutrition: Trace elements and vitamins in parenteral and enteral nutrition. e-SPEN. 2008;3:e–293–e–297.
14. Expert Group on Vitamins and Minerals. Safe Upper Levels for Vitamins and Minerals. 2003.
15. PAMPOUILLE Florian, PARISOT Nicolas, POULET Axel. Les Métallothionéines.
16. A. Shenkin. The key role of micronutrients. Clinical nutrition. 2006;25:1–13.
17. Shils M, Shike M, Ross AC. Modern nutrition in health and disease. 10th edition. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins; 2005.
18. Moshe Shike. Copper in Parenteral Nutrition. Gastroenterology. 2009;137:S–13–S17.
19. Mason KE. A conspectus of research on copper metabolism and requirements of man. J Nutr. 1979;109:1979–2066.
20. groupe scientifique sur les additifs alimentaires et les sources de nutriments ajoutés aux aliments. AVIS SCIENTIFIQUE: La L-sélénométhionine utilisée comme source de sélénium ajoutée à des fins nutritionnelles à des compléments alimentaires. 2009.

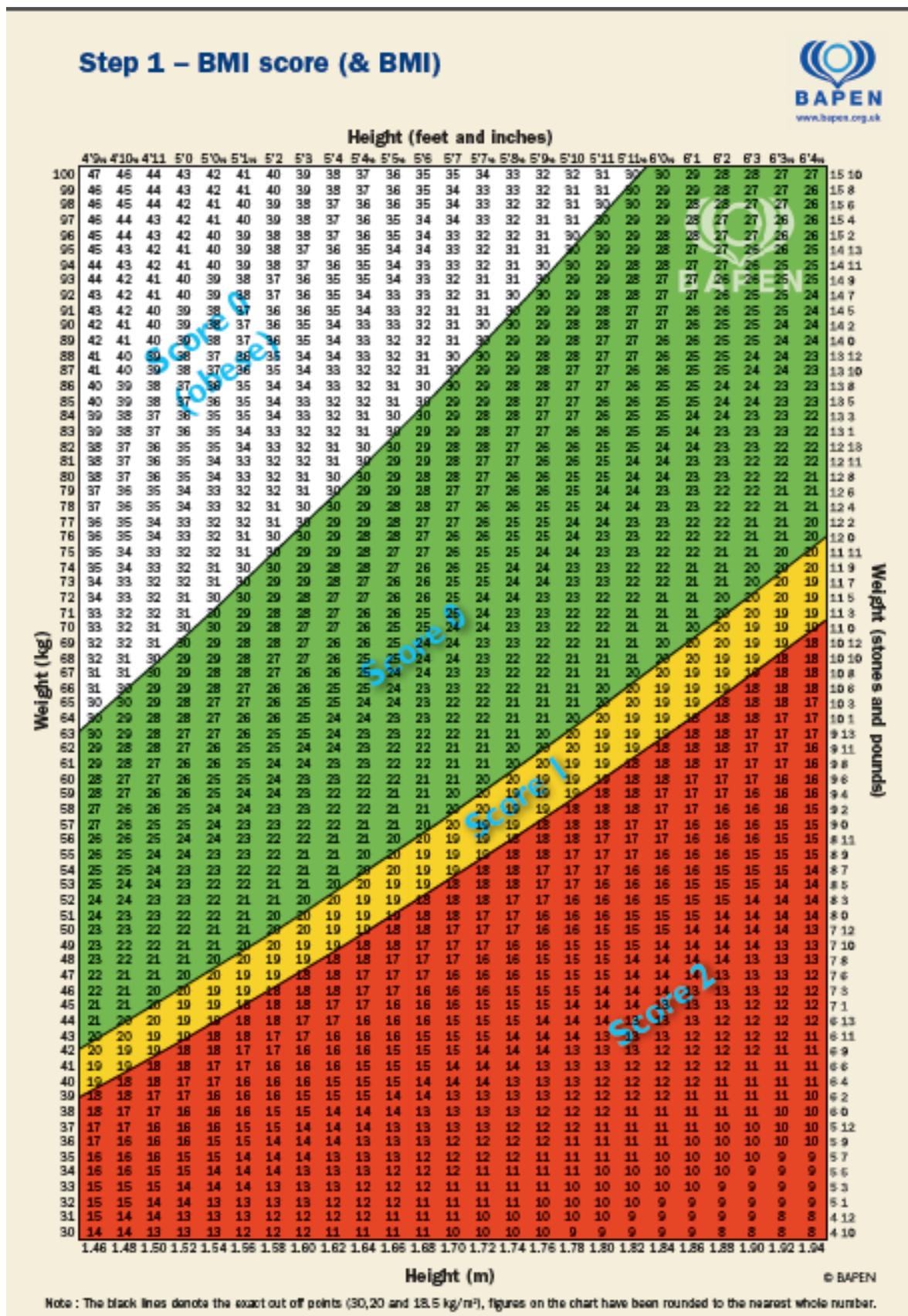
21. Kryukov GV, Castellano S, Novoselov SV. Characterization of mammalian selenoproteomes. *Science*. 2003;300:1439–43.
22. Beckett GJ, Arthur JR. Selenium and endocrine systems. *J Endocrinol*. 2005;184:455–65.
23. Rayman MP. The argument for increasing selenium intake. *Proc Nutr Soc*. 2002;61:203–15.
24. Beck MA, Levander OA. Dietary oxidative stress and the potentiation of viral infection. *Annu Rev Nutr*. 1998;18:93–116.
25. Beck MA, Levander OA, Handy J. Selenium deficiency and viral infection. *J Nutr*. 2003;133:1463S–1467S.
26. Forceville X. Effects of high doses of selenium, as sodium selenite, in septic shock patients a placebo-controlled, randomized, double-blind, multi-center phase II study—selenium and sepsis. *J Trace Elem Med Biol*. 2007;21(Suppl. 1):62–5.
27. Christian Binet. *Métabolisme du fer: apports, absorption, transport, réserves, méthodes d'exploration*. 2009.
28. Antoine Faure, Adam Guerrier, Max Belloq. La drépanocytose au phénotype moléculaire [Internet]. 2013. Available from: [http://tpe-adam-antoine-max.over-blog.com/pages/III\\_La\\_drepanocytose\\_au\\_phenotype\\_moleculaire-6320567.html](http://tpe-adam-antoine-max.over-blog.com/pages/III_La_drepanocytose_au_phenotype_moleculaire-6320567.html)
29. Scientific Advisory Committee on Nutrition. Iron and Health. TSO (The Stationery Office); 2010.
30. Aschner J, Aschner M. Nutritional aspects of manganese homeostasis. *Mol Aspects Med*. 2005;26:352–62.
31. G. Hardy. Manganese in Parenteral Nutrition: Who, when, and why should we supplement? *Gastroenterology*. 2009;(137):S29–35.
32. Hardy IJ, Gillanders L, Hardy G. Is manganese an essential supplement for PN? *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2008;11:289–96.
33. Dickerson RN. Manganese intoxication and parenteral nutrition. *Nutrition*. 2001;26:689–93.
34. Zimmermann MB, Jooste PL, Pandav CS. The iodine deficiency disorders. *Lancet*. 2008;372:1251–62.
35. Antonia Pérez-Martin. *Physiologie de la glande thyroïde*. 2007.
36. Zimmermann MB. Methods to assess iron and iodine status. *Br J Nutr*. 2008;99(S3):2–9.
37. Zimmermann MB, Aeberli I, Torresani T. Increasing the iodine concentration in the Swiss iodized salt program markedly improved iodine status in pregnant women and children: a 5-y prospective national study. *Am J Clin Nutr*. 2005;82:388–92.
38. Knudsen N, Bülow I, Jørgensen T. Serum Tg--a sensitive marker of thyroid abnormalities and iodine deficiency in epidemiological studies. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86(8):3599–603.

39. Morreale de Escobar G, Obregon MJ, Escobar del Rey F. Role of thyroid hormone during early brain development. *Eur J Endocrinol.* 2004;151(Suppl 3):U25–U37.
40. Pharoah POD, Buttfield IH, Hetzel BS. Neurological damage to the fetus with severe iodine deficiency during pregnancy. *Lancet.* 1971;1:308–10.
41. Whitford GM. Fluoride. *Biochem Physiol Mol Asp Hum Nutr.* Saunders Elsevier. St. Louis; 2006. p. 1127–42.
42. Food and Nutrition Board, Institute of Medicine. Dietary reference intakes for calcium, phosphorus, magnesium, vitamin D and fluoride. *Natl Acad Press.* 1997;
43. Davis SR, Cousins RJ. Metallothionein expression in animals: a physiological perspective on function. *J Nutr.* 2000;130:1085–8.
44. Ceciliani F, Giordano A, Spagnolo V. The systemic reaction during inflammation: the acute-phase proteins. *Protein Pept Lett.* 2002;9:211–23.
45. Fleck A, Raines G, Hawker F. Increased vascular permeability: a major cause of hypoalbuminaemia in disease and injury. *Lancet.* 1985:781–4.
46. Mascotti DP, Rup D, Thach RE. Regulation of iron metabolism: translational effects mediated by iron, heme, and cytokines. *Annu Rev Nutr.* 1995;15:239–61.
47. Vyoral D, Petrak J. Hepcidin: a direct link between iron metabolism and immunity. *Int J Biochem Cell Biol.* 2005;97:1768–73.
48. Carole Beaumont, Gaël Nicolas, Sophie Vaulont. L'hepcidine, un régulateur majeur du métabolisme du fer. *Hématologie.* 2003;9(1):27–36.
49. Darveau M, Denault AY, Blais N, Notebaert E. Bench to bedside review: iron metabolism in critically ill patients. *Crit Care.* 2004;8:356–62.
50. Burk RF, Hill KE. Selenoprotein P: an extracellular protein with unique physical characteristics and a role in selenium homeostasis. *Annu Rev Nutr.* 2005;25:215–35.
51. National Confidential Enquiry into Patient, Outcome and Death. *A Mixed Bag: An enquiry into the care of hospital patients receiving parenteral nutrition.* UK; 2010.
52. Department of Health. *Improving Patients' Access to Medicines: A Guide to Implementing Nurse and Pharmacist Independent Prescribing within the NHS in England.* 2006.
53. Peter Austin, Mike Stroud. *Prescribing Adult Intravenous Nutrition.* Pharmaceutical Press. 2007.
54. Pierre Singer, Mette M. Berger, Greet Van den Berghe, Gianni Biolo, Philip Calder, Alastair Forbes, et al. ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: Intensive care. *Clinical nutrition.* 2009;(28):387–400.
55. M. Braga, O. Ljungqvist, P. Soeters, K. Fearon, A. Weimann, F. Bozzetti. ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: Surgery. *Clinical nutrition.* 2009;(28):378–86.

56. Michael Staun, Loris Pironi, Federico Bozzetti, Janet Baxter, Alastair Forbes, Francesca Joly, et al. ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: Home Parenteral Nutrition (HPN) in adult patients. *Clinical nutrition*. 2009;(28):467–79.
57. Specialist Services Planning Manager for Neurosciences and Complex Conditions. Specialised Services Policy: CP24 Home Administered Parenteral Nutrition (HPN). 2013.
58. Rebecca White. The Pennington Lecture Quality parenteral nutrition: an ideal mixed bag. *Proceedings of the Nutrition Society*. 2011;70:285–92.
59. S. Langford. Tests de stérilité. 2010.
60. British Pharmaceutical Nutrition Group. Position Statement on the use of multi-chamber parenteral nutrition bags for use in adult patients. 2008.

# ANNEXES

## Annexe 1 MUST étape 1



Annexe 2 MUST étape 2

Étape 2 – Score de perte de poids



<b>Score 0</b> Perte de poids < 5%	<b>Score 1</b> Perte de poids 5 - 10%	<b>Score 2</b> Perte de poids > 10%
---------------------------------------	------------------------------------------	----------------------------------------

Poids mesuré 3 à 6 mois auparavant

kg	Poids mesuré 3 à 6 mois auparavant		
	Inférieur à (kg)	Entre (kg)	Supérieur à (kg)
30	31.6	31.6 - 33.3	33.3
31	32.6	32.6 - 34.4	34.4
32	33.7	33.7 - 35.6	35.6
33	34.7	34.7 - 36.7	36.7
34	35.8	35.8 - 37.7	37.8
35	36.8	36.8 - 38.9	38.9
36	37.9	37.9 - 40.0	40.0
37	38.9	38.8 - 41.1	41.1
38	40.0	40.0 - 42.2	42.2
39	41.1	41.1 - 43.3	43.3
40	42.1	42.1 - 44.4	44.4
41	43.2	43.2 - 45.6	45.6
42	44.2	44.2 - 46.7	46.7
43	45.3	45.3 - 47.8	47.8
44	46.3	46.3 - 48.9	48.9
45	47.4	47.4 - 50.0	50.0
46	48.4	48.4 - 51.1	51.1
47	49.5	49.5 - 52.2	52.2
48	50.5	50.5 - 53.3	53.3
49	51.6	51.6 - 54.4	54.4
50	52.6	52.6 - 55.6	55.6
51	53.7	53.7 - 56.7	56.7
52	54.7	54.7 - 57.8	57.8
53	55.8	55.8 - 58.9	58.9
54	56.8	56.8 - 60.0	60.0
55	57.9	57.9 - 61.1	61.1
56	58.9	58.9 - 62.2	62.2
57	60.0	60.0 - 63.3	63.3
58	61.1	61.1 - 64.4	64.4
59	62.1	62.1 - 65.6	65.6
60	63.2	63.2 - 66.7	66.7
61	64.2	64.2 - 67.8	67.8
62	65.3	65.3 - 68.9	68.9
63	66.3	66.3 - 70.0	70.0
64	67.4	67.4 - 71.1	71.1

Poids actuel

<b>Score 0</b> Perte de poids < 5%	<b>Score 1</b> Perte de poids 5 - 10%	<b>Score 2</b> Perte de poids > 10%
---------------------------------------	------------------------------------------	----------------------------------------

Poids mesuré 3 à 6 mois auparavant

kg	Poids mesuré 3 à 6 mois auparavant		
	Inférieur à (kg)	Entre (kg)	Supérieur à (kg)
65	68.4	68.4 - 72.2	72.2
66	69.5	69.5 - 73.3	73.3
67	70.5	70.5 - 74.4	74.4
68	71.6	71.6 - 75.6	75.6
69	72.6	72.6 - 76.7	76.7
70	73.7	73.7 - 77.8	77.8
71	74.7	74.7 - 78.9	78.9
72	75.8	75.8 - 80.0	80.0
73	76.8	76.8 - 81.1	81.1
74	77.9	77.9 - 82.2	82.2
75	78.9	78.9 - 83.3	83.3
76	80.0	80.0 - 84.4	84.4
77	81.1	81.1 - 85.6	85.6
78	82.1	82.1 - 86.7	86.7
79	83.2	83.2 - 87.8	87.8
80	84.2	84.2 - 88.9	88.9
81	85.3	85.3 - 90.0	90.0
82	86.3	86.3 - 91.1	91.1
83	87.4	87.4 - 92.2	92.2
84	88.4	88.4 - 93.3	93.3
85	89.5	89.5 - 94.4	94.4
86	90.5	90.5 - 95.6	95.6
87	91.6	91.6 - 96.7	96.7
88	92.6	92.6 - 97.8	97.8
89	93.7	93.7 - 98.9	98.9
90	94.7	94.7 - 100.0	100.0
91	95.8	95.8 - 101.1	101.1
92	96.8	96.8 - 102.2	102.2
93	97.9	97.9 - 103.3	103.3
94	98.9	98.9 - 104.4	104.4
95	100.0	100.0 - 105.6	105.6
96	101.1	101.1 - 106.7	106.7
97	102.1	102.1 - 107.8	107.8
98	103.2	103.2 - 108.9	108.9
99	104.2	104.2 - 110.0	110.0

<b>Score 0</b> Perte de poids < 5%	<b>Score 1</b> Perte de poids 5 - 10%	<b>Score 2</b> Perte de poids > 10%
---------------------------------------	------------------------------------------	----------------------------------------

Poids mesuré 3 à 6 mois auparavant

kg	Poids mesuré 3 à 6 mois auparavant		
	Inférieur à (kg)	Entre (kg)	Supérieur à (kg)
100	105.3	105.3 - 111.1	111.1
101	106.3	106.3 - 112.2	112.2
102	107.4	107.4 - 113.3	113.3
103	108.4	108.4 - 114.4	114.4
104	109.5	109.5 - 115.6	115.6
105	110.5	110.5 - 116.7	116.7
106	111.6	111.6 - 117.8	117.8
107	112.6	112.6 - 118.9	118.9
108	113.7	113.7 - 120.0	120.0
109	114.7	114.7 - 121.1	121.1
110	115.8	115.8 - 122.2	122.2
111	116.8	116.8 - 123.3	123.3
112	117.9	117.9 - 124.4	124.4
113	118.9	118.9 - 125.6	125.6
114	120.0	120.0 - 126.7	126.7
115	121.1	121.1 - 127.8	127.8
116	122.1	122.1 - 128.9	128.9
117	123.2	123.2 - 130.0	130.0
118	124.2	124.2 - 131.1	131.1
119	125.3	125.3 - 132.2	132.2
120	126.3	126.3 - 133.3	133.3
121	127.4	127.4 - 134.4	134.4
122	128.4	128.4 - 135.6	135.6
123	129.5	129.5 - 136.7	136.7
124	130.5	130.5 - 137.8	137.8
125	131.6	131.6 - 138.9	138.9
126	132.6	132.6 - 140.0	140.0
127	133.7	133.7 - 141.1	141.1
128	134.7	134.7 - 142.2	142.2
129	135.8	135.8 - 143.3	143.3
130	136.8	136.8 - 144.4	144.4
131	137.9	137.9 - 145.6	145.6
132	138.9	138.9 - 146.7	146.7
133	140.0	140.0 - 147.8	147.8
134	141.1	141.1 - 148.9	148.9

Poids actuel

<b>Score 0</b> Perte de poids < 5%	<b>Score 1</b> Perte de poids 5 - 10%	<b>Score 2</b> Perte de poids > 10%
---------------------------------------	------------------------------------------	----------------------------------------

Poids mesuré 3 à 6 mois auparavant

kg	Poids mesuré 3 à 6 mois auparavant		
	Inférieur à (kg)	Entre (kg)	Supérieur à (kg)
135	142.1	142.1 - 150.0	150.0
136	143.2	143.2 - 151.0	151.1
137	144.2	144.2 - 152.2	152.2
138	145.3	145.3 - 153.3	153.3
139	146.3	146.3 - 154.4	154.4
140	147.4	147.4 - 155.6	155.6
141	148.4	148.4 - 156.7	156.7
142	149.5	149.5 - 157.8	157.8
143	150.5	150.5 - 158.9	158.9
144	151.6	151.6 - 160.0	160.0
145	152.6	152.6 - 161.1	161.1
146	153.7	153.7 - 162.2	162.2
147	154.7	154.7 - 163.3	163.3
148	155.8	155.8 - 164.4	164.4
149	156.8	156.8 - 165.6	165.6
150	157.9	157.9 - 166.7	166.7
151	158.9	158.9 - 167.8	167.8
152	160.0	160.0 - 168.7	168.9
153	161.1	161.1 - 170.0	170.0
154	162.1	162.1 - 171.1	171.1
155	163.2	163.2 - 172.2	172.2
156	164.2	164.2 - 173.3	173.3
157	165.3	165.3 - 174.4	174.4
158	166.3	166.3 - 175.6	175.6
159	167.4	167.4 - 176.7	176.7
160	168.4	168.4 - 177.8	177.8
161	169.5	169.5 - 178.9	178.9
162	170.5	170.5 - 180.0	180.0
163	171.6	171.6 - 181.1	181.1
164	172.6	172.6 - 182.2	182.2
165	173.7	173.7 - 183.3	183.3
166	174.7	174.7 - 184.4	184.4
167	175.8	175.8 - 185.6	185.6
168	176.8	176.8 - 186.7	186.7
169	177.9	177.9 - 187.8	187.8

Annexe 3 Exemples d'ordonnances



**Royal United Hospital Bath**

NHS Trust



### Adult Parenteral Nutrition Prescription

Affix Patient Identification Label

Surname	Unit Number
Forename	Sex: M / F
Address	Date of Birth

Ward

Consultant

---

Weight Kg

Height

Type of IV Access for PN

Nursing staff should confirm Patient Name, Hospital Number, Date of Birth, PN Bag Label and date before administration. Any queries should be directed to the Nutrition Support Team during normal working hours or to the On-Call Pharmacist outside normal working hours (via the hospital switchboard)

Date				
Regimen				
Total Calories (kcal)				
Nitrogen (g)				
Volume (ml)				
Sodium (mmol)				
Potassium (mmol)				
Calcium (mmol)				
Magnesium (mmol)				
Phosphate (mmol)				
Vitamins (Cernavit)				
Trace Elements (Decan)				
Glutamine (ml)				
Volume per 24hours* (ml)				
Rate & Duration of Infusion (ml/hour)				
Prescriber signature				
Prescriber Name & bleep				
Pharmacist Signature				
Date & Time Infusion started				
Date & Time Infusion Stopped				
Given By/Checked				
Total Volume of Bag Infused				

\*Please note that only a proportion of the bag contents may be intended for administration.

Salisbury NHS  
NHS Foundation Trust

### ADULT TOTAL PARENTERAL NUTRITION PRESCRIPTION SHEET

PATIENT NAME	WARD	HOSP. NO	D.O.B	CONSULTANT	Sheet No
Date					
REGIMEN					
NITROGEN (g)					
ENERGY (kcal)					
VOLUME (ml)					
ELECTROLYTES (mmol)	Na				
	K				
	PO <sub>4</sub>				
	Ca				
	Mg				
MICRONUTRIENTS	Solivito/Vitlipid 10ml Additrace 10ml	Solivito/Vitlipid 10ml Additrace 10ml	Solivito/Vitlipid 10ml Additrace 10ml	Solivito/Vitlipid 10ml Additrace 10ml	
FLOW RATE					
NST/Pharmacy Sign					

**TPN cannot be commenced until following completed:-**  
**If all boxes are not completed this is a DRUG ERROR**

DOCTOR SIGNATURE line check for infection/ arm for axillary thrombosis					
DOCTOR SIGNATURE for obs check					
DOCTOR SIGNATURE fluid balance check					
U&E results	Na CRP K ALT Po ALP cCa Mg Cr Gluc				
DOCTOR SIGNATURE Nurse setting up bag SIGNATURE, time & date					

- If CVP line is implicated in a pyrexia stop TPN
- If any of above checks abnormal, contact medical/surgical SpR for advice before commencing/continuing TPN
- Complete TPN referral form overleaf & contact Nutrition Support Team via Pharmacy x 4450 for Monday review

## 1 NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Additrace® concentrate for solution for infusion

## 2 QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Each vial contains 10ml of concentrate.

Each 1 ml of concentrate contains;

Chromic chloride 6 H <sub>2</sub> O		5.33	microgram
Copper chloride 2 H <sub>2</sub> O	340		microgram
Ferric chloride 6 H <sub>2</sub> O	540		microgram
Manganese chloride 4 H <sub>2</sub> O	99		microgram
Potassium iodide		16.6	microgram
Sodium fluoride		210	microgram
Sodium molybdate 2 H <sub>2</sub> O		4.85	microgram
Sodium selenite anhydrous	6.90		microgram
Zinc chloride	1.36		milligram

The active ingredients in 1 ml of Additrace correspond to:

Cr <sup>3+</sup>	0.02	micromol
Cu <sup>2+</sup>	2	micromol
Fe <sup>3+</sup>	2	micromol
Mn <sup>2+</sup>	0.5	micromol
I <sup>-</sup>	0.1	micromol
F <sup>-</sup>	5	micromol
Mo <sup>6+</sup>	0.02	micromol
Se <sup>4+</sup>	0.04	micromol
Zn <sup>2+</sup>	10	micromol

The content of sodium and potassium correspond to;

Sodium	118 microgram	5.12 micromol
Potassium	3.9 microgram	0.1 micromol

For full list of excipients, see section 6.1

## 3 PHARMACEUTICAL FORM

Concentrate for intravenous infusion. Clear solution, almost colourless

- Osmolality: approx. 3100 mosm/kg water
- pH: 2.3 – 2.8

## 4 CLINICAL PARTICULARS

### 4.1. Therapeutic Indications

Additrace® is used as part of a complete intravenous nutrition regimen providing a source of trace elements for adults and children over 40kg.

### 4.2 Posology and method of administration

#### Posology

Adults 10ml of Additrace® is added to either 500 ml or 1000 ml of one of the following solutions: Vamin 9 Glucose, Vamin 14, Vamin 14 Electrolyte-Free, Vamin 18 Electrolyte-

Free, Aminoven 25 and Glucose 5%-50%. Where higher amounts of trace elements are considered necessary, two ampoules of Additracé® may be added to 1000ml of solution.

#### *Elderly*

No adjustment of the adult dosage is required

#### *Infants and Children*

For infants and children under 40kg body-weight, the trace-element solution Peditrace should be used.

#### *Method of administration*

Intravenous infusion after dilution. Additracé® must not be given undiluted. For instructions on dilution of the medicinal product before administration, see section 6.6.

### **4.3 Contraindications**

Hypersensitivity to the active substances or to any of the excipients listed in section 6.1.

### **4.4. Special Warnings and Special Precautions for Use**

Care should be taken in the administration of Additracé® to patients with impaired liver function (especially cholestasis). Manganese toxicity is more likely to occur in patients with impaired liver function and cholestasis as manganese is almost entirely dependent on the biliary route for excretion. Manganese blood levels and liver function should be monitored regularly (monthly) in such patients. Additracé® should be stopped if manganese levels rise to the potentially toxic range. (Please refer to appropriate reference ranges for the testing laboratory.)

Additracé® should be used with caution in patients with impaired renal function when the excretion of some trace elements (Zinc, selenium, Fluoride, chromium and molybdenum) may be significantly decreased.

### **4.5. Interactions with other Medicinal Products and other Forms of Interaction**

None known

### **4.6. Pregnancy and Lactation**

Additracé® is a solution of trace elements indicated as a supplement in total parenteral nutrition (TPN) regimens and contains the elements: Fe<sup>3+</sup>, Zn<sup>2+</sup>, Mn<sup>2+</sup>, Cu<sup>2+</sup>, Cr<sup>3+</sup>, Se<sup>4+</sup>, Mo<sup>6+</sup>, F<sup>-</sup>, I<sup>-</sup> in amounts not exceeding the recommended daily requirements where these exist. No hazard is expected if used in pregnancy at the recommended dosage. No animal studies have been performed. There are, however, published reports on safe and successful use of trace elements as part of a TPN regimen during pregnancy in the human.

### **4.7 Effects on ability to drive and use machines**

Additracé® has no or negligible influence on the ability to drive and use machines.

#### **4.8. Undesirable Effects**

None known.

#### **4.9. Overdose**

In general, overdosage with Additracé® is extremely unlikely as the quantity of trace elements per ampoule lies well below known toxic levels of administration.

Chronic overdosage may very rarely occur secondary to an unsuspected idiosyncratic deficiency in metabolism or excretion of a trace element. In this case, signs, such as nail dystrophy and insidious onset of symptoms secondary to haematological changes or tissue deposition, may be observed. Diagnosis would be confirmed by biochemical or haematological tests and treatment with Additracé® should be withdrawn.

### **5 PHARMACOLOGICAL PROPERTIES**

#### **5.1 Pharmacodynamic properties**

Pharmacotherapeutic group: concentrate for solution for infusion, ATC code: B05X A31

Additracé® is a mixture of trace elements in amounts normally absorbed from the oral diet and should have no pharmacodynamic effect besides maintaining or repleting the nutritional status.

#### **5.2 Pharmacokinetic properties**

When infused intravenously, the trace elements in Additracé® are handled in a similar way to trace elements from an oral diet. Individual trace elements will be taken up by tissues to different extents, depending on the requirements within each tissue to maintain or restore the concentration of each element for the metabolic requirements of that tissue.

Copper and manganese are normally excreted via the bile, whereas selenium, Zinc and chromium (especially in patients receiving intravenous nutrition) are mainly excreted via the urine.

The main route of molybdenum excretion is the urine, although small amounts are excreted in the bile.

Iron is eliminated in small amounts by superficial loss and desquamation of gut cells. Premenopausal women can lose 30-150 mg of iron in the monthly blood loss. Iron excretion follows all kinds of bleedings.

#### **5.3. Preclinical Safety Data**

There are no pre-clinical data of relevance to the prescriber, which are additional to that already included in other sections of this Summary of Product Characteristics.

## **6 PHARMACEUTICAL PARTICULARS**

### ***6.1 List of excipients***

Xylitol, Hydrochloric acid 1 M (for pH adjustment) Water for Injections

### ***6.2 Incompatibilities***

This medicinal product must not be mixed with other medicinal products except those mentioned in section 6.6.

### ***6.3 Shelf life***

Unopened: 3 years

After dilution: The addition of Additrace® should be performed aseptically immediately before the start of the infusion and should be used within 24 hours (Chemical and physical in-use stability after dilution has been demonstrated for 24 hours at 25°C). If not used immediately, in-use storage times and conditions prior to use are the responsibility of the user and would normally not be longer than 24 hours at 2-8°C, unless mixing has taken place in controlled and validated aseptic conditions. See section 4.2.

### ***6.4 Special precautions for storage***

Store at room temperature (below 25°C). Do not freeze. Keep ampoules in the outer carton in order to protect from light.

Shelf life after mixing: See section 6.3.

### ***6.5 Nature and contents of container***

Polypropylene ampoules, 10ml: Packs of 20 Clear glass ampoules, 10ml: Packs of 10 Not all pack sizes may be marketed.

### ***6.6 Special precautions for disposal***

Must not be given undiluted. The addition of Additrace® should be performed aseptically immediately before the start of the infusion and the solution should be used within 24 hours. Data on compatibility of Additrace® with various admixtures are available on request.

The following admixtures are compatible with Additrace® and should be used within 24 hours of mixing:

Admixture Storage conditions Vamin 9 Glucose, 25o±3 oC Vamin 14, 25o±3 oC Vamin 14 Electrolyte-Free, 25o±3 oC Vamin 18 Electrolyte-Free, 25o±3 oC Glucose Intravenous Infusion 5-50% 25o±3 oC

## **7 MARKETING AUTHORISATION HOLDER**

Fresenius Kabi Limited Cestrian Court Eastgate Way, Manor Park Runcorn Cheshire UK WA7

1NT

**8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER**

PL 08828/0102

**9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION**

31st May 1999

**10 DATE OF REVISION OF THE TEXT**

23/04/2012

## 1 NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

DECAN® concentrate for solution for infusion

## 2 QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Composition per 1000 ml DECAN®

Ferrous gluconate	199.9 mg
Copper gluconate	85 mg
Manganese gluconate	40.5 mg
Zinc gluconate	1742 mg
Sodium fluoride	80 mg
Cobalt II gluconate	0.280 mg
Sodium iodide	0.045 mg
Sodium selenite	3.83 mg
Ammonium molybdate	1.08 mg
Chromic chloride	1.14 mg
Density	1.00
Osmolality	19 mOsmol/kg water
Osmolarity	17.6 mOsmol/liter

Content per bottle of 40 ml

	DECAN Molar composition/40 ml	DECAN Weight composition/40 ml
Fe	17.9 micromol	1.000 mg
Zn	153.0 micromol	10.00 mg
Cu	7.550 micromol	0.480 mg
Mn	3.640 micromol	0.200 mg
F	76.30 micromol	1.450 mg
Co	0.0250 micromol	1.470 microg
I	0.0120 micromol	1.520 microg
Se	0.8870 micromol	0.070 mg
Mo	0.2610 micromol	0.025 mg
Cr	0.2890 micromol	0.015 mg

For a full list of excipients, see section 6.1.

## 3 PHARMACEUTICAL FORM

Concentrate for solution for infusion

Clear, limpid and slightly yellow solution.

## 4 CLINICAL PARTICULARS

### 4.1 Therapeutic indications

DECAN® is used as part of an intravenous nutrition regimen, to cover basal or moderate increased needs of trace elements in parenteral nutrition.

### 4.2 Posology and method of administration

For adults only.

The recommended daily dose in patients with basal to moderately increased requirements is one vial (40 ml) of DECAN®.

In cases of significantly increased trace element requirements (such as extensive burns, severe hypercatabolic major trauma patients) 2 vials (80 ml) of DECAN® may be given per day, and monitoring of serum trace elements values is recommended.

DECAN® is not intended to be administered in its current presentation

DECAN® can also be included as such in parenteral nutrition admixtures. In this case, special attention must be paid to the compatibility of both products.

For incompatibilities and instructions for use see 6.2 and 6.6.

#### **4.3 Contra-indications**

Children or patients less than 40kg body weight Pronounced cholestasis ( serum bilirubin > 140µmol/l) DECAN® should not be administered: – to patients with known hypersensitivity to the active substances and to the excipient. – in cases of Wilson's disease and hemochromatosis, and if serum concentrations of any of the trace elements contained in DECAN® are elevated

#### **4.4 Special warnings and precautions for use**

The solution should be used after an accurate control of the clinical and biological parameters. Manganese blood levels should be regularly monitored in case of prolonged artificial nutrition: dose reduction may be necessary or DECAN® infusion should be stopped if manganese levels rise into the potentially toxic range (please refer to appropriate reference ranges).

Particular attention should be reserved when the product is given to patients with reduced biliary excretion, since it could interfere with the biliary elimination of manganese, copper and Zinc, leading to accumulation and overdose. DECAN® should be used with caution in patients with impaired renal function as excretion of some trace elements (selenium, Fluoride, chromium, molybdenum and Zinc) may be significantly decreased. In patients with renal, hepatic impairments or mild cholestasis the posology should be adapted.

In patients undergoing medium to long term parenteral nutrition, there is an increased frequency of iron, Zinc and selenium deficiency. Due to the very low content of iodine, iodine deficiency can occur in the absence of other supply such as iodine containing antibacterial skin solutions. In such circumstances, when necessary, the dosage should be adapted with the use of an extra supply of solutions, which contain only these individual

components. For patients receiving repeated blood transfusions, a risk of iron overload can be observed.

This product contains 0.078 mmol of sodium (1.796 mg) per dose, i.e. essentially “sodium free”.

**4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction**

None stated

**4.6 Fertility, pregnancy and lactation**

No safety data for DECAN® are available when it is administered during pregnancy and lactation. Therefore, DECAN® should not be used during pregnancy and lactation except after special consideration and if it is absolutely necessary.

**4.7 Effects on ability to drive and use machines**

None stated.

**4.8 Undesirable effects**

The following adverse reaction(s) have been reported spontaneously during Post- Marketing use of the product. The frequency cannot be estimated due to the nature of the data.

System organ class (SOC)	MedDRA Preferred Term
GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	Application site pain

**4.9 Overdose**

Overdose with DECAN® is extremely unlikely since the quantity of trace elements per vial is well below known toxic levels. Anaphylactic reactions have been observed in some cases when iron was given intravenously. If overdose is suspected, treatment with DECAN® should be withdrawn. Overdose would be confirmed by appropriate laboratory tests.

**5 PHARMACOLOGICAL PROPERTIES**

**5.1 Pharmacodynamic properties**

Solution of trace elements for infusion - B05XA31

DECAN® is a balanced solution composed of the ten essential trace elements, which are necessary to maintain the metabolic equilibrium.

Trace elements are normally derived from a balanced diet, but the need increases in case of hypercatabolism (surgery, major trauma, burns), insufficient supply or abnormal loss and in cases of poor absorption (short bowel disease or Crohn’s disease).

The composition of DECAN® is based on present international recommendations concerning the requirements for trace elements:

	DECAN (1 - 2 vials)	Recommended* Intravenous Daily Intakes
Fe (mg)	1 - 2	1.2
Zn (mg)	10 - 20	2.4 - 15
Cu (mg)	0.48 - 0.96	0.3 - 1.6
Mn (mg)	0.2 - 0.4	0.15 - 0.8
F (mg)	1.45 - 2.90	0.95
Co (microg)	1.47 - 2.94	-
I (microg)	1.52 - 3.04	131
Se (microg)	70 - 140	30 - 500
Mo (microg)	25 - 50	19 - 200
Cr (microg)	15 - 30	10 - 30

\* according to American Medical Association 1979, 1984; Fleming 1989; Berger 1995; Shenkin 1995.

During an artificial nutrition, a supply of trace elements is necessary since a deficiency of one of them can generate important metabolic and clinical disturbances.

### **5.2 Pharmacokinetic Properties**

The various pathways of trace element metabolism can be summarised as follows : • Blood transport by proteins: albumin (Mn, Cu, Zn, Se), transferrin (Fe, Cr), ceruloplasmin (Cu), cyanocobalamin (Co), selenomethionine (Se), or non protein carriers ( F, I, Mo). • Storage involves specific proteins: ferritin (Fe), thyroid hormones (I), cobalamins (Co), selenoproteins (Se), or non specific proteins: metallothioneins (Cu, Zn, Mn, Mo) or Fluoroapatite (F). • Elimination: The cationic trace elements (Fe, Cu, Mn, Zn) are eliminated mainly through biliary excretion. The anionic trace elements (I, F) and some oxygenated forms of minerals (such as Mo, Co, Se, Cr) are primarily excreted in the urine. Elimination through the lungs and the skin is possible.

### **5.3 Preclinical Safety data**

Preclinical data based on conventional studies of safety pharmacology, repeated dose toxicity, toxicity to reproduction, genotoxicity and carcinogenicity for trace elements in DECAN® are incomplete. Since DECAN® is intended for replacement therapy, the risk for toxic effects is considered to be low at normal clinical use.

## **6 PHARMACEUTICAL PARTICULARS**

### **6.1 List of excipients**

- Glucono delta-lactone - Water for Injections

### **6.2 Incompatibilities**

- DECAN® must not be used as a vehicle for other drugs. - DECAN®, as with other trace element solutions, cannot be added directly to inorganic phosphate (additive) solutions. - Degradation of ascorbic acid in parenteral nutrition admixtures is accelerated by trace elements

This medicinal product must not be mixed with other medicinal products except those mentioned in section 6.6.

### **6.3 Shelf life**

2 years. After dilution, chemical and physical in-use stability has been demonstrated for 24 h at 25°C. From a microbiological point of view, the product should be used immediately after dilution or addition. If not used immediately, in-use storage times and conditions prior to use are the responsibility of the user and would normally not be longer than 24 h at 5°C unless dilution or addition has taken place in controlled and validated aseptic conditions.

### **6.4 Special precautions for storage**

Do not store above 25°C, do not freeze Keep the container in the outer carton in order to protect from light.

### **6.5 Nature and contents of container**

Glass bottle of 50 ml (colourless/transparent glass type II) filled with 40 ml; Package size: 40 ml x 1 unit 40 ml x 25 units

### **6.6 Special precautions for disposal**

Before use, check that the solution is homogeneous and that the bottle is not damaged and is free of particles.

DECAN<sup>®</sup> is not intended to be administered in its current presentation. DECAN<sup>®</sup> must be diluted or admixed with gentle agitation during preparation under strict aseptic conditions, before infusion.

DECAN<sup>®</sup> must be diluted with respect to the final appropriate osmolarity. For example: - 40 ml of DECAN<sup>®</sup> can be diluted in at least 250 ml of Sodium Chloride 0.9 % solution for infusion, - 40 ml of DECAN<sup>®</sup> can be diluted in at least 500 ml of Glucose 5% to 70% solutions for infusion. In case of dilution of DECAN<sup>®</sup> in Glucose solutions above 20%, the dilution must not be administered alone with regard to the final osmolarity.

The reconstituted solution for infusion has to be visually inspected prior to use. Only clear solution without particles should be used.

Do not store partly used containers and discard all equipment after use.

The compatibility with solutions administered simultaneously via a common inlet cannula must be ensured.

## **7 MARKETING AUTHORISATION HOLDER**

BAXTER HEALTHCARE LTD Caxton Way Thetford Norfolk IP24 3SE United Kingdom

## **8. Marketing Authorisation Number**

PL 00116/0322

**9 DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION**

26/03/2009

**10 DATE OF REVISION OF THE TEXT**

05/06/2012

**1. Name of the Medicinal Product**

Tracutil Concentrate for solution for infusion

**2. Qualitative and Quantitative Composition**

The concentrate for solution for infusion contains

<i>Active substance</i>	<i>per 1 ml</i>
Ferrous chloride	695.8 Micrograms
Zinc chloride	681.5 Micrograms
Manganese chloride	197.9 Micrograms
Cupric chloride	204.6 Micrograms
Chromic chloride	5.3 Micrograms
Sodium selenite pentahydrate	7.89 Micrograms
Sodium molybdate dihydrate	2.42 Micrograms
Potassium iodide	16.6 Micrograms
Sodium fluoride	126.0 Micrograms

<i>Trace element content</i>	<i>Micromoles /ampoule</i>	<i>Micrograms/ampoule</i>
Iron	35 Micromoles	2000 Micrograms
Zinc	50 Micromoles	3300 Micrograms
Manganese	10 Micromoles	550 Micrograms
Copper	12 Micromoles	760 Micrograms
Chromium	0.2 Micromoles	10 Micrograms
Selenium	0.3 Micromoles	24 Micrograms
Molybdenum	0.1 Micromoles	10 Micrograms
Iodine	1.0 Micromoles	127 Micrograms
Fluorine	30 Micromoles	570 Micrograms

Maximum theoretical osmolarity: approx. 90 mOsm/l pH 1.7 – 2.3

For excipients see section 6.1.

**3. Pharmaceutical Form**

Concentrate for solution for infusion (A clear colourless aqueous solution)

**4. Clinical Particulars****4.1 Therapeutic Indications**

Tracutil is used as part of intravenous nutrition providing a source of trace elements for adult patients.

**4.2 Posology and Method of Administration**

For adults only.

*Recommended dosage schedule*

The recommended daily dose in patients with basal requirements is 10 ml (1 ampoule).

In patients with moderately increased requirements the daily dose may be up to 20 ml (2 ampoules), accompanied by monitoring of the trace element status.

In cases of significantly increased trace element requirements (such as extensive burns, severe hypercatabolic polytraumatic patients) higher doses may be necessary.

The doses for patients with impaired liver and/or kidney function should be determined individually. For these patients lower doses may be required.

*Method of administration*

Tracutil, which is a trace element concentrate, should only be administered intravenously after dilution with not less than 250 ml of a suitable solution for infusion, for example – glucose solutions (5 % or 10 % w/v), – electrolyte solutions (e.g. sodium chloride 0.9%, Ringer's solution).

Compatibility must be tested before addition to other infusion solutions.

The infusion of the ready-to-use mixture should not take less than 6 hours and should be completed within 24 hours.

Administration can be continued for the duration of parenteral nutrition.

For incompatibilities and instructions for use please see sections 6.2. and 6.6.

*Notes:*

Diarrhoea may lead to increased intestinal loss of Zinc. The serum concentrations must be checked in this case.

Deficiencies of individual trace elements must be corrected by specific supplementation.

**4.3 Contra-indications**

Tracutil must not be administered to neonates, infants and children (due to lack of specific studies).

Pronounced cholestasis (serum bilirubin > 140 mmol/l and elevated levels of gamma-glutamyltransferase and alkaline phosphatase)

Hypersensitivity to any of the ingredients of Tracutil.

Wilson's disease and disturbed iron storage (i.e. haemosiderosis or haemochromatosis).

**4.4 Special Warnings and Precautions for Use**

Manganese blood levels should be regularly monitored in case of prolonged artificial nutrition. Dose reduction may be necessary, or Tracutil infusion should be stopped, if manganese accumulates.

Tracutil should be used with caution in case of impaired liver function, which may impair the biliary elimination of manganese, copper and Zinc, leading to accumulation and overdose.

This trace element solution should be used with caution in case of impaired renal function, as excretion of some trace elements (selenium, Fluoride, chromium, molybdenum and Zinc) may be significantly decreased.

To prevent iron overload, which is a risk mainly in patients with impaired liver function or those receiving blood transfusions, serum ferritin levels should be monitored at regular intervals.

In patients undergoing medium to long term parenteral nutrition, there is an increased frequency of Zinc and selenium deficiency. In such circumstances, especially in the presence of hypercatabolism, e.g. after massive trauma, major surgery, burns etc., when necessary the dosage should be adapted and an extra supply of these elements should be provided.

Tracutil should be given with caution in cases of manifest hyperthyroidism or sensitivity to iodine if other iodine containing medicinal products (e.g. iodine antiseptics) are administered concomitantly.

Chromium deficiency leads to a decrease in glucose tolerance, which improves after chromium supplementation. Then in diabetic patients on insulin medication, relative overdose of insulin and consecutive hypoglycaemia may result. Therefore checks of the blood glucose levels are recommended. Re- adjustment of the insulin doses may become necessary.

#### ***4.5 Interactions with other Medicinal Products and other Forms of Interaction***

For information on compatibility/incompatibility see sections 6.2 and 6.6.

#### ***4.6 Pregnancy and Lactation***

For Tracutil no clinical data on exposed pregnant and lactating women are available. Reproductive and developmental toxicity studies in animals have not been performed with Tracutil. Therefore, Tracutil should not be used during pregnancy and lactation except after careful consideration of its expected benefits and potential risks.

#### ***4.7 Effects on Ability to Drive and Use Machines***

Not known.

#### ***4.8 Undesirable Effects***

There are isolated reports of anaphylactic reactions to parenterally administered iron with possible fatal outcome.

Iodine may cause allergic reactions.

#### ***4.9 Overdose***

Overdose with Tracutil is extremely unlikely since the quantity of trace elements per ampoule is well below known toxic levels. If overdose is suspected, treatment with Tracutil should be discontinued. Overdose can be confirmed by appropriate laboratory tests.

### **5. Pharmacological Properties**

### **5.1 Pharmacodynamic Properties**

Concentrate of trace elements for infusion, ATC code B05X.

Tracutil is a balanced solution composed of all nine trace elements that are currently considered to be essential. They are necessary to maintain the organism's metabolic equilibrium.

The pharmacodynamic and pharmacokinetic properties of the ingredients resemble those of the naturally occurring substances.

During artificial nutrition, supply of trace elements is necessary since deficiencies can generate important metabolic and clinical disturbances.

Trace elements are normally derived from a balanced diet, but the need increases in case of hypercatabolism (e.g. due to surgery, polytrauma, burns), insufficient supply or abnormal loss and in cases of malabsorption (short bowel syndrome or Crohn's disease).

The composition of Tracutil is based on present international recommendations concerning the requirements for trace elements.

### **5.2 Pharmacokinetic Properties**

Elimination of individual trace elements takes place via different routes:

Iron is eliminated via faeces and, to a minimal proportion, in urine.

Zinc is predominantly excreted in the stool, and renal excretion is low.

Manganese is predominantly excreted via the bile into the intestines and is partially re-absorbed from the intestines (enterohepatic circulation). The primary route of excretion is with the faeces; elimination with the urine or via sweat is insignificant.

The main route of elimination of copper is in the bile, while only small amounts are excreted via the intestinal wall into the lumen or with the urine.

Chromium and molybdenum are primarily excreted via the kidneys, and the remainder is eliminated via the intestines. Molybdenum is also known to be excreted in the bile and to be recycled via the enterohepatic circulation.

Elimination of selenium is in the faeces or the urine, depending on the selenium status.

Fluorine and iodine primarily undergo renal excretion.

### **5.3 Preclinical Safety Data**

No preclinical studies have been conducted with Tracutil.

Since Tracutil is intended for replacement therapy, the risk for toxic effects is considered to be low at normal clinical use.

## **6. Pharmaceutical Particulars**

### **6.1 List of Excipients**

Hydrochloric acid, Water for injections

### **6.2 Incompatibilities**

The product should not be added to alkaline solutions with marked buffer capacity, e.g. sodium bicarbonate solutions.

Do not add to fat emulsions.

The degradation of vitamin C in solutions for infusion is accelerated in the presence of trace elements.

Tracutil cannot be added directly to inorganic phosphate (additive) solutions. It is not possible to present complete information about incompatibilities in this section. Please refer to the marketing authorisation holder for further information.

### **6.3 Shelf Life**

Shelf life in the unopened container:

5 years

Shelf life after reconstitution:

Chemical and physical in-use stability has been demonstrated for 24 hours at 25°C.

From a microbiological point of view, the product should be used immediately. If not used immediately, in-use storage times and conditions prior to use are the responsibility of the user and would normally not be longer than 24 hours at 2 to 8°C, unless dilution has taken place in controlled and validated aseptic conditions.

### **6.4 Special Precautions for Storage**

No special precautions for storage.

### **6.5 Nature and Contents of Container**

Tracutil is supplied in 10 ml glass ampoules (glass type I).

Tracutil is available in packages containing 5 or 50 glass ampoules.

### **6.6 Instructions for Use and Handling**

Tracutil can be diluted in not less than 250 ml of 5 %, 10 %, 20 %, 40 % or 50 % glucose solutions or electrolyte solutions e.g. 0.9 sodium chloride or Ringer's solution.

Addition to the diluent solution should be performed under strict aseptic conditions.

Tracutil must not be used as a diluent for other drugs.

The compatibility with solutions administered simultaneously via a common inlet cannula must be ensured.

Administration should be completed within 24 hours.

The product should be inspected visually for particulate matter, damage of container or any visible signs of deterioration prior to dilution and administration. Solution where such defects are observed have to be discarded.

**7 Marketing Authorisation Holder**

B. Braun Melsungen AG Carl-Braun-Straße 1 34212 Melsungen Germany

**8 Marketing Authorisation Number**

03551/0056

**9 DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION**

18/07/2005

**10 DATE OF REVISION OF THE TEXT**

18/07/2005

*Annexe 7 RCP Pabrinex®*

**1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT**

Pabrinex Intravenous High Potency, Solution for injection

**2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION**

Each presentation (carton) contains either 5ml or 10ml ampoules. Each pair of ampoules to be used in treatment is labelled Pabrinex No 1 and Pabrinex No 2.

Each No 1 ampoule contains: 5ml ampoule 10ml ampoule

Thiamine Hydrochloride BP 250mg 500mg Riboflavin (as Phosphate Sodium BP) 4mg

8mg Pyridoxine Hydrochloride BP 50mg 100mg

Each No 2 ampoule contains: 5ml ampoule 10ml ampoule

Ascorbic Acid BP 500mg 1000mg Nicotinamide BP 160mg 320mg Anhydrous Glucose BP

1000mg 2000mg

For a full list of excipients, see section 6.1.

**3. PHARMACEUTICAL FORM**

Solution for injection

**4. CLINICAL PARTICULARS**

**4.1 Therapeutic Indications**

Rapid therapy of severe depletion or malabsorption of the water soluble vitamins B and C, particularly in alcoholism, where a severe depletion of thiamine can lead to Wernicke's encephalopathy; after acute infections, post-operatively and in psychiatric states. Also used to maintain levels of vitamin B and C in patients on chronic intermittent haemodialysis.

**4.2 Posology and method of administration**

Pabrinex is also available as an Intramuscular High Potency Injection. Therefore before administration, ensure that both the Summary of Product Characteristics and ampoule labels refer to the INTRAVENOUS injection.

1) The preferred method of administration of Pabrinex Intravenous High Potency is by drip infusion. Equal volumes of the contents of ampoules number 1 and 2 should be added to 50ml to 100ml physiological saline or glucose 5% and infused over 30 minutes (see "Special Precautions for Storage" section).

2) For a combined injection volume of not more than 10ml (e.g. the contents of one 5ml ampoule number 1 and one 5ml ampoule number 2) the contents of the ampoules are drawn up into a syringe to mix them just before use, then injected slowly, over a period of 10 minutes, into a vein.

*Adults:*

<b>Rapid therapy of severe depletion or malabsorption of the water soluble vitamins B and C, particularly in alcoholism, where a severe depletion of thiamine can lead to Wernicke's encephalopathy</b>		
<b>10ml solution from Ampoule Number 1</b>	<b>PLUS</b>	<b>10ml solution from Ampoule Number 2</b>
OR		
<b>15ml solution from Ampoule Number 1</b>	<b>PLUS</b>	<b>15ml solution from Ampoule Number 2</b>
<p>2 to 3 pairs of 5ml ampoules* (1 pair = ampoule 1 + ampoule 2) diluted with 50ml to 100ml infusion solution (physiological saline or glucose 5%) and administered over 30 minutes every 8 hours, or at the discretion of the physician.</p> <p>* or equivalent volume of 5ml and/or 10ml ampoules</p>		

<b><i>Psychosis following narcosis or E.C.T; toxicity from acute infections</i></b>		
<b>5ml Ampoule Number 1</b>	<b>PLUS</b>	<b>5ml Ampoule Number 2</b>
<p>10ml of the mixed ampoules diluted with 50ml to 100ml infusion solution (physiological saline or glucose 5%) administered over 15 to 30 minutes twice daily for up to 7 days.</p>		

<b><i>Haemodialysis</i></b>		
<b>5ml Ampoule Number 1</b>	<b>PLUS</b>	<b>5ml Ampoule Number 2</b>
<p>10ml of the mixed ampoules diluted with 50ml to 100ml infusion solution (physiological saline or glucose 5%) administered over 15 to 30 minutes once every two weeks at the end of dialysis.</p>		

*Elderly:* As for adult

*Children:* Pabrinex Intravenous High Potency is rarely indicated for administration to children, however suitable doses are as follows:

Under 6 years quarter of the adult dose 6 - 10 years third of the adult dose 10 - 14 years half to two thirds of the adult dose 14 years and over as for the adult dose

**4.3 Contraindications**

Known hypersensitivity to any of the active constituents or to the excipients.

**4.4 Special warnings and precautions for use**

Although potentially serious allergic adverse reactions such as anaphylactic shock may occur rarely during, or shortly after, parenteral administration of Pabrinex, such rare occurrence

of serious allergic reactions should not preclude the use of Pabrinex in patients who need treatment by this route of administration—particularly those at risk of Wernicke’s encephalopathy - for whom treatment with parenteral thiamine is essential. Initial warning signs of a reaction to Pabrinex are sneezing or mild asthma and those treating patients need to note that the administration of further injections to such patients may give rise to anaphylactic shock. Facilities for treating anaphylactic reactions should be available whenever Pabrinex Intravenous High Potency is administered. To minimise the risk of such events with Pabrinex Intravenous High Potency, the preferred mode of administration is by infusion over a period of 30 minutes.

This medicine is for injection into a vein only and should not be given by any other route. Care should be taken to ensure that the route of administration used (intramuscular or intravenous) is that intended – reports of unintentional administration by the wrong route have been received; these incidents have not been associated with serious adverse reactions.

#### ***4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction***

The content of pyridoxine may interfere with the effects of concurrent levodopa therapy.

#### ***4.6 Fertility, pregnancy and lactation***

No adverse effects have been noted at recommended doses when used as clinically indicated.

However animal studies are insufficient with respect to effects on pregnancy/ and-or/ embryonal/foetal development/ and-or/ parturition/ and-or/ postnatal development (see section 5.3). The potential risk for humans is unknown.

Caution should be exercised when prescribing to pregnant women.

#### ***4.7 Effects on Ability to drive and use machines***

No studies on the effects on the ability to drive and use machines have been performed. However given the nature of the product, no effects are anticipated.

#### ***4.8 Undesirable effects***

Adverse reactions reported as possibly associated to Pabrinex are presented in the following table by MedDRA System Organ Class (SOC), Preferred Term and frequency. The following frequency categories are used: Very common (>1/10); Common (>1/100, <1/10); Uncommon (>1/1,000, <1/100); Rare (>1/10,000, <1/1,000); Very rare (<1/10,000), including isolated reports.

Post-marketing adverse reactions are reported voluntarily from a population with an unknown rate of exposure. Therefore it is not possible to estimate the true incidence of adverse reactions and the frequency is “unknown”.

**Tabulated summary of adverse reactions**

<b>SYSTEM ORGAN CLASS (SOC)</b>	<b>FREQUENCY</b>	<b>ADVERSE REACTION</b>
<b>Immune system disorders</b>	Unknown	Hypersensitivity (including anaphylaxis, rash and urticaria)
<b>Nervous system disorders</b>	Unknown	Paraesthesia
<b>Vascular disorders</b>	Unknown	Hypotension
<b>General disorders and administration site conditions</b>	Unknown	Injection site reactions (including pain and swelling)

**4.9 Overdose**

In the unlikely event of over dosage, treatment is symptomatic and supportive.

**5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES**

**5.1 Pharmacodynamic properties**

Pabrinex Intravenous High Potency contains vitamins B1, B2, B6, nicotinamide, vitamin C and glucose.

ATC code: A11EB

**5.2 Pharmacokinetic properties**

Not supplied.

**5.3 Pre-clinical safety data**

There are no pre-clinical data of relevance to the prescriber which are additional to that already included in other sections of the Summary of Product Characteristics.

**6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS**

**6.1 List of excipients**

Edetic acid Sodium hydroxide Water for Injections

**6.2 Incompatibilities**

If it is necessary to administer Pabrinex Intravenous High Potency in infusion, it is recommended that Pabrinex IV HP is administered in physiological saline or glucose 5%.

**6.3 Shelf life**

24 months.

**6.4 Special precautions for storage**

Do not store above 25°C. Keep the container in the outer carton. Do not freeze.

Storage of diluted Pabrinex Intravenous High Potency

The stability of Pabrinex Intravenous High Potency in intravenous infusion fluids, at room temperature, is as follows:

Intravenous infusion fluid In the light

Glucose 5% 7 hours Physiological saline (sodium chloride 0.9%) 7 hours Glucose 4.3% with sodium chloride 0.18% 4 hours Glucose 5% with potassium chloride 0.3% 4 hours Sodium lactate M/6 7 hours

Although no further specific data are available, the solutions are expected to be stable for longer periods when protected from light. Store diluted solutions at 2°C to 8°C if not used immediately. Do not freeze.

#### ***6.5 Nature and contents of container***

Pabrinex Intravenous High Potency is supplied in pairs of amber glass ampoules of 5ml or 10ml. Pack sizes contain ten pairs of 5ml or five pairs of 10ml ampoules.

#### ***6.6 Special precautions for disposal***

In common with all parenteral products each ampoule should be visually inspected prior to administration and should not be used if particulates are present.

### **7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER**

Archimedes Pharma UK Limited 250 South Oak Way Green Park Reading Berkshire RG2 6UG  
UK

### **8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER**

PL 12406/0003

### **9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/ RENEWAL OF THE AUTHORISATION**

Date of first authorisation: October 1993

Date of the latest renewal: October 2003

### **10 DATE OF REVISION OF THE TEXT**

09/01/2013

## 1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Cernevit.

## 2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

### 2.1 Active Ingredients

Retinol palmitate	Ph. Eur.
Colecalciferol	Ph. Eur.
DL- $\alpha$ -tocopherol	Ph. Eur.
Ascorbic acid	Ph. Eur.
Coccarboxylase tetrahydraze	HSE
Ribotiavin dihydrated sodium phosphate	Ph. Eur.
Pyridoxine hydrochloride	Ph. Eur.
Cyanocobalamin	Ph. Eur.
Folic acid	Ph. Eur.
Dexpanthenol	Ph. Eur.
D-Biotin	Ph. Eur.
Nicotinamide	Ph. Eur.

### 2.2 Quantitative composition

Each vial of powder contains:

Retinol palmitate	3500 IU
Colecalciferol	220 IU
DL-a-tocopherol	10.20 mg
Ascorbic acid	125 mg
Coccarboxylase tetrahydrate	5.80 mg
Riboflavin dihydrated sodium phosphate	5.67 mg
Pyridoxine hydrochloride	5.50 mg
Cyanocobalamin	6 $\mu$ g
Folic acid	414 $\mu$ g
Dexpanthenol	16.15 mg
D-Biotin	69 $\mu$ g
Nicotinamide	46 mg

equivalent to:

Vitamin A (Retinol)	3500 IU
Vitamin D <sub>3</sub>	220 IU
Vitamin E ( $\alpha$ tocopherol)	11.20 IU
Vitamin C	125 mg
Vitamin B <sub>1</sub> (thiamine)	3.51 mg
Vitamin B <sub>2</sub> (riboflavin)	4.14 mg

Vitamin B <sub>6</sub> (pyridoxine)	4.53 mg
Vitamin B <sub>12</sub>	6 $\mu$ g
Folic Acid	414 $\mu$ g
Pantothenic acid	17.25 mg
Biotin	69 $\mu$ g
Vitamin PP (niacin)	46 mg

## 3 PHARMACEUTICAL FORM

Powder for solution for injection or infusion

## 4. CLINICAL PARTICULARS

### 4.1. Therapeutic indications

Supply of vitamins corresponding to the daily needs of adults and children over 11 years requiring multi-vitamin supplementation by the parenteral route when oral nutrition is contraindicated, impossible or insufficient (e.g. due to malnutrition, gastrointestinal malabsorption, parenteral nutrition, etc).

#### **4.2 Posology and method of administration**

##### Dosage

Adults and children aged over 11 years: 1 vial/day.

##### Administration

###### *Method of Reconstitution*

See 6.6 Instruction for use and handling

###### *Method of administration*

Intravenous route: Using a syringe, inject 5 ml of water for injections into the vial. Mix gently to dissolve the lyophilised powder.

By slow intravenous injection (at least 10 minutes) or by infusion in, for example, isotonic saline or glucose solution.

Cernevit may be included in the composition of nutritive mixtures combining carbohydrates, lipids, amino acids and electrolytes provided that compatibility and stability have been confirmed for each nutritive mixture.

#### **4.3. Contra-indications**

Pre-existing hyper-vitaminosis or known hypersensitivity to any of the active constituents, in particular patients with hypersensitivity to thiamine (Vitamin B1).

#### **4.4. Special warnings and special precautions for use**

##### Precautions and Warnings

Due to the presence of Vitamin A (retinol) in this preparation, caution should be exercised when administering Cernevit to patients who may be receiving vitamin A from other sources.

Following IV bolus injection, a moderate rise only in SGPT transaminases has been noted in some patients with active inflammatory enterocolitis. increased levels are rapidly reversible following the interruption of administration. It is advisable to monitor transaminase levels in patients of this type.

Also, in the case of impaired kidney function, lipid-soluble vitamin levels should be carefully monitored.

Cernevit does not contain Vitamin K. Vitamin K must be administered separately if necessary.

#### **4.5. Interaction with other medicinal products and other forms of interaction**

The content of pyridoxine may interfere with the effects of concurrent levodopa therapy.

The dosage of drugs known to be influenced by folic acid, for example phenytoin, must be carefully monitored.

Folic Acid may obscure pernicious anaemia.

#### **4.6. Pregnancy and lactation**

In the absence of studies, it is considered inadvisable to administer this product to pregnant and lactating women.

#### **4.7. Effects on ability to drive and use machines**

Not applicable.

#### **4.8. Undesirable effects**

Because of the presence of Vitamin B1, anaphylactic reactions may occur in subjects with underlying allergy (c.f contraindications).

Elevation of SGPT transaminases following IV bolus injections in some patients (c.f. special warnings and special precautions for use).

#### **4.9. Overdose**

Manifestations of Vitamin A hypervitaminosis and Vitamin D hypervitaminosis (symptomatology related to hypercalcaemia) are possible in case of prolonged administration of significant doses of these vitamins.

### **5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES**

#### **5.1. Pharmacodynamic properties**

Balanced association of all water soluble and fat soluble, vitamins essential for the metabolism of the adult and the child aged over 11 years, with the exception of Vitamin K.

#### **5.2. Pharmacokinetic properties**

Not applicable.

#### **5.3. Pre-clinical safety data**

Not applicable.

### **6 PHARMACEUTICAL PARTICULARS**

#### **6.1 List of excipients**

Glycine Glycocholic acid Soybean phosphatides Sodium hydroxide Hydrochloric acid,

Concentrated 6.2. Incompatibilities

None.

### **6.3 Shelf life**

Unopened: 2 years.

Chemical and Physical in-use stability has been demonstrated for Cernevit for 24 hours when reconstituted with 5ml of Water for Injections and stored under refrigeration. From a microbiological point of view, the product should be used immediately. If not used immediately, in use storage times and conditions prior to use are the responsibility of the user and would normally not be longer than 24 hours at 2 to 8°C, unless reconstitution/dilution etc has taken place in controlled and validated aseptic conditions.

### **6.4 Special precautions for storage**

Do not store above 25°C Keep the vial in the outer carton.

### **6.5 Nature and contents of container**

Type I Ph.Eur. brown glass vial with an elastomer stopper, containing an orange- yellow sterile cake of powder. Box of 1, 10 or 20 vials of lyophilised powder

Not all pack sizes may be marketed

### **6.6 Special precautions for disposal**

Do not use unless solution is clear and the container is undamaged.

Using a syringe, inject 5 ml of water for injections, or 5% glucose solution or 0.9% sodium chloride solution into the vial.

Mix gently to dissolve the powder.

The obtained solution is yellow-orange in colour.

## **7. MARKETING AUTHORIZATION HOLDER**

Baxter Healthcare Ltd., Caxton Way, Thetford, Norfolk, IP24 3SE, United Kingdom.

## **8. MARKETING AUTHORIZATION NUMBER(S)**

PL 00116/0305.

## **9. DATE OF FIRST AUTHORIZATION/RENEWAL OF THE AUTHORIZATION**

Granted 29.09.97.

## **10 DATE OF REVISION OF THE TEXT**

11/09/2009

**RESUME :**

**Problématique:** Les éléments traces sont des éléments nutritifs essentiels dans le fonctionnement du corps humain, nécessaire en très faible quantité et donc souvent négligés (bien que recommandés) en Nutrition Parentérale. Les conséquences inhérentes à une carence ou une toxicité sont différentes en fonction de l'élément trace considéré. L'objectif de ce rapport est de définir le rôle de chaque éléments trace essentiels et de comparer les pratiques de supplémentation des éléments trace en nutrition parentérale, au Royaume-Uni, aux recommandations. **Méthodologie:** Après une phase de recherches bibliographiques, des entretiens avec des acteurs clé de nutrition parentérale on été organisés dans le but de mieux connaitre et comprendre les pratiques courantes d'utilisation des éléments trace en nutrition parentérale. **Conclusion:** On retrouve un bon taux de supplémentation en éléments trace dans les poches de nutrition parentérale et les pratiques semblent en accord avec les recommandations des sociétés savantes, cependant, ces résultats sont à pondérer avec le fait que seuls des experts en nutrition ont été interviewés.

---

Titre et résumé en Anglais:

**Adult Parenteral Nutrition: Role and importance of Trace Elements in the United Kingdom.**

**Problematic:** Trace Elements are essential nutrients and are required in very small quantities and are therefore often neglected (although recommended) in Parenteral Nutrition. The consequences inherent to a deficiency or toxicity are different depending on the element considered. This report's objective is to define the role of each essential trace elements and compare practices of trace elements' supplementation in parenteral nutrition, in the United Kingdom, to the recommendations. **Method:** After a phase of bibliographical researches, interviews with key players of parenteral nutrition have been conducted in order to better know and understand the current practices in the use of trace elements in parenteral nutrition. **Conclusion:** We found a good supplementation rate of trace elements in parenteral nutrition bags and practices appear to be consistent with the recommendations of expert groups. However, these results are to be considered bearing in mind that only nutrition experts were interviewed during this study.

---

**DISCIPLINE administrative : Pharmacie**

---

**MOTS-CLES : Eléments traces, Nutrition Parentérale, Royaume Uni**

---

**INTITULE ET ADRESSE DU LABORATOIRE :**

**Aguettant Ltd,**

Unit 1, Farleigh House, Flax Bourton, BS48 1UR, England

**Directrice de thèse: DIDIER Alice**