

**ACADÉMIE D'ORLÉANS-TOURS  
UNIVERSITÉ DE TOURS**

**FACULTE DE PHARMACIE « Philippe-Maupas »**

Année : 2021

N° 52

**THÈSE D'EXERCICE  
pour le  
DIPLOME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

par

Dimitri ABAFOUR, né le 1 août 1995 à Château-Gontier

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 24 JUIN 2021

**LES APPORTS EN VITAMINES ET ELEMENTS TRACES  
CHEZ LE PATIENT RECEVANT UNE NUTRITION PARENTERALE**

JURY

Président :

Professeur Daniel ANTIER – Pharmacien – Enseignant hospitalo-universitaire – Université de Tours

Membres :

Docteur Pierre KALFON – Médecin – Chef du service de Réanimation – Les Hôpitaux de Chartres

Docteur Stéphanie CLAVEL – Pharmacien – Cheffe du service de Pharmacie – Les Hôpitaux de Chartres

Professeur Gérald LARCHER – Pharmacien – Enseignant Chercheur – Université d'Angers

**ANNEE : 2020 - 2021**

**Directrice : Pr Véronique MAUPOIL**

**Directeur Adjoint : M. Hervé MARCHAIS**

**Assesseurs : Pr Daniel ANTIER, M. Matthieu JUSTE, Pr Karine MAHEO, Mme Audrey OUDIN**

### **ENSEIGNANTS**

#### **10 PROFESSEURS D'UNIVERSITÉ**

ALLOUCHI	Hassan	CHIMIE PHYSIQUE
BRAND	Denys	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
CHEVALIER	Stéphane	BIOCHIMIE GENERALE & BIOTHERAPIE
CHOURPA	Igor	CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE
CLASTRE	Marc	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
DIMIER-POISSON	Isabelle	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
ENGUEHARD-GUEIFFIER	Cécile	CHIMIE THERAPEUTIQUE
MAHEO	Karine	PHYSIOLOGIE
MAUPOIL-DAVID	Veronique	PHARMACOLOGIE
VIAUD-MASSUARD	Marie-Claude	CHIMIE ORGANIQUE

#### **6 PROFESSEURS D'UNIVERSITÉ ET PRATICIENS HOSPITALIERS**

ANTIER	Daniel	PHARMACIE CLINIQUE
EMOND	Patrick	BIOPHYSIQUE & MATHEMATIQUES
GIRAudeau	Bruno	BIOPHYSIQUE & MATHEMATIQUES
LANOTTE	Philippe	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
POUPLARD	Claire	HEMATOLOGIE
THIBAUT	Gilles	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE

#### **2 PROFESSEURS ÉMERITES**

GUILLOTEAU	Denis	BIOPHYSIQUE & MATHEMATIQUES
BARIN	Francis	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE

#### **35 MAITRES DE CONFÉRENCES**

ALLARD-VANNIER	Emilie	PHARMACIE GALENIQUE
AUBREY	Nicolas	BIOCHIMIE GENERALE & BIOTHERAPIE
BAKRI	Françoise	HYGIENE SANTE PUBLIQUE & TOXICOLOGIE
BESSON	Pierre	PHYSIOLOGIE
BIRER-WILLIAMS	Caroline	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
BONNIER	Franck	CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE
BORDY	Romain	PHARMACOLOGIE
BOUDESOCQUE-DELAYE	Leslie	PHARMACOGNOSIE
BOUVIN-PLY	Mélanie	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
BRAIBANT	Martine	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
BREDELOUX	Pierre	PHARMACOLOGIE
DAVID	Stéphanie	PHARMACIE GALENIQUE
DEBIERRE-GROCKIEGO	Françoise	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
DELAYE	Pierre-Olivier	CHIMIE THERAPEUTIQUE
DENEVAULT	Caroline	CHIMIE THERAPEUTIQUE
DOUZIECH-EYROLLES	Laurence	AFFAIRE REGLEMENTAIRE ET MANAGEMENT DE LA
DUMAS	Jean-François	BIOCHIMIE GENERALE ET BIOTHERAPIE
GERMON	Stéphanie	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
GLEVAREC	Gaëlle	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
HERVE-AUBERT	Katel	CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE
JUSTE	Matthieu	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
LAJOIE	Laurie	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE

LANOUE	Arnaud	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
MARC	Jillian	BIOMOLECULES ET BIOTECHNOLOGIES VEGETALES
MARCHAIS	Hervé	PHARMACIE GALENIQUE
MAVEL	Sylvie	CHIMIE THERAPEUTIQUE
MUNNIER	Emilie	PHARMACIE GALENIQUE
OMBETTA-GOKA	Jean-Edouard	CHIMIE ORGANIQUE
LOUDIN	Audrey	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
PASQUALIN	Côme	PHARMACOLOGIE
PRIE	Gildas	CHIMIE ORGANIQUE
SOUCE	Martin	CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE
TAUBER	Clovis	BIOPHYSIQUE & MATHEMATIQUES
VELGE-ROUSSEL	Florence	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
VERCOUILLIE	Johnny	BIOPHYSIQUE & MATHEMATIQUES
VERGOTE	Jackie	AFFAIRE REGLEMENTAIRE ET MANAGEMENT DE LA
VIERRON	Emilie	BIOPHYSIQUE & MATHEMATIQUES
ZHANG	Bei-Li	PHARMACOLOGIE

### 3 MAITRES DE CONFÉRENCES ET PRATICIENS HOSPITALIERS

ARLICOT	Nicolas	BIOPHYSIQUE & MATHEMATIQUES
FOUCAULT-FRUCHARD	Laura	PHARMACIE CLINIQUE
RESAUD	Renaud	CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE

### 1 CONTRAT D'ENSEIGNEMENT

VANIER	Antoine	BIOPHYSIQUE & MATHEMATIQUES
--------	---------	-----------------------------

### 1 PRAG

WALTERS-GALOPIN	Susan	ANGLAIS
-----------------	-------	---------

### 2 CHARGÉS DE RECHERCHE

MEVELEC	Marie-Noëlle	INRAE
MOIRE	Nathalie	INRAE

### 1 PHARMACIEN D'OFFICINE – PAST (Enseignant Associé)

JOYEUX	VINCENT	Filière Pharmacie
--------	---------	-------------------

### 2 AHU (Assistant Hospitalier Universitaire)

FOUCAULT	Amélie	HEMATOLOGIE
MARLET	Julien	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE

### 1 ATER (Attaché Temporaire d'Enseignement et de Recherche)

HEREDIA-MARQUEZ	Arturo Vladimir	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
-----------------	-----------------	--



## SERMENT DE GALIEN

*En présence des Maîtres de la Faculté, je fais le serment :*

*D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle aux principes qui m'ont été enseignés et d'actualiser mes connaissances ;*

*D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de Déontologie, de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;*

*De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers la personne humaine et sa dignité ;*

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

*De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession ;*

*De faire preuve de loyauté et de solidarité envers mes collègues pharmaciens ;*

*De coopérer avec les autres professionnels de santé ;*

*Que les Hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque.*

Date : le 24 Juin 2021

L'étudiant

Dimitri ABAROU

Le Doyen de la Faculté

Professeure Véronique Maupoil

## REMERCIEMENTS

---

**Au Professeur Daniel ANTIER**, professeur des universités à la Faculté de Pharmacie de Tours et pharmacien hospitalier du Centre Hospitalier Universitaire de Tours :

*Je tiens à vous remercier d'avoir accepté de présider le jury de cette thèse. Veuillez trouver ici l'expression de mes sincères remerciements.*

**Au Docteur Pierre KALFON**, chef du service de réanimation des Hôpitaux de Chartres :

*Je tiens à vous exprimer tous mes remerciements de m'avoir accueilli dans votre service de réanimation et de m'avoir fait l'honneur d'accepter de diriger cette thèse. Veuillez trouver ici le témoignage de ma profonde reconnaissance.*

**Au Docteur Stéphanie CLAVEL**, cheffe de service de la Pharmacie à Usage Intérieur des Hôpitaux de Chartres :

*Mon stage au sein de votre service m'a énormément apporté. Je vous remercie sincèrement pour tous vos conseils et remarques tout au long de la réalisation de ce travail et de votre participation au jury de cette thèse. Veuillez trouver ici le témoignage de mon plus profond respect et de ma vive reconnaissance.*

**Au Professeur Gérard LARCHER**, professeur des universités et enseignant chercheur à la Faculté de Santé d'Angers :

*Je vous remercie d'avoir accepté de participer au jury de cette thèse. Soyez assuré de mon profond respect.*

**Au Professeur Véronique MAUPOIL-DAVID**, doyenne de la Faculté de Pharmacie de Tours, professeur des universités et enseignant chercheur à la Faculté de Pharmacie de Tours :

*Je vous remercie de votre soutien tout au long de la rédaction de ce travail. Recevez ici toute ma reconnaissance.*

Je tiens également à remercier l'ensemble des équipes de la pharmacie à usage intérieur et de la réanimation des Hôpitaux de Chartres pour leur aide et leur soutien dans la réalisation de cette thèse.

Pour terminer, je tiens à remercier chaleureusement ma famille, mes parents, mon frère, pour m'avoir encouragé, soutenu et accompagné au cours de toutes ces années. Ce travail n'aurait pas pu aboutir sans votre soutien.

Un grand merci également à Marie-France pour sa relecture et ses conseils.

Je remercie également tous mes amis rencontrés à Angers, à Chartres et ailleurs. Merci pour tous ces moments passés avec vous.

# TABLE DES MATIERES

<b>Remerciements</b>	<b>5</b>
<b>Table des matières</b>	<b>1</b>
<b>Table des figures</b>	<b>3</b>
<b>Table des tableaux</b>	<b>5</b>
<b>Liste des abréviations</b>	<b>7</b>
<b>Introduction</b>	<b>8</b>
<b>Partie I – Les besoins en vitamines et éléments traces</b>	<b>10</b>
1. Comment évaluer les besoins d'un patient ?	10
2. Les besoins nutritionnels	10
3. Les apports nutritionnels recommandés	11
4. Les situations pouvant provoquer des carences	11
<b>Partie II – Les vitamines et éléments traces</b>	<b>12</b>
1. Les vitamines	12
1.1. La vitamine A – Rétinol	12
1.2. La vitamine B1 – Thiamine	15
1.3. La vitamine B2 – Riboflavine	17
1.4. La vitamine B3 – Niacine	19
1.5. La vitamine B5 – Acide pantothénique	21
1.6. La vitamine B6 – Pyridoxine	22
1.7. La vitamine B8 – Biotine	24
1.8. La vitamine B9 – Acide folique	25
1.9. La vitamine B12 – Cobalamine	27
1.10. La vitamine C – Acide ascorbique	29
1.11. La vitamine D – Cholécalférol	32
1.12. La vitamine E – $\alpha$ -tocophérol	34
1.13. La vitamine K – Phylloquinone	36
2. Les éléments traces	37
2.1. Le cobalt (Co)	37
2.2. Le cuivre (Cu)	38
2.3. Le fer (Fe)	39
2.4. L'iode (I)	41
2.5. Le manganèse (Mn)	43
2.6. Le molybdène (Mo)	43
2.7. Le sélénium (Se)	44
2.8. Le zinc (Zn)	45
3. Interactions pharmacologiques	47
3.1. Interactions avec les vitamines et éléments traces	47
3.2. Contre-indications à l'administration des complexes en vitamines et éléments traces	48
<b>Partie III – Quels sont les besoins des patients recevant une nutrition parentérale ?</b>	<b>49</b>
1. Stratégies d'apports	49
2. Pour la population générale	49
3. Spécificité des patients éthyliques chroniques	50
4. Spécificité des patients suivis en oncologie	52
5. Spécificité des patients ayant subi une chirurgie viscérale	52

6. Spécificité des patients en soins critiques _____	53
<b>Partie IV – Modalités d’administration des vitamines et éléments traces _____</b>	<b>55</b>
1. Spécialités présentes aux Hôpitaux de Chartres _____	55
2. Modalités d’administration _____	56
<b>Partie V – Evaluation des pratiques de prescriptions aux Hôpitaux de Chartres _____</b>	<b>59</b>
1. Introduction _____	59
2. Matériel et méthodes _____	59
3. Résultats _____	61
3.1. Résultats généraux _____	62
3.2. Aspect I – Etude selon le service _____	64
3.3. Aspect II – Etude selon l’exclusivité ou non de la nutrition parentérale _____	69
3.4. Aspect III – Etude selon la durée de nutrition parentérale _____	70
3.5. Aspect IV – Analyse pharmacoéconomique _____	72
3.6. Etude complémentaire _____	73
4. Discussion _____	74
4.1. Les différentes stratégies d’apports en micronutriments _____	74
4.2. « Complémentation » et durée de la nutrition parentérale _____	79
4.3. Aspect pharmacoéconomique _____	79
5. Conclusion _____	82
<b>Partie VI – Elaboration d’un algorithme décisionnel pour harmoniser la prescription des apports en vitamines et éléments traces chez le patient recevant une nutrition parentérale _____</b>	<b>83</b>
1 <sup>ère</sup> étape – Bases de la nutrition parentérale _____	83
2 <sup>nd</sup> e étape – Adaptation aux situations particulières _____	84
Edition de la prescription _____	86
<b>Conclusion _____</b>	<b>87</b>
<b>Bibliographie _____</b>	<b>88</b>
<b>Engagement de non plagiat _____</b>	<b>116</b>



## TABLE DES FIGURES

Figure 1 – Structure des différentes formes de la vitamine A et de son précurseur principal <sup>14</sup>	12
Figure 2 – Structure de la vitamine B1, ou thiamine, et de sa forme active <sup>22</sup>	15
Figure 3 – Structure de la vitamine B2, ou riboflavine, et de ses formes actives <sup>22</sup>	17
Figure 4 – Structure de la vitamine B3, ou niacine, et de ses formes activées <sup>22</sup>	19
Figure 5 – Structure de l'acide pantothénique, ou vitamine B5, et son métabolite actif l'acétyl-coenzyme A <sup>22</sup>	21
Figure 6 – Structure des différents vitamères de la vitamine B6 <sup>28</sup>	22
Figure 7 – Structure des différents vitamères de la vitamine B8 <sup>2</sup>	24
Figure 8 – Structure de l'acide folique, ou vitamine B9, de sa forme activée le tétrahydrofolate et de la leucovorine, forme pharmaceutique <sup>22</sup>	26
Figure 9 – Structure de la cobalamine, ou vitamine B12 <sup>22</sup>	28
Figure 10 – Structure de l'acide L-[+]-ascorbique, ou vitamine C <sup>22</sup>	29
Figure 11 – Structure de la vitamine D et sa forme activée, le calcitriol <sup>31</sup>	32
Figure 12 – Structure des différents énantiomères de la vitamine E, ou tocophérols <sup>36</sup>	35
Figure 13 – Structure de la vitamine K1 et de la vitamine K2 <sup>14</sup>	36
Figure 14 – Structure du noyau hémique de l'hémoglobine <sup>22</sup>	39
Figure 15 – Structure des hormones thyroïdiennes	41
Figure 16 – Les trois grandes stratégies d'apports en vitamines et éléments-traces <sup>12</sup>	49
Figure 17 – Définition de la pré-cachexie et de la cachexie chez le patient cancéreux	52
Figure 18 – Impact de la dénutrition chez le patient cancéreux	52
Figure 19 – Différents sites d'absorption des vitamines et éléments traces <sup>12</sup>	52
Figure 20 – Nombre de patients dont les prescriptions ont été analysées par service	62
Figure 21 – Apports en micronutriments chez les patients recevant une nutrition parentérale	62
Figure 22 – Répartition de l'exclusivité ou non de la nutrition parentérale	62
Figure 23 – Proportion de patients ayant reçu des apports en micronutriments par service	63
Figure 24 – Nombre de patients ayant reçu un apport en vitamines	63
Figure 25 – Nombre de patients ayant reçu un apport en éléments traces	63
Figure 26 – Apports en micronutriments chez les patients recevant une nutrition parentérale dans le service de médecine gastro-entérologique	64
Figure 27 – Répartition de l'exclusivité ou non de la nutrition parentérale dans le service de médecine gastro-entérologique	64
Figure 28 – Nombre de patients ayant reçu un apport en vitamines dans le service de médecine gastro-entérologique	65
Figure 29 – Nombre de patients ayant reçu un apport en éléments traces dans le service de médecine gastro-entérologique	65
Figure 30 – Apports en micronutriments chez les patients recevant une nutrition parentérale dans le service d'oncologie	65
Figure 31 – Répartition de l'exclusivité ou non de la nutrition parentérale dans le service d'oncologie	66
Figure 32 – Nombre de patients ayant reçu un apport en vitamines dans le service d'oncologie	66
Figure 33 – Nombre de patients ayant reçu un apport en éléments traces dans le service d'oncologie	66
Figure 34 – Apports en micronutriments chez les patients recevant une nutrition parentérale dans le service de chirurgie viscérale	67
Figure 35 – Répartition de l'exclusivité ou non de la nutrition parentérale dans le service de chirurgie viscérale	67
Figure 36 – Nombre de patients ayant reçu un apport en vitamines dans le service de chirurgie viscérale	67
Figure 37 – Nombre de patients ayant reçu un apport en éléments traces dans le service de chirurgie viscérale	68
Figure 38 – Apports en micronutriments chez les patients recevant une nutrition parentérale dans le service de réanimation	68
Figure 39 – Répartition de l'exclusivité ou non de la nutrition parentérale dans le service de réanimation	68
Figure 40 – Nombre de patients ayant reçu un apport en vitamines dans le service de réanimation	69
Figure 41 – Nombre de patients ayant reçu un apport en éléments traces dans le service de réanimation	69
Figure 42 – Proportion des patients recevant des apports en micronutriments en fonction du type de nutrition parentérale	70
Figure 43 – Répartition de l'exclusivité ou non de la nutrition parentérale sur l'ensemble des quatre services	70

Figure 44 – Répartition de l'exclusivité ou non de la nutrition parentérale selon chaque service	70
Figure 45 – Répartition des services utilisant les différents types de nutrition parentérale	70
Figure 46 – Répartition des durées de nutrition parentérale pour selon les trois durées proposées	71
Figure 47 – Apports en micronutriments selon la durée de nutrition parentérale	71
Figure 48 – Nombre de prescriptions quotidiennes contenant des micronutriments ou non dans le service de réanimation	74
Figure 49 – Répartition des apports en vitamines monocomposées selon la stratégie utilisée et selon le service	76
Figure 50 – Répartition des apports en vitamines monocomposées selon la stratégie de façon globale	76
Figure 51 – 1 <sup>ère</sup> étape de l'algorithme décisionnel	83
Figure 52 – 2 <sup>nde</sup> étape de l'algorithme décisionnel	85
Figure 53 – Résultats bruts de l'étude principale	92
Figure 54 – Résultats bruts de l'étude complémentaire	93
Figure 55 – Projection réalisée dans le cadre de l'étude pharmacoéconomique	95
Figure 56 – Algorithme décisionnel pour la prescription des apports en vitamines et éléments traces chez le patient recevant une nutrition parentérale	115

## TABLE DES TABLEAUX

Tableau I – Tableaux cliniques des hypervitaminoses A <sup>14</sup>	14
Tableau II – Variations de la rétinolémie en fonction du statut vitaminique A <sup>14</sup>	15
Tableau III – Traitement et prévention de la carence en thiamine <sup>23</sup>	17
Tableau IV – Méthodes d’explorations utilisées pour évaluer le statut vitaminique en pyridoxine <sup>15</sup>	24
Tableau V – Signes cliniques et biologiques du scorbut <sup>29</sup>	31
Tableau VI – Symptômes d’une intoxication à la vitamine D <sup>34</sup>	34
Tableau VII – Besoins nutritionnels recommandés selon Blaauw et al. (2019) <sup>12</sup>	49
Tableau VIII – Protocole de « réplétion » en 25-OH-vitamine D <sup>56</sup>	51
Tableau IX – Signes d’orientation en faveur de carences en micronutriments <sup>56</sup>	51
Tableau X – Carences en micronutriments à évoquer selon le type de chirurgie viscérale <sup>12</sup>	53
Tableau XI – Apports en micronutriments chez les patients hémofiltrés selon Wiesen et al. (2011)	54
Tableau XII – Consommation des spécialités de nutrition parentérale pour l’ensemble des services des Hôpitaux de Chartres	72
Tableau XIII – Consommations des spécialités contenant des vitamines ou éléments traces pour l’ensemble des services des Hôpitaux de Chartres	73
Tableau XIV – Comparaison entre les quantités attendues par la projection et les quantités réellement consommées en vitamines et éléments traces par l’ensemble des quatre services étudiés	80
Tableau XV – Composition du CERNEVIT®	91
Tableau XVI – Composition du NUTRYELT®	91
Tableau XVII – Comparaison du prix entre les spécialités contenant une ou plusieurs vitamine(s) ou élément(s) trace(s) référencées aux hôpitaux de Chartres entre les voies orale et parentérale	94
Tableau XVIII – Consommation des spécialités de nutrition parentérale pour le service de médecine gastro-entérologique	96
Tableau XIX – Consommation des spécialités de nutrition parentérale pour le service d’oncologie	96
Tableau XX – Consommation des spécialités de nutrition parentérale pour le service de chirurgie viscérale	97
Tableau XXI – Consommation des spécialités de nutrition parentérale pour le service de réanimation	97
Tableau XXII – Consommations des spécialités contenant une seule vitamine ou un seul élément trace pour le service de médecine gastro-entérologique	98
Tableau XXIII – Consommations des spécialités contenant une seule vitamine ou un seul élément trace pour le service d’oncologie	99
Tableau XXIV – Consommations des spécialités contenant une seule vitamine ou un seul élément trace pour le service de chirurgie viscérale	100
Tableau XXV – Consommations des spécialités contenant une seule vitamine ou un seul élément trace pour le service de réanimation	101
Tableau XXVI – Consommations des spécialités contenant une seule vitamine ou un seul élément trace pour l’ensemble des quatre services étudiés dans notre étude	102
Tableau XXVII – Quantités attendues par la projection des consommations des spécialités contenant une ou plusieurs vitamine(s) ou élément(s) trace(s) pour le service de médecine gastro-entérologique	103
Tableau XXVIII – Quantités attendues par la projection des consommations des spécialités contenant une ou plusieurs vitamine(s) ou élément(s) trace(s) pour le service d’oncologie	103
Tableau XXIX – Quantités attendues par la projection des consommations des spécialités contenant une ou plusieurs vitamine(s) ou élément(s) trace(s) pour le service de chirurgie viscérale	103
Tableau XXX – Quantités attendues par la projection des consommations des spécialités contenant une ou plusieurs vitamine(s) ou élément(s) trace(s) pour le service de réanimation	104
Tableau XXXI – Quantités attendues par la projection des consommations des spécialités contenant une ou plusieurs vitamine(s) ou élément(s) trace(s) pour l’ensemble des quatre services étudiés	104
Tableau XXXII – Comparaison entre les quantités attendues par la projection et les quantités réellement consommées en vitamines et éléments traces pour le service de médecine gastro-entérologique	105
Tableau XXXIII – Comparaison entre les quantités attendues par la projection et les quantités réellement consommées en vitamines et éléments traces pour le service d’oncologie	105
Tableau XXXIV – Comparaison entre les quantités attendues par la projection et les quantités réellement consommées en vitamines et éléments traces pour le service de chirurgie vasculaire	106

<i>Tableau XXXV – Comparaison entre les quantités attendues par la projection et les quantités réellement consommées en vitamines et éléments traces pour le service de réanimation</i>	<i>106</i>
<i>Tableau XXXVI – Composition de FRESUBIN® ORIGINAL</i>	<i>107</i>
<i>Tableau XXXVII – Composition de FRESUBIN® ORIGINAL FIBRES</i>	<i>108</i>
<i>Tableau XXXVIII – Composition de SONDALIS® ENERGY</i>	<i>109</i>
<i>Tableau XXXIX – Composition de NUTRISON® ENERGY MULTIFIBRE</i>	<i>110</i>
<i>Tableau XL – Composition de SONDALIS® HP ENERGY</i>	<i>111</i>
<i>Tableau XLI – Composition de NUTRISON® PROTEIN PLUS ENERGY MULTIFIBRE</i>	<i>112</i>
<i>Tableau XLII – Composition de FRESUBIN® 2KCAL HP</i>	<i>113</i>
<i>Tableau XLIII – Composition de FRESUBIN® 2 KCAL HP FIBRE</i>	<i>114</i>

## LISTE DES ABREVIATIONS

---

<b>ADN</b>	: Acide DésoxyriboNucléique
<b>ALAT</b>	: ALanine AminoTransférase
<b>ANSM</b>	: Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
<b>ASAT</b>	: ASpartate AminoTransférase
<b>EαT</b>	: Equivalent α-Tocophérol
<b>ER</b>	: Equivalent Rétinol
<b>FAD</b>	: Flavine Adénine Dinucléotide
<b>FMN</b>	: Flavine MonoNucléotide
<b>GABA</b>	: Acide Gamma-AminoButyrique
<b>IM</b>	: IntraMusculaire
<b>IVD</b>	: IntraVeineuse Directe
<b>IVDL</b>	: IntraVeineuse Directe Lente
<b>LDL</b>	: <i>Low Density Lipoprotein</i>
<b>MICI</b>	: Maladie Inflammatoire Chronique de l'Intestin
<b>NA</b>	: Non Applicable
<b>NaCl</b>	: Chlorure de Sodium
<b>ND</b>	: Non Déterminé
<b>NMN</b>	: N1-MéthylNicotinamide
<b>OMS</b>	: Organisation Mondiale de la Santé
<b>PVC</b>	: <i>PolyVinyl Chlorure</i>
<b>RBP</b>	: <i>Retinol Binding Protein</i>
<b>RCP</b>	: Résumé des Caractéristiques du Produit
<b>RFBP</b>	: <i>RiboFlavine Binding Protein</i>
<b>RNR</b>	: Récepteurs Nucléaires aux Rétinoïdes
<b>TSH</b>	: <i>Thyroid Stimulating Hormone</i>
<b>TTC</b>	: Toutes Taxes Comprises
<b>UCD</b>	: Unité Contenant Dose
<b>UI</b>	: Unité Internationale
<b>VLDL</b>	: <i>Very Low Density Lipoprotein</i>

## INTRODUCTION

---

Pour maintenir son intégrité, le corps humain a besoin d'éléments de base qui lui sont nécessaires pour assurer ses fonctions biologiques, tels que l'eau qui représente environ 60% du poids corporel<sup>1</sup>, les lipides et glucides servant principalement de combustible métabolique et les protéines, indispensables dans le renouvellement protéique des tissus et impliquées dans le métabolisme énergétique<sup>2</sup>.

On désigne par macronutriments les glucides, les lipides et les protéines, composants essentiels des principales voies métaboliques de l'organisme. Ils représentent la majorité des composants présents dans notre alimentation<sup>3</sup>, qui devrait être composée de 50% de glucides, 35% de lipides et 15% de protéines<sup>4</sup>. Un apport insuffisant en macronutriments peut aboutir à une dénutrition<sup>3</sup>.

On désigne par micronutriments les éléments nécessaires à l'organisme (le plus souvent comme cofacteurs enzymatiques ou comme précurseurs hormonaux)<sup>2</sup>, en des quantités moindres que les macronutriments<sup>5</sup>. A l'exception de la vitamine D et de la niacine (vitamine B<sub>3</sub>), le corps humain est incapable de les synthétiser. Ils doivent être obligatoirement apportés par l'alimentation (les vitamines D et B<sub>3</sub> étant synthétisées en quantités insuffisantes par l'organisme)<sup>2</sup>. Un apport insuffisant en micro-nutriments peut aboutir à diverses carences<sup>5</sup>.

On peut séparer les micronutriments en 3 grands groupes : les sels minéraux, les vitamines et les éléments traces.

Les sels minéraux sont des « substances minérales [...] qui n'apportent pas d'énergie, mais qui jouent un rôle important dans la constitution des tissus, le fonctionnement nerveux et musculaire et la production des hormones. [Ils] sont présents en quantité « importante » dans l'organisme (quelques grammes), mais [celui-ci] ne sait pas les produire lui-même »<sup>6</sup>.

On les nomme parfois « macro-éléments », en opposition aux « oligo-éléments »<sup>7</sup>.

Les principaux sels minéraux sont le Sodium (Na), le Chlore (Cl), le Calcium (Ca), le Potassium (K), le Magnésium (Mg), le Phosphore (P) et le Soufre (S)<sup>7</sup>.

Les vitamines sont des « substances organiques actives, sans valeur énergétique [...], indispensables en très faible quantité à la croissance et au bon fonctionnement de l'organisme qui ne peut en faire la synthèse et à qui elles sont apportées par l'alimentation ou des médicaments »<sup>8</sup>.

Ce sont des composés organiques, majoritairement constitués de carbone, d'oxygène, d'hydrogène et d'azote<sup>7</sup>.

Les éléments traces sont des « substances chimiques de structure simple (ions métalliques), présentes dans l'organisme en très faible quantité »<sup>9</sup>.

On les nomme parfois « oligo-éléments », en référence à leur présence en de très faible quantité<sup>10</sup>.

Il existe de nombreux éléments traces présents dans le corps humain. A l'heure actuelle, huit éléments traces sont admis comme « éléments traces essentiels » : Cobalt (Co), Cuivre (Cu), Fer (Fe), Iode (I), Manganèse (Mn), Molybdène (Mo), Sélénium (Se) et Zinc (Zn). D'autres éléments

traces commencent à être considérés comme essentiels : Brome (Br), Etain (Sn), Nickel (Ni), Silicium (Si) et Vanadium (V)<sup>7</sup>.

Dans notre étude, nous nous concentrerons sur les éléments traces établis comme « éléments traces essentiels ».

Dans un premier temps, nous définirons les besoins nutritionnels et présenterons les différentes vitamines et éléments traces essentiels, les conséquences de leur carence ou excès, ainsi que les méthodes permettant leur exploration.

Dans un second temps, nous réaliserons un état des lieux des recommandations présentes dans la littérature sur les apports à administrer aux patients recevant une nutrition parentérale, ainsi que les différentes stratégies d'utilisation et les modalités de leur administration.

Dans un troisième temps, nous présenterons une évaluation des pratiques de prescriptions des vitamines et éléments traces chez le patient recevant une nutrition parentérale, associée à une analyse pharmacoéconomique. Elle a été réalisée sur quatre services des Hôpitaux de Chartres : la médecine gastro-entérologique, l'oncologie, la chirurgie viscérale et la réanimation qui sont les principaux consommateurs des spécialités de nutrition parentérale.

Enfin, nous proposerons un algorithme d'aide à la prescription permettant d'harmoniser les pratiques entre ces différents services au sein des Hôpitaux de Chartres.

## PARTIE I – LES BESOINS EN VITAMINES ET ELEMENTS TRACES

---

### 1. COMMENT EVALUER LES BESOINS D'UN PATIENT ?

Le corps humain possède des besoins spécifiques en fonction de différents paramètres : le sexe, l'âge, un état physiologique particulier (la grossesse ou l'allaitement...), une pathologie active (une infection ou une néoplasie...) ou encore une activité physique intense et régulière par exemple<sup>11</sup>.

Plusieurs notions ont été établies afin de pouvoir proposer une mesure ou une estimation de ces besoins.

### 2. LES BESOINS NUTRITIONNELS

Les besoins nutritionnels correspondent à « la quantité de ce nutriment nécessaire pour assurer l'entretien, le fonctionnement métabolique et physiologique d'un individu en bonne santé, comprenant les besoins liés à l'activité physique et à la thermorégulation et les besoins supplémentaires nécessaires pendant certaines périodes de la vie telles que la croissance, la gestation et la lactation »<sup>11</sup>.

Il est possible de les déterminer, au cas par cas pour chaque patient, par des méthodes d'évaluation clinique ou expérimentale exposées ci-dessous. Cependant ces méthodes sont longues et fastidieuses. L'apparition d'estimations plus performantes permet aujourd'hui de ne plus réaliser ces déterminations systématiquement, mais de se baser sur les besoins nutritionnels estimés<sup>11</sup>.

#### Méthodes d'évaluation des besoins nutritionnels :

- La méthode calorimétrique : elle analyse les consommations en oxygène, la production de dioxyde de carbone et leurs débits selon les lois de la thermodynamique ;
- La méthode isotopique : elle utilise des composés radiomarqués (eau doublement marquée aux isotopes de l'hydrogène) ou des isotopes pour déterminer le métabolisme complet d'un composé précis ;
- La méthode par questionnaire : sur l'exemple du questionnaire d'activité physique, cette méthode recueille l'ensemble des activités physiques réalisées tout au long de la journée ;
- La méthode des bilans : elle s'appuie sur l'étude du bilan des entrées et des sorties ;
- La méthode du suivi d'indicateurs spécifiques : elle observe la variation d'un paramètre spécifique ; par exemple l'évaluation du statut en calcium par l'analyse de la minéralisation osseuse et du contenu minéral osseux<sup>11</sup>.

Certaines situations peuvent fausser l'étude des besoins, telles que les syndromes inflammatoires, les états de choc ou les tumeurs. Certains traitements, comme les épurations extrarénales, peuvent également fausser les explorations<sup>12</sup>.



### 3. LES APPORTS NUTRITIONNELS RECOMMANDES

Contrairement aux besoins nutritionnels, les apports nutritionnels recommandés sont établis par des outils mathématiques et statistiques. Ce sont des recommandations, évoluant donc avec le temps, basées sur les besoins nutritionnels moyens d'une population adulte définie, dans une société définie, intégrant des notions de santé publique et d'épidémiologie propres à la population concernée.

Ils sont établis de telle sorte qu'ils doivent correspondre à 97,5% de la population concernée, le reste correspondant à la variabilité inter-individuelle.

De plus, ces apports sont basés uniquement sur les besoins observés d'une population d'adultes jugés représentatifs. Les apports nutritionnels recommandés pour les populations particulières, telles que les enfants ou les femmes enceintes, sont établis à partir de ceux de l'adulte<sup>11</sup>.

### 4. LES SITUATIONS POUVANT PROVOQUER DES CARENCES

Chez l'adulte, de nombreuses causes peuvent amener à l'installation d'une carence, parfois en un seul micronutriment, parfois en plusieurs micronutriments. Il est possible de séparer les grandes causes de carences en 3 principales étiologies :

- Une insuffisance d'apport : on la retrouve, par exemple, dans certains régimes alimentaires restrictifs ou culturels, ou encore lors d'apports en quantité inadaptée tels que les dénutritions observées chez les patients atteints par certains cancers ou lors d'une nutrition parentérale au long court non supplémentée ;
- Une diminution de leur biodisponibilité : elle s'observe, par exemple, dans les syndromes de malabsorption, tels que les Maladies Chroniques Inflammatoires de l'Intestin (MICI), la mucoviscidose ou bien une résection intestinale ;
- Une augmentation des besoins : elle s'observe, par exemple, chez les femmes enceintes, les âges extrêmes, les grands sportifs ou encore les patients tabagiques<sup>13-16</sup>.

Certaines pathologies chroniques peuvent également induire des carences en micronutriments, telles que les cancers, les pathologies rénales ou hépatiques..., pouvant impliquer plusieurs étiologies présentées ci-dessus<sup>13-16</sup>.

## PARTIE II – LES VITAMINES ET ELEMENTS TRACES

### 1. LES VITAMINES

Il existe actuellement deux classifications reconnues des vitamines :

- Classification selon leur structure chimique : les différentes vitamines ont des structures chimiques parfois très différentes. Elles ont ainsi été classées en différents groupes et sous-groupes :
  - ✓ Les vitamines du groupe A : il contient les différentes formes de la vitamine A, appelées rétinoïdes, ainsi leurs précurseurs, les caroténoïdes ;
  - ✓ Les vitamines du groupe B : il contient 8 sous-groupes de vitamines (B1, B2, B3, B5, B6, B8, B9, B12) ;
  - ✓ Les vitamines du groupe C : il regroupe l'acide ascorbique et ses dérivés ;
  - ✓ Les vitamines du groupe D : il contient deux sous-groupes principaux, les vitamines du groupe D2 (issues du monde végétal) et les vitamines du groupe D3 (issues du monde animal) ;
  - ✓ Les vitamines du groupe E, appelées les tocophérols ;
  - ✓ Les vitamines du groupe K : il contient deux formes majoritaires, la vitamine K1 (phylloquinone) et la vitamine K2 (ménaquinone)<sup>1</sup>.
- Classification selon leur solubilité :
  - ✓ Groupe des vitamines liposolubles : il contient les vitamines des groupes A, D, E et K ;
  - ✓ Groupe des vitamines hydrosolubles : il contient les vitamines des groupes B et C<sup>2</sup>.

#### 1.1. LA VITAMINE A – RETINOL

##### 1.1.1. GENERALITES

La désignation de « vitamine A » regroupe en réalité trois composés chimiques de la famille des rétinoïdes : le rétinol, le rétinaldéhyde et l'acide rétinoïque<sup>2</sup>.

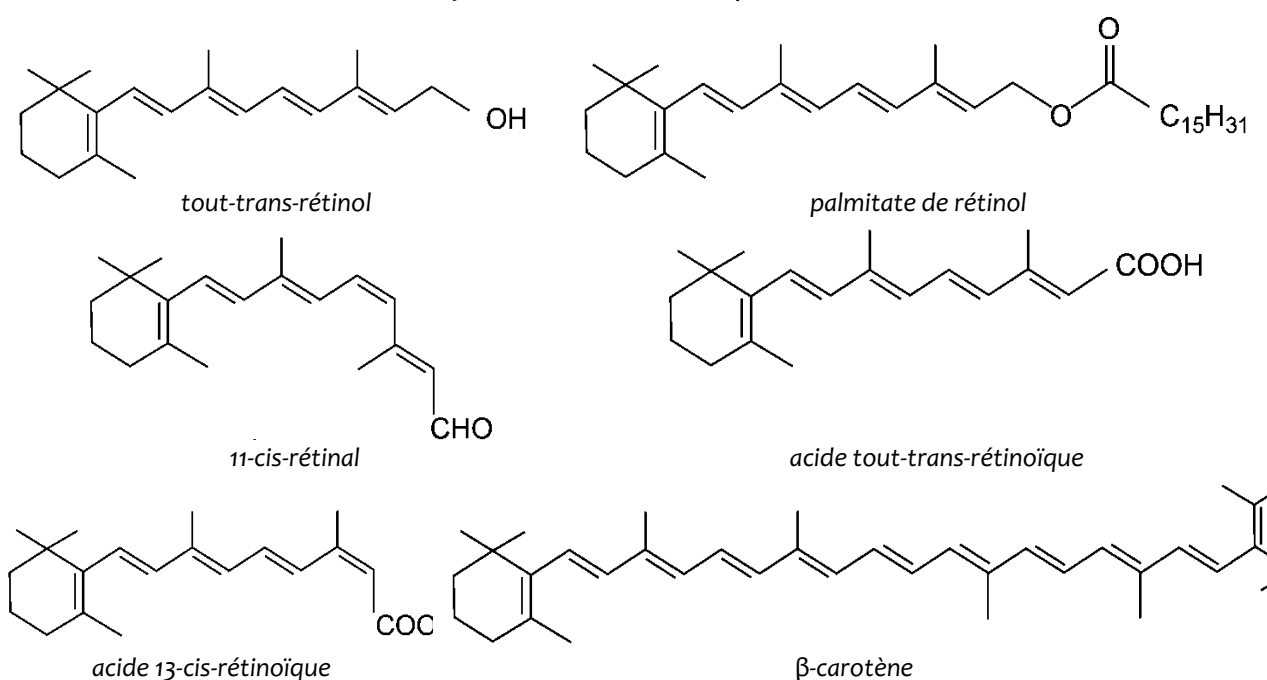


Figure 1 – Structure des différentes formes de la vitamine A et de son précurseur principal<sup>14</sup>

Le rétinol est la forme de transport de la vitamine A. C'est également le métabolite intermédiaire des voies métaboliques de la vitamine A, entre les esters de rétinol (forme de stockage) et les autres formes de la vitamine A<sup>1</sup>.

Le rétinaldéhyde comporte un rôle prépondérant dans le mécanisme de la vision<sup>17</sup>.

L'acide rétinoïque, en particulier sous sa forme acide 9-cis-rétinoïque, est un substrat d'une famille de récepteurs nucléaires : les RNR (Récepteurs Nucléaires aux Rétinoïdes). Il possède un rôle important dans la physiopathologie cutanée<sup>18</sup> et respiratoire ou l'embryogenèse notamment<sup>1</sup>.

Afin de pouvoir comparer quantitativement les différentes formes de vitamine A, un standard a été admis pour exprimer toutes les quantités en « Equivalent de Rétinol » (ER), pour remplacer les Unités Internationales (UI) en vitamine A. Ainsi, 1 ER correspond à 3,3 UI de vitamine A, ou encore à 1 µg de rétinol<sup>19</sup>.

#### Propriétés physico-chimiques :

- Ce sont des vitamines liposolubles. Elles sont insolubles dans l'eau et les solvants polaires, mais solubles dans les solvants organiques et les graisses. Le tout-trans-rétinol et ses esters (formes pharmacologiques) sont particulièrement liposolubles.
- Elles sont également très sensibles à l'oxydation, la lumière et l'acidité<sup>14</sup>.

### **1.1.2. CYCLE DE LA VITAMINE A**

La vitamine A peut être retrouvée dans la nature sous deux formes : sous forme d'esters de rétinol dans le monde animal (notamment palmitate), comme les huiles de foie de poisson et les produits laitiers, et sous forme de caroténoïdes dans le monde végétal (notamment le β-carotène) comme les carottes, les légumes verts ou certains fruits<sup>1</sup>.

Lors de l'alimentation, le rétinol est libéré par hydrolyse des esters de rétinol par les lipases pancréatiques. Le rétinol et les caroténoïdes étant liposolubles, ils vont être absorbés *via* les cellules muqueuses, suivant le cycle d'absorption des lipides. Le foie va libérer une partie du rétinol dans la circulation sanguine, mais également en stocker une part importante (50 à 80%) sous forme d'esters de rétinol<sup>1</sup>.

De même que pour les lipides, le rétinol circule dans le sang *via* une protéine de fixation, la RBP (Retinol Binding Protein)<sup>20</sup>.

L'élimination des différents métabolites de la vitamine A est mixte, certains seront éliminés dans les urines, d'autres dans les selles<sup>14</sup>.

### **1.1.3. CARENCE EN VITAMINE A**

La carence en vitamine A est rare dans les pays développés, mais plus fréquente dans les pays en voie de développement<sup>21</sup>.

Du fait de son rôle important dans la vision, les premiers symptômes d'une carence en vitamine A seront visuels : héméralopie (altération de la vision de nuit), xérophtalmie (opacification de la cornée) puis kératomalacie (kératite profonde) et enfin cécité (perte totale de la vision). L'un des signes cliniques pathognomonique est l'apparition de tâches de Bitot<sup>20</sup>.

D'autres signes extra-ophtalmiques pourront apparaître, comme des hyperkératoses (notamment au niveau de la face externe des membres inférieurs) ou une susceptibilité aux infections virales, notamment la rougeole<sup>20</sup>.

Le traitement des carences consiste en un apport en vitamine A, dont la voie, la quantité et la durée dépendront de la sévérité des symptômes. En revanche, tout traitement par vitamine A devra impliquer la recherche de signes de surdosage en vitamine A<sup>20</sup>.

#### 1.1.4. INTOXICATION PAR LA VITAMINE A

L'intoxication par la vitamine A, ou hypervitaminose A, aura des étiologies et une symptomatologie différente selon son caractère aigu ou chronique<sup>14</sup>.

Une hypervitaminose A aiguë est rarement issue d'un excès d'apport alimentaire, mais d'une ingestion massive de vitamine A (100 fois les valeurs recommandées)<sup>14</sup>.

Une hypervitaminose A chronique est plus fréquente. Elle apparaît lors de l'ingestion de 10 fois les valeurs recommandées pendant plusieurs semaines voire plusieurs mois. L'arrêt des apports permet, en général, la résolution des symptômes en quelques semaines<sup>14</sup>.

Tableau I – Tableaux cliniques des hypervitaminoses A<sup>14</sup>

Intoxication aiguë à la vitamine A
Signes digestifs : <ul style="list-style-type: none"><li>- Nausées, vomissements ;</li></ul> Signes neurologiques : <ul style="list-style-type: none"><li>- Céphalées, vertiges ;</li><li>- Troubles visuels ;</li><li>- Incoordination ;</li></ul> Signes cutanés : <ul style="list-style-type: none"><li>- Desquamation cutanéomuqueuse.</li></ul>
Intoxication chronique à la vitamine A
Signes généraux : <ul style="list-style-type: none"><li>- Asthénie, anorexie, irritabilité ;</li></ul> Signes digestifs : <ul style="list-style-type: none"><li>- Nausées, vomissements ;</li><li>- Hépatomégalie, cirrhose ;</li></ul> Signes cutanés : <ul style="list-style-type: none"><li>- Sécheresse et desquamation de la peau ;</li><li>- Prurit ;</li><li>- Alopécie ;</li></ul> Signes ophtalmologiques : <ul style="list-style-type: none"><li>- Œdème papillaire, diplopie ;</li></ul> Douleurs ostéoarticulaires.

La vitamine A semble avoir des effets tératogènes, notamment au début de la grossesse<sup>14</sup>.

### 1.1.5. EXPLORATION DU STATUT VITAMINIQUE

L'examen de référence pour apprécier l'état vitaminique est le dosage du rétinol sérique. Les valeurs cibles se situent entre 1,06 et 2,36  $\mu\text{mol/L}$  chez les adultes. Pour être plus fiable, un test de charge peut être réalisé.

Une étude par des examens plus précis mais plus invasifs peut être réalisée, telle qu'une biopsie hépatique ou une dilution des isotopes stables<sup>14</sup>.

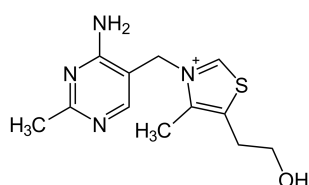
Tableau II – Variations de la rétinolémie en fonction du statut vitaminique A<sup>14</sup>

Dosage de la rétinolémie ( $\mu\text{mol/L}$ )	Statut vitaminique A
< 0,35	Carence
0,35 – 0,70	Déficiencia
0,70 – 1,75	Satisfaisant
1,75 – 3,50	Etat de surcharge
> 4,50	Risque élevé de toxicité : « hypervitaminose A »

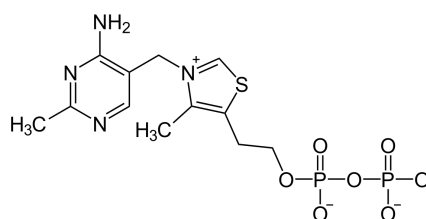
## 1.2. LA VITAMINE B1 – THIAMINE

### 1.2.1. GENERALITES

La vitamine B1, ou thiamine, est un co-enzyme pyrimidique impliqué principalement dans les voies métaboliques des glucides. Elle est le plus souvent utilisée sous sa forme active, le diphosphate de thiamine, ou thiamine-diphosphate<sup>2</sup>.



thiamine



thiamine-diphosphate

Figure 2 – Structure de la vitamine B1, ou thiamine, et de sa forme active<sup>22</sup>

La thiamine-diphosphate intervient principalement dans trois voies métaboliques :

- dans les complexes enzymatiques mitochondriaux, au cœur du métabolisme énergétique cellulaire (notamment le cycle de KREBS ou la pyruvate déshydrogénase) ;
- dans le cycle des pentoses-phosphates (cycle important dans le métabolisme des glucides) ;
- dans le métabolisme des neurotransmetteurs (principalement les monoamines), ainsi que dans la transmission du potentiel d'action neuronal<sup>14</sup>.

#### Propriétés physico-chimiques :

- Ce sont des vitamines hydrosolubles. Les sels de thiamines (forme pharmacologique) sont solubles dans l'eau, peu solubles dans l'éthanol et insolubles dans les solvants organiques ;
- En solution, la thiamine n'est stable qu'en milieu acide ( $\text{pH} < 5$ ). Elle est sensible à l'oxydation ou à la lumière lorsqu'elle n'est pas protégée (flacon opaque, déshydratant... ) ;
- La cuisson ou le traitement par les sulfites détruisent de façon importante la thiamine<sup>15</sup>.

### 1.2.2. CYCLE DE LA VITAMINE B1

La thiamine est présente principalement dans les germes de céréales, la levure de bière, ainsi que les fruits crus, mais également dans certaines viandes (notamment les abats type foie ou rognons), ainsi que les laitages et les œufs<sup>23</sup>.

La thiamine libre est absorbée dans le jéjunum, *via* des transporteurs spécifiques et saturables. La thiamine est ensuite transformée en thiamine-diphosphate dans les cellules intestinales, puis relarguée dans la circulation sanguine<sup>1</sup>.

Son élimination est principalement urinaire<sup>15</sup>.

### 1.2.3. CARENCE EN THIAMINE

Les carences en thiamine sont le plus souvent liées à une situation de malnutrition<sup>24</sup>. Les deux causes les plus fréquentes en occident étant l'éthylisme chronique et la chirurgie digestive (et notamment la chirurgie bariatrique)<sup>23</sup>.

La carence en thiamine peut être à l'origine de deux grands syndromes : le béribéri dit « humide », dont la composante majoritaire est une atteinte cardiaque, et le béribéri dit « sec », dont la composante majoritaire est une atteinte neurologique périphérique<sup>23</sup>.

Il existe également une forme retrouvée chez le nourrisson, regroupant signes généraux et atteinte cardiaque, létale en 24 heures en l'absence de traitement substitutif<sup>15</sup>.

Le béribéri dit « humide » correspond à une insuffisance cardiaque droite à haut débit. Les principaux symptômes sont : les œdèmes prenant le godet (membres inférieurs, visage, scrotum, tronc), les palpitations, la dyspnée... Il existe une forme fulminante, le « shoshin béribéri », associant un collapsus périphérique et une acidose lactique<sup>23</sup>.

Le béribéri dit « sec » correspond à une atteinte du système nerveux périphérique : parésie et altération de la marche, pouvant évoluer vers une paralysie flasque et symétrique. Des troubles sensitifs et une diminution puis une abolition des réflexes y sont associés<sup>15</sup>.

L'encéphalopathie de GAYET-WERNICKE (ou encéphalite hémorragique supérieure) se présente sous la forme d'une triade clinique : confusion, ataxie et troubles oculomoteurs. La physiopathologie de ce syndrome est principalement liée aux dysfonctions des voies métaboliques dans lesquelles est impliquée la thiamine-diphosphate. Un syndrome de KORSKOFF peut être associé à une encéphalopathie de GAYET-WERNICKE, le plus souvent lorsque la carence est liée à un éthylisme chronique. Il est caractérisé par des troubles mentaux, une désorientation et une amnésie (le plus souvent irréversible), parfois associés à une altération de l'état général (asthénie, anorexie)<sup>23</sup>.

La « supplémentation » préventive en thiamine doit être systématiquement réalisée chez les patients présentant un risque de survenue de carence en thiamine, notamment chez les patients éthyliques chroniques, les patients ayant subi une chirurgie bariatrique ou les patients à risque de survenue d'un syndrome de renutrition inappropriée. La posologie usuelle est de 100 mg journaliers<sup>23</sup>.

<b>Traitement du syndrome de GAYET-WERNICKE</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Supplémentation parentérale, intraveineuse et possible intramusculaire : <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ 500 mg de chlorhydrate de thiamine, à diluer dans 100 mL de sérum physiologique, passage sur 30 min, 2 à 3 fois/jour, pendant 3 à 5 jours ;</li> <li>✓ Puis 250 mg/jour jusqu'à amélioration clinique, puis relais par voie orale.</li> </ul> </li> <li>- Ajouter systématiquement du sulfate de magnésium, co-facteur de la thiamine dont la carence est une cause d'inefficacité.</li> </ul>
<b>Traitement de l'insuffisance cardiaque</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 100 mg, 3 fois par jour, jusqu'à l'amélioration clinique puis relais par voie orale.</li> </ul>
<b>Prévention</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 100 mg de chlorhydrate de thiamine dans une perfusion de réhydratation ;</li> <li>- Alcoolique sans neuropathie : 500 mg/jour.</li> </ul>

#### 1.2.4. INTOXICATION PAR LA THIAMINE

Aucune intoxication n'a été observée pour des surdosages en thiamine, sauf à des quantités extrêmement élevées (supérieures à 5 000 mg)<sup>15</sup>.

#### 1.2.5. EXPLORATION DU STATUT VITAMINIQUE

Il existe deux principales méthodes pour apprécier le statut vitaminique :

- Le dosage direct de la thiamine (et ses phosphates) sanguine, normalement compris entre 80 et 160 µg/L ;
- La détermination du coefficient d'activation de la transcétole érythrocytaire (enzyme dont la thiamine-diphosphate est le principal substrat), normalement inférieur à 1,20. Un rapport supérieur à 1,20 témoigne d'un risque de carence très élevé en thiamine.

### 1.3. LA VITAMINE B2 – RIBOFLAVINE

#### 1.3.1. GENERALITES

La vitamine B2, ou riboflavine, est le précurseur de deux co-enzymes flaviniques, le FAD (Flavine Adénine Dinucléotide) et le FMN (Flavine MonoNucléotide)<sup>2</sup>.

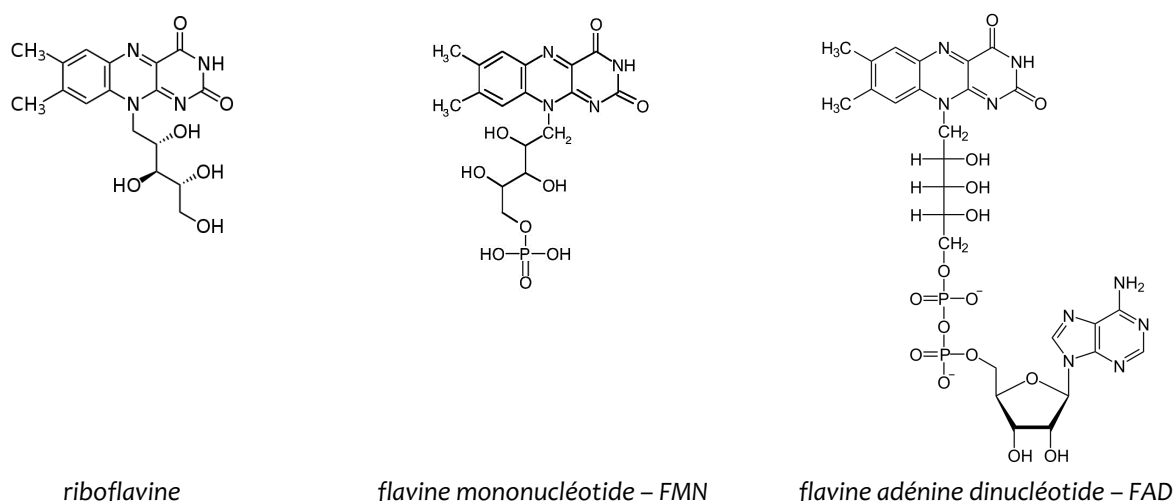


Figure 3 – Structure de la vitamine B2, ou riboflavine, et de ses formes actives<sup>22</sup>

Le FAD et le FMN sont des co-facteurs enzymatiques, principalement de déshydrogénases et d'oxydases. Ils ont un rôle majeur dans le catabolisme de la plupart des composés biochimiques, ainsi que dans le cycle de KREBS et la chaîne respiratoire mitochondriale<sup>15</sup>.

Le FAD possède également une activité antioxydante indirecte. En effet, il permet la régénération du glutathion, l'un des principaux agents antioxydants de l'organisme<sup>15</sup>.

Ils interviennent également dans les cycles métaboliques des folates (vitamine B9) et de la pyridoxine (vitamine B6)<sup>15</sup>.

#### Propriétés physico-chimiques :

- La riboflavine est une vitamine hydrosoluble.
- Elle est relativement peu sensible à l'oxydation et la chaleur, mais très sensible à la lumière<sup>15</sup>.

### **1.3.2. CYCLE DE LA VITAMINE B2**

Les sources de vitamines B2 sont proches de celles de la vitamine B1 : levure, céréales, viandes et poissons (notamment le foie), ainsi que le lait et les laitages<sup>24</sup>.

L'alimentation peut apporter aussi bien de la riboflavine libre que les formes phosphorylées (FAD et FMN). Ces derniers subiront une déphosphorylation lors de la digestion. La riboflavine libre sera absorbée au niveau de l'intestin grêle supérieur par des transports actifs saturables (ou par diffusion passive lors d'apports massifs), puis elle sera rephosphorylée dans les cellules muqueuses. Elle sera transportée dans le sang sous forme fixée, soit à une protéine porteuse spécifique (la *RiboFlavine Binding Protein*, ou RFBP), soit à l'albumine<sup>1</sup>.

Leur élimination est principalement urinaire<sup>15</sup>.

### **1.3.3. CARENCE EN RIBOFLAVINE**

Les carences isolées en vitamine B2 sont très rares dans les pays développés. Celles-ci sont en général retrouvées dans les syndromes carentiels multiples (dénutrition, post-chirurgie digestive, défaut de supplémentation des laits maternels, ...), bien qu'elles demeurent rares<sup>1,24</sup>.

Lors d'une carence isolée en vitamine B2, les symptômes suivants peuvent être retrouvés :

- Pâleur et ulcération des muqueuses, notamment au niveau de la commissure des lèvres ;
- Surinfections des lésions à *Candida albicans* fréquentes, traduites par l'apparition d'une perlèche ;
- Coloration rouge-magenta de la langue ;
- Dermite séborrhéique ;
- Cataracte ;
- Kératite et hypervascularisation de la conjonctive, associées à une photophobie<sup>25</sup>.

Une supplémentation en riboflavine peut être effectuée par voie orale, jusqu'à résolution des symptômes<sup>25</sup>.



### 1.3.4. INTOXICATION PAR LA RIBOFLAVINE

Les intoxications à la riboflavine sont considérées comme inexistantes. La riboflavine est très peu toxique même à très fortes doses, et les transports saturables intestinaux empêchent son excès alimentaire<sup>15</sup>.

### 1.3.5. EXPLORATION DU STATUT VITAMINIQUE

Il existe deux principales méthodes pour apprécier le statut vitaminique :

- Dosage direct de la riboflavine plasmatique (dosage de ses différents vitamères), permettant principalement d'évaluer les apports récents. Les concentrations normales sont comprises entre 27,9 et 41,9 µg/L ;
- Détermination du coefficient d'activation de la glutathion réductase dans les érythrocytes. Une activité supérieure à 1,30 peut témoigner d'une carence en riboflavine<sup>15</sup>.

Le dosage urinaire de la riboflavine, méthode historique, est aujourd'hui jugé comme imprécis<sup>15</sup>.

## 1.4. LA VITAMINE B<sub>3</sub> – NIACINE

### 1.4.1. GENERALITES

La vitamine B<sub>3</sub>, ou niacine, regroupe en réalité deux composés : l'acide nicotinique et le nicotinamide. Elle était autrefois appelée vitamine PP, car sa présence prévenait l'apparition de la pellagre. La niacine est le précurseur de deux co-enzymes nicotiniques, le NAD (Nicotinamide Adénine Dinucléotide) et le NADP (Nicotinamide Adénine Dinucléotide Phosphate)<sup>2</sup>.

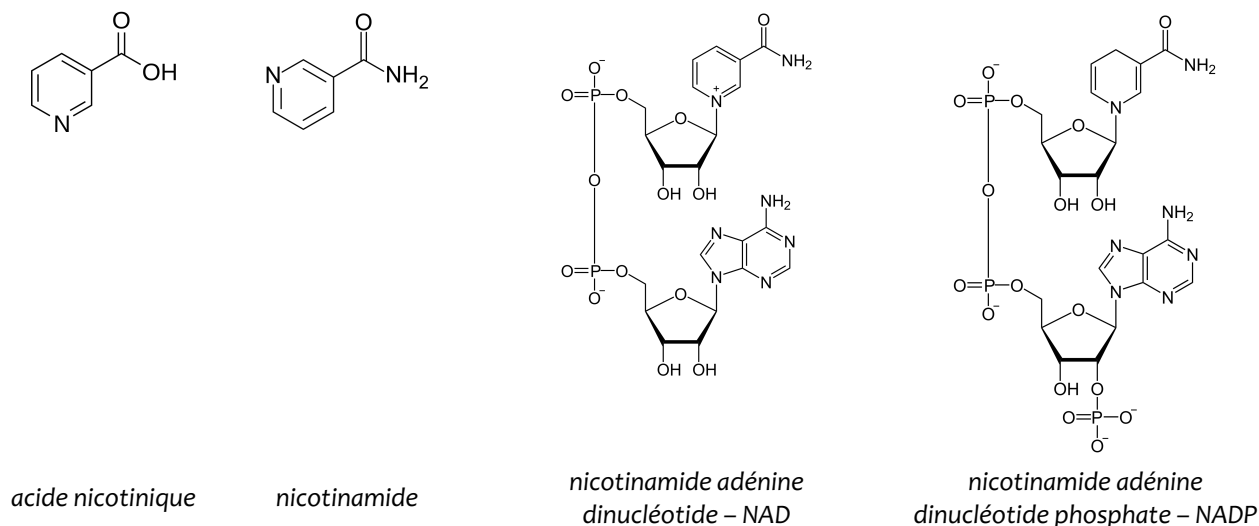


Figure 4 – Structure de la vitamine B<sub>3</sub>, ou niacine, et de ses formes activées<sup>22</sup>

Au sens propre, la niacine n'est pas une vitamine, car le corps humain est capable de la synthétiser à partir d'un acide aminé essentiel, le tryptophane<sup>1</sup>.

Les co-enzymes NAD et NADP sont des « transporteurs d'hydrogène ». Ils sont très impliqués dans les réactions d'oxydation et de réduction des cascades métaboliques :

- Le NAD est principalement retrouvé dans les voies cataboliques, en général mitochondriales, du métabolisme énergétique ;
- Le NADP est principalement retrouvé dans les voies anaboliques, en général cytoplasmiques, de synthèse<sup>15</sup>.

Ces co-enzymes sont également impliqués dans les voies de signalisation cellulaire en intervenant dans les mécanismes de glycosylation<sup>15</sup>.

#### Propriétés physico-chimiques :

- La vitamine B<sub>3</sub> est une vitamine hydrosoluble. Elle est soluble dans l'eau et insoluble dans les solvants organiques et les graisses ;
- Elle est relativement stable face à l'oxydation et la lumière<sup>15</sup>.

### **1.4.2. CYCLE DE LA VITAMINE B<sub>3</sub>**

La niacine peut être ingérée sous forme de niacine préformée ou de tryptophane. Les principales sources de niacine sont les céréales, les viandes et poissons, les fruits secs et les produits laitiers<sup>24</sup>.

Lors de la digestion, le NAD et NADP alimentaires sont respectivement dégradés en acide nicotinique et en nicotinamide. L'absorption se déroule au niveau des cellules muqueuses, par des transports actifs saturables (ou par diffusion passive lors d'apports massifs). Une fois absorbée, la quasi-totalité de la niacine est transformée en NAD ou NADP par le foie lors du premier passage hépatique. Ils sont ensuite relargués dans la circulation sanguine<sup>1</sup>.

Leur élimination est urinaire<sup>15</sup>.

### **1.4.3. CARENCE EN NIACINE**

La carence nutritionnelle en niacine est très rare dans les pays développés. Elle est le plus souvent due à un régime alimentaire pauvre en protéines et en tryptophane (notamment chez certains peuples africains consommant une grande quantité de maïs)<sup>24</sup>.

Les carences en niacine peuvent être également retrouvées chez les patients éthyliques chroniques, chez les patients présentant des diarrhées chroniques ou lors de certains syndromes de malabsorption<sup>15</sup>.

Les premiers signes d'une carence en vitamine B<sub>3</sub> sont généraux et ne permettent pas de poser un diagnostic : asthénie, anorexie, troubles digestifs mineurs, irritabilité<sup>15</sup>.

A un stade carentiel plus prononcé, on pourra constater la triade « diarrhée – dermatite – démence », signant la pellagre :

- Troubles digestifs : ils sont dus à une atrophie muqueuse diffuse. On observera une gastrite avec un syndrome de malabsorption de plus en plus sévère, ainsi que des diarrhées liquidiennes possiblement glairo-sanglantes ;
- Dermatite : on observe un érythro-œdème bulleux, principalement au niveau des zones exposées à la lumière et à la chaleur (mains, face, cou), ainsi que sur les zones de pression. Ils peuvent évoluer vers des ulcérations, un assèchement et la fissuration des lésions. Leurs surinfections peuvent être dramatiques ;
- Troubles neuro-psychiques : ils peuvent être très variés, de l'insomnie à l'encéphalopathie avec syndrome démentiel<sup>26</sup>.

La prise en charge repose sur la correction de la carence en niacine par voie orale ou injectable (500 mg/jour)<sup>15</sup>.

#### 1.4.4. INTOXICATION PAR LA NIACINE

La niacine a été un temps utilisée en pharmacologie pour ses propriétés hypolipémiantes (diminution du taux de LDL-cholestérol sérique). Cependant, à haute dose, la niacine est hépatotoxique, hyperglycémiant, hyperuricémiant et peut provoquer des troubles de la vision. Elle peut également induire l'apparition de bouffées de chaleur<sup>27</sup> et de troubles cutanés<sup>15</sup>. Les injections intraveineuses ne doivent cependant jamais dépasser 25 mg au risque de voir survenir un choc anaphylactique<sup>15</sup>.

#### 1.4.5. EXPLORATION DU STATUT VITAMINIQUE

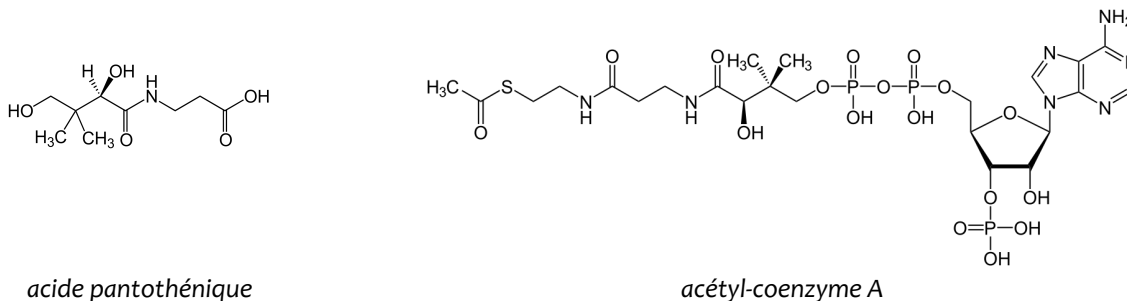
La méthode la plus répandue pour apprécier le statut vitaminique est le dosage des métabolites urinaires de la niacine, notamment le NMN (N1-MéthylNicotinamide). Une carence en niacine sera évoquée avec un débit d'excrétion urinaire de NMN inférieur à 0,8 mg/24 heures<sup>15</sup>.

Il est également possible de réaliser des épreuves de charge, soit en nicotinamide, soit en tryptophane<sup>15</sup>.

### 1.5. LA VITAMINE B5 – ACIDE PANTOTHENIQUE

#### 1.5.1. GENERALITES

La vitamine B5, ou acide pantothenique, est le précurseur du co-enzyme A, co-enzyme essentiel dans un grand nombre de cycles métaboliques tels que le cycle de l'acide citrique, le cycle de KREBS, l'oxydation des acides gras, ou encore la synthèse du cholestérol<sup>2</sup>.



acide pantothénique

acétyl-coenzyme A

Figure 5 – Structure de l'acide pantothénique, ou vitamine B5, et son métabolite actif l'acétyl-coenzyme A<sup>22</sup>

#### Propriétés physico-chimiques :

- La vitamine B5 est une vitamine hydrosoluble.
- L'acide pantothénique libre est très instable. En pharmacologie, on utilise des sels de pantothénate (sels de sodium ou de calcium) ou le panthénol, plus stables<sup>15</sup>.

#### 1.5.2. CYCLE DE LA VITAMINE B5

La vitamine B5 est très répandue dans la nature, sous forme de co-enzyme A, principalement retrouvée dans les abats et le jaune d'œuf<sup>15</sup>.

Elle est absorbée au niveau intestinal par des mécanismes actifs dépendants du sodium<sup>15</sup>, mais une partie de la quantité ingérée est retrouvée dans les selles (absorption incomplète)<sup>24</sup>.

La vitamine B5 circule dans le sang sous forme d'acide pantothénique. Elle peut être stockée dans le foie, en quantité variable selon l'état de jeûne<sup>15</sup>.

Son élimination est urinaire<sup>15</sup>.

### 1.5.3. CARENCE EN ACIDE PANTOTHENIQUE

Excepté en conditions expérimentales, les carences en vitamine B5 sont exceptionnelles. On peut en déduire ses conséquences lors de carences sévères liées à des dénutritions : insomnies, nausées, sensibilisation aux infections<sup>24</sup>, lésions cutanées<sup>26</sup>. Elle doit cependant être administrée en préventif aux patients sous nutrition parentérale exclusive<sup>24</sup>.

Elle peut être utilisée en thérapeutique, à l'instar de la biotine (ou vitamine B8, cf. *infra*), pour prendre en charge les alopécies, l'acné et comme agent cicatrisant pour les plaies et brûlures<sup>24</sup>.

### 1.5.4. INTOXICATION PAR L'ACIDE PANTOTHENIQUE

Aucune intoxication, même après apports massifs d'acide pantothénique, n'a été observée<sup>1</sup>.

### 1.5.5. EXPLORATION DU STATUT VITAMINIQUE

De par son abondance dans la nature, le statut vitaminique B5 est rarement exploré. Il est néanmoins possible de réaliser un dosage de l'acide pantothénique plasmatique, sanguin ou urinaire<sup>15</sup>.

## 1.6. LA VITAMINE B6 – PYRIDOXINE

### 1.6.1. GENERALITES

La vitamine B6 regroupe en réalité six vitamères : la pyridoxine, le pyridoxal, la pyridoxamine et leurs dérivés 5'-phosphate. Le pyridoxal 5'-phosphate, ou phosphate de pyridoxal, est la forme active principale<sup>2</sup>.

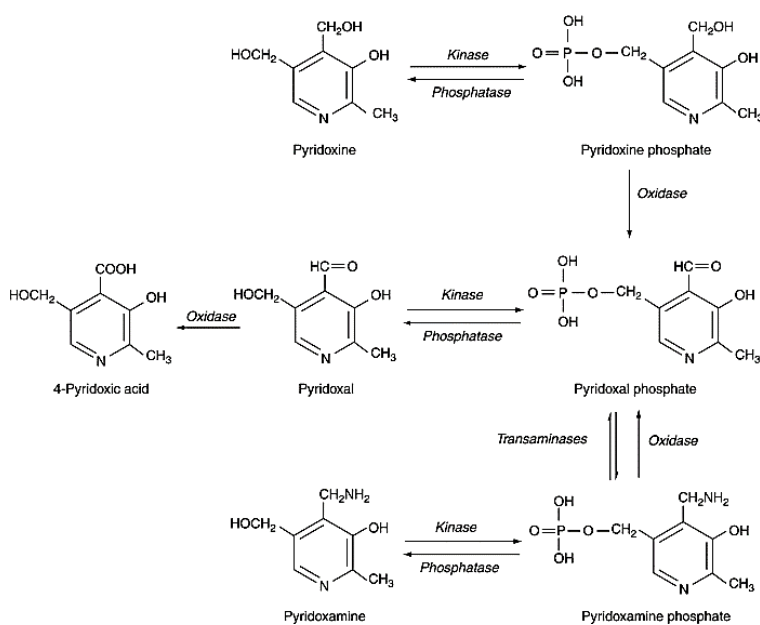


Figure 6 – Structure des différents vitamères de la vitamine B6<sup>28</sup>

Le phosphate de pyridoxal est impliqué dans de nombreuses voies métaboliques :

- dans les cycles métaboliques des glucides, lipides et protéines<sup>24</sup> ;
- dans la synthèse de certains neuromédiateurs tels que la sérotonine, la dopamine, les amphétamines et le GABA<sup>24</sup> ;
- dans le mécanisme d'action des hormones stéroïdiennes, en régulant leur activité de facteur de transcription<sup>2</sup>.

### Propriétés physico-chimiques :

- Les vitamines B6 sont des vitamines hydrosolubles.
- Elles sont stables à la chaleur, mais photosensibles à pH acide ou neutre<sup>15</sup>.

### **1.6.2. CYCLE DE LA VITAMINE B6**

Les sources de vitamines B6 sont proches de celles de la vitamine B1 ou de la vitamine B2 : levure, céréales, fruits et légumes, viandes et abats<sup>24</sup>.

Les trois vitamères non phosphorylés de la vitamine B6 peuvent être absorbés, de façon passive et non saturable, sur toute la longueur de l'intestin grêle. Leurs formes phosphorylées devront être hydrolysées par les phosphatases intestinales pour pouvoir être absorbées<sup>15</sup>.

Leur élimination est urinaire<sup>15</sup>.

### **1.6.3. CARENCE EN PYRIDOXINE**

Les carences en pyridoxine par défaut d'apports alimentaires sont exceptionnelles. Les situations de carences sont plus fréquemment retrouvées chez la femme enceinte et les nourrissons, ainsi que par iatrogénie (isoniazide ou D-pénicillamine notamment), bien qu'elles demeurent rares dans les pays développés car la supplémentation est systématique dans ces situations<sup>24</sup>.

Les symptômes de cette carence se rapprochent des troubles retrouvés dans la pellagre<sup>1</sup> :

- Les troubles cutanés : séborrhée, glossite pellagroïde (traitement local par pyridoxine possible)
- Les troubles neuropsychiques : dépression, accès maniaque (probablement dus à l'intervention de la vitamine B6 dans la synthèse de neuromédiateurs), convulsions chez les nourrissons<sup>24</sup>.

La vitamine B6 est souvent utilisée en association à la vitamine B1 et B12 pour le traitement des polynévrites, principalement d'étiologie éthylique<sup>24</sup>.

Le traitement consiste en une correction de la carence, par supplémentation en pyridoxine à raison de 250 mg/jour jusqu'à résolution des symptômes<sup>15</sup>.

### **1.6.4. INTOXICATION PAR LA PYRIDOXINE**

Contrairement aux autres vitamines hydrosolubles (vitamines B et C), une intoxication chronique à la pyridoxine peut être retrouvée pour des doses supérieures à 200 mg/jour pendant plusieurs mois (très largement supérieures aux quantités retrouvées dans l'alimentation)<sup>15</sup>.

Les symptômes de cette intoxication sont principalement neurologiques : neuropathies périphériques, troubles de la marche, diminution des réflexes et troubles de la sensibilité<sup>1</sup>.

### **1.6.5. EXPLORATION DU STATUT VITAMINIQUE**

Il existe deux principales méthodes pour apprécier le statut vitaminique :

- Les méthodes directes : il est possible de doser la vitamine B6 dans le sang ou les urines ;

- Les méthodes indirectes : il est possible de déterminer soit l'activité d'enzymes vitamine B6-dépendantes, telle que les transaminases, soit de réaliser une épreuve de charge par le tryptophane.

Tableau IV – Méthodes d'explorations utilisées pour évaluer le statut vitaminique en pyridoxine<sup>15</sup>

Paramètre	Valeur normale	Valeur seuil indiquant un risque élevé de carence
<i>METHODES DIRECTES</i>		
Dosage sanguin de pyridoxine-diphosphate	> 30 mmol/L	< 10 mmol/L
Dosage sanguin de vitamine B6 totale	> 40 mmol/L	< 30 mmol/L
Débit urinaire de vitamine B6 totale	> 5 µmol/24h	ND
<i>TESTS FONCTIONNELS</i>		
Coefficient d'activation de l'ASAT	< 1,80	> 2,0
Coefficient d'activation de l'ALAT	< 1,25	> 1,30
Débit urinaire de l'acide xanthurénique après charge en tryptophane	< 65 µmol/24h	ND
Débit urinaire de la cystathionine après charge en méthionine	< 350 µmol/24h	ND

ND : Non Déterminé – ASAT : ASpartate AminoTransférase – ALAT : ALanine AminoTransférase

## 1.7. LA VITAMINE B8 – BIOTINE

### 1.7.1. GENERALITES

La vitamine B8, plus généralement appelée biotine, regroupe en réalité trois vitamères : la biotine, forme circulante, la biocytine, forme majoritairement présente dans la nature, et la carboxybiocytine (ou carboxybiotine), sa forme active<sup>2</sup>.

Une ancienne nomenclature la désignait comme la vitamine H<sup>1</sup>.

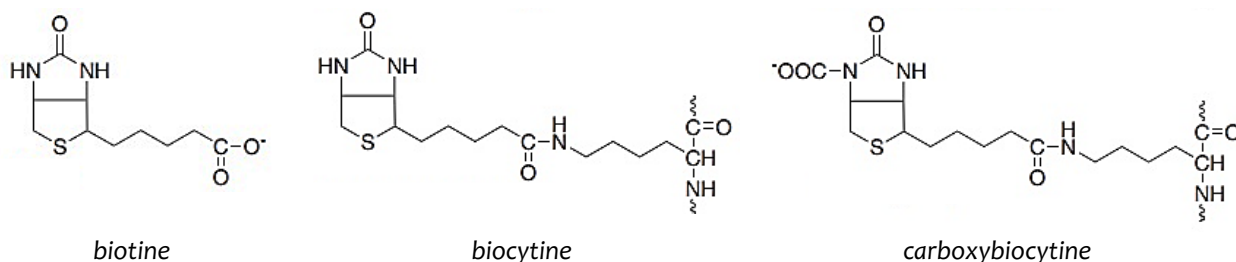


figure 7 – Structure des différents vitamères de la vitamine B8<sup>2</sup>

La carboxybiotine est un co-enzyme nécessaire au fonctionnement de certaines carboxylases impliquées dans le métabolisme énergétique cellulaire ou la synthèse des acides gras par exemple<sup>15</sup>.

Elle est également impliquée dans la régulation des cycles cellulaires, en « biotinylant » certaines protéines<sup>2</sup>.

#### Propriétés physico-chimiques :

- La biotine est une vitamine hydrosoluble.
- Elle est stable en solution, mais très sensible à l'alcalinité (pH > 12)<sup>15</sup>.

### **1.7.2. CYCLE DE LA VITAMINE B8**

La biocytine est retrouvée dans un grand nombre d'aliments d'origine animale ou végétale, sous forme libre ou liée à des protéines, notamment dans les viandes, les légumes verts, les pommes de terre et les produits céréaliers<sup>15</sup>.

La biocytine doit être hydrolysée en biotine pour être absorbée *via* des transporteurs actifs. Elle sera ensuite relarguée dans la circulation sanguine sous forme de biotine libre<sup>1</sup>.

En revanche, une absorption massive d'avidine (présente en grande quantité dans le blanc d'œuf cru) fixe la biocytine et empêche son absorption<sup>2</sup>.

Elle est également synthétisée par les bactéries de la flore intestinale en des proportions couvrant largement les besoins quotidiens en biotine, cependant sa biodisponibilité reste discutée<sup>1</sup>.

### **1.7.3. CARENCE EN BIOTINE**

Les carences en biotine sont très rares. Les seuls cas retrouvés de carence en biotine sont les syndromes carenciels multiples ou les patients sous nutrition parentérale prolongée sans supplémentation.

Les signes que l'on pourrait retrouver lors d'une carence isolée seraient : dermatite squameuse, anorexie, nausées, voire des signes neurologiques<sup>24</sup>.

Elle est parfois utilisée en traitement des dermatites séborrhéiques ou de l'acné en association à l'acide pantothénique<sup>24</sup>.

### **1.7.4. INTOXICATION PAR LA BIOTINE**

Aucune intoxication, même après des apports importants et répétés en biotine, n'a été observée<sup>1</sup>.

### **1.7.5. EXPLORATION DU STATUT VITAMINIQUE**

La méthode principalement utilisée pour déterminer le statut vitaminique est le débit urinaire de la biotine ou de l'acide 3-hydroxyisovalérique, métabolite inversement proportionnel à l'activité d'une enzyme vitamine B8-dépendante. Cependant, aucun consensus n'existe à ce jour sur la détermination du statut vitaminique<sup>15</sup>.

## **1.8. LA VITAMINE B9 – ACIDE FOLIQUE**

### **1.8.1. GENERALITES**

La vitamine B9, ou acide folique, correspond en réalité à un composé appelé le ptéroylglutamate. Il est composé de 3 éléments biochimiques : la ptéridine, l'acide para-amino-benzoïque et un résidu glutamate<sup>1</sup>. Dans la nature, il existe un grand nombre de folates différents dérivés de l'acide folique : ils peuvent contenir plusieurs résidus glutamate (polyglutamates), ou avoir une ptéridine substituée par différents groupes monocarbonés. La forme biologiquement active est le tétrahydrofolate. Une forme plus stable, le 5-formyl-tétrahydrofolate, est utilisé en pharmacologie sous le nom d'acide folinique ou leucovorine<sup>2</sup>.

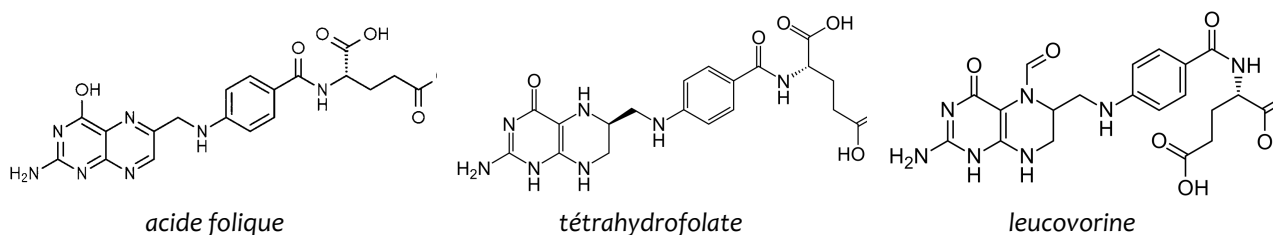


Figure 8 – Structure de l'acide folique, ou vitamine B9, de sa forme activée le tétrahydrofolate et de la leucovorine, forme pharmaceutique<sup>22</sup>

Le tétrahydrofolate est impliqué dans le métabolisme des acides aminés et la néoglucogenèse notamment, de par son rôle de transporteur d'unités monocarbonées.

Il exerce également un rôle central dans le métabolisme des bases de l'ADN, principalement en étant co-enzyme de la dihydrofolate réductase et de la thymidylate synthétase, par exemple dans les cellules souches de la moelle osseuse<sup>2</sup>.

Le tétrahydrofolate est également impliqué dans l'embryogenèse, au niveau de la formation du tube neural.<sup>1</sup>

Des analogues de l'acide folique peuvent être utilisés comme inhibiteur de ces enzymes (effet antimétabolite) :

- En cancérologie : méthotrexate – NOVATREX®. Il cible les cellules à division cellulaire rapide humaine, dont les cellules cancéreuses ;
- En infectiologie : triméthoprim – BACTRIM® (associé au sulfaméthoxazole). Il cible les dihydrofolate réductases bactériennes, légèrement différentes des enzymes humaines. Il en va de même pour la pyriméthamine – MALOCIDE®, ciblant les enzymes des parasites protozoaires dont le *Plasmodium sp.*<sup>2</sup>

#### Propriétés physico-chimiques :

- L'acide folique est peu soluble dans l'eau et insoluble dans les solvants organiques, l'éther et l'éthanol.
- Les folates sont très sensibles à la lumière. La sensibilité à l'oxydation dépend de la substitution de la ptéridine : une substitution en N10 accroît la sensibilité à l'oxydation ; une substitution en N5 diminue la sensibilité à l'oxydation<sup>16</sup>.

### 1.8.2. CYCLE DE LA VITAMINE B9

Dans la nature, l'acide folique est présente sous forme de polyglutamates, retrouvés dans les légumes verts et les fruits ainsi que les fromages, les œufs, le foie et les graines.

Ceux-ci seront hydrolysés lors de l'absorption par la muqueuse duodéno-jéjunale. On peut la retrouver sous différentes formes monocarbonées dans le plasma, mais elle sera stockée sous forme de dihydrofolates dans le foie, les reins et les hématies.

Les folates sont éliminés par voie biliaire aux taux physiologiques, ainsi que par voie urinaire en cas d'excès<sup>2</sup>.

### 1.8.3. CARENCE EN FOLATES

Les carences en folates et en cobalamine (vitamine B12, cf. *infra*) sont semblables chez l'adulte et le sujet âgé. Elles se présentent généralement sous la forme de troubles hématologiques et/ou de troubles neuropsychiques<sup>26</sup>.



Troubles hématologiques : Leurs intensités sont très variables, mais on retrouvera en général une anémie, appelée anémie mégalo-blastique. On peut à la fois retrouver des formes asymptomatiques (macrocytose isolée) et des formes très sévères à type de pancytopénie (diminution significative des plaquettes, des leucocytes et des hématies)<sup>26</sup>.

Troubles neuropsychiques : ils sont proches de ceux retrouvés lors de carences en vitamine B6. On peut fréquemment retrouver une polynévrite ou une ataxie, plus rarement un syndrome cérébelleux, des troubles sphinctériens ou une atteinte des paires de nerfs crâniens<sup>26</sup>.

Les carences alimentaires sont peu fréquentes et retrouvées en général dans les régimes monotones ou dans les syndromes de malabsorption<sup>24</sup>.

Les carences indirectes sont cependant fréquentes, en absence de supplémentation, *via* l'action de molécules exogènes inhibitrices enzymatiques, notamment au niveau de la dihydrofolate réductase :

- Chez les patients présentant une cirrhose hépatique alcoolique, *via* l'éthanol ;
- Chez les patients traités par antimétabolites : méthotrexate, antibactériens de la classe des sulfamides, ... ;
- Chez les patients traités par certains anticonvulsivants, notamment les barbituriques et les phénytoïnes<sup>24</sup>.

Le traitement curatif d'une carence en folates repose sur l'administration d'acide folique à raison d'un à cinq milligrammes par jour sur 3 à 6 mois<sup>16</sup>.

#### **1.8.4. INTOXICATION PAR LES FOLATES**

D'après la littérature, seul l'excès d'apports en vitamine B9 associé à un déficit en vitamine B12 pourrait induire des troubles, à type d'exacerbation de la neuropathie induite par la carence en cobalamine<sup>16</sup>.

#### **1.8.5. EXPLORATION DU STATUT VITAMINIQUE**

Le dosage plasmatique des folates permet d'avoir une idée du statut vitaminique. Cependant, d'autres examens peuvent être réalisés pour confirmer et préciser l'état de carence, ainsi que différencier la carence en vitamine B9 de la carence en vitamine B12 :

- Le frotti sanguin, recherchant une macrocytose notamment ;
- Le dosage de l'homocystéinémie : faiblement élevé en cas de carence en vitamine B9, très élevé en cas de carence en vitamine B12.
- Le test de dU-suppression : test in-vitro sur des cellules de moelle osseuse ou sur des lymphocytes, basé sur l'intégration de thymidine tritiée, supérieur 10% en cas de carence en vitamine B9.

### **1.9. LA VITAMINE B12 – COBALAMINE**

#### **1.9.1. GENERALITES**

La vitamine B12 représente différents vitamères appelés cobalamines. Ce sont des composés corrinoïdes, formés d'un cycle tétrapyrrolique complexant un ion cobalt<sup>2</sup>.

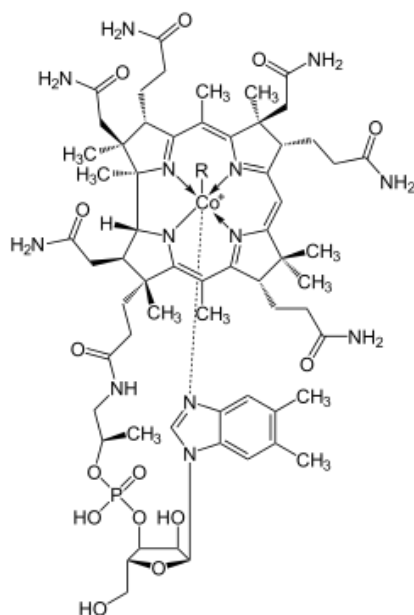


Figure 9 – Structure de la cobalamine, ou vitamine B12<sup>22</sup>

Dans la mitochondrie, l'adénosyl-cobalamine, forme active mitochondriale, est impliquée dans la synthèse du succinyl-CoA, métabolite essentiel dans le métabolisme énergétique. La méthylcobalamine, forme active cytosolique, est impliquée dans la synthèse de la méthionine. La vitamine B12 permet également la régénération de l'acide folique<sup>2</sup>.

#### Propriétés physico-chimiques :

- La vitamine B12 est une vitamine hydrosoluble.
- La méthylcobalamine et l'adénosylcobalamine sont sensibles et dégradées par la lumière.
- La cyanocobalamine (forme la plus stable) est transformée en hydroxocobalamine par l'action de la lumière. Elle est très résistante à la chaleur et à l'acidité<sup>16</sup>.

### 1.9.2. CYCLE DE LA VITAMINE B12

Dans la nature, la vitamine B12 existe à la fois sous forme libre et conjuguée à des protéines. Cependant, elle n'est retrouvée que dans les aliments d'origine animale<sup>2</sup>.

La vitamine B12 étant très fragile, la forme libre va se fixer dès son contact avec la salive à une protéine porteuse, l'haptocorrine (ou protéine R)<sup>16</sup>.

La trypsine pancréatique va libérer la vitamine B12. Celle-ci va se fixer au facteur intrinsèque (produit par la paroi gastrique). Ce complexe va se fixer à des récepteurs spécifiques au niveau de l'iléon pour être absorbé. Dans la muqueuse intestinale, la vitamine B12 va se fixer à une protéine de transport, la transcobalamine II, ce complexe constituera la forme circulante de la vitamine B12. Tous ces mécanismes sont saturables, la quantité absorbable de vitamine B12 étant ainsi limitée<sup>16</sup>.

Son stockage et son élimination sont semblables à ceux des folates<sup>1</sup>.

### 1.9.3. CARENCE EN COBALAMINE

La symptomatologie de la carence en vitamine B12 est très proche de la carence en folates. En effet, une carence en vitamine B12 va interrompre la régénération de l'acide folique et donc créer un syndrome similaire. On parlera d'anémie pernicieuse<sup>2</sup>.

Deux étiologies existent pour l'anémie pernicieuse : la carence alimentaire et la maladie de BIERMER<sup>1</sup>.

La carence alimentaire est très rare chez les sujets ayant un régime alimentaire adapté. Cependant des carences ont été décrites chez des patients végétaliens (la vitamine B12 n'étant présente que dans les aliments d'origine animale) et les patients ayant subi une résection intestinale non supplémentée<sup>1</sup>.

En revanche, la maladie de BIERMER est indépendante du régime alimentaire. En effet, sa physiopathologie repose sur un défaut de production ou une dégradation précoce du facteur intrinsèque, nécessaire pour l'absorption de la vitamine B12. Une des causes possibles est la production d'auto-anticorps anti-facteur intrinsèque<sup>24</sup>.

Une supplémentation est nécessaire pour prévenir l'apparition d'une anémie pernicieuse :

- Par voie orale : utilisation de la cyanocobalamine, à raison d'un traitement d'attaque de 1 000 à 2 000 µg/jour, puis en entretien 125 à 1 000 µg/jour.
- Par voie intramusculaire : utilisation de l'hydroxocobalamine, à raison d'un traitement d'attaque de 1 000 µg/jour, puis en entretien 1 000 µg/mois.
- La durée du traitement dépendra de l'étiologie, généralement à vie dans le cadre d'une maladie de BIERMER<sup>26</sup>.

#### 1.9.4. INTOXICATION PAR LA COBALAMINE

Aucune intoxication, même après des apports importants et répétés en cobalamine, n'a été observée<sup>16</sup>.

#### 1.9.5. EXPLORATION DU STATUT VITAMINIQUE

Le dosage plasmatique de la cobalamine est la seule méthode effectuée en routine permettant de déterminer le statut vitaminique, bien qu'il soit imprécis. La symptomatologie est généralement suffisante.

Les valeurs cibles varient de façon importante d'un laboratoire à l'autre, cependant il est admis qu'une concentration inférieure à 150 pmol/L incite à la recherche d'une carence en cobalamine.

### 1.10. LA VITAMINE C – ACIDE ASCORBIQUE

#### 1.10.1. GENERALITES

La vitamine C correspond à l'acide L-[+]-ascorbique. Elle est synthétisée par les plantes et les animaux à partir d'acide glucuronique<sup>1</sup>. Seuls les primates et certains mammifères ne peuvent pas la synthétiser<sup>2</sup>.

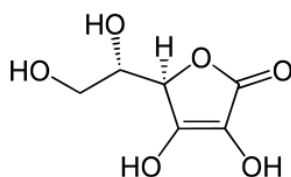


Figure 10 – Structure de l'acide L-[+]-ascorbique, ou vitamine C<sup>22</sup>

L'acide ascorbique est un co-enzyme de deux grandes familles d'hydrolases : les cupro-hydrolases (comportant du cuivre) et les sidéro-hydrolases (comportant du fer)<sup>16</sup>.

L'acide ascorbique est également un puissant agent antioxydant. Il intervient dans la détoxification des radicaux libres de l'oxygène :

- De façon directe : en captant les radicaux hydroxyles ou les anions superoxydes ;
- De façon indirecte : en permettant la régénération de la plupart des autres agents antioxydants (notamment le glutathion et l' $\alpha$ -tocophérol)<sup>16</sup>.

Propriétés physico-chimiques :

- La vitamine C est une vitamine hydrosoluble.
- Elle est sensible à l'oxydation, à la lumière et à la chaleur. Elle est détruite par les cuissons<sup>29</sup>.

### **1.10.2. CYCLE DE LA VITAMINE C**

La vitamine C est présente principalement dans les légumes et les fruits frais. Elle est également présente, en quantité moindre, dans les pommes de terre, les céréales et le pain<sup>30</sup>.

L'absorption de la vitamine C se réalise principalement au niveau du segment supérieur de l'intestin grêle, mais une absorption est également possible, dans une moindre mesure, au niveau de la muqueuse pharyngée. Les mécanismes d'actions sont principalement actifs, mais une diffusion passive est possible à très fortes doses.

L'acide ascorbique est ensuite relarguée dans la circulation sanguine sous forme libre principalement (75%), ainsi que sous forme liée aux protéines (25%)<sup>1</sup>.

Son élimination est urinaire<sup>1</sup>.

### **1.10.3. CARENCE EN ACIDE ASCORBIQUE**

La carence en acide ascorbique peut être liée à la fois à une carence en apports (malnutrition, carences alimentaires, ...) et/ou à une malabsorption (maladie de CROHN, Maladie de WHIPPLE, ...). Historiquement, l'avitaminose C a été décrite chez les marins de l'ère coloniale, ne pouvant pas consommer de fruits et légumes frais en raison de la durée des voyages<sup>29</sup>.

Une avitaminose C asymptomatique, avec un état de déplétion modérée, peut augmenter le risque de survenue d'événements cardiovasculaires (infarctus du myocarde notamment), la sévérité des infections et une augmentation du risque de survenue d'une cataracte et de certains cancers par diminution de son effet antioxydant<sup>29</sup>.

La manifestation clinique d'une avitaminose C est appelée le scorbut. Les manifestations cliniques apparaissent progressivement : le tableau clinique du scorbut apparaît en environ trois mois après l'état d'avitaminose (après épuisement des réserves)<sup>29</sup>.

Tableau V – Signes cliniques et biologiques du scorbut<sup>29</sup>

Signes cliniques et biologique du scorbut
<p>Signes généraux :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Altération de l'état général : asthénie, anorexie, amaigrissement ;</li> </ul> <p>Manifestations ostéoarticulaires :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Arthralgies ;</li> <li>- Myalgies ;</li> </ul> <p>Syndrome hémorragique :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Purpura ;</li> <li>- Ecchymoses ;</li> <li>- Hématomes ;</li> <li>- Hémarthrose ;</li> <li>- Hémorragies des gaines des nerfs ;</li> <li>- Hémorragies cérébrales, gynécologiques ;</li> </ul> <p>Manifestations stomatologiques :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Gingivite hypertrophique et hémorragique (absente en cas d'édentation) ;</li> <li>- Parodontolyse ;</li> <li>- Chutes des dents ;</li> </ul> <p>Manifestations cutanées :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Hyperkératose folliculaire ;</li> <li>- Ichtyose pigmentée ;</li> <li>- Œdèmes des membres inférieurs ;</li> <li>- Atteinte des phanères : « cheveux en tire-bouchon », alopecie ;</li> </ul> <p>Autres :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Syndrome sec ;</li> <li>- Hypertrophie parotidienne ;</li> <li>- Troubles psychiatriques : dépression ;</li> <li>- Déficit de l'immunité cellulaire et troubles de la phagocytose ;</li> <li>- Convulsions ;</li> </ul> <p>Atteintes cardiaques :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Modifications du segment ST et des ondes T ;</li> <li>- Morts subites ;</li> </ul> <p>Signes biologiques :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Anémie ;</li> <li>- Leucopénie ;</li> <li>- Hypocholestérolémie ;</li> <li>- Hypoalbuminémie ;</li> </ul> <p>Ascorbémie inférieure à 2 mg/L ; baisse de l'acide ascorbique leucocytaire.</p>

La prévention des avitaminoses C (symptomatiques ou non), repose sur la consommation d'aliments contenant de la vitamine C. Une supplémentation peut être nécessaire pour les sujets ayant des besoins augmentés en vitamine C (femmes enceintes, personnes âgées, patients en réanimation, ...)<sup>29</sup>.

Le traitement curatif du scorbut repose sur l'administration d'un gramme d'acide ascorbique, réparti en plusieurs prises par jour (absorption et élimination saturables). La supplémentation est en général per os, par voie parentérale dans le cas d'une malabsorption<sup>29</sup>.

#### 1.10.4. INTOXICATION PAR L'ACIDE ASCORBIQUE

Une intoxication par la vitamine C est peu fréquente. Elle est retrouvée uniquement pour des doses journalières supérieures à 2 – 3 grammes sous la forme de troubles digestifs.

En revanche, les surcharges ferriques ou les lithiases contre-indiquent l'utilisation de la vitamine C à haute dose<sup>16</sup>.

#### 1.10.5. EXPLORATION DU STATUT VITAMINIQUE

Le dosage plasmatique de la vitamine C, ou ascorbémie, permet d'avoir un bon reflet du statut vitaminique. On considère que le risque de carence en vitamine C apparaît lorsque l'ascorbémie est inférieure à 2,0 mg/L. Une hypoascorbémie prolongée peut faire apparaître les symptômes du scorbut.

### 1.11. LA VITAMINE D – CHOLECALCIFEROL

#### 1.11.1. GENERALITES

La vitamine D regroupe différentes molécules avec une activité similaire. Les deux principales sont :

- La vitamine D<sub>2</sub>, ou ergocalciférol, est le composé retrouvé dans le règne végétal. Sa synthèse est issue de l'ergostérol ;
- La vitamine D<sub>3</sub>, ou cholécalciférol, est le composé retrouvé dans le règne animal. Elle est apportée par l'alimentation ou synthétisée à partir du cholestérol sous l'action de la lumière<sup>1</sup>.

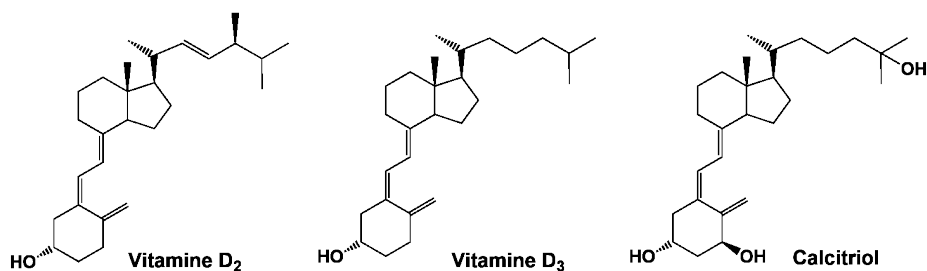


Figure 11 – Structure de la vitamine D et sa forme activée, le calcitriol<sup>31</sup>

#### Cycle de production de la vitamine D activée :

- La forme active de la vitamine D est le 1,25-dihydroxycholecalciférol, ou calcitriol. Son activation, nécessitant deux hydroxylations (hépatique puis rénale), permet sa régulation ;
- Le cholécalciférol, ou provitamine D, peut être en partie synthétisé au niveau de la peau. Cependant sa synthèse n'est pas suffisante et doit également être apportée par l'alimentation<sup>2</sup>.

Le rôle principal de la vitamine D est de réguler l'homéostasie phosphocalcique. Elle aurait également un rôle dans le développement de certaines pathologies, tels que certains cancers ou maladies auto-immunes<sup>14</sup>.

#### Propriétés physico-chimiques :

- La vitamine D est une vitamine liposoluble. Elle est très soluble dans l'éthanol et le chloroforme, peu soluble dans les graisses et insoluble dans l'eau ;
- Elle est peu sensible à la chaleur mais très sensible à la lumière<sup>14</sup>.

#### **1.11.2. CYCLE DE LA VITAMINE D**

La vitamine D est peu retrouvée dans la nature. Elle est principalement présente dans les foies de poissons et en moindre quantité dans le lait de vache<sup>32</sup>.

La vitamine D va, au niveau du duodénum et du jéjunum, être absorbée *via* le cycle des lipides en intégrant les micelles mixtes pour atteindre le foie<sup>14</sup>.

Son élimination est uniquement biliaire<sup>14</sup>.

#### **1.11.3. CARENCE EN VITAMINE D**

De nombreuses études montrent que l'hypovitaminose D est très répandue, sur toute la surface du globe. En revanche, la carence sévère symptomatique demeure assez rare<sup>32</sup>.

La carence sévère peut engendrer un certain nombre de troubles osseux et extra-osseux :

- Le rachitisme carentiel : pathologie de l'enfant en croissance. La carence en vitamine D induit un défaut de minéralisation osseuse, principalement au niveau des zones actives de croissance des os (poignets, genoux), au niveau des métaphyses. On peut observer un signe pathognomonique à la radiographie : l'aspect en « toit de pagode »<sup>33</sup>. Cependant, des signes extra-osseux sont également observés tels que des convulsions ou une cardiomyopathie<sup>34</sup>.
- L'ostéomalacie : elle correspond également à un défaut de minéralisation osseuse, mais chez l'adulte. Une accumulation de tissu osseux anormal va conduire à une fragilité osseuse et une augmentation importante du risque de fracture. Les principales manifestations cliniques sont des douleurs osseuses et une faiblesse musculaire, altérant la marche<sup>32</sup>.
- L'ostéoporose : la carence en vitamine D implique une modification de l'équilibre phosphocalcique, pouvant provoquer une hypocalcémie. L'hypocalcémie va augmenter la synthèse de parathormone et ainsi induire un remodelage osseux, rendant l'os plus fragile et augmentant de façon importante le risque de fracture<sup>32</sup>.

Une carence en vitamine D pourrait également augmenter le risque de survenue de certains cancers, de développement de pathologies cardiovasculaires ainsi qu'une susceptibilité aux infections<sup>32</sup>.

#### **1.11.4. INTOXICATION PAR LA VITAMINE D**

Une intoxication chronique en vitamine D peut induire l'apparition d'une hypercalcémie chronique.

Les intoxications sévères peuvent aboutir à une insuffisance rénale ou cardiaque irréversible, potentiellement fatales<sup>35</sup>.

Symptômes d’une intoxication à la vitamine D
<p>Signes généraux :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Altération de l’état général : anorexie, amaigrissement, asthénie ;</li> </ul> <p>Signes digestifs :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Nausées ;</li> <li>- Constipation ;</li> </ul> <p>Signes neurologiques :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Dépression ;</li> <li>- Céphalées ;</li> </ul> <p>Signes rénaux :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Polyurie ;</li> <li>- Calcifications rénales ;</li> </ul> <p>Signes cardio-vasculaires :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Calcifications vasculaires ;</li> <li>- Hypertension artérielle ;</li> <li>- Anémie.</li> </ul>












### 1.11.5. EXPLORATION DU STATUT VITAMINIQUE

L'évaluation du statut vitaminique D repose sur le dosage plasmatique ou sérique en 25-OH-vitamine D<sub>3</sub> et en 25-OH-vitamine D<sub>2</sub>.

La synthèse de la vitamine D étant en partie dépendante de l'action du soleil, les concentrations cibles varient selon la période de l'année :

- En pleine été : compris entre 20 et 60 µg/L ;
- En plein hiver : compris entre 10 et 30 µg/L.

On parlera de carence lorsque les concentrations plasmatiques sont inférieures à 6 µg/L, mais certaines recommandations préconisent de ne pas descendre en dessous de 20 µg/L<sup>14</sup>.

## 1.12. LA VITAMINE E – α-TOCOPHEROL

### 1.12.1. GENERALITES

La vitamine E, appelée α-tocophérol, est une molécule antioxydante. Elle possède 3 centres de chiralités, ses différents énantiomères ne possédant pas la même activité biologique. On utilise parfois l'EαT, équivalent en α-tocophérol<sup>2</sup>.



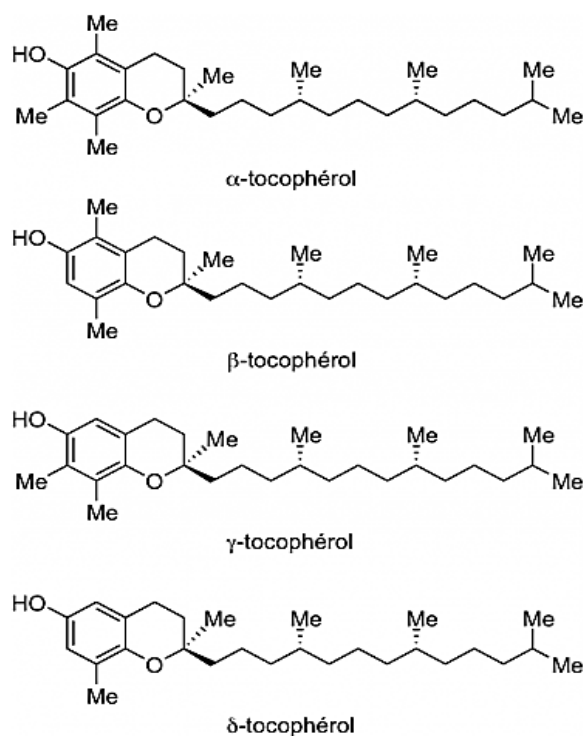


Figure 12 – Structure des différents énantiomères de la vitamine E, ou tocophérols<sup>36</sup>

L' $\alpha$ -tocophérol est un constituant essentiel des membranes cellulaires, notamment pour ses propriétés antioxydantes. Il permet de détoxifier les radicaux libres de l'oxygène, protégeant les lipides de la membrane cellulaire de la peroxydation<sup>1</sup>.

#### Propriétés physico-chimiques :

- La vitamine E est une vitamine liposoluble. Elle est soluble dans les graisses et les solvants organiques, mais insoluble dans l'eau.
- La vitamine E est stable à la chaleur et à la lumière (domaine du visible). Elle est cependant sensible aux ultraviolets et à l'oxydation<sup>14</sup>.

### 1.12.2. CYCLE DE LA VITAMINE E

Les principales sources de vitamine E sont les germes et graines végétales<sup>1</sup>.

La vitamine E est le plus souvent retrouvée dans la nature sous forme estérifiée. Lors de la digestion, la vitamine E sera libérée pour être absorbée dans l'intestin avec les lipides. La majeure partie de la vitamine E va rester dans les chylomicrons puis les VLDL (*Very Low Density Lipoproteins*) pour soit être libérée dans la circulation sanguine (libérée par les lipoprotéines lipases endothéliales) au moment des échanges entre lipoprotéines, soit captée directement par les cellules cibles *via* l'endocytose des LDL (*Low Density Lipoproteins*).

Elle est stockée dans les tissus adipeux et les muscles<sup>1</sup>.

### 1.12.3. CARENCE EN VITAMINE E

Les carences alimentaires en vitamine E sont considérées comme inexistantes, excepté chez les patients présentant des anomalies de l'absorption des lipides (mucoviscidose, hépatopathies chroniques, ...), bien qu'elles restent exceptionnelles.

Cela peut entraîner des troubles neurologiques ou neuromusculaires suite à l'altération des membranes neuronales et sarcoplasmiques, ou une anémie hémolytique par fragilisation de la membrane des hématies<sup>2</sup>.

#### 1.12.4. INTOXICATION PAR LA VITAMINE E

Les intoxications en vitamine E sont exceptionnelles, même à des doses très élevées. Cependant, certains symptômes d'un surdosage en vitamine E ont pu être rapportés : asthénie, faiblesse musculaire, nausées, diarrhées, hémorragie (à doses extrêmement élevées)<sup>37</sup>.

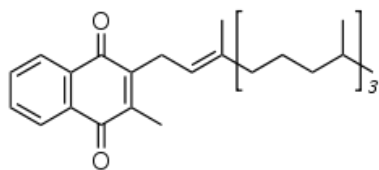
#### 1.12.5. EXPLORATION DU STATUT VITAMINIQUE

L'évaluation du statut vitaminique E repose sur le dosage plasmatique ou sérique de l' $\alpha$ -tocophérol. Les concentrations normales en  $\alpha$ -tocophérol doivent être comprises entre 20 et 35  $\mu\text{mol/L}$ . Un état de carence se discutera avec une concentration inférieure à 9,2  $\mu\text{mol/L}$ <sup>14</sup>.

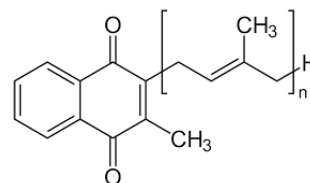
### 1.13. LA VITAMINE K – PHYLLOQUINONE

#### 1.13.1. GENERALITES

La vitamine K regroupe en réalité deux naphthoquinones naturelles : la vitamine K1, ou phylloquinone (ou encore phytoménadione), retrouvée dans le règne végétal, et la vitamine K2, ou ménaquinone, retrouvée dans les bactéries de la flore intestinale<sup>1</sup>.



Vitamine K1 – phylloquinone



Vitamine K2 – ménaquinone

Figure 13 – Structure de la vitamine K1 et de la vitamine K2<sup>14</sup>

La vitamine K est un cofacteur des carboxylases, permettant notamment la synthèse de certains facteurs de la coagulation, dits vitamine K-dépendants (prothrombine, facteurs VII, IX et X, protéines de régulation C et S). En cas de déplétion en vitamine K (naturelle ou artificielle *via* les médicaments antivitamine K type Warfarine – COUMADINE®), les facteurs de la coagulation seront libérés sous formes anormales dans le sang et donc non fonctionnels.

La vitamine K est également impliquée dans la régulation phosphocalcique et la minéralisation osseuse<sup>2</sup>.

Propriétés physico-chimiques :

- La vitamine K est une vitamine liposoluble. Elle est insoluble dans l'eau et soluble dans l'éthanol (solubilité moindre pour la vitamine K2).
- La vitamine K est stable à la chaleur, mais sensible à la lumière<sup>14</sup>.

#### 1.13.2. CYCLE DE LA VITAMINE K

La vitamine K1 est principalement retrouvée dans les plantes vertes. La vitamine K2 est synthétisée par la flore bactérienne digestive de l'homme<sup>1</sup>.

Elle est absorbée dans l'intestin grêle proximal par des transports actifs. Elle est transportée par la circulation portale vers le foie (site d'action) mais est également présente dans les lipoprotéines, notamment les VLDL.

La vitamine K2 synthétisée par la flore digestive sera peu absorbée<sup>1</sup>.

### **1.13.3. CARENCE EN VITAMINE K**

Une carence en vitamine K est souvent décrite chez les nourrissons nourris uniquement par le lait de leur mère, insuffisamment riche en vitamine K.

Cette carence peut induire la maladie hémorragique du nouveau-né, avec des symptômes de type hémorragie cérébrale ou intrathoracique, des pétéchies ou hématomes cutanés, ou encore des saignements gastro-intestinaux.

Une supplémentation prophylactique en vitamine K permet d'éviter l'apparition de ces troubles<sup>38</sup>.

### **1.13.4. INTOXICATION PAR LA VITAMINE K**

Les intoxications en vitamine K sont considérées comme inexistantes chez l'adulte, excepté *via* les réactions pouvant faire suite à son administration par voie intramusculaire (réaction au point d'injection) ou intraveineuse (dyspnées, douleurs thoraciques transitoires).

Chez les nourrissons, un surdosage en vitamine K1 peut induire l'apparition d'une anémie hémolytique<sup>14</sup>.

### **1.13.5. EXPLORATION DU STATUT VITAMINIQUE**

L'évaluation du statut vitaminique repose sur les dosages en vitamine K sanguins, ainsi que sur les tests de la coagulation et l'activité des facteurs de coagulation vitamine K-dépendant (facteurs II, VII, IX, X et protéines C et S)<sup>14</sup>.

## **2. LES ELEMENTS TRACES**

### **2.1. LE COBALT (Co)**

Le cobalt est un métal de transition. Son numéro atomique dans le tableau périodique est le n° 27. Sa masse molaire est d'environ 59 g/mol.

Il se présente en solution sous forme ionique : les sels cobalteux  $\text{Co}^{2+}$  (généralement stables à l'air) et les sels cobaltiques  $\text{Co}^{3+}$  (généralement instables à l'air).

Il peut également former des complexes, par exemple dans la vitamine B12, ou cobalamine<sup>10</sup>.

Sa principale utilité repose dans la composition de la cobalamine. Seuls les microorganismes tels que les levures, algues et bactéries peuvent métaboliser le cobalt. Ainsi, les apports en cobalt se résument principalement en l'absorption de la vitamine B12 sous la forme de cyanocobalamine dans l'alimentation<sup>10</sup>.

Les carences et intoxications en cobalt correspondent aux carences et intoxications en cobalamine<sup>10</sup> (*cf. supra*).

## 2.2. LE CUIVRE (Cu)

### 2.2.1. GENERALITES

Le cuivre est un métal de transition. Son numéro atomique dans le tableau périodique est le n° 29. Sa masse molaire est d'environ 63,5 g/mol<sup>10</sup>.

Le cuivre peut prendre 4 états d'oxydation différents, mais la forme d'intérêt médical est le cuivre +II (Cu<sup>2+</sup> en solution)<sup>22</sup>.

Le cuivre possède un rôle important dans le système endogène antioxydant, notamment dans la détoxification des radicaux libres de l'oxygène.

Le cuivre intervient également dans l'oxydation du Fe<sup>2+</sup> en Fe<sup>3+</sup> et dans l'activation du collagène et de l'élastine<sup>1</sup>.

### 2.2.2. CYCLE DU CUIVRE

Les aliments les plus riches en cuivre sont les noix, les graines, le foie et les rognons, le son, le germe de blé, la levure de bière, les légumes secs, les fruits de mer et les crustacés<sup>19</sup>.

Le cuivre apporté par l'alimentation sera libéré par l'action du pH gastrique. Il sera ensuite absorbé par diffusion passive au niveau de l'estomac, en compétition avec le zinc. Le foie va soit l'incorporer à des protéines cuivre-dépendantes, soit le relarguer dans la circulation générale, liée à la céruléoplasmine<sup>1</sup>.

Le cuivre sera principalement éliminé par voie biliaire<sup>1</sup>.

### 2.2.3. CARENCE EN CUIVRE

Il existe trois grandes étiologies aux carences en cuivre : les carences alimentaires, les syndromes de malabsorption et les pathologies génétiques (ex. maladie de MENKES)<sup>39</sup>.

Les symptômes principaux sont neurologiques : myélopathies, polyneuropathies, névrites optiques, ataxie, démyélinisation, ...<sup>39</sup>

La correction de la carence permettrait d'arrêter l'évolution voire de corriger la symptomatologie<sup>39</sup>.

### 2.2.4. INTOXICATION PAR LE CUIVRE

Les intoxications par le cuivre sont en général dues à une pathologie génétique, la maladie de WILSON<sup>40</sup>.

Le cuivre en excès va surcharger le foie, puis sera libéré ensuite dans le sang sous forme libre :

- Au niveau hépatique : on aura l'apparition d'une cirrhose donnant lieu à une hépatite chronique, associée à une anémie hémolytique.
- Au niveau neurologique (principale manifestation extra-hépatique) : trois formes cliniques ont été décrites : un syndrome akinéto-rigide (semblable à la maladie de PARKINSON), une dystonie faciale (« rire sardonique ») ou des tremblements<sup>40</sup>.

Le traitement repose sur une diminution de l'effet du cuivre sur le corps, soit par chélation directe du cuivre (Trientine – CUPRIOR®), soit par l'utilisation de sels de zinc, bioisostères du cuivre<sup>40</sup>.

### 2.2.5. EXPLORATION DU STATUT EN CUIVRE

Le statut en cuivre est évalué par un dosage plasmatique du cuivre, appelé cuprémie. Celle-ci doit rester supérieure à 11 µmol/L pour écarter le risque de carence en cuivre. Il est également possible de doser la céruléoplasmine, mais celle-ci sera élevée de façon non-spécifique en cas de syndrome inflammatoire<sup>13</sup>.

## 2.3. LE FER (Fe)

### 2.3.1. GENERALITES

Le fer est un métal de transition. Son numéro atomique dans le tableau périodique est le n° 26. Sa masse molaire est d'environ 56 g/mol.

Le fer, sensible à l'oxydation, peut se trouver sous deux principaux états oxydés différents :

- Le fer ferreux, ou Fer +II ( $\text{Fe}^{2+}$  en solution) ;
- Le fer ferrique, ou Fer +III ( $\text{Fe}^{3+}$  en solution)<sup>22</sup>.

On peut regrouper les actions du fer sous trois grandes fonctions :

- La fonction de transport et de stockage de l'oxygène : par exemple dans le noyau héminique de l'hémoglobine ;
- La fonction de transport d'électrons : notamment dans les complexes protéines de la chaîne respiratoire mitochondriale ;
- La fonction de support de réactions enzymatiques d'oxydo-réduction<sup>1</sup>.

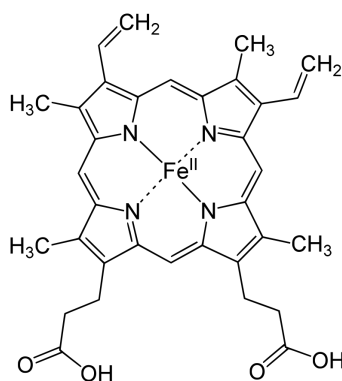


Figure 14 – Structure du noyau héminique de l'hémoglobine<sup>22</sup>

### 2.3.2. CYCLE DU FER

Le fer est présent dans un très grand nombre d'aliments, la plupart d'entre eux n'en contenant cependant que des traces, comme les produits laitiers ou les fruits. En revanche, les légumes et les céréales par exemple en contiennent une quantité plus importante<sup>1</sup>.

Le fer peut être présent dans l'alimentation soit sous forme libre, soit sous forme liée à un noyau héminique.

Le fer héminique sera absorbé tel quel, alors que le fer libre, ou non héminique, ingéré le plus souvent sous forme ferrique, sera réduit sous forme ferreux lors de la digestion, notamment par des agents réducteurs tels que la vitamine C, puis absorbé par un récepteur spécifique. Le fer sera, une fois absorbé, réoxydé en Fer +III<sup>1</sup>.

Le Fer +III ayant un haut pouvoir oxydant, il sera lié à une protéine de stockage, la ferritine. De même, il circulera dans le sang fixé à une protéine porteuse, la transferrine<sup>1</sup>.

### **2.3.3. CARENCE EN FER**

Les carences en fer, ou carences martiales, sont d'après l'OMS un problème de santé publique et sont très présentes dans le monde<sup>41</sup>.

Le signe principal de la carence en fer est l'anémie ferriprive. Celle-ci peut avoir des causes multiples mais les deux principales sont :

- Les anémies ferriprives par carences alimentaires, en général liées à des syndromes de malabsorption, tels que les Maladies Inflammatoires Chroniques de l'Intestin (MICI) ;
- Les anémies ferriprives par pertes excessives, en général *via* des hémorragies digestives (ou des saignements gynécologiques chez la femme en âge de procréer)<sup>42</sup>.

La supplémentation en fer permet de prendre en charge les symptômes de l'anémie. Cependant seule la prise en charge étiologique permet d'éviter le passage à la chronicité<sup>42</sup>.

Une carence martiale peut également induire des troubles extra-hématologiques :

- Signes généraux : asthénie, diminution des capacités physiques, syndrome des jambes sans repos ;
- Signes cutanés : alopecie et perte des cheveux ;
- Signes neuropsychiques : troubles du développement du système nerveux, diminution des fonctions cognitives, troubles psychiatriques (dépression, troubles bipolaires, anxiété, ... ) ;
- Insuffisance cardiaque<sup>41</sup>.

### **2.3.4. INTOXICATION PAR LE FER**

La cause la plus fréquente de surcharge en fer est l'intoxication par le fer ferreux médicamenteux, volontaire ou non.

Le mécanisme de toxicité repose sur la formation de radicaux libres de l'oxygène en excès, oxydant les macromolécules biologiques. Les principaux symptômes retrouvés sont :

- Pour les intoxications légères à modérées : troubles digestifs à type de nausées, vomissements, diarrhées, douleurs abdominales ;
- Pour les intoxications sévères : troubles digestifs, hémorragie digestive, hypotension artérielle, troubles de la conscience, convulsions, coagulopathies, infarctus du myocarde<sup>43</sup>.

Le traitement des intoxications sévères repose sur une chélation du fer sérique, le plus souvent par la déféroxamine – DESFERAL®, jusqu'à résolution des symptômes<sup>43</sup>.

Les causes génétiques d'une surcharge en fer sont appelées les hémochromatoses<sup>19</sup>.

### 2.3.5. EXPLORATION DU STATUT EN FER

Le statut en fer est, en routine, évalué au cours du bilan martial par la détermination du coefficient de saturation de la transferrine, le dosage de la ferritine, le taux sanguin d'hémoglobine, ainsi que le dosage direct du fer plasmatique, ou sidérémie (normalement supérieure à 15 µg/L). De même que pour l'exploration du cuivre, un syndrome inflammatoire changera l'interprétation du bilan martial<sup>13</sup>.

## 2.4. L'IODE (I)

### 2.4.1. GENERALITES

L'iode est un élément halogéné. Son numéro atomique dans le tableau périodique est le n° 53. Sa masse molaire est d'environ 127 g/mol<sup>10</sup>.

Le rôle principal de l'iode repose dans le métabolisme des hormones thyroïdiennes. En effet, la thyroïde va capter l'iode présent dans la circulation générale, afin de former les précurseurs des hormones thyroïdiennes en se liant à une protéine porteuse : la thyroglobuline. Par une série de réactions enzymatiques, les principales hormones thyroïdiennes seront synthétisées : la tri-iodothyronine (ou hormone T<sub>3</sub>) et la tétra-iodothyronine (ou hormone T<sub>4</sub>, aussi appelée thyroxine)<sup>1</sup>. Ce processus sera régulé par différentes hormones, dont la thyroïdostimuline (ou TSH pour *Thyroid Stimulating Hormone*)<sup>44</sup>.

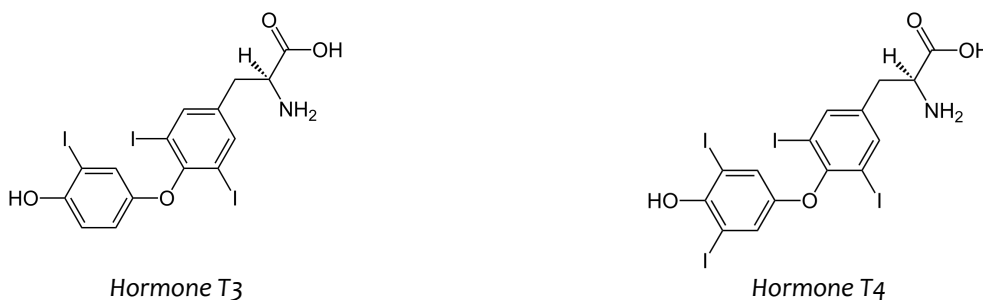


Figure 15 – Structure des hormones thyroïdiennes

### 2.4.2. CYCLE DE L'IODE

L'iode est principalement retrouvé sous forme I<sup>-</sup> (iodure), dans la mer et les roches, donc les produits de la mer tels que les coquillages, crustacés et poissons, mais également dans les plantes.

L'iode alimentaire sera principalement absorbé sous forme d'iodure, de façon quasi-totale. L'iode circulera sous forme d'ions iodure dans le sang circulant, pour être capté par la thyroïde. La moitié de l'iode corporel sera retrouvé dans la thyroïde, le reste étant principalement contenu dans l'espace intracellulaire sous la forme des hormones thyroïdiennes. Certaines structures peuvent également absorber l'iode, telles que les glandes salivaires et mammaires ainsi que la muqueuse gastrique<sup>1</sup>.

Son élimination est principalement urinaire<sup>1</sup>.

### 2.4.3. CARENCE EN IODE

La carence en iode est la principale cause d'hypothyroïdie. L'hypothyroïdie carencielle, également appelée crétinisme, peut induire deux grands types de perturbations :

- Hypométabolisme : hypothermie, prise de poids, bradycardie, hypotension, ralentissement psychique et troubles de la conscience ;
- Infiltrations : myxoœdème du visage et des membres, sécheresse cutanée, myalgies<sup>45</sup>.

De plus, un des signes caractéristiques de l'hypothyroïdie (mais non spécifique du crétinisme) est l'apparition d'un goitre, hypertrophie compensatrice de la thyroïde<sup>1</sup>.

Le crétinisme est peu fréquent et possède peu de conséquences cliniques chez l'adulte. Sa sévérité repose sur sa survenue chez le nourrisson et le jeune enfant, induisant de graves troubles du développement principalement mental<sup>1</sup>.

Le traitement repose sur la supplémentation en hormones thyroïdiennes<sup>45</sup>.

### 2.4.4. INTOXICATION PAR L'IODE

Les surcharges iodées peuvent induire des dysfonctionnements thyroïdiens :

- L'hyperthyroïdie, ou maladie de JOD-BASEDOW : excès de production d'hormones thyroïdiennes ;
- L'hypothyroïdie, ou effet WOLFF-CHAIKOFF : diminution voire arrêt de la synthèse des hormones thyroïdiennes à la suite d'une surproduction<sup>46</sup>.

Une exposition chronique à un excès alimentaire en iode est rarement symptomatique, excepté s'il fait suite à un état carenciel.

L'une des étiologies les plus fréquentes est l'intoxication iatrogène, suite à un traitement par amiodarone (soit par surcharge vraie en iode soit par toxicité directe de l'amiodarone) ou après injection de produits de contraste iodés<sup>46</sup>.

Le traitement dépendra de la symptomatologie et de l'étiologie :

- Pour les hypothyroïdies : supplémentation en L-thyroxine.
- Pour les hyperthyroïdies par surcharge vraie en iode : utilisation d'antithyroïdiens de synthèse pour induire une hypothyroïdie, puis supplémentation par L-thyroxine.
- Pour les hyperthyroïdies par toxicité directe (notamment à l'amiodarone) : utilisation de glucocorticoïdes pour diminuer la synthèse des hormones thyroïdiennes<sup>46</sup>.

### 2.4.5. EXPLORATION DU STATUT EN IODE

Le statut en iode est principalement basé sur l'évaluation de la iodurie. Normalement comprise entre 100 et 199 µg/L, une iodurie inférieure à 100µg/L fera évoquée une carence en iode, carence qui sera qualifiée de sévère si la iodurie devient inférieure à 20 µg/L.

Concernant les surcharges en iode, une hyperthyroïdie liée à l'iode sera évoquée pour des ioduries supérieures à 200/300 µg/L<sup>13</sup>.



## 2.5. LE MANGANESE (Mn)

### 2.5.1. GENERALITES

Le manganèse est un métal de transition. Son numéro atomique dans le tableau périodique est le n° 25. Sa masse molaire est d'environ 55 g/mol<sup>10</sup>.

Les principales fonctions biologiques du manganèse reposent sur son rôle de cofacteur enzymatique. Il est notamment impliqué dans la détoxification des espèces réactives de l'oxygène, dans la néoglucogenèse ou dans le cycle de l'urée<sup>1</sup>.

### 2.5.2. CYCLE DU MANGANESE

Le manganèse est très présent dans le règne végétal, notamment dans les céréales, les légumineuses et le riz.

Le manganèse est absorbé *via* le même mécanisme que le fer, sous sa forme d'ion  $Mn^{2+}$ . Ils rentreront donc en compétition en cas d'excès de fer. Le manganèse est transporté vers le foie *via* l'albumine ; il sera lié à la transferrine dans la circulation générale sous forme  $Mn^{3+}$  (oxydation réalisée par la céruléoplasmine)<sup>1</sup>.

Son élimination est biliaire<sup>1</sup>.

### 2.5.3. CARENCE EN MANGANESE

Les carences isolées en manganèse semblent exceptionnelles chez l'homme. Sa symptomatologie est complexe à établir, elle pourrait impliquer des troubles squelettiques, neurologiques et métaboliques (glucidique et lipidique)<sup>1</sup>.

### 2.5.4. INTOXICATION PAR LE MANGANESE

Les intoxications alimentaires en manganèse sont très rares. Les seuls cas rapportés d'intoxication au manganèse sont décrits chez les mineurs dans les mines de manganèses (mouvements parkinsoniens et hallucinations principalement)<sup>1</sup>.

### 2.5.5. EXPLORATION DU STATUT EN MANGANESE

L'exploration du statut en manganèse n'est pas réalisée en pratique et reste peu documentée dans la littérature<sup>47</sup>.

## 2.6. LE MOLYBDENE (Mo)

### 2.6.1. GENERALITES

Le molybdène est un métal de transition. Son numéro atomique dans le tableau périodique est le n° 42. Sa masse molaire est d'environ 96 g/mol<sup>10</sup>.

Les principales fonctions biologiques du molybdène reposent sur son rôle dans certaines réactions d'oxydation, *via* la formation d'un cofacteur, le co-enzyme Mo. Il intervient notamment dans les processus de dégradation des molécules biologiques (nucléotides puriques et catécholamines notamment)<sup>1</sup>.

### **2.6.2. CYCLE DU MOLYBDENE**

Le molybdène est présent dans un grand nombre d'aliments, les plus riches en molybdène étant les germes de céréales, les légumineuses et les abats<sup>1</sup>.

Le molybdène est absorbé dans l'intestin grêle par diffusion passive. Il est principalement transporté lié à des protéines intra-érythrocytaires<sup>1</sup>.

Son élimination est urinaire<sup>1</sup>.

### **2.6.3. CARENCE EN MOLYBDENE**

Les carences isolées en molybdène semblent exceptionnelles chez l'homme. Sa symptomatologie est complexe à établir, mais pourrait provoquer une tachycardie, des céphalées, des vomissements et des troubles visuels, pouvant aller jusqu'au coma<sup>1</sup>. Certaines causes génétiques peuvent engendrer les troubles de synthèse du co-enzyme Mo<sup>48</sup>.

### **2.6.4. INTOXICATION PAR LE MOLYBDENE**

Les intoxications alimentaires en molybdène sont extrêmement rares<sup>48</sup>.

### **2.6.5. EXPLORATION DU STATUT EN MOLYBDENE**

L'exploration du statut en molybdène n'est pas réalisée en pratique et reste peu documentée dans la littérature<sup>47</sup>.

## **2.7. LE SELENIUM (Se)**

### **2.7.1. GENERALITES**

Le sélénium est un élément non-métal. Son numéro atomique dans le tableau périodique est le n° 34. Sa masse molaire est d'environ 79 g/mol<sup>10</sup>.

Un certain nombre de protéines, appelées sélénoprotéines, intègrent un ou plusieurs atome(s) de sélénium dans leurs sous-unités. Elles ne sont pas encore toutes connues aujourd'hui, cependant certaines d'entre-elles ont des fonctions biologiques importantes, notamment dans la détoxification des espèces réactives de l'oxygène ou dans la production des cellules de l'immunité<sup>1</sup>.

### **2.7.2. CYCLE DU SELENIUM**

Le sélénium est présent dans la nature soit sous forme d'oxydes ( $\text{SiO}_2$  principalement) ou d'acide silicique ( $\text{SiO}_4^{4-}$ ). Le sélénium alimentaire est en revanche retrouvé, le plus souvent, sous forme lié, principalement à la pectine. Les formes liées sont beaucoup moins biodisponibles que l'acide silicique.

Le sélénium est absorbé dans l'intestin grêle supérieure, par des mécanismes à la fois actifs et passifs ; il est retrouvé dans la circulation générale majoritairement en intracellulaire, mais également sous forme libre. Il est stocké principalement dans les muscles, ainsi que dans le foie, la rate ou le rein<sup>1</sup>.

Son élimination est principalement urinaire<sup>1</sup>.

### 2.7.3. CARENCE EN SELENIUM

Les carences en sélénium sont très rares et, hormis dans un contexte de nutrition parentérale exclusive, elles sont retrouvées uniquement dans les régions du monde pauvres en sélénium telles que la Sibérie ou certaines régions de Chine<sup>49</sup>.

Une telle carence peut entraîner deux grandes symptomatologies :

- Des troubles osseux (à type d'ostéoarthropathie chronique) chez les enfants carencés pendant leur croissance ;
- Des douleurs musculaires : chez les patients carencés par une nutrition parentérale exclusive non « complémentés » ;

Une carence en sélénium peut également prédisposer de façon importante à une cardiomyopathie d'origine virale, appelée maladie de KESHAN<sup>49</sup>.

Le traitement de ces carences repose sur une supplémentation en sélénium sous sa forme pharmacologique, le sélénite de sodium, à raison de 100 µg/jour par voie orale<sup>49</sup>.

### 2.7.4. INTOXICATION PAR LE SELENIUM

L'intoxication au sélénium peut survenir lors d'apports excessifs alimentaires ou pharmacologiques.

La symptomatologie peut se présenter par :

- des troubles généraux : fatigue, irritabilité ;
- des troubles de la peau et des phanères : perte de cheveux, ongles anormaux, dermatite ;
- des troubles gastro-intestinaux : nausées, diarrhée, haleine à l'odeur d'ail ;
- une neuropathie périphérique<sup>50</sup>.

### 2.7.5. EXPLORATION DU STATUT EN SELENIUM

Le statut en sélénium est principalement basé sur le dosage du sélénium plasmatique, inférieur à 0,70 µmol/L dans les situations de carences et inférieur à 0,57 µmol/L dans les carences sévères. On pourra également constater une augmentation de marqueurs associés à une carence en sélénium, tels que les transaminases, la créatinine kinase, ou encore l'hormone T<sub>3</sub><sup>13</sup>.

## 2.8. LE ZINC (ZN)

### 2.8.1. GENERALITES

Le zinc est un métal pauvre. Son numéro atomique dans le tableau périodique est le n° 30. Sa masse molaire est d'environ 65 g/mol<sup>10</sup>.

Le zinc peut être principalement retrouvé sous deux états d'oxydation, 0 et +II :

- Etat Zn<sup>0</sup> : possédant des propriétés de réducteur importantes ;
- Etat Zn<sup>+II</sup> : possédant des propriétés d'acide importantes, pouvant former des complexes<sup>22</sup>.

Un grand nombre de protéines sont zinc-dépendantes dans le corps humain. On peut citer par exemple l'anhydrase carbonique érythrocytaire, l'alcool déshydrogénase ou la phosphatase alcaline. Il possède également une activité facteur de transcription, notamment des histones (protéines assurant la protection de l'ADN), ou encore un rôle important dans la maturation des cellules de l'immunité, notamment de par son rôle au niveau du thymus<sup>22</sup>.

### 2.8.2. CYCLE DU ZINC

Le zinc est principalement retrouvé dans les viandes bien que certains autres aliments puissent avoir une teneur en zinc très élevée (huîtres, germe de blé, noix...)<sup>1</sup>.

L'absorption du zinc se déroule au niveau des cellules muqueuses de l'intestin, *via* un transport actif permettant son homéostasie<sup>1</sup>.

Certaines protéines, riches en résidus cystéine, sont capables de fixer le zinc, permettant ainsi son transport à la fois intestinal, sanguin et cytoplasmique.

Il est stocké principalement dans les os et les phanères<sup>1</sup>.

Son élimination est principalement fécale, par desquamation luminale des cellules intestinales contenant du zinc<sup>1</sup>.

### 2.8.3. CARENCE EN ZINC

La plupart des carences en zinc sont secondaires :

- à une prise de diurétiques ;
- à certaines pathologies chroniques (telles que le diabète, la drépanocytose, une maladie rénale chronique, les hépatopathies, ou encore les syndromes de malabsorption) ;
- à certaines pathologies liées au stress (sepsis, brûlures) ;
- à un isolement chez le sujet âgé<sup>51</sup>.

Chez l'enfant, une carence en zinc peut entraîner des troubles du développement (hypogonadisme, retard de la maturité sexuelle, ralentissement de la croissance) ou une hypoguesie. Chez l'adulte, on peut retrouver des troubles cutanés (dermite, alopecie, défaut de cicatrisation), des troubles oculaires ou encore un affaiblissement du système immunitaire<sup>51</sup>.

Son traitement repose sur la supplémentation en zinc élément, à raison de 15 à 120 mg/jour selon la sévérité jusqu'à résolution des symptômes<sup>51</sup>.

L'acrodermatite entéropathique est une pathologie héréditaire rare impliquant une carence sévère en zinc<sup>51</sup>.

### 2.8.4. INTOXICATION PAR LE ZINC

Les intoxications par le zinc sont assez rares et font généralement suite à une ingestion importante de zinc par l'alimentation. Elles induisent principalement des carences en cuivre.

Elles provoquent des troubles digestifs (liés au zinc), ainsi qu'une microcytose et un affaiblissement du système immunitaire, voire des lésions nerveuses (liées au cuivre)<sup>52</sup>.

Il n'y a pas de traitement antidotique, l'arrêt de la consommation excessive permet généralement la résolution des symptômes<sup>52</sup>.

### 2.8.5. EXPLORATION DU STATUT EN ZINC

Le statut en zinc sera notamment évalué par les dosages plasmatiques (compris entre 11 et 20  $\mu\text{mol/L}$ ) et urinaires (2,3 à 16  $\mu\text{mol/L}$ ). Des concentrations inférieures indiqueront une carence en zinc.

On pourra également constater une augmentation de marqueurs associés à une carence en zinc, tels que l'albumine ou la transthyrétine<sup>13</sup>.

### 3. INTERACTIONS PHARMACOLOGIQUES

Les données présentées dans cette partie sont issues des bases de données THERIAQUE® et VIDAL®, ainsi que du « *Thésaurus des interactions médicamenteuses* » de l'ANSM, version Octobre 2020.

#### 3.1. INTERACTIONS AVEC LES VITAMINES ET ELEMENTS TRACES

##### Vitamine A :

- Interaction avec toutes les molécules de la classe des « cyclines » (tétracyclines et glycylicyclines)
  - *Conséquence* : risque de survenue d'une hypertension intracrânienne ;
  - *Mécanisme de l'interaction* : risque d'accumulation en vitamine A ;
  - *Niveau d'interaction* : contre-indication.
- Interaction avec les rétinoïdes
  - *Conséquence* : risque d'hypervitaminose A ;
  - *Mécanisme de l'interaction* : accumulation en vitamine A ;
  - *Niveau d'interaction* : contre-indication.

##### Acide folique, acide folinique et autres folates :

- Interaction avec les anticonvulsivants de la famille des hydantoïnes (phénytoïne et fosphénytoïne) et des barbituriques (phénobarbital et primidone)
  - *Conséquences* : diminution des concentrations plasmatiques en anticonvulsivants et risque d'inefficacité thérapeutique ;
  - *Mécanisme de l'interaction* : augmentation du métabolisme des anticonvulsivants, l'acide folique étant un cofacteur de leur dégradation ;
  - *Niveau d'interaction* : précaution d'emploi.
- Interaction avec les antimétabolites type 5-fluorouracile
  - *Conséquence* : majoration de l'effet cytotoxique du 5-fluorouracile ;
  - *Mécanisme de l'interaction* : inhibition compétitive entre le 5-fluorouracile et l'acide folique au niveau de la thymidylate synthétase ;
  - *Niveau d'interaction* : précaution d'emploi. Cette interaction est parfois utilisée volontairement pour potentialiser l'effet du 5-fluorouracile dans certains protocoles antinéoplasiques tels que le protocole LV5FU2, utilisé en oncologie digestive notamment.

##### Vitamine C :

- Interaction avec les agents chélateurs du fer, type déféroxamine et défériprone
  - *Conséquence* : risque de développement d'anomalies de la fonction cardiaque, pouvant aller jusqu'à l'insuffisance cardiaque aiguë ;
  - *Mécanisme de l'interaction* : uniquement décrit pour les fortes doses d'acide ascorbique et uniquement s'il est administré par voie injectable ;
  - *Niveau d'interaction* : précaution d'emploi.

#### Vitamine D :

- Interaction avec les inducteurs enzymatiques (rifamycines et anticonvulsivants, type carbamazépine, hydantoïnes et barbituriques)
  - *Conséquence* : diminution des concentrations plasmatiques en vitamine D.
  - *Mécanisme de l'interaction* : activation de la métabolisation enzymatique de la vitamine D.
  - *Niveau d'interaction* : précaution d'emploi

#### Fer injectable :

- Interaction avec la supplémentation en fer par voie orale
  - *Conséquences* : lipothymie, voir état de choc ;
  - *Mécanisme de l'interaction* : relargage massif et rapide de fer des formes complexées et liées aux protéines sidérophores dans la circulation générale ;
  - *Niveau d'interaction* : association déconseillée.

### **3.2. CONTRE-INDICATIONS A L'ADMINISTRATION DES COMPLEXES EN VITAMINES ET ELEMENTS TRACES**

#### Complexes vitaminiques, type CERNEVIT® :

- Hypersensibilité à l'une des vitamines présentes dans ce complexe ;
- Nouveau-nés, nourrissons et enfants de moins de 11 ans ;
- Hypervitaminoses ;
- Anomalies du bilan calcique (hypercalcémie, hypercalciurie, anomalies parathyroïdiennes) ;
- Association à des médicaments contenant de la vitamine A.

#### Complexes d'éléments traces, type NUTRYELT® :

- Hypersensibilité à l'un des éléments traces présents dans ce complexe ;
- Nouveau-nés, nourrissons et enfants de moins de 18 ans ;
- Surcharge en l'un des éléments traces présents dans ce complexe, type maladie de WILSON ou hémochromatose ;
- Anomalie du bilan biliaire : cholestase et lithiase biliaire notamment, constituant une contre-indication la si bilirubine sanguine devient supérieure 140 µmol/L ;
- Association à des médicaments contenant du fer.

## PARTIE III – QUELS SONT LES BESOINS DES PATIENTS RECEVANT UNE NUTRITION PARENTERALE ?

### 1. STRATEGIES D'APPORTS

Selon l'état nutritionnel préexistant avant l'initiation de la nutrition parentérale, la stratégie sera différente :

- La « réplétion » : elle concerne les patients déjà carencés avant l'initiation de la nutrition parentérale. Les apports en vitamines et oligo-éléments devront donc prendre en charge à la fois les besoins nutritionnels du patient et la résolution de la carence.
- La « complémentation » : elle s'adresse aux patients issus de la population générale, sans carence préexistante. La complémentation correspond aux besoins standards d'un patient sans pathologie associée.
- La « supplémentation » : elle correspond à un apport supérieur aux besoins nutritionnels, le plus souvent dans le cadre d'un contexte d'augmentation des besoins<sup>12</sup>.

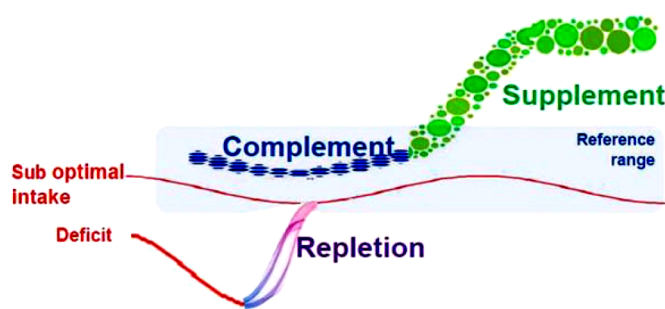


Figure 16 – Les trois grandes stratégies d'apports en vitamines et éléments-traces<sup>12</sup>

### 2. POUR LA POPULATION GENERALE

Différentes sociétés savantes ont établi des recommandations sur les besoins en micronutriments, dans un objectif de « complémentation ». Un consensus, établi par *Blaauw et al. (2019)*<sup>12</sup>, synthétise les différentes recommandations et indique les besoins en vitamines et éléments-traces à ajouter aux préparations de nutrition parentérale.

Tableau VII – Besoins nutritionnels recommandés selon *Blaauw et al. (2019)*<sup>12</sup>

Paramètre	Recommandation selon <i>Blaauw et al. (2019)</i>
Vitamine A – Rétinol	3 300 – 3 500 UI (990 – 1 050 µg ER)
Vitamine B1 – Thiamine	3 – 6 mg
Vitamine B2 – Riboflavine	3,6 – 5 mg
Vitamine B3 – Niacine	40 – 47 mg
Vitamine B5 – Acide pantothénique	15 – 17 mg
Vitamine B6 – Pyridoxine	3 – 6 mg
Vitamine B8 – Biotine	60 µg
Vitamine B9 – Acide folique	400 – 600 µg
Vitamine B12 – Cobalamine	5 – 6 µg
Vitamine C – Acide ascorbique	110 – 200 mg
Vitamine D – Cholécalférol	200 UI (5 µg)

Paramètre	Recommandation selon <i>Blaauw et al. (2019)</i>
Vitamine E – $\alpha$ -tocophérol	10 mg
Vitamine K – Phylloquinone	<i>appréciation individuelle</i>
Cuivre	4,7 – 9,6 $\mu\text{mol}$ (300 – 610 $\mu\text{g}$ )
Fer	1,0 – 1,2 mg
Iode	0,5 – 1,2 $\mu\text{mol}$ (70 – 150 $\mu\text{g}$ )
Manganèse	1,0 – 1,8 $\mu\text{mol}$ (55 – 100 $\mu\text{g}$ )
Molybdène	<i>aucune recommandation</i>
Sélénium	0,25 – 1,25 $\mu\text{mol}$ (20 – 100 $\mu\text{g}$ )
Zinc	39 – 100 $\mu\text{mol}$ (2,5 – 6,5 mg)

Ainsi, selon ces recommandations, tout patient recevant une nutrition parentérale devrait donc recevoir ces apports.

Cependant, certaines préparations commerciales de nutrition entérale comportent une certaine quantité de vitamines et éléments traces dans leur composition, variables d'une spécialité à l'autre.

Il faudra donc, pour les patients recevant une nutrition mixte parentérale – entérale, déduire de ces recommandations les quantités déjà présentes dans la composition des préparations de nutrition entérale<sup>12</sup> (*cf. infra*).

De plus, d'après *Blaauw et al. (2019)*<sup>12</sup>, la « complémentation » en vitamines et éléments traces doit commencer dès l'initiation de la nutrition parentérale, quelle que soit sa durée et l'état nutritionnel du patient.

Concernant la « complémentation » en vitamine K, *Blaauw et al. (2009)*<sup>12</sup> ne précisent pas les besoins recommandés, laissant la libre appréciation au prescripteurs sans pour autant donner de ligne de conduite. Une autre étude, menée par *Shearer et al. (2009)*<sup>53</sup> concernant uniquement la vitamine K, nous recommande d'administrer, chez tout patient recevant une nutrition parentérale, entre 250 et 500  $\mu\text{g}$  de vitamine K de façon hebdomadaire (ou 15  $\mu\text{g}$  quotidiennement).

### 3. SPECIFICITE DES PATIENTS ETHyliques CHRONIQUES

Les patients éthyliques chroniques présentent souvent une hépatopathie associée, le plus souvent à type de cirrhose hépatique ou de stéatose hépatique. Les anomalies du fonctionnement hépatique provoquent ainsi une perturbation du statut en micronutriments<sup>54</sup>.

En plus d'une « complémentation » pour couvrir les besoins standards, les patients présentant une hépatopathie doivent être « supplémentés » pour pallier les carences en vitamines et éléments traces :

- Vitamine A : en raison de l'état inflammatoire et la physiopathologie de la fibrose hépatique chez le patient cirrhotique, les carences en vitamine A sont fréquentes. Elles doivent être « réplétées » lorsque les taux sériques de rétinol sont inférieurs à 0,78  $\mu\text{mol/L}$ , à raison de 3 000 UI/jour ou 50 000 UI/toutes les deux semaines. Cependant, une « supplémentation » systématique n'est pas recommandée compte tenu du risque toxique lié à l'accumulation de la vitamine A<sup>55,56</sup> ;



- Vitamine B1 : une « supplémentation » en thiamine doit être systématiquement effectuée chez ces patients en prévention du syndrome de GAYET-WERNICKE, à raison de 500 mg/jour<sup>54,56</sup> ;
- Vitamine B6 : en raison de la diminution des réserves hépatiques, une « supplémentation » en pyridoxine est recommandée, à raison de 250 mg/jour, chez les patients éthyliques chroniques<sup>54,56</sup> ;
- Vitamine B9 et B12 : une diminution des taux sériques de vitamine B12 et de folates peuvent être retrouvées, mais l'augmentation de leurs apports est peu décrite dans la littérature. Une « supplémentation » systématique ne semble pas nécessaire selon les données actuelles<sup>54,55</sup> ;
- Vitamine D : en cas d'hépatopathie chronique, les taux de vitamine D peuvent être abaissés de façon importante, notamment par une diminution de la synthèse des protéines de transport. Une « supplémentation » systématique est donc recommandée à raison de 800 UI/jour. En cas de carence, une « réplétion » devra être réalisée<sup>54,56</sup> (cf. tableau X) ;
- Zinc : la « supplémentation » en zinc est très discutée dans la littérature. Un effet bénéfique mais peu significatif serait présent (notamment dans la prise en charge des encéphalopathies hépatiques), sans justifier la « supplémentation » systématique<sup>54-57</sup>.

Tableau VIII – Protocole de « réplétion » en 25-OH-vitamine D<sup>56</sup>

Valeur pré-thérapeutique de 25-OH-vitamine D	Posologie selon schéma de « réplétion »
< 10 ng/mL	4 ampoules de 100 000 UI espacées de 15 jours
Entre 10 et 20 ng/mL	3 ampoules de 100 000 UI espacées de 15 jours
Entre 20 et 30 ng/mL	2 ampoules de 100 000 UI espacées de 15 jours

En revanche, certaines situations cliniques et/ou biologiques doivent déclencher l'exploration de certaines carences, qui devront être corrigées si celles-ci sont avérées ou fortement suspectées<sup>56</sup>.

Tableau IX – Signes d'orientation en faveur de carences en micronutriments<sup>56</sup>

Symptômes	Carences	Symptômes	Carences
Anémie	B9, B12, C, Cu, E, Fe	Ostéoporose, Ostéomalacie	D, Cu
Insuffisance cardiaque	B1, Se	Retard de cicatrisation	C, Zn
Encéphalopathie hépatique	Zn, A	Sensibilité aux infections	A, Zn
Glossite	B2, B12	Thrombopénie	Cu
Hématomes, purpura	K, C	Troubles du goût	A, Zn, Cu
Diabète	Zn	Troubles neurologiques	B1, B3, B5, B6, B9, B12, C, E, Cu
Lésions cutanées	B2, B3, B6, B8, B12, C, Zn	Troubles de la vision	A, B1
Leucopénie	B9, B12, C, Cu, Zn	Troubles psychiatriques	B12

#### 4. SPECIFICITE DES PATIENTS SUIVIS EN ONCOLOGIE

Les patients suivis en oncologie présentent souvent un syndrome de dénutrition particulier, la cachexie. C'est une pathologie multifactorielle complexe pouvant mener à des carences vitaminiques importantes<sup>58</sup>.

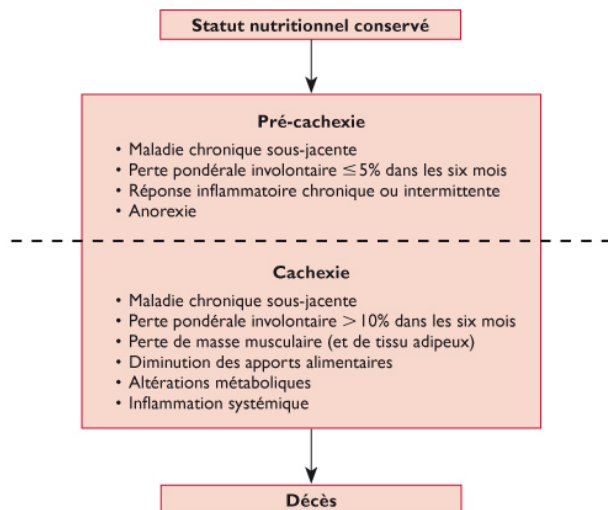


Figure 17 – Définition de la pré-cachexie et de la cachexie chez le patient cancéreux

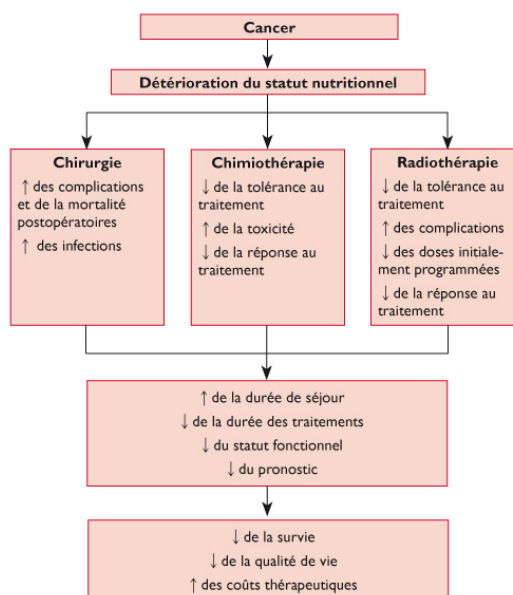


Figure 18 – Impact de la dénutrition chez le patient cancéreux

En revanche, la « supplémentation » systématique des patients atteints par un cancer n'est pas si évidente. En effet, plusieurs études, dont une étude comparative effectuée par *Harvie et al. (2014)*, montre que la « supplémentation » systématique pourrait être délétère pour les patients ayant un statut vitaminique et en éléments traces normal. *Harvie et al. (2014)* recommande en revanche la prescription systématique d'apports en vitamines et éléments traces pour les patients carencés selon une stratégie de « réplétion »<sup>59</sup>.

Cependant, chez les patients recevant une nutrition parentérale exclusive, une « complémentation » systématique en vitamines et en éléments traces serait à effectuer pour compenser le manque d'apports nutritionnels, afin d'atteindre les valeurs recommandées pour la population générale. Un complément plus adapté serait à effectuer de façon personnalisée<sup>60</sup>, notamment concernant le statut en sélénium<sup>13</sup>.

#### 5. SPECIFICITE DES PATIENTS AYANT SUBI UNE CHIRURGIE VISCERALE

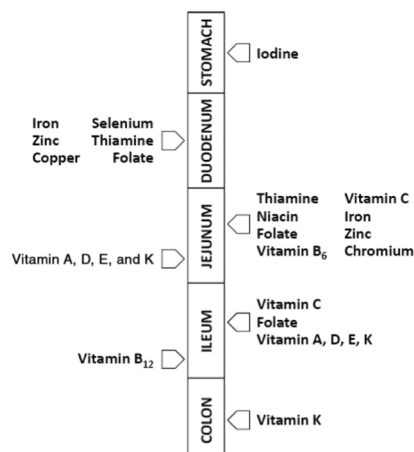


Figure 19 – Différents sites d'absorption des vitamines et éléments traces<sup>12</sup>

Les différentes vitamines et éléments traces sont absorbés au niveau du tube digestif, pour certains par des segments bien spécifiques. Ainsi, les patients ayant subi une chirurgie viscérale absorberont moins certaines vitamines et éléments traces en fonction du segment concerné<sup>12</sup>.

Blaauw et al. (2019) ont établi, selon le segment du tube digestif réséqué, les carences en vitamines et éléments traces qu'il convient d'explorer en priorité.

Tableau X – Carences en micronutriments à évoquer selon le type de chirurgie viscérale<sup>12</sup>

Type d'opération chirurgicale	Carence en micronutriment à évoquer
Résection gastrique	Vitamines B12, D, K, Fer
Bypass gastrique	Vitamine K, Cuivre
Cholécystectomie	Vitamines A, D, E, K
Bypass jéuno-iléal	Vitamines A, D, E, K
Duodéno-pancréatectomie céphalique (Whipple)	Vitamines A, D, E, K, Fer
Résection duodénale	Zinc, Cuivre
Résection du jéjunum proximal	Zinc, Cuivre
Résection de l'iléum terminal	Vitamine B12
Syndrome de l'intestin court	Vitamines A, B2, B9, E, K, Zinc, Fer

Toujours d'après Blaauw et al. (2019), une attention particulière doit être portée aux deux paramètres particulièrement impactés lors de pertes de substance :

- Le zinc : une « complémentation » en zinc doit être systématique. En cas de pertes de substance importantes, une « supplémentation » doit être effectuée à raison de 12 mg de zinc par litre de perte ;
- Le sélénium : en l'absence d'une « complémentation », les carences en sélénium peuvent survenir assez vite. Un ajout de sélénium est donc indispensable si les complexes vitaminiques commerciaux n'en contiennent pas<sup>12</sup>.

Chez les patients ayant subi une chirurgie bariatrique, l'évaluation du statut vitaminique et en éléments traces devra être réalisée à la fois en amont (un mois avant) et après la chirurgie (régulièrement, à vie)<sup>12</sup>.

## 6. SPECIFICITE DES PATIENTS EN SOINS CRITIQUES

Une des particularités du patient en soins critiques est la « réponse en phase aiguë », retrouvée par exemple dans les états de choc, et induisant un stress métabolique intense.

L'une de ces conséquences est la redistribution des vitamines et éléments traces, modifiant les taux sériques lors des explorations. Cependant, ces diminutions ne traduisent pas toujours la présence d'une carence fonctionnelle en micronutriments.

L'appréciation du statut en micronutriments lors de la « réponse en phase aiguë » est multifactorielle, mais repose principalement sur l'état inflammatoire (selon le dosage de la protéine-C réactive) et le type de pathologie impliquée (insuffisance cardiaque sévère, grands brûlés, choc septique, ...) <sup>12</sup>.

Diverses recommandations, résumées par *Barnoud (2009)*, semblent préconiser de réaliser une « complémentation » systématique en vitamines et en éléments traces, afin de compenser le manque d'apports nutritionnels et d'atteindre les valeurs recommandées pour la population générale<sup>61</sup>.

En revanche, plusieurs études ont été réalisées pour étudier l'intérêt d'une stratégie de « supplémentation » en certains éléments traces, tels que le sélénium, le zinc ou le fer dans certaines indications (patients en état de choc ou grands brûlés par exemple) théoriquement bénéfiques notamment en raison de leur effet antioxydant. D'après *Berger et al. (2017)*, les bénéfices apportés par ces « supplémentations » n'ont pas été démontrés. En revanche, toute situation de carence devra être systématiquement « réplétée »<sup>13</sup>.

Chez les patients bénéficiant d'une épuration extra-rénale continue, le plus souvent par hémofiltration dans les services de soins critiques, une augmentation des apports selon une stratégie de « supplémentation » est recommandée, selon *Wiesen et al. (2011)*, pour la thiamine et le sélénium. En revanche, il existe un risque d'accumulation de vitamine C, non dialysée ; ses apports devront donc être limités<sup>62</sup>.

Ainsi, chez les patients en soins critiques, il est recommandé de systématiquement leur administrer des vitamines et éléments traces, mais uniquement selon une stratégie de « complémentation ». Une « réplétion » devra être effectuée pour toute carence fortement suspectée par le clinicien, les explorations en vitamines et éléments traces étant à interpréter avec prudence. Une « supplémentation » pourra également être effectuée pour les patients bénéficiant d'une épuration extra-rénale par hémodialyse (cf. Tableau IX).

Tableau XI – Apports en micronutriments chez les patients hémofiltrés selon *Wiesen et al. (2011)*

Micronutriment concerné	Apports recommandés
Thiamine	100 mg/jour
Vitamine C	maximum 250 mg/jour
Sélénium	100 µg/jour

## PARTIE IV – MODALITES D'ADMINISTRATION DES VITAMINES ET ELEMENTS TRACES

---

### 1. SPECIALITES PRESENTES AUX HOPITAUX DE CHARTRES

Aux hôpitaux de Chartres, deux spécialités « complexes » ont été référencées :

- Le CERNEVIT® : c'est un « complexe vitaminique » contenant toutes les vitamines excepté la vitamine K. Une ampoule de CERNEVIT® contient la quantité nécessaire pour couvrir les besoins journaliers en vitamines ;
- Le NUTRYELT® : c'est un « complexe d'éléments traces » contenant tous les « éléments traces essentiels », ainsi que du chrome et du fluor. Une ampoule de NUTRYELT® contient la quantité nécessaire pour couvrir les besoins journaliers en éléments traces essentiels.

Leur composition est présentée dans l'annexe I.

Bien que non référencée aux hôpitaux de Chartres, une autre stratégie de « complémentation » vitaminique aurait pu être étudiée avec l'utilisation de deux complexes vitaminiques différents : le SOLUVIT®, contenant l'ensemble des vitamines hydrosolubles, associé au VITALIPIDE®, contenant l'ensemble des vitamines liposolubles, la vitamine K y compris.

D'autres spécialités sont référencées, contenant une seule vitamine ou élément trace :

- Vitamine B1 : présente en ampoule de 100 mg ou 500 mg de thiamine ;
- Vitamine B6 : présente en ampoule de 250 mg de pyridoxine ;
- Vitamine B9 : présente en ampoule de 5 mg de folinate de calcium ;
- Vitamine D : présente en utilisant le cholécalciférol soit sous forme buvable, en ampoule de 2 mL contenant 50 000 UI ou 100 000 UI ou en flacon de 10 000 UI/mL, soit sous forme intramusculaire, en ampoule de 200 000 UI, soit sous forme injectable, par voie intraveineuse, en utilisant l'alfacalcidol en ampoule dosée à 2 µg/mL (UN-ALFA®).
- Vitamine K : présente en injectable ou buvable sous la forme d'une ampoule soit de 1 mL contenant 10 mg de phytoménadione, soit de 0,2 mL contenant 2 mg de phytoménadione (forme nourrisson) ;
- Sélénium : présent en flacon de 100 µg/10 mL à diluer pour perfusion ;
- Zinc : présent en flacon de 10 mg/10 mL à diluer pour perfusion.

Ainsi, en suivant les recommandations pour les patients de la population générale, celles-ci nous indiquent qu'il est nécessaire d'administrer aux patients une ampoule de CERNEVIT® et une ampoule de NUTRYELT® par jour dans le cadre de la « complémentation ».

Après une semaine de nutrition parentérale, l'administration de vitamine K1 sera également nécessaire. En revanche, la quantité recommandée étant de 250 µg à 500 µg par semaine, la forme possédant le plus faible dosage en vitamine K référencée aux hôpitaux de Chartres est la forme nourrisson de la phytoménadione, contenant 2 mg de vitamine K1. Comme expliqué dans la partie II, les hypervitaminoses K1 sont très rares et semblent avoir peu de conséquences cliniques. L'administration hebdomadaire d'une ampoule de 2 mg de vitamine K1 semble donc l'option permettant le maintien de la balance bénéfique de la « supplémentation » versus risque de surdosage la plus optimale.

### Pour les populations spécifiques :

- Les patients éthyliques chroniques :
  - La vitamine A recommandée est présente en quantité suffisante dans CERNEVIT® ;
  - La vitamine D est présente dans CERNEVIT®, mais ne contient que 30% de la supplémentation recommandée. Ne possédant aux hôpitaux de Chartres que la vitamine D dosée à 50 000 UI en injectable, la « supplémentation » sera à rediscuter au cas par cas selon l'évaluation clinique réalisée par le prescripteur ;
  - Les quantités présentes en thiamine et en pyridoxine dans CERNEVIT® sont très inférieures aux doses de « supplémentation » recommandées. Il est donc recommandé d'ajouter une ampoule de 500 mg de thiamine et une ampoule de 250 mg de pyridoxine par jour.
- Les patients ayant subi une chirurgie digestive récente :
  - La « supplémentation » en zinc est recommandée pour des pertes de substance importantes, à raison de 12 mg par litre de substance perdue. Le zinc étant présent sous forme d'ampoule de 10 mg, la « supplémentation » à raison d'une ampoule de zinc par litre perdu semble acceptable ;
- Les patients hémodialysés en soins critiques :
  - La quantité en thiamine présente dans CERNEVIT® n'est pas suffisante. Il est recommandé d'ajouter une ampoule de 100 mg de thiamine par jour ;
  - La quantité présente en sélénium dans NUTRYELT® est de 70% de la « supplémentation » recommandée. Le clinicien devra décider, selon l'état clinique du patient et les paramètres d'hémodiafiltration s'il estime nécessaire la « supplémentation » du patient totale ou si 70% des quantités recommandées suffiront.

## **2. MODALITES D'ADMINISTRATION**

Les données présentées dans cette partie sont soit issues des RCP (Résumé des Caractéristiques du Produit) des différentes spécialités, soit fournies par les laboratoires les produisant.

Les ouvrages de références « Handbook on injectable drugs – 14th Edition »<sup>63</sup> et le « Martindale – 39th Edition »<sup>64</sup> ont également été utilisés.

Les stabilités des spécialités CERNEVIT® et NUTRYELT® sont les suivantes :

- Stabilité garantie après reconstitution dans 250 mL de Glucose 5% ou de NaCl 0,9% pendant 48 heures, à température ambiante et à l'abri de la lumière ;
- Stabilité garantie après reconstitution dans une solution ternaire de nutrition parentérale pendant 48 heures, à température ambiante ;
- Stabilité garantie après reconstitution dans 250 mL de Glucose 5% ou de NaCl 0,9% pendant 6 heures, à température ambiante mais non protégée de la lumière.

L'association de CERNEVIT® et de NUTRYELT® a été démontrée stable par les laboratoires à la fois dans des poches de NaCl 0,9%, de Glucose 5% et dans les poches de nutriments parentéraux ternaires.

### Précisions :

- Les reconstitutions ne sont pas stables dans des poches en PVC.
- D'après les recommandations concernant la stabilité microbiologique, la préparation doit être utilisée immédiatement après reconstitution, ou conservé entre 2°C et 4°C pendant maximum 24 heures.

Il est donc possible d'administrer CERNEVIT® + NUTRYELT® en association :

- soit dans une poche de 250 mL de NaCl 0,9% ou de glucose 5% sur maximum 6h si la poche n'est pas protégée de la lumière ;
- soit dans une poche de 250 mL de NaCl 0,9% ou de glucose 5% sur maximum 24h si la poche est protégée de la lumière ;
- soit dans une poche de nutrition parentérale ternaire commerciale, les lipides qu'elle contient protégeant les vitamines de la lumière.

Concernant les principales spécialités contenant une seule vitamine :

- La thiamine et le nicotinamide peuvent être administrés dans une poche soit de Glucose 5%, soit de NaCl 0,9%. Ces vitamines peuvent être administrées sur 24 heures sans qu'une protection vis-à-vis de la lumière ne soit nécessaire.
- Concernant la pyridoxine, une administration par intraveineuse directe lente (IVDL), sur 3 à 5 minutes, sans dilution, devra être privilégiée. Si une perfusion est souhaitée, celle-ci ne pourra excéder 30 minutes sans protection vis-à-vis de la lumière.
- L'administration de la vitamine C injectable n'est, selon le laboratoire BAYER®, possible qu'en IVDL. La dilution pour réaliser une perfusion n'est pas recommandée par le laboratoire. En revanche, d'après les ouvrages de référence, l'administration intraveineuse d'acide ascorbique est possible, soit par perfusion sur un véhicule du type Glucose 5% ou NaCl 0,9% mais devra être protégée de la lumière si la durée de perfusion est supérieure à 30 minutes, soit par administration dans une solution ternaire de nutrition parentérale.
- Il en va de même pour le folinate de calcium 5 mg ZENTIVA®. Bien que le laboratoire ne recommande qu'une administration soit en IVD, soit en IM, il est d'après ouvrages de référence possible de les administrer, avec une protection à la lumière similaire.
- Les ouvrages de références, notamment le « Handbook on injectable drugs »<sup>63</sup>, nous permettent de dire qu'il est possible de réaliser des mélanges de différentes vitamines avec les complexes contenant des vitamines ou des éléments traces, à température ambiante. La stabilité semble néanmoins plus importante lorsque ces mélanges sont effectués dans les solutions ternaires de nutrition parentérale que dans des véhicules type Glucose 5% ou NaCl 0,9 %. En revanche, si le véhicule choisi n'est pas une solution ternaire, la perfusion ne pourra se faire sur une durée supérieure à 30 minutes, limitant ainsi la dégradation des vitamines photosensibles.

Ainsi, d'après toutes ces informations, les modalités optimales d'administration des médicaments semblent intégrer les éléments suivants :

- CERNEVIT® et NUTRYELT® peuvent être soit administrés dans une poche de perfusion sur maximum 6 heures si celle-ci n'est pas protégée de la lumière (24 heures si protection), soit par ajout de ces spécialités dans les solutions ternaires de nutrition parentérale.
- Les vitamines non photosensibles peuvent également être utilisées en perfusion sur 24 heures, sans protection de la lumière nécessaire, ou ajoutées dans les solutions ternaires de nutrition parentérale.
- L'utilisation des vitamines photosensibles, telles que les folates, la vitamine C et la pyridoxine, ne peut être réalisée en perfusion sans protection de la lumière. L'ajout de ces vitamines photosensibles dans les solutions ternaires de nutrition parentérale permet de conserver la voie intraveineuse en assurant une protection de la lumière, et donc de permettre leur perfusion sur une durée de 24 heures. Si une perfusion dans un véhicule ne protégeant pas de la lumière est préférée, celle-ci ne devra pas excéder 30 minutes.
- La réalisation de mélanges de vitamines est possible, mais la reconstitution dans une solution ternaire de nutrition parentérale devra être privilégiée.



# **PARTIE V – EVALUATION DES PRATIQUES DE PRESCRIPTIONS AUX HOPITAUX DE CHARTRES**

---

## **1. INTRODUCTION**

L'objectif de cette étude est de recueillir les pratiques de prescription des vitamines et éléments traces chez les patients recevant une nutrition parentérale, en fonction du service. Celles-ci seront ensuite confrontées aux recommandations recueillies ci-dessus pour être discutées. L'objectif final est l'élaboration d'un algorithme d'aide à la prescription commune à l'ensemble des services des hôpitaux de Chartres, mais en y associant d'éventuelles pratiques spécifiques liées à certaines populations de patients.

Cette étude se portera sur 4 services des hôpitaux de Chartres :

- Le service de médecine de gastro-entérologie : 9 patients ont été étudiés (78% d'hommes pour 22% de femmes), avec une moyenne d'âge de 59 ans ;
- Le service d'oncologie : 31 patients ont été étudiés (55% d'hommes pour 45% de femmes), avec une moyenne d'âge de 66 ans ;
- Le service de chirurgie viscérale : 36 patients ont été étudiés (67% d'hommes pour 33% de femmes), avec une moyenne d'âge de 66 ans ;
- Le service de réanimation : 19 patients ont été étudiés (79% d'hommes pour 21% de femmes), avec une moyenne d'âge de 69 ans.

Au total, 95 patients ont été inclus dans cette étude.

Pour l'ensemble de ces services, la totalité des patients recevant une nutrition parentérale a été inclus dans notre étude, néanmoins :

- pour le service de gastro-entérologie et d'oncologie : les patients relevant d'une hospitalisation de jour n'ont pas été inclus dans l'étude ;
- pour le service de gastro-entérologie, seuls les patients ayant un « mésusage alcoolique » (avec mention d'un éthyisme chronique, d'une consommation régulière d'alcool ou présentant une pathologie d'étiologie éthylique) ont été inclus dans l'étude.

## **2. MATERIEL ET METHODES**

Dans un premier temps, la liste des patients ayant reçu une nutrition parentérale entre le 1 janvier et le 31 mars 2020 a été établie. Les prescriptions pour chacun des patients ont ensuite été extraites puis synthétisées dans un formulaire anonymisé permettant l'harmonisation et la centralisation des données.

Pour cette étude, notre analyse s'est portée sur :

- la globalité des prescriptions reçues par le patient
- la durée pendant laquelle celui-ci a reçu une nutrition parentérale.

Les données suivantes ont été récupérées dans ce formulaire :

1. Numéro d'anonymisation du patient (généré aléatoirement) ;
2. Service : Gastro-entérologie – Oncologie – Chirurgie viscérale – Réanimation ;

3. Pour les patients en réanimation : Prescription d'une épuration extrarénale : Oui ou Non ;
4. Type de nutrition : Nutrition parentérale exclusive – Nutrition parentérale mixte associée à une nutrition entérale – Nutrition parentérale mixte associée à une à une nutrition orale ;
5. Spécialité(s) utilisée(s) : SMOFKABIVEN® – KABIVEN® – PERIOLIMEL N4E® ;
6. Durée de la nutrition parentérale (en jours) ;
7. Prescription d'apports en micronutriments ? : Oui (poursuite du questionnaire) ou Non (arrêt) ;
8. Prescription d'un complexe ? CERNEVIT® - NUTRYELT® - Non ;
9. Prescription d'une spécialité contenant une seule vitamine ? Non ou Détails ;
10. Prescription d'une spécialité contenant un seul élément trace ? Non ou Détails.

#### Complément d'explications :

- Après analyse de la prescription, si un régime particulier est prescrit (à jeun, régime oral prescrit par les nutritionnistes de l'hôpital, ...), ou si une nutrition entérale est prescrite, cette information est reportée dans le questionnaire. En l'absence d'informations sur les prescriptions, les transmissions infirmières sont étudiées pour savoir si le patient recevait des repas ou non ;
- Les trois spécialités de nutrition parentérale ont été choisies en fonction des références présentes aux Hôpitaux de Chartres sur la période étudiée ;

Après analyse des résultats (*cf. supra*), nous avons constaté une importante variabilité sur les prescriptions en réanimation. Nous avons donc réalisé une étude complémentaire, basée non plus sur les prescriptions globales mais sur les prescriptions quotidiennes, avec les données suivantes:

- Le nombre de jours pendant lesquels le patient a reçu l'association CERNEVIT® + NUTRYELT® ;
- Le nombre de jours pendant lesquels le patient a reçu « la base vitaminique type réanimation » (*cf. infra*) ;
- Le nombre de jours pendant lesquels le patient a reçu une nutrition entérale associée ;
- Le nombre de jours pendant lesquels le patient n'a reçu aucun apport en vitamines ou éléments traces.

On désigne par « base vitaminique type réanimation » (ou « base vitaminique réa ») l'association de vitamines administrées à la majorité des patients en plus de CERNEVIT® et NUTRYELT®, sous forme injectable. Celle-ci contient : Thiamine 500 mg ; Pyridoxine 250 mg ; Folate de calcium 5 mg. ; LAROSCORBINE® 1000 mg.

#### Analyse pharmacoéconomique :

- Une analyse pharmacoéconomique est également réalisée sur notre échantillon de patients.
- Nous essaierons de voir si la mise en conformité des pratiques d'apports en micronutriments par rapport aux recommandations apportera une économie et si oui à quelle hauteur.
- Pour ce faire, nous réaliserons une projection sur les mêmes patients de nos 4 services des consommations attendues en estimant que les recommandations ont été rigoureusement respectées, que nous comparerons ensuite aux consommations retrouvées par notre étude.

- Cette projection sera réalisée par application stricte des recommandations sur les données récupérées lors de notre étude. La prescription ou non d'apports restant à adapter au cas par cas par le clinicien, cette projection reste un modèle d'analyse.
- Nous considérerons également, par extrapolation, que la totalité des patients ayant reçu une nutrition entérale l'ont reçue dans des quantités suffisantes pour assurer la couverture des besoins nutritionnels recommandés.
- Lors de l'analyse des dossiers des patients ayant conservé une nutrition orale, la majorité des patients des services de médecine gastro-entérologique et de chirurgie viscérale semble avoir conservé une alimentation couvrant les besoins nutritionnels recommandés (sans affirmation factuelle). A l'inverse, il semble que la majorité des patients ayant reçu une nutrition mixte parentérale – orale dans le service d'oncologie ne prenait leurs repas que de façon fractionnée ou incomplète, ne permettant pas une couverture en micronutriments suffisante. Nous réaliserons ainsi une approximation pour cette étude : nous considérerons qu'une « complémentation » en micronutriments est nécessaire pour la totalité des patients recevant une nutrition mixte parentérale – orale hospitalisés dans le service d'oncologie, et non nécessaire pour la totalité des patients recevant une nutrition mixte parentérale – orale dans les services de médecine gastro-entérologique et de chirurgie viscérale, ainsi que pour la totalité des patients recevant une nutrition mixte parentérale – entérale.
- Cette analyse ne concernera que les spécialités indiquées pour la voie injectable.
- Pour les patients ayant subi une chirurgie viscérale, la quantité de substance perdue n'a pas pu être recueillie dans notre étude. Nous ne tiendrons donc pas compte du zinc dans notre analyse pharmacoéconomique.
- Pour le service de réanimation, nous tiendrons compte des résultats de l'étude complémentaire pour adapter la durée nécessaire de « complémentation » selon le nombre de jours où une nutrition entérale a été administrée.
- A l'instar des pratiques réalisées dans les différents services, la spécialité utilisée pour cette projection sera le FERINJECT®. En effet, les prescripteurs préfèrent utiliser cette spécialité, bien que plus chère, car son utilisation permet de diminuer le temps d'hospitalisation nécessaire pour la « réplétion » en fer.
- Comme indiqué dans le tableau contenant les résultats bruts de l'étude, en annexe II, un certain nombre de patients ont reçu des vitamines et des éléments traces sous forme orale (principalement TARDYFERON® pour le fer, SPECIAFOLDINE® pour l'acide folique, CALCIDOSE® D3 et ZYMAD®/UVEDOSE® pour la vitamine D3, PRINCIB® pour les vitamines B1 et B6, ou leurs génériques). L'annexe IV présente une comparaison du prix (par UCD), entre la forme orale référencée aux hôpitaux de Chartres et la forme injectable.

### 3. RESULTATS

Les résultats bruts sont exposés dans l'annexe II. Les résultats de l'étude complémentaire en réanimation sont exposés dans l'annexe III.

### 3.1. RESULTATS GENERAUX

Les prescriptions de 95 patients ont été analysées. La répartition des patients selon les quatre différents services est exposée sur la figure 20.

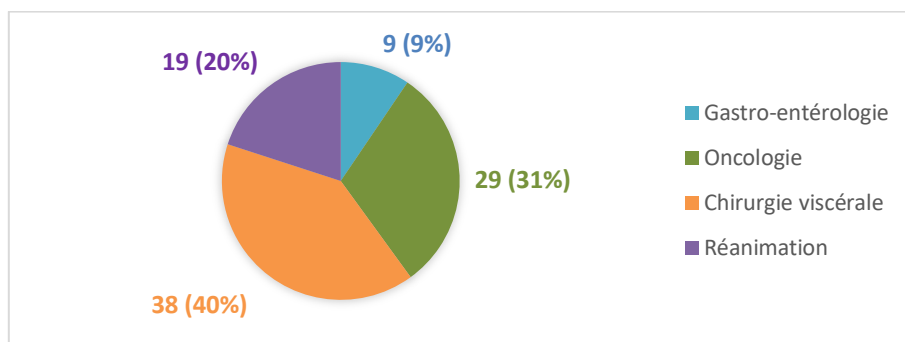


Figure 20 – Nombre de patients dont les prescriptions ont été analysées par service

Parmi l'ensemble des patients recevant une nutrition parentérale, 24% (soit 23 patients) n'ont reçu aucun apport en vitamines et éléments traces, tandis que 76% (soit 72 patients) ont reçu des vitamines et/ou des éléments traces (cf. figure 21).

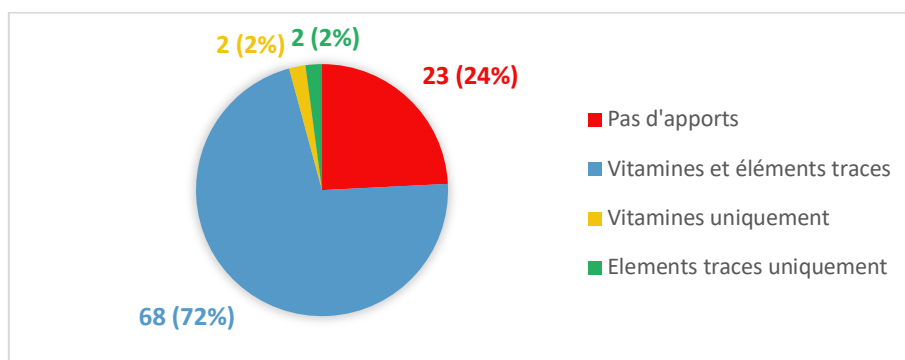


Figure 21 – Apports en micronutriments chez les patients recevant une nutrition parentérale

On peut également observer la répartition des patients recevant une nutrition parentérale de façon exclusive, ou bien associée à un autre type de nutrition, soit entérale, soit orale. Cette répartition est exposée dans la figure 22.

On observe ainsi que 42% des patients ont reçu une nutrition parentérale exclusive, alors que 52% des patients ayant reçu une nutrition parentérale ont conservé une alimentation orale en parallèle (qu'elle soit partielle ou totale).

La proportion des patients recevant une nutrition mixte parentérale – entérale est minoritaire par rapport aux deux autres types de nutrition (6 patients, dont 5 en réanimation et 1 en oncologie).

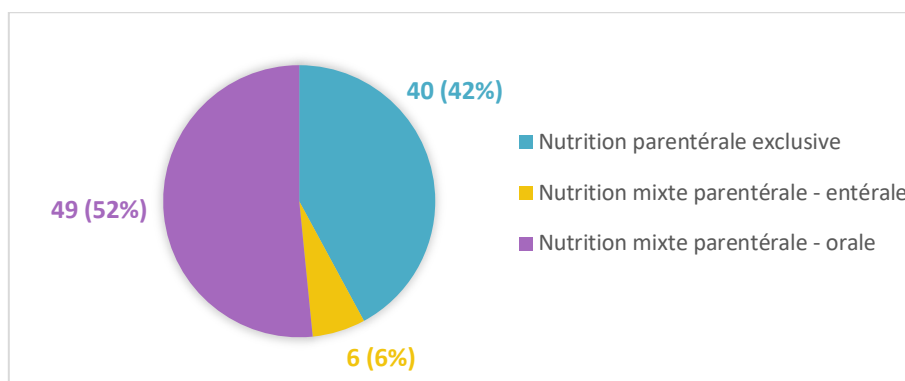


Figure 22 – Répartition de l'exclusivité ou non de la nutrition parentérale

On peut également s'intéresser à la proportion de patients ayant reçu des apports en micronutriments par service. Comme le montre la figure 23, les services où la proportion de patients ayant reçu des micronutriments est la plus élevée sont l'oncologie (93%) puis la réanimation (89%). En revanche, en chirurgie viscérale, seulement 55% des patients ont reçu des apports en vitamines et éléments traces.

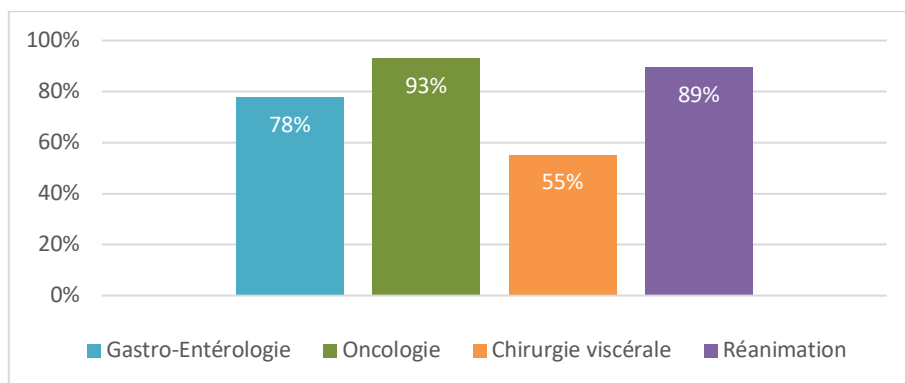


Figure 23 – Proportion de patients ayant reçu des apports en micronutriments par service

Les figures suivantes présentent le nombre (en valeur absolue) de patients ayant reçu des vitamines (figure 24) et des éléments traces (figure 25). On peut observer qu'un grand nombre de patients a reçu les micronutriments sous forme d'un complexe : CERNEVIT® pour les vitamines et NUTRYELT® pour les éléments traces. En revanche, un nombre certain de patients a également reçu diverses vitamines et éléments traces *via* des spécialités monocomposées.

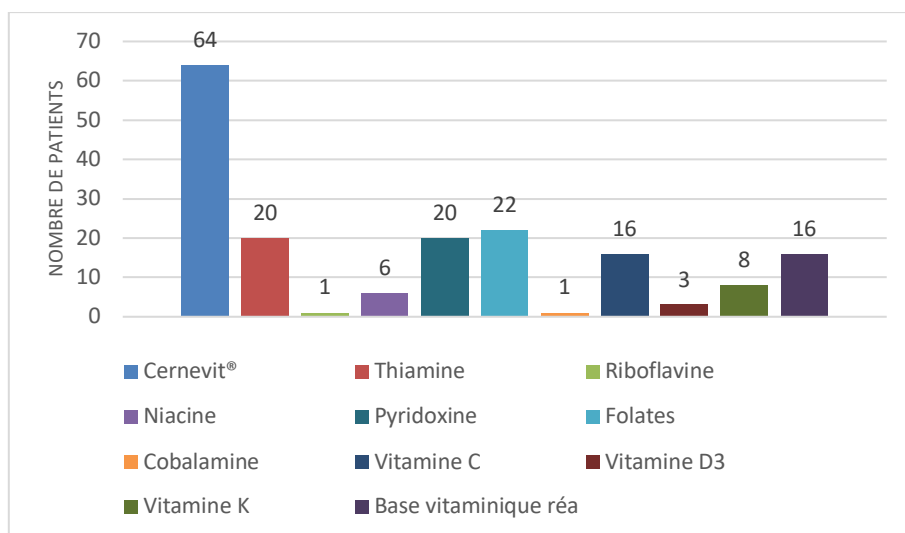


Figure 24 – Nombre de patients ayant reçu un apport en vitamines

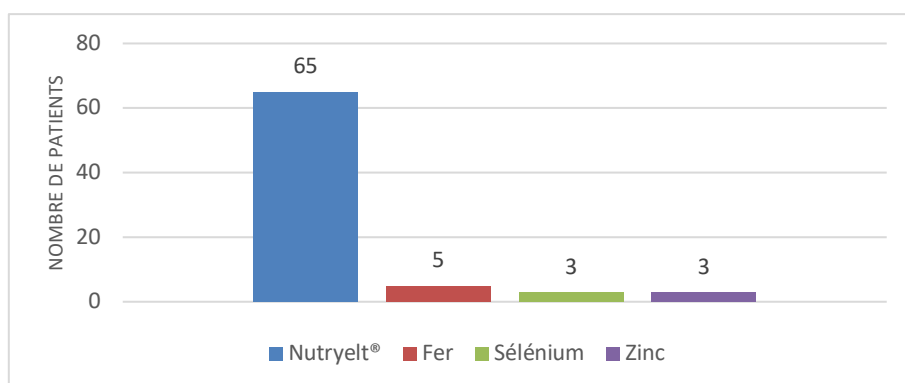


Figure 25 – Nombre de patients ayant reçu un apport en éléments traces

## 3.2. ASPECT I – ETUDE SELON LE SERVICE

### 3.2.1. SERVICE DE GASTRO-ENTEROLOGIE

Pour les patients hospitalisés en gastro-entérologie ayant un « mésusage alcoolique », 22% n'ont reçu aucun apport en vitamines et éléments traces, tandis que 78% ont reçu des vitamines et/ou des éléments traces (cf. figure 26).

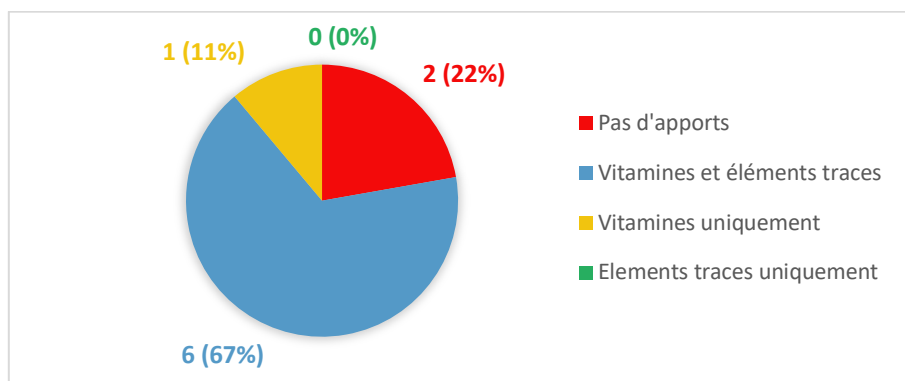


Figure 26 – Apports en micronutriments chez les patients recevant une nutrition parentérale dans le service de médecine gastro-entérologique

La répartition des patients selon le type de nutrition parentérale qu'ils ont reçu est exposée dans la figure 27.

On observe ainsi que la quasi-totalité des patients a reçu une nutrition mixte parentérale – orale, soit 7 patients, excepté deux patients, l'un ayant reçu une nutrition mixte parentérale – entérale et l'autre une nutrition parentérale exclusive.

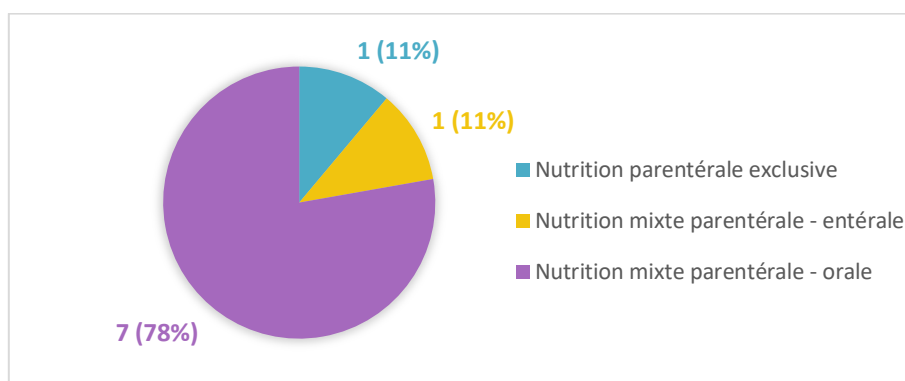


Figure 27 – Répartition de l'exclusivité ou non de la nutrition parentérale dans le service de médecine gastro-entérologique

Concernant la proportion de patients ayant reçu, pour chaque type de nutrition parentérale, des apports en micronutriments, on peut observer que seulement deux patients n'ont reçu aucun apport, ces deux patients recevant une nutrition mixte parentérale – orale.

Les figures suivantes présentent le nombre (en valeur absolue) de patients ayant reçu des vitamines (figure 28) et des éléments traces (figure 29).

On peut observer qu'un grand nombre de patients a reçu les micronutriments sous forme d'un complexe : CERNEVIT® pour les vitamines et NUTRYELT® pour les éléments traces. En revanche, un nombre certain de patients a également reçu diverses vitamines et éléments traces *via* des spécialités monocomposées.

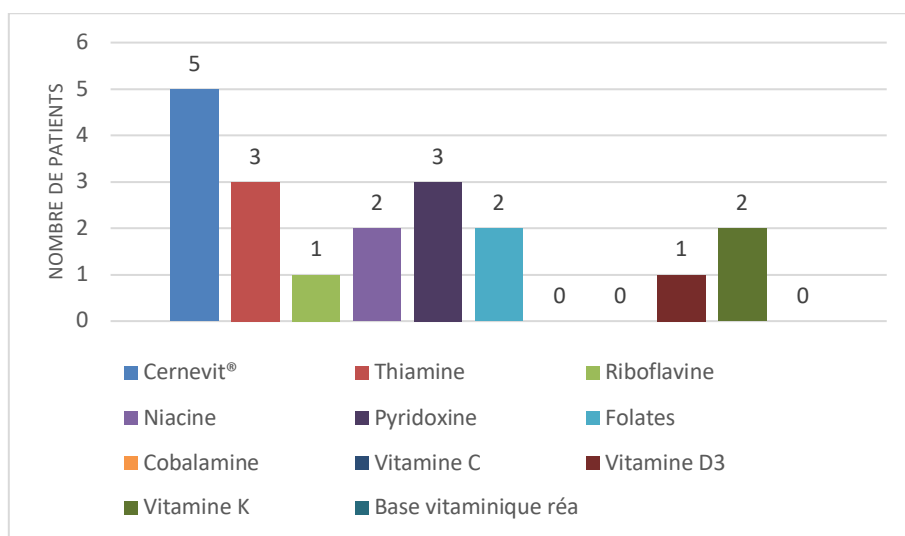


Figure 28 – Nombre de patients ayant reçu un apport en vitamines dans le service de médecine gastro-entérologique

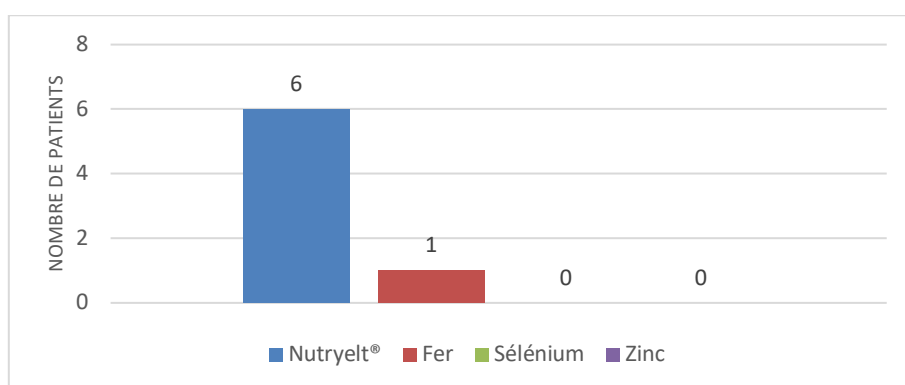


Figure 29 – Nombre de patients ayant reçu un apport en éléments traces dans le service de médecine gastro-entérologique

### 3.2.2. SERVICE D'ONCOLOGIE

Pour les patients hospitalisés en oncologie, 7% n'ont reçu aucun apport en vitamines et éléments traces, tandis que 93% ont reçu des vitamines et/ou des éléments traces (cf. figure 30).

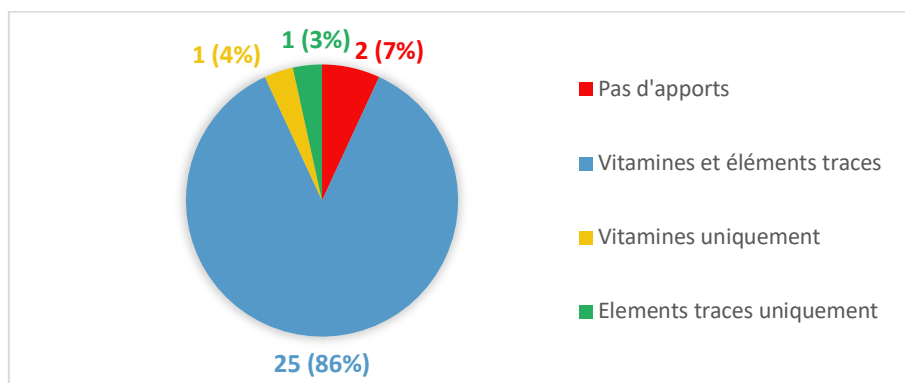


Figure 30 – Apports en micronutriments chez les patients recevant une nutrition parentérale dans le service d'oncologie

La répartition des patients, selon le type de nutrition parentérale qu'ils ont reçu, est exposée dans la figure 31. On observe ainsi qu'une majorité de patients (69%) a conservé une nutrition orale associée à la nutrition parentérale. Le reste des patients a reçu une nutrition parentérale exclusive (31%).

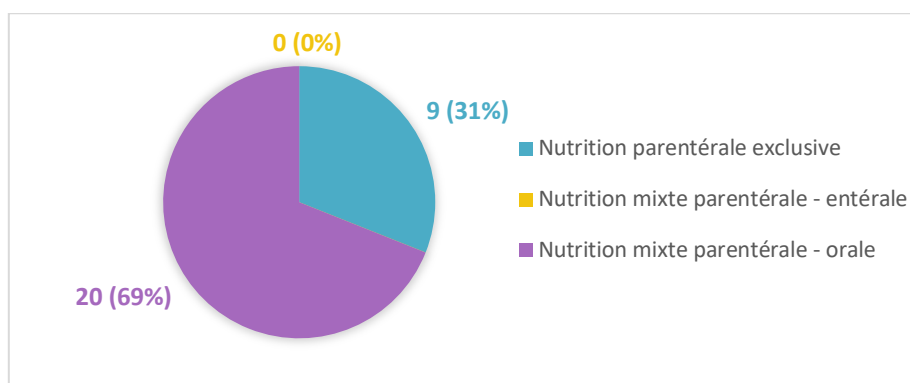


Figure 31 – Répartition de l'exclusivité ou non de la nutrition parentérale dans le service d'oncologie

Concernant la proportion de patients ayant reçu, pour chaque type de nutrition parentérale, des apports en micronutriments, on peut observer que seulement deux patients n'ont reçu aucun apport, l'un d'eux a reçu une nutrition mixte parentérale – orale, l'autre était sous nutrition parentérale exclusive.

Les figures suivantes présentent le nombre (en valeur absolue) de patients ayant reçu des vitamines (figure 32) et des éléments traces (figure 33).

On peut observer qu'un grand nombre de patients a reçu les micronutriments sous forme d'un complexe : CERNEVIT® pour les vitamines et NUTRYELT® pour les éléments traces. En revanche, peu de patients a également reçu diverses vitamines et éléments traces *via* des spécialités monocomposées.

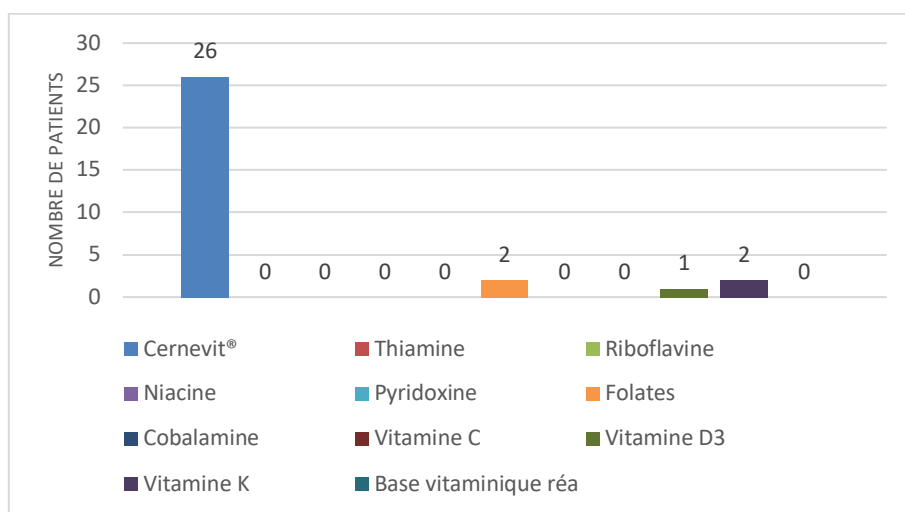


Figure 32 – Nombre de patients ayant reçu un apport en vitamines dans le service d'oncologie

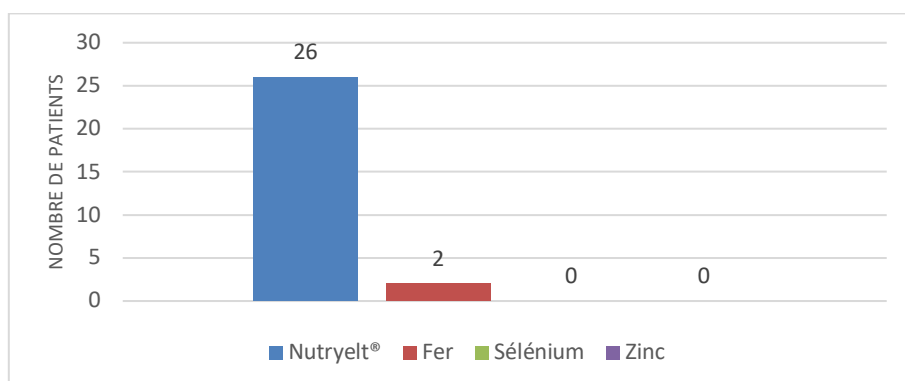


Figure 33 – Nombre de patients ayant reçu un apport en éléments traces dans le service d'oncologie



### 3.2.3. SERVICE DE CHIRURGIE VISCERALE

Pour les patients hospitalisés en chirurgie viscérale, 45% n'ont reçu aucun apport, tandis que 55% ont reçu des vitamines et/ou des éléments traces (cf. figure 34).

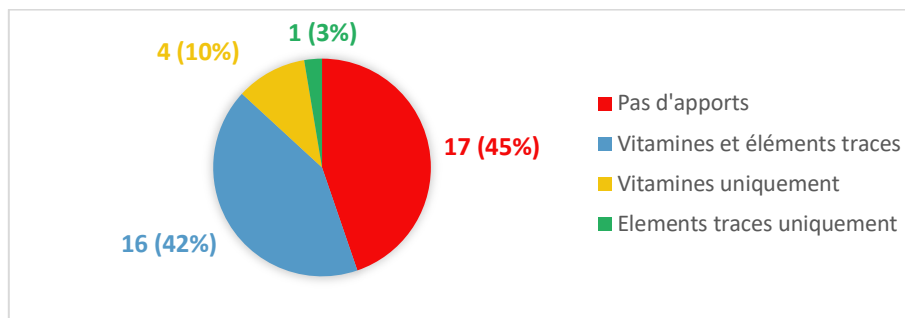


Figure 34 – Apports en micronutriments chez les patients recevant une nutrition parentérale dans le service de chirurgie viscérale

La répartition des patients selon le type de nutrition parentérale qu'ils ont reçu est exposée dans la figure 35. On observe que la répartition est semblable entre nutrition parentérale exclusive (42%) et nutrition mixte parentérale – orale (58%).

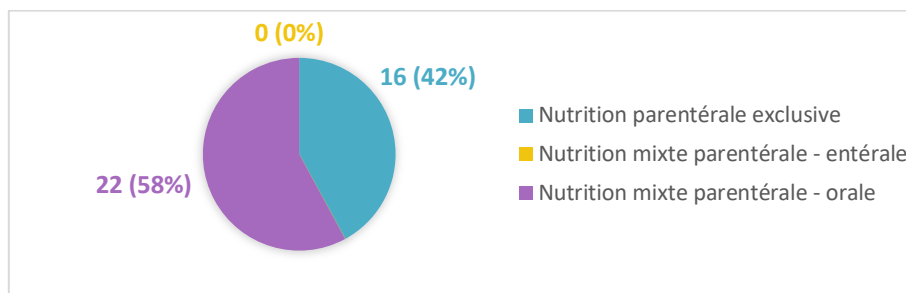


Figure 35 – Répartition de l'exclusivité ou non de la nutrition parentérale dans le service de chirurgie viscérale

Concernant la proportion de patients ayant reçu des apports en micronutriments, on a pu constater que seulement un patient sur deux environ a reçu un apport en micronutriments (63% et 50% respectivement).

Les figures suivantes présentent le nombre (en valeur absolue) de patients ayant reçu des vitamines (figure 36) et des éléments traces (figure 37).

On peut observer qu'un grand nombre de patients a reçu les micronutriments sous forme d'un complexe : CERNEVIT® pour les vitamines et NUTRYELT® pour les éléments traces. En revanche, un nombre certain de patients a également reçu diverses vitamines et éléments traces via des spécialités monocomposées.

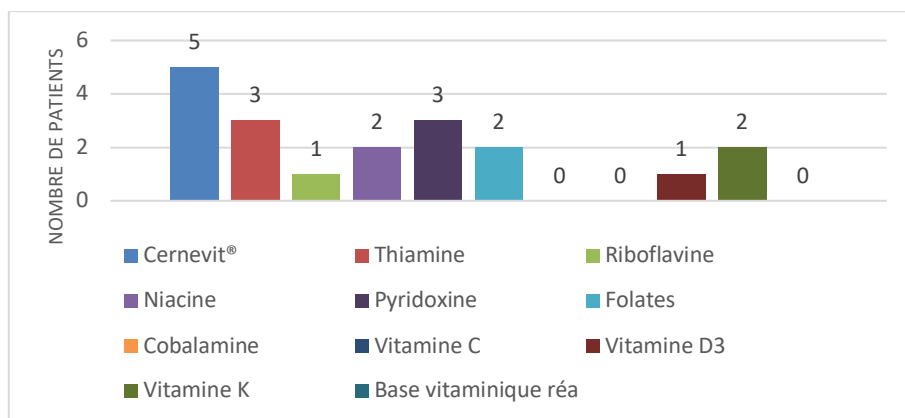


Figure 36 – Nombre de patients ayant reçu un apport en vitamines dans le service de chirurgie viscérale

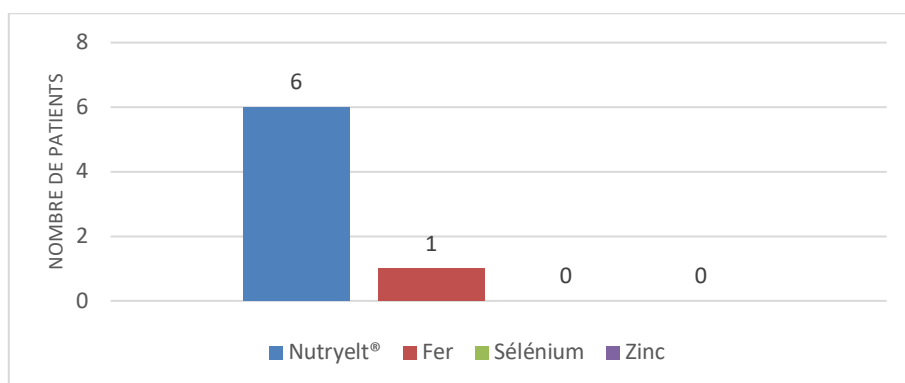


Figure 37 – Nombre de patients ayant reçu un apport en éléments traces dans le service de chirurgie viscérale

### 3.2.4. SERVICE DE REANIMATION

Pour les patients hospitalisés en réanimation, seuls deux patients sur les dix-neuf n'ont reçu aucun apport, le reste ayant reçu des vitamines et/ou des éléments traces (cf. figure 38).

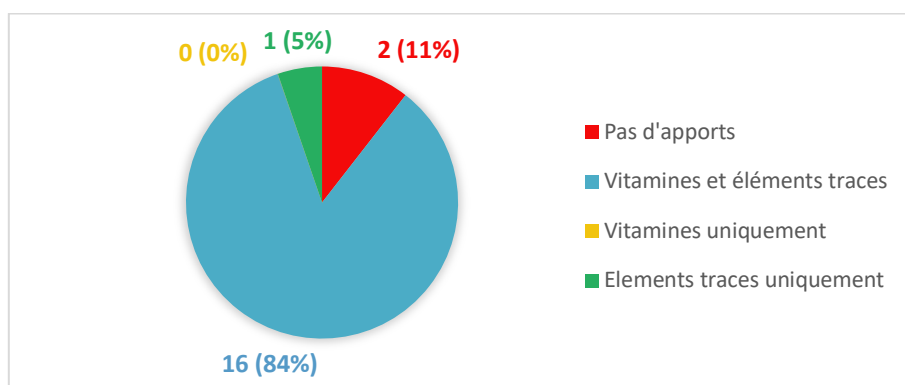


Figure 38 – Apports en micronutriments chez les patients recevant une nutrition parentérale dans le service de réanimation

La répartition des patients selon le type de nutrition parentérale qu'ils ont reçu est exposée dans la figure 39. On observe que 74% des patients ont reçu une nutrition parentérale exclusive, le reste ayant reçu une nutrition mixte parentérale – entérale.

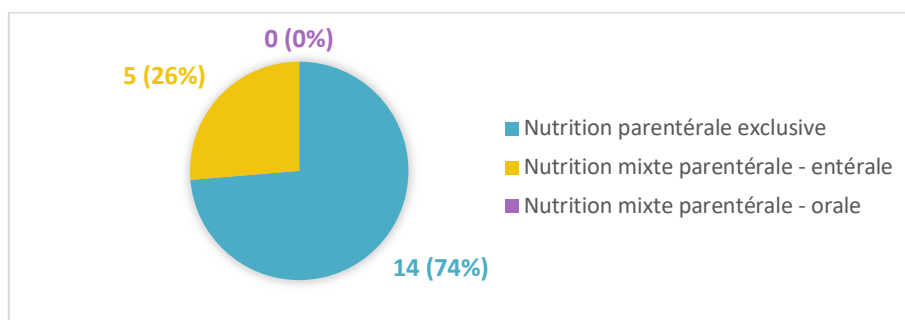


Figure 39 – Répartition de l'exclusivité ou non de la nutrition parentérale dans le service de réanimation

Concernant la proportion de patients ayant reçu, pour chaque type de nutrition parentérale, des apports en micronutriments, on peut observer que seulement 86% des patients recevant une nutrition parentérale exclusive ont reçu des apports. En revanche, la totalité des patients ayant reçu une nutrition mixte parentérale – entérale ont reçu des apports.

Les figures suivantes présentent le nombre (en valeur absolue) de patients ayant reçu des vitamines (figure 40) et des éléments traces (figure 41).

On peut observer que la grande majorité des patients ont reçu les complexes CERNEVIT® et NUTRYELT®, mais également d'autres vitamines sous des spécialités monocomposées. En effet, 16 patients, soit 84% des patients hospitalisés en réanimation, ont reçu des apports en thiamine, en pyridoxine, en folinate de calcium et en vitamine C via la « base vitaminique type réanimation ». De plus 3 patients (soit 16% des patients hospitalisés en réanimation), ont reçu de la niacine, du zinc et du fer.

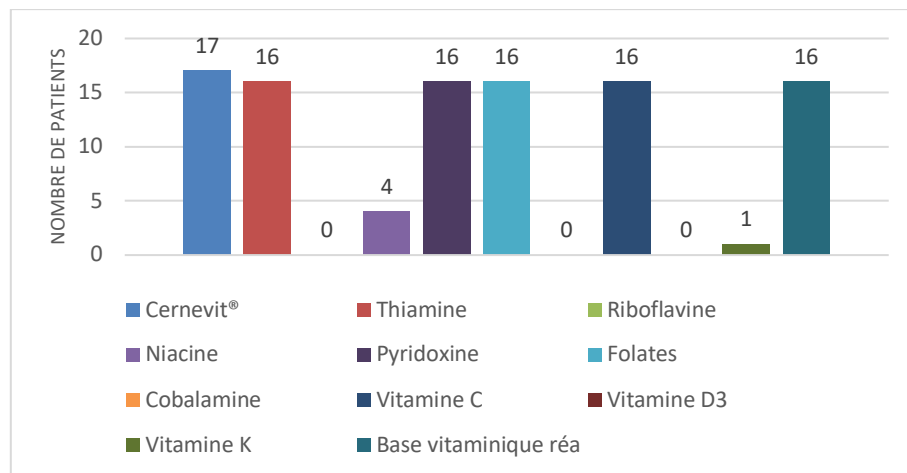


Figure 40 – Nombre de patients ayant reçu un apport en vitamines dans le service de réanimation

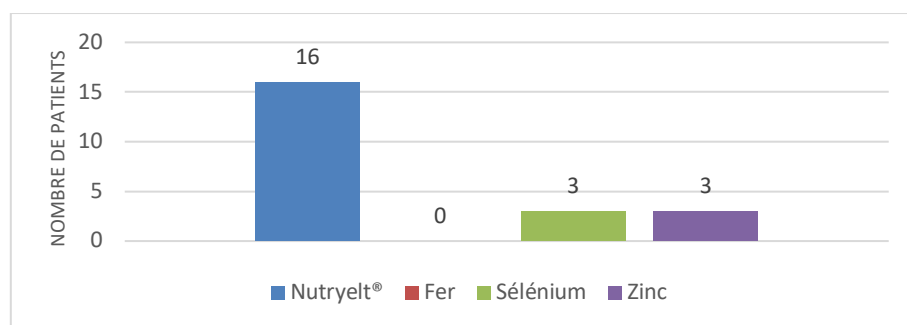


Figure 41 – Nombre de patients ayant reçu un apport en éléments traces dans le service de réanimation

On peut noter que sur les 19 patients hospitalisés, 6 patients ont reçu une hémodialyse continue (méthode d'épuration extrarénale dont a bénéficié la totalité des patients ayant reçu une hémodialyse dans ce service). Excepté un patient, ils ont tous également reçu des apports en vitamines et éléments traces.

### 3.3. ASPECT II – ÉTUDE SELON L'EXCLUSIVITE OU NON DE LA NUTRITION PARENTERALE

Sur l'ensemble des services étudiés, les patients ont pu recevoir soit une nutrition parentérale exclusive, soit une nutrition mixte parentérale – orale, soit une nutrition mixte parentérale – entérale. Comme le montre la figure 42, 78%, 100% et 71% des patients recevant respectivement une nutrition parentérale exclusive, une nutrition mixte parentérale – entérale ou une nutrition mixte parentérale – orale ont reçu des apports en micronutriments.

Les figures 43 à 45 suivantes exposent la répartition de ces trois types de nutrition dans les différents services.

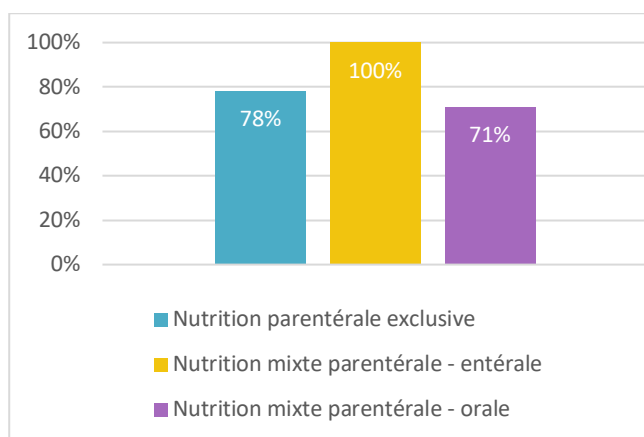


Figure 42 – Proportion des patients recevant des apports en micronutriments en fonction du type de nutrition parentérale

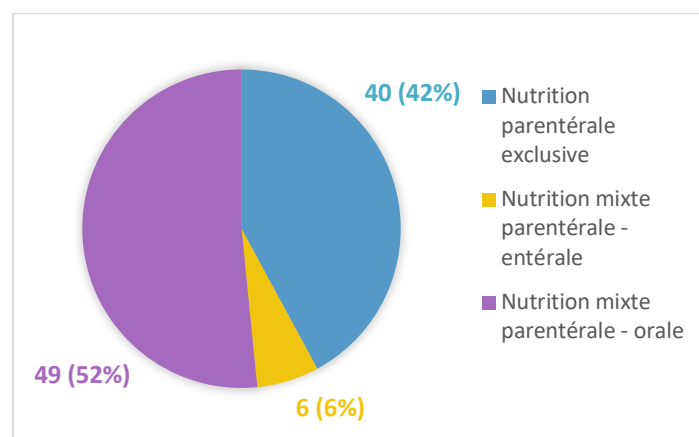


Figure 43 – Répartition de l'exclusivité ou non de la nutrition parentérale sur l'ensemble des quatre services

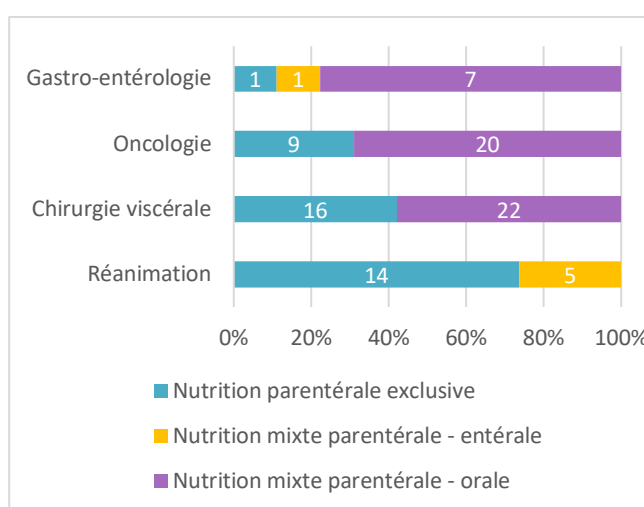


Figure 44 – Répartition de l'exclusivité ou non de la nutrition parentérale selon chaque service

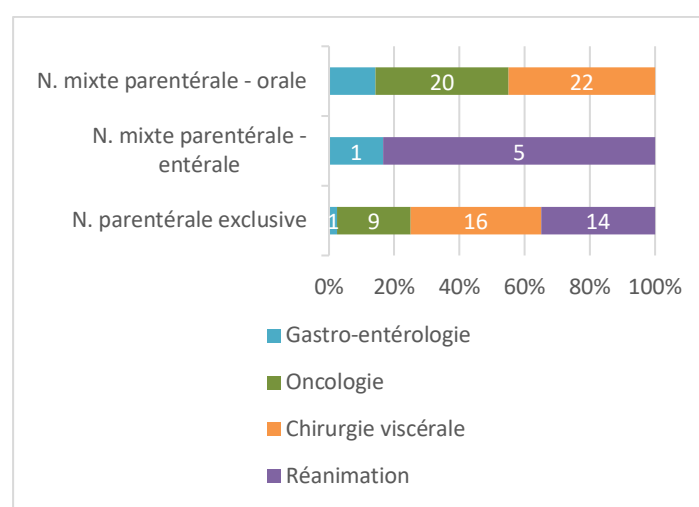


Figure 45 – Répartition des services utilisant les différents types de nutrition parentérale

### 3.4. ASPECT III – ETUDE SELON LA DUREE DE NUTRITION PARENTERALE

Sur l'ensemble des services étudiés, la durée moyenne de la nutrition parentérale est de 12 jours.

Nous définirons 3 intervalles de durée de nutrition parentérale :

- La durée courte : pour une durée de nutrition parentérale inférieure à 8 jours. Cela concerne 51 patients, donnant une durée de nutrition courte moyenne de 4 jours.
- La durée intermédiaire : pour une durée de nutrition parentérale comprise entre 8 jours et 20 jours. Cela concerne 30 patients, donnant une durée de nutrition intermédiaire moyenne de 12 jours.
- La durée longue : pour une durée de nutrition parentérale supérieure à 20 jours. Cela concerne 13 patients, donnant une durée de nutrition longue moyenne de 40 jours.

La répartition des patients selon les trois durées proposées sont représentées dans la figure 46.

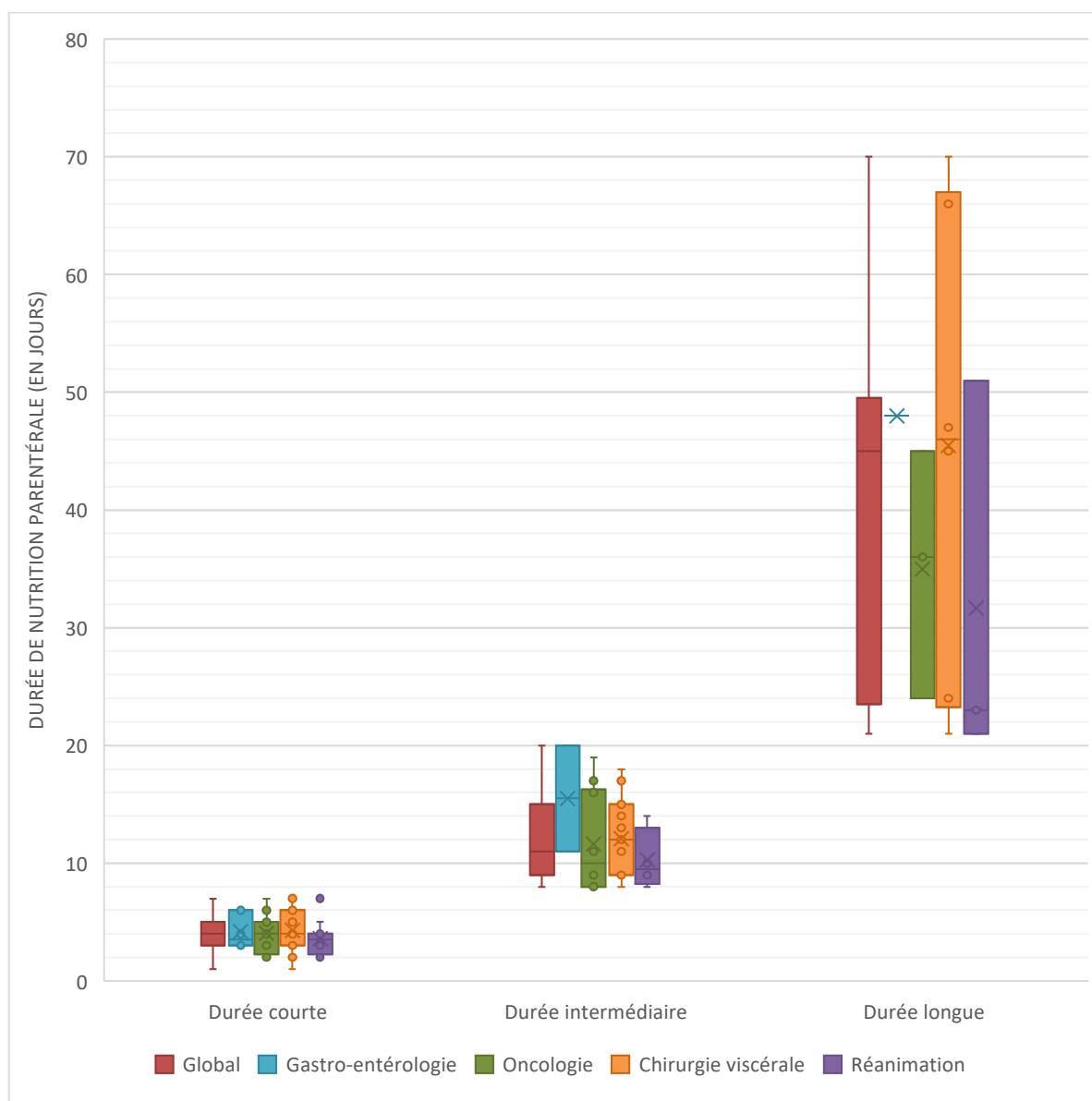


Figure 46 – Répartition des durées de nutrition parentérale pour selon les trois durées proposées

On observe, comme le montre la figure 47, que la présence ou non d'apports est liée à la durée de la nutrition parentérale. En effet, on observe que les patients ayant reçu une nutrition parentérale pendant une courte durée ont reçu moins d'apports quotidiens en vitamines et éléments traces (69%), en comparaison aux apports reçus sur une durée intermédiaire (81%) ou sur une durée longue, où la quasi-totalité des patients ont reçu des apports en micronutriments (92%).

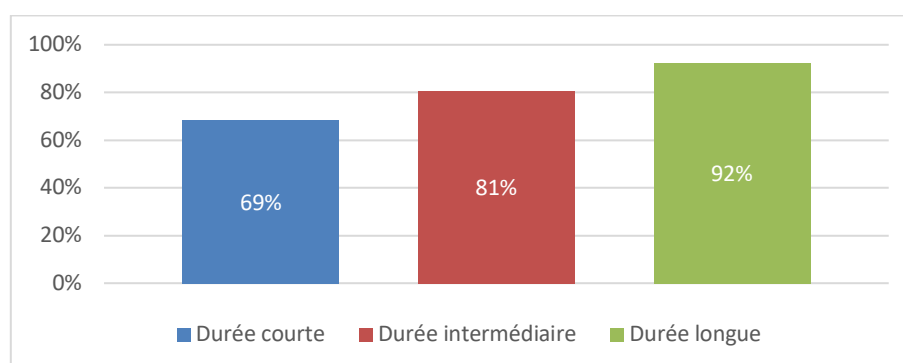


Figure 47 – Apports en micronutriments selon la durée de nutrition parentérale

### 3.5. ASPECT IV – ANALYSE PHARMACOECONOMIQUE

Le tableau XII expose les consommations des spécialités de nutrition parentérale et leur coût pour l'ensemble des Hôpitaux de Chartres sur la période étudiée (1<sup>ère</sup> trimestre 2020).

Les spécialités pédiatriques ont été retirées.

Tableau XII – Consommation des spécialités de nutrition parentérale pour l'ensemble des services des Hôpitaux de Chartres

SPECIALITE CONCERNEE	QUANTITE CONSOMMEE	PRIX UNITAIRE (€)	MONTANT TTC (€)
PAR REFERENCE			
KABIVEN® 1 400 kcal/1 540 mL	204	18,89	3 853,13
KABIVEN® 1 900 kcal/2 053 mL	90	22,46	2 021,61
KABIVEN® 900 kcal/1 026 mL	96	14,80	1 421,27
PERIOLIMEL N4E® 1 050 kcal/1 500 mL	328	15,32	5 023,33
SMOFKABIVEN® 1 100 kcal/986 mL	208	18,89	3 929,05
SMOFKABIVEN® 1 600 kcal/1 477 mL	320	23,99	7 677,86
SMOFKABIVEN® 2 200 kcal/1 970 mL	370	27,57	10 199,84
PAR SPECIALITE			
KABIVEN®	390	18,72*	7 296,01
PERIOLIMEL N4E®	328	15,32*	5 023,33
SMOFKABIVEN®	898	23,48*	21 806,75
TOTAL			
Toutes spécialités confondues	1 616	19,17*	34 126,09

\* correspond au prix unitaire moyen

Les détails des consommations par service sont exposés à l'annexe VI.

Le tableau XIII expose les consommations des spécialités contenant des vitamines ou des éléments traces sous forme injectable et leur coût pour l'ensemble des Hôpitaux de Chartres sur la période étudiée (1<sup>ère</sup> trimestre 2020).

La spécialité CYANOKIT®, contenant de l'hydroxocobalamine à visée antidotique, a été retirée. Les spécialités de lévofolinate de calcium à destination des protocoles d'oncologie ont également été retirées.

Tableau XIII – Consommations des spécialités contenant des vitamines ou éléments traces pour l'ensemble des services des Hôpitaux de Chartres

SPECIALITE CONCERNEE	QUANTITE CONSOMMEE	PRIX UNITAIRE (€)	MONTANT TTC (€)
<b>COMPLEXES</b>			
CERNEVIT®	1 550	4,29	6 646,55
NUTRYELT®	1 695	1,47	2 496,89
<b>SPECIALITES CONTENANT UNE SEULE VITAMINE OU UN SEUL ELEMENT TRACE</b>			
THIAMINE 100MG SOL. INJ.	538	0,32	171,39
THIAMINE 500MG SOL. INJ.	3 416	1,59	5 437,08
NICOTINAMIDE 100MG SOL. INJ.	656	2,34	1 532,94
PYRIDOXINE 250MG SOL. INJ.	1 095	0,26	279,63
FOLINATE DE CALCIUM 5MG LYOPH. INJ.	566	1,33	751,28
CYANOCOBALAMINE 1 000µG SOL. INJ.	196	0,30	58,03
ACIDE ASCORBIQUE 1000MG SOL. INJ.	545	0,60	325,59
PHYTOMENADIONE 2MG SOL. INJ.	737	0,85	624,60
PHYTOMENADIONE 10MG SOL. INJ.	127	0,85	107,63
FER <sup>+III</sup> + SACCHAROSE (FER SANDOZ®) 100MG	472	1,96	925,27
FER <sup>+III</sup> + CARBOXYMALTOSE (FERINJECT®) 500MG	334	85,46	28 543,20
SELENIUM 100µG SOL. INJ.	20	3,45	69,08
ZINC 10MG SOL. INJ.	23	3,45	79,44
<b>TOTAL</b>			
Toutes spécialités confondues	11 970	7,23*	48 048,60

\* correspond au prix unitaire moyen

Les détails des consommations par service sont exposés à l'annexe VII.

### 3.6. ETUDE COMPLEMENTAIRE

Dans les services de réanimation, il est très fréquent d'avoir une réévaluation quotidienne des prescriptions. Ces dernières sont donc en général étudiées sous la forme de prescriptions quotidiennes.

Lors du recueil des données pour le service de réanimation des Hôpitaux de Chartres, il a été observé que les prescriptions quotidiennes de vitamines et éléments traces ne se sont pas régulières, mais celles-ci peuvent varier selon le patient et/ou le prescripteur.

Nous avons donc réalisé une étude complémentaire répertoriant les apports en vitamines et éléments traces selon les prescriptions quotidiennes en réanimation, et non de façon globale. Ainsi, 189 prescriptions quotidiennes ont été analysées, pour une durée moyenne de nutrition parentérale de 10 jours.

La figure 48 nous présente le nombre de prescriptions quotidiennes d'apports en micronutriments dans ce service. Il est à noter que tous les patients ayant reçu de la niacine, du zinc et de sélénium les ont reçus le même jour, et que tous ces patients ont également reçu la « base vitaminique type réanimation ».

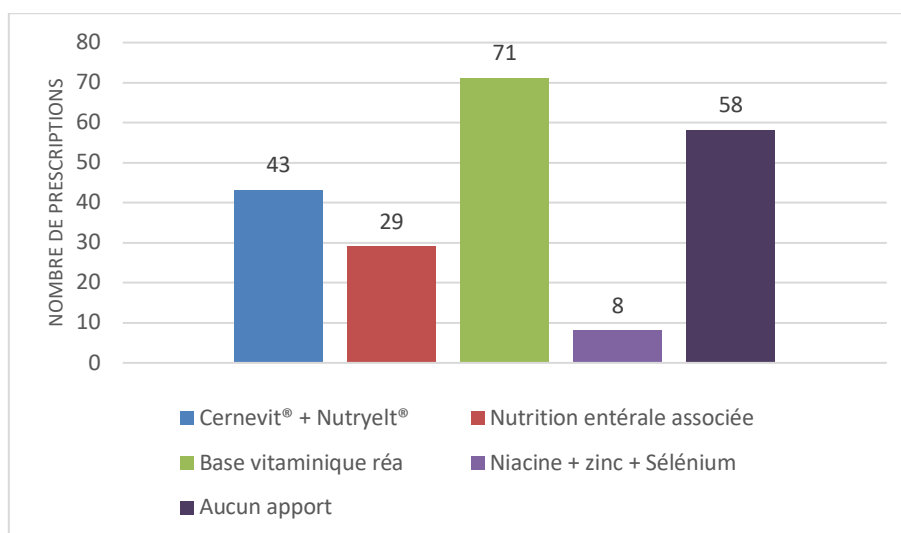


Figure 48 – Nombre de prescriptions quotidiennes contenant des micronutriments ou non dans le service de réanimation

## 4. DISCUSSION

Nous avons analysé les prescriptions, dans leur globalité, pour 95 patients hospitalisés dans quatre services des hôpitaux de Chartres réalisant l'administration de nutrition parentérale de façon régulière. Le nombre de patients en oncologie et en chirurgie viscérale est proche. Un nombre inférieur de patient est remarqué en gastro-entérologie, cela pouvant s'expliquer par la sélection des patients selon le critère « mésusage alcoolique ». Cependant, l'absence de cette sélection aurait rendu l'échantillon de ce service moins représentatif pour la comparaison aux recommandations. Un nombre inférieur de patient est également remarqué en réanimation, cela pouvant s'expliquer notamment par un nombre de places moins important en réanimation que dans un service de médecine conventionnelle ou de chirurgie, ou encore par une durée d'hospitalisation plus longue en comparaison avec ces autres services.

### 4.1. LES DIFFERENTES STRATEGIES D'APPORTS EN MICRONUTRIMENTS

#### 4.1.1. CONCERNANT LA « COMPLÉMENTATION »

Comme expliqué ci-dessus, la « complémentation » correspond à l'administration de vitamines et d'éléments traces permettant de couvrir les besoins nutritionnels recommandés pour les patients recevant une nutrition parentérale.

D'après les recommandations et en tenant compte des spécialités présentes aux Hôpitaux de Chartres, la « complémentation » attendue serait l'association CERNEVIT® (1 flacon) et NUTRYELT® (1 ampoule), administrée quotidiennement, ainsi qu'une ampoule de vitamine K dosée à 2 mg bimensuelle.

D'une façon générale, on observe que les patients sont le plus souvent « complémentés » en vitamines et éléments traces. On peut noter que pour les patients recevant une nutrition parentérale exclusive ou une nutrition mixte parentérale – orale, la prescription d'apports en vitamines et éléments traces est similaire (78% et 76% des prescriptions, réciproquement).

D'après les recommandations, tout patient sous nutrition parentérale doit recevoir les besoins nutritionnels recommandés, soit par conservation d'une alimentation orale suffisante, soit par une « complémentation » systématique et immédiate dans le cas contraire.



En effet, du fait de la présence naturelle de vitamines et éléments traces dans une alimentation orale équilibrée, les apports en micronutriments devraient être moins prescrits que pour les patients recevant une nutrition parentérale exclusive. En revanche, il est difficile de s'assurer de l'apport suffisant de ces micronutriments, les patients pouvant consommer des repas en totalité ou seulement réduits (à un yaourt ou une compote en général) de façon non quantifiable (patient- et pathologie-dépendant).

Le fait que la totalité des patients recevant une nutrition mixte parentérale – entérale reçoit également une « complémentation » en micronutriments semble s'écarter des recommandations, les spécialités de nutrition entérale contenant déjà la quantité nécessaire en micronutriments pour couvrir les besoins nutritionnels recommandés (de façon générale ; les compositions des spécialités de nutrition entérale disponibles aux Hôpitaux de Chartres sont présentées dans l'annexe X). Cependant, une nuance est à apporter sur la représentativité de cette partie de l'échantillon, celui-ci ne comportant que 6 patients dont 5 sont des patients de réanimation. Une pratique service-dépendante peut entrer en jeu (*cf. infra*).

Ainsi, si nous nous référons aux recommandations, la totalité des patients recevant une nutrition parentérale exclusive aurait dû recevoir une « complémentation », ce qui n'est pas le cas dans les services de chirurgie viscérale et de médecine gastro-entérologique. Les services de réanimation et d'oncologie, en revanche, « complémentent » la totalité de leurs patients (excepté un nombre non significatif de patients).

De plus, on peut voir que seul un petit nombre de patients reçoit une « complémentation » par la vitamine K. Cependant, cette « complémentation » hebdomadaire est à initier une semaine après l'initiation de la nutrition parentérale. Le faible nombre de patients complémentés en vitamine K est cependant à nuancer. En effet, un grand nombre de patients a reçu une nutrition parentérale pendant une durée courte, inférieure à une semaine.

Si l'on regarde la « complémentation » en vitamine K chez les patients recevant une nutrition parentérale sur une durée intermédiaire ou longue, 14% des patients reçoivent de la vitamine K (pour 12% toutes durées confondues).

On peut donc voir qu'un faible pourcentage de patients a reçu une « complémentation » par la vitamine K, quelle que soit la durée de la nutrition parentérale. Pour respecter les recommandations, une faible prescription sur les durées courtes de nutrition parentérale serait attendue, mais une prescription plus conséquente aurait dû être retrouvée pour les patients recevant une nutrition parentérale pendant une durée intermédiaire ou de longue durée.

En revanche, la quasi-totalité des patients reçoit l'association CERNEVIT® et NUTRYELT® comme « complémentation ». Cela signifie que bien que la « complémentation », excepté concernant la vitamine K, semble optimale, cette association couvrant la totalité des besoins nutritionnels recommandés chez les patients recevant une nutrition parentérale (*cf. supra*).

#### **4.1.2. CONCERNANT LA « REPLETION »**

Comme expliqué ci-dessus, la « réplétion » correspond à l'administration de vitamines et d'éléments traces en quantités supérieures aux besoins nutritionnels recommandés dans l'objectif de pallier une carence, qu'elle soit documentée ou fortement suspectée.

Les patients ayant reçu des spécialités monocomposées ont pu, soit recevoir ces micronutriments à visée de « réplétion », soit à visée de « supplémentation ». Lors de notre étude, la présence d'une carence ou non a été approfondie pour l'ensemble des dossiers des patients, lorsque ceux-ci ont reçu une ou plusieurs spécialités monocomposées afin de rechercher :

- si une carence biologique était retrouvée sur le bilan biologique du patient ;
- si la notion d'une carence, documentée ou suspectée, était mentionnée dans le dossier patient : comptes-rendus, observations médicales, ...

Si l'une des deux situations a été retrouvée, l'apport est alors identifié à visée de « réplétion », sinon il est identifié à visée de « supplémentation ».

La figure 49 nous montre la répartition, par service, de ces deux stratégies pour les patients ayant reçu des micronutriments par le biais de spécialités monocomposées.

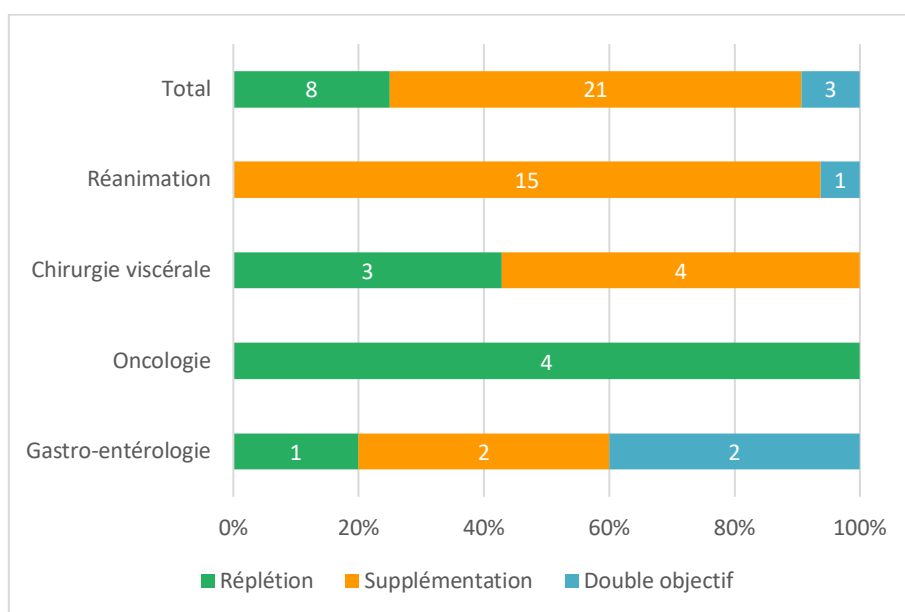


Figure 49 – Répartition des apports en vitamines monocomposées selon la stratégie utilisée et selon le service

La figure 50 nous montre le nombre de patients, tous services confondus, ayant reçu des vitamines sous la forme de spécialités monocomposées dans un objectif soit de « réplétion », soit de « supplémentation », soit les deux.

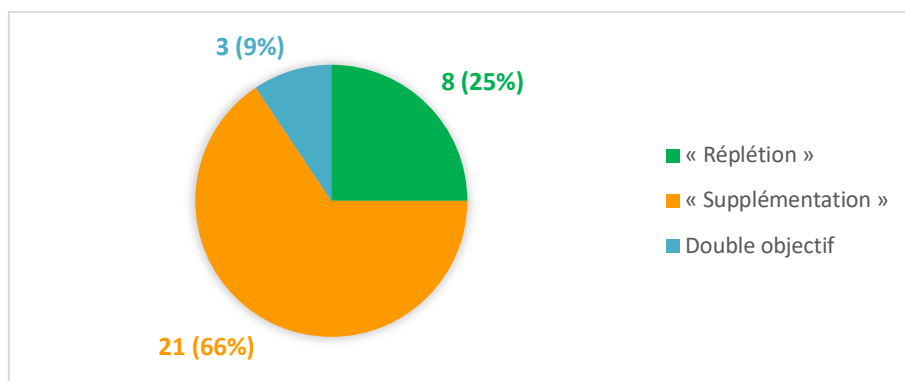


Figure 50 – Répartition des apports en vitamines monocomposées selon la stratégie de façon globale

Le nombre de patients recevant des micronutriments selon une stratégie de « réplétion » est relativement faible. En revanche, la « réplétion » intervenant uniquement pour corriger la présence d'une carence, il est normal de la retrouver prescrite de façon peu fréquente.

Cependant, toute carence n'implique pas nécessairement une « réplétion » systématique pour l'ensemble des patients, celle-ci devant être discutée par le clinicien en fonction de l'état clinico-biologique du patient. Les carences biologiques retrouvées lors des explorations ne sont pas toujours synonymes d'une carence biologique vraie (*cf. supra*).

On peut observer que seule la stratégie de « réplétion » est utilisée en oncologie. En effet, les recommandations préconisent de ne pas « supplémenter » les patients atteints d'un cancer. Au vu du nombre de patient recevant une « réplétion » comparé au nombre total de patients hospitalisés dans le service d'oncologie, le taux de « réplétion » reste faible (4 patients concernés pour 29 patients hospitalisés).

De plus, les recommandations nous disent que pour les patients éthyliques chroniques ainsi que pour les patients en soins critiques, toute carence, qu'elle soit documentée ou fortement suspectée, devrait être « réplétée ». Cet aspect est bien retrouvé dans les résultats de notre étude concernant le service de médecine gastro-entérologique, celui-ci étant le service utilisant la « réplétion » de façon beaucoup plus importante que les autres services. Le service de réanimation en revanche utilise peu la « réplétion » ; un seul patient a reçu une « réplétion », associé à une « supplémentation ». Deux hypothèses peuvent être avancées pour expliquer ceci :

- L'état clinique des patients étant critique, les explorations et suspicions de carences sont ininterprétables, aspect évoqué notamment par *Blaauw et al. (2009)* ;
- Les patients en réanimation aux hôpitaux de Chartres recevant une « supplémentation » excessive vis-à-vis des recommandations, cela pourrait perturber l'interprétation de ces carences.

La stratégie de « réplétion » semble donc bien suivre les recommandations, excepté pour le service de réanimation où le nombre de « réplétions » attendu pourrait être plus important que le nombre réellement observé.

#### **4.1.3. CONCERNANT LA « SUPPLEMENTATION »**

A l'instar de la « réplétion », la « supplémentation » n'est également pas systématique d'après les recommandations. Celle-ci n'est pas recommandée pour la population générale et serait même à éviter pour les patients suivis en oncologie. En revanche, certaines populations de patients doivent être « supplémentées » de manière systématique :

- Les patients éthyliques chroniques : Un certain nombre de carences sont également à rechercher (carence en vitamines A et D, en folates et cobalamine) sans pour autant devoir les « supplémenter » de façon systématique. En revanche, les recommandations préconisent la « supplémentation » systématique de ces patients en thiamine et en pyridoxine ; les carences en ces deux vitamines étant très fréquentes et potentiellement graves chez les patients non « supplémentés ». Lors de notre étude, nous avons pu montrer que le service de médecine gastro-entérologique « supplémente » un nombre plus important de patients que les autres services. Cependant, le taux de supplémentation étant autour de 45% (4 patients « supplémentés » sur les 9 patients hospitalisés pour éthylogisme chronique), il demeure insuffisant car les recommandations nous suggèrent une proportion tendant vers le 100%.

- Les patients ayant subi une chirurgie digestive : Un certain nombre de carences sont à évoquer, notamment après la résection d'un segment du tube digestif ou dans le cadre des opérations de chirurgie bariatrique. En revanche, peu de patients de notre étude ont reçu une « réplétion ». De plus, celle-ci ne semble pas correspondre aux principales carences à évoquer dans un contexte post-chirurgical. L'hypothèse principale expliquant cette différence serait que la « supplémentation » en post-chirurgie viscérale serait prescrite à des patients également dans une situation d'éthylisme chronique.
- Les patients hémofiltrés : L'hémofiltration ayant pour mission d'épurer le sang d'un certain nombre de composés, la plupart des vitamines et éléments traces seront également éliminés. Une « supplémentation » en thiamine et en sélénium est donc indispensable. Sur les 6 patients de notre étude, 5 patients reçoivent une supplémentation par la thiamine (entre autres, dans la « base vitaminique type réanimation ») mais seulement un seul patient a reçu du sélénium. Deux patients ont également reçu une « supplémentation » en zinc, son efficacité étant discutée dans la littérature, mais son utilisation semble dénuée d'effets délétères.

Pour le service de réanimation, bien que les recommandations ne semblent pas préconiser une supplémentation systématique, la quasi-totalité des patients présents dans le service de réanimation ayant reçu une nutrition parentérale (qu'elle soit exclusive ou mixte) ont également reçu une « supplémentation », *via* la « base vitaminique type réanimation ».

De plus, la prescription de cette « supplémentation » semble être une pratique prescripteur-dépendant. En effet, comme nous le montre l'étude complémentaire, celle-ci n'est pas constante, pouvant être prescrite ou retirée plusieurs fois durant le même séjour d'un patient. Il a été également observé que certains prescripteurs avaient plus tendance à retirer ces « supplémentations » et d'autres prescripteurs à les prescrire plus régulièrement.

De plus, certains patients ont également reçu une « supplémentation » *via* la « base vitaminique type réanimation » alors qu'ils recevaient une nutrition mixte parentérale – entérale, les spécialités de nutrition entérale contenant déjà des vitamines.

Deux points sont en revanche à préciser :

- Dans certains cas, cette « supplémentation » peut être recommandée, certains patients de soins intensifs peuvent également être éthyliques chroniques ou viennent de subir une chirurgie viscérale par exemple. Cependant, cela n'explique pas le caractère systématique et l'absence de régularité de sa prescription.
- Bien que les hypervitaminoses soient exceptionnelles avec les vitamines retrouvées dans la « supplémentation type réanimation » dans la population générale, cela n'est pas nécessairement le cas pour tous les patients présents en réanimation, notamment ceux recevant une épuration extra-rénale par hémofiltration. En effet, la vitamine C notamment n'étant pas dialysable, celle-ci peut s'accumuler. Les apports quotidiens en vitamine C devraient donc être limités à 250 mg/jour.

## 4.2. « COMPLEMENTATION » ET DUREE DE LA NUTRITION PARENTERALE

Pour les patients de notre étude, on peut voir qu'un grand nombre d'entre eux ont reçu une nutrition parentérale pendant une durée courte. Bien que la recommandation suggère d'initier la nutrition parentérale et la « complémentation » en vitamines et éléments traces dans le même temps, on observe que les patients recevant une nutrition parentérale pendant une durée courte sont moins nombreux à être « complémentés » en comparaison avec les patients recevant une nutrition parentérale pendant une durée plus importante. En effet, la « complémentation » permet de maintenir les réserves de l'organisme et de prévenir également l'apparition de carences. Celle-ci doit donc commencer le plus tôt possible.

En revanche, plus la durée de nutrition parentérale est longue, plus le risque de survenue de carence par une « complémentation » ou une « supplémentation » inadaptée est important. La surveillance des statuts vitaminiques et en éléments traces doit donc être renforcée pour les périodes de nutrition parentérales prolongées.

## 4.3. ASPECT PHARMACOECONOMIQUE

Afin de comparer l'impact pharmacoéconomique de notre algorithme, nous allons réaliser une étude selon le modèle « étude coût-coût », analysant les coûts représentés par les apports en vitamines et éléments traces sur la période étudiée, ainsi que les coûts estimés sur une période de même durée, avec un nombre de patients identique dans chaque service. Nous ne pourrons, en revanche, réaliser qu'une étude sur les coûts directs (basée sur les coûts TTC des spécialités de nutrition parentérale et sur les spécialités de micronutriments); les coûts indirects (par exemple : temps infirmier, surveillance, coûts des véhicules d'injections si différents des spécialités de nutrition parentérale) n'étant pas détaillés dans notre étude.

Nous pouvons observer que les quatre services sur lesquels porte notre étude représentent environ 75% des consommations totales de l'ensemble des spécialités de nutrition parentérale (destinées à l'adulte) sur la période étudiée aux Hôpitaux de Chartres (75% du nombre d'unités dispensées et 77% du coût dispensé sur ces spécialités).

Concernant les spécialités injectables contenant une ou plusieurs vitamine(s) ou élément(s) trace(s), les quatre services représentent 77% du nombre d'unités dispensées, mais uniquement 53% du coût dispensé sur ces spécialités. Cela peut s'expliquer par le coût important du FERINJECT®, spécialité contenant du fer utilisée également de façon très importante en hôpital de jour (environ 85€ contre moins de 5€ pour les autres spécialités).

Comme détaillé dans la partie « Matériel et méthodes », une projection a été réalisée sur la prescription des apports en micronutriments sur les mêmes patients, durant la même période, en appliquant strictement les recommandations présentées ci-dessus. Cette projection est présentée en annexe V.

Le tableau en annexe VIII présente, de façon globale et par service, les consommations totales des différentes spécialités, selon la projection effectuée. Les coûts sont également indiqués, en reprenant les prix des différentes spécialités.

Le tableau XIV présente la comparaison entre les quantités attendues selon la projection et les quantités réellement consommées, pour l'ensemble des quatre services. L'annexe IX reprend ce même tableau, service par service.

Tableau XIV – Comparaison entre les quantités attendues par la projection et les quantités réellement consommées en vitamines et éléments traces par l'ensemble des quatre services étudiés

SPECIALITE CONCERNEE	QUANTITE ATTENDUE	QUANTITE CONSOMMEE	DIFFERENTIEL		COUT ENGENDRE
ENSEMBLE DES QUATRE SERVICES					
CERNEVIT®	607	1 509	902	249%	3 869,58
NUTRYELT®	607	1 667	1 060	275%	1 558,20
THIAMINE 100MG SOL. INJ.	41	464	423	1 132%	135,36
THIAMINE 500MG SOL. INJ.	91	2 651	2 560	2 913%	4 070,40
PYRIDOXINE 250MG SOL. INJ	82	1 048	966	1 278%	251,16
FOLINATE DE CALCIUM 5MG LYOPH. INJ.	50	566	516	1 132%	686,28
CYANOCOBALAMINE 1 000µG SOL. INJ.	1	65	64	6 500%	19,20
CHOLECALCIFEROL 100 000 UI INJ.	2	0	-2	0%	- 0,90
PHYTOMENADIONE 2MG SOL. INJ.	58	0	-58	0%	-49,30
FER <sup>+III</sup> + CARBOXYMALTOSE (FERINJECT®) 500MG	16	106	90	663%	7 691,40
SELENIUM 100µG SOL. INJ.	101	20	-81	20%	-279,45
TOTAL POUR CES QUATRE SERVICES	1 656	9 220	7 566	557%	17 954,93

On peut constater que d'une façon générale, les consommations par ces quatre services sont très supérieures aux consommations attendues. Plusieurs points peuvent ainsi être discutés :

- Concernant les complexes CERNEVIT® et NUTRYELT®, on peut voir qu'ils sont très largement prescrits en dehors du contexte de la nutrition parentérale, qu'elle soit mixte ou exclusive (cela s'est retrouvé lors de l'étude des dossiers). En effet, dans certains services, tels que la médecine gastro-entérologique et la réanimation, CERNEVIT® et NUTRYELT® sont prescrits chez certains patients ayant conservés une nutrition soit orale, soit entérale, et pour lesquels une « complémentation » en micronutriments ne doit pas être systématique.
- Concernant les vitamines B1 et B6, celles-ci sont prescrites également de façon très importante. Cependant, elles ne sont pas réservées qu'aux patients ayant reçu une nutrition parentérale, notamment dans le service de médecine gastro-entérologique, ou la « supplémentation » en thiamine et en pyridoxine est fréquemment indiquée pour des patients conservant une alimentation adaptée.
- En revanche, comme discuté plus haut, la réanimation semble prescrire de façon très importante certaines vitamines, telles que la thiamine, la pyridoxine, l'acide ascorbique et le folinate de calcium, notamment à travers l'utilisation de la « base vitaminique type réanimation ». En effet, d'après les recommandations ci-dessus, elles ne préconisent pas une supplémentation systématique par ces vitamines.
- On peut également observer que la « supplémentation » en sélénium chez les patients en réanimation, systématiquement recommandée chez les patients dialysés, n'est pas réalisée de façon systématique.
- La prescription d'acide folique et de cobalamine, de façon générale, est également fréquente chez les patients ayant conservé une alimentation adaptée, lors de carences, notamment lors des anémies mégaloblastiques ou ferriprives.

- Concernant la vitamine K, deux éléments sont à noter :
  - o La « complémentation » en vitamine K, systématiquement recommandée pour les patients recevant une nutrition parentérale pendant plus de 7 jours, n'est que rarement réalisée.
  - o Lorsque celle-ci est réalisée, la spécialité à 10 mg est généralement utilisée. Bien que le surdosage en vitamine K reste exceptionnel, l'utilisation de la spécialité à 2 mg correspond déjà à un dosage bien supérieur aux 500 µg hebdomadaires recommandés.
- Concernant la « réplétion » en fer, un nombre important de prescripteurs de ces services (principalement en médecine gastro-entérologique) utilisent le FERINJECT® (cf. supra). Bien que celui-ci soit plus cher que le VENOFER® et ses génériques (FER SANDOZ® référencé aux Hôpitaux de Chartres), son utilisation permet d'écourter le temps d'hospitalisation (chaque journée d'hospitalisation ayant également un coût).

On peut également voir que certains services ont une consommation bien plus importante (notamment la médecine gastro-entérologique) ou moins importante (notamment l'oncologie), que les valeurs attendues. Cela peut avoir deux explications :

- Les approximations réalisées sur la nécessité ou non d'une « complémentation » perturbent ces valeurs, sur-estimant les valeurs attendues en oncologie et sous-estimant les valeurs attendues en médecine gastro-entérologique.
- L'utilisation importante de ces spécialités en « réplétion » chez les patients ayant une alimentation adaptée par voie orale, notamment en gastro-entérologie, peuvent également fausser cette balance.

En revanche, concernant le service de réanimation, la sur-consommation des spécialités par rapport aux valeurs attendues semblent liée à l'utilisation de la « base vitaminique type réanimation » en dehors des recommandations, « supplémentant » ainsi les patients de façon non ciblée.

Il est cependant difficile d'estimer un montant de possibles économies, l'utilisation de certaines vitamines notamment étant patients-dépendante. En revanche, le passage à la voie orale, lorsque celle-ci est possible, associée au respect plus stricte des recommandations, pourrait permettre d'améliorer cette somme économisée (cf. Annexe IV).

A titre d'exemple, sur 3 mois :

- Réserver la prescription de CERNEVIT® et NUTRYELT® aux seuls patients sous nutrition parentérale aurait permis, sur le 1<sup>er</sup> trimestre 2020, d'éviter la dépense d'environ 5 400 € (cf. détail 1.).

Détail 1. : 3 869,58 + 1 558,20 = 5 427,78, soit environ 5 400 €.

extrait du Tableau XIV

SPECIALITE CONCERNEE	QUANTITE ATTENDUE	QUANTITE CONSOMMEE	DIFFERENTIEL		COUT ENGENDRE
CERNEVIT®	607	1 509	902	249%	3 869,58
NUTRYELT®	607	1 667	1 060	275%	1 558,2

- L'arrêt de la « supplémentation » quasi-systématique par la thiamine en réanimation permettrait d'économiser environ 4 000 € (cf. détail 2.),

Détail 2. : 4 019,52, soit environ 4 000 €.

extrait du Tableau XIV

SPECIALITE CONCERNEE	QUANTITE ATTENDUE	QUANTITE CONSOMMEE	DIFFERENTIEL		COUT ENGENDRE
THIAMINE 500MG SOL. INJ.	62	2 590	2 528,00	4 177%	4 019,52

L'application de ces deux exemples permettrait d'éviter, sur 1 an, la dépense d'environ 38 000 € (cf. détail 3.).

Détail 3. :

- Économie totale estimée :  $(5\,400 + 4\,000) \times 4 = 37\,600$  €, soit environ 38 000 €/an.

## 5. CONCLUSION

L'étude que nous avons menée a permis d'identifier que la majorité des pratiques respecte les préconisations des différentes recommandations même s'il est observé que certaines d'entre elles sont non conformes ; les unes étant communes à plusieurs services, les autres étant propres à certaines unités.

La principale divergence aux recommandations est l'absence du caractère systématique de la « complémentation », principalement pour les services de médecine gastro-entérologique et de chirurgie viscérale. De plus, lors de cette « complémentation », la vitamine K est insuffisamment prescrite pour les patients recevant une nutrition parentérale, exclusive ou non, quand sa durée est supérieure à 7 jours.

Bien que la prescription d'apports *via* une stratégie de « réplétion » soit relativement conforme aux recommandations, la « supplémentation », notamment en médecine gastro-entérologique et en réanimation, est souvent plus éloignée des recommandations.

En effet, d'après celles-ci, la totalité des patients éthyliques chroniques doit être « supplémentée » par, au moins, la thiamine et la pyridoxine. Comme présentée dans notre étude, cette « supplémentation » n'est pas systématique.

En revanche, comme explicitée notamment par l'étude complémentaire et l'analyse pharmacoéconomique, la « supplémentation » dans le service de réanimation semble trop systématiquement réalisée, notamment *via* la prescription de la « base vitaminique type réanimation » à un grand nombre de patients, qu'ils aient reçu une nutrition parentérale ou non. De plus, la « supplémentation » en sélénium recommandée pour les patients traités par épuration extra-rénale ne semble pas assez réalisée.

La partie VI présente ainsi l'élaboration d'un algorithme d'aide à la prescription des apports en vitamines et éléments traces pour les patients recevant une nutrition parentérale. Elle a pour objectif de faciliter et d'harmoniser les pratiques dans les différents services des Hôpitaux de Chartres.



## PARTIE VI – ELABORATION D'UN ALGORITHME DECISIONNEL POUR HARMONISER LA PRESCRIPTION DES APPORTS EN VITAMINES ET ELEMENTS TRACES CHEZ LE PATIENT RECEVANT UNE NUTRITION PARENTERALE

Nous avons vu dans notre étude que malgré la tendance à suivre les recommandations des prescriptions d'apports en vitamines et en éléments traces, il demeure certains cas où celles-ci ne sont pas suivies.

Afin de guider et d'harmoniser les prescriptions d'apports en micronutriments, nous proposons un algorithme décisionnel. L'objectif est de pouvoir intégrer cet algorithme aux logiciels de prescription, permettant ainsi de générer automatiquement la prescription une fois les données demandées par l'algorithme renseignées.

Cet algorithme se découpe en plusieurs étapes ; il intègre les spécialités disponibles aux Hôpitaux de Chartres. Lors du passage d'étape en étape, des éléments de prescriptions seront indiqués. Le logiciel de prescription fera la somme de ces éléments pour éditer la prescription finale (éléments orange sur les schémas). Les « modules », en bleu sur les schémas, seront à établir dans chacune des structures selon leurs procédures déjà existantes et leurs pratiques propres (cf. *infra*).

### 1<sup>ERE</sup> ETAPE – BASES DE LA NUTRITION PARENTERALE

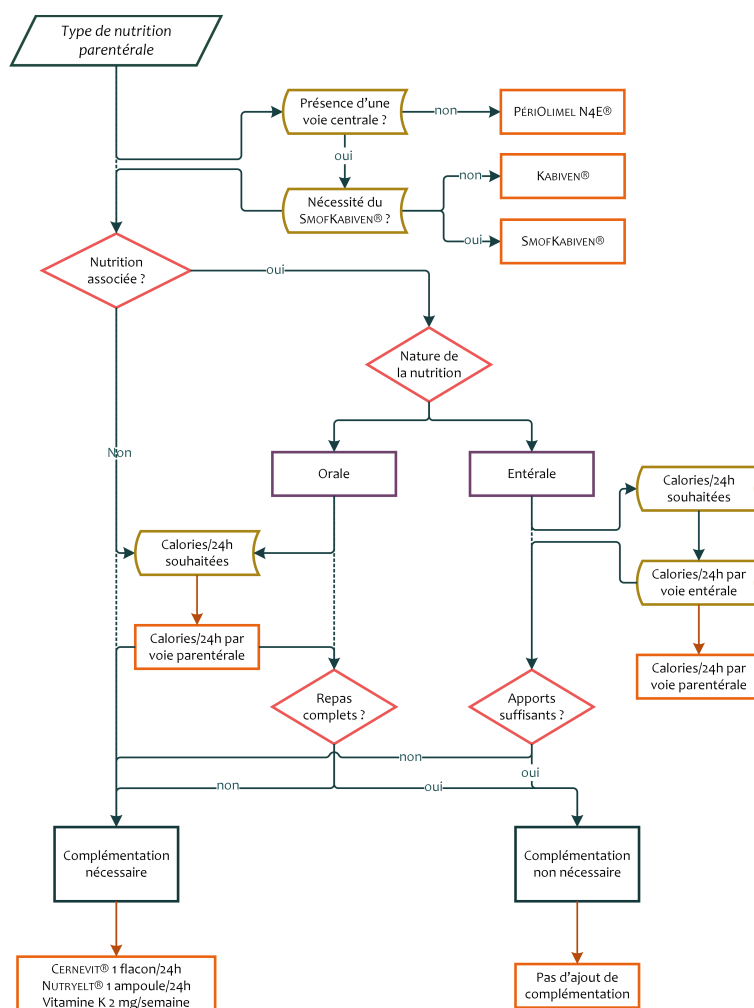


Figure 51 – 1<sup>ère</sup> étape de l'algorithme décisionnel

La première étape de l'algorithme permet d'établir le type de nutrition parentérale souhaitée et d'en établir les modalités de prescription. La prescription ou non d'une « complémentation » sera également décidée à cette étape.

La première décision sera basée sur le souhait ou non d'une nutrition mixte. En effet, d'après les recommandations, tout patient recevant une nutrition parentérale exclusive, qu'elle que soit sa durée, devra recevoir une « complémentation » contenant un flacon de CERNEVIT® et une ampoule de NUTRYELT® par jour, ainsi qu'une ampoule de 2 mg de vitamine K par semaine (à J7, puis tous les 7 jours).

Pour les patients conservant une nutrition orale, la prescription ou non d'une complémentation dépendra de la quantité des repas pris par le patient. Si le patient conserve une alimentation équilibrée et en quantité adaptée permettant de maintenir un apport nutritionnel suffisant, la « complémentation » n'est pas nécessaire. Dans le cas contraire, en cas de doute ou d'impossibilité de prévision, une « complémentation » du même type sera instaurée.

Si le prescripteur souhaite instaurer ou maintenir une nutrition entérale, la « complémentation » dépendra de la proportion entre nutrition entérale et nutrition parentérale. En effet, la composition en vitamines et éléments traces dans les spécialités de nutrition entérale est très spécialité-dépendante. Le seuil indiquant la nécessité de la prescription d'une « complémentation » dépendra donc de la proportion entre nutrition parentérale et entérale. Au moment de la programmation de cet algorithme (ou des éventuels changements de marché des spécialités référencées), un seuil devra être convenu entre les différents services utilisant cet algorithme et la pharmacie à usage intérieur, seuil au-delà duquel la quantité reçue en micronutriments par jour devient inférieure aux besoins nutritionnels et où une « complémentation » sera nécessaire.

Le prescripteur devra donc renseigner les apports en calories qu'il souhaite administrer au patient en totalité, puis la part qu'il souhaite administrer au patient *via* l'alimentation entérale. Cela permettra également d'ajouter à la prescription finale le nombre de calories à donner au patient pour les différents types de nutrition (les apports totaux en calories seront également renseignés pour les autres types de nutrition).

La spécialité utilisée sera également choisie lors de cette étape, selon le type de voie d'abord, ainsi que la nécessité ou non d'avoir une spécialité avec une formule adaptée aux patients critiques (SMOFKABIVEN®) ou non.

## **2<sup>NDE</sup> ETAPE – ADAPTATION AUX SITUATIONS PARTICULIERES**

La seconde étape de cet algorithme permet d'adapter la prescription aux éventuelles situations particulières présentées par le patient.

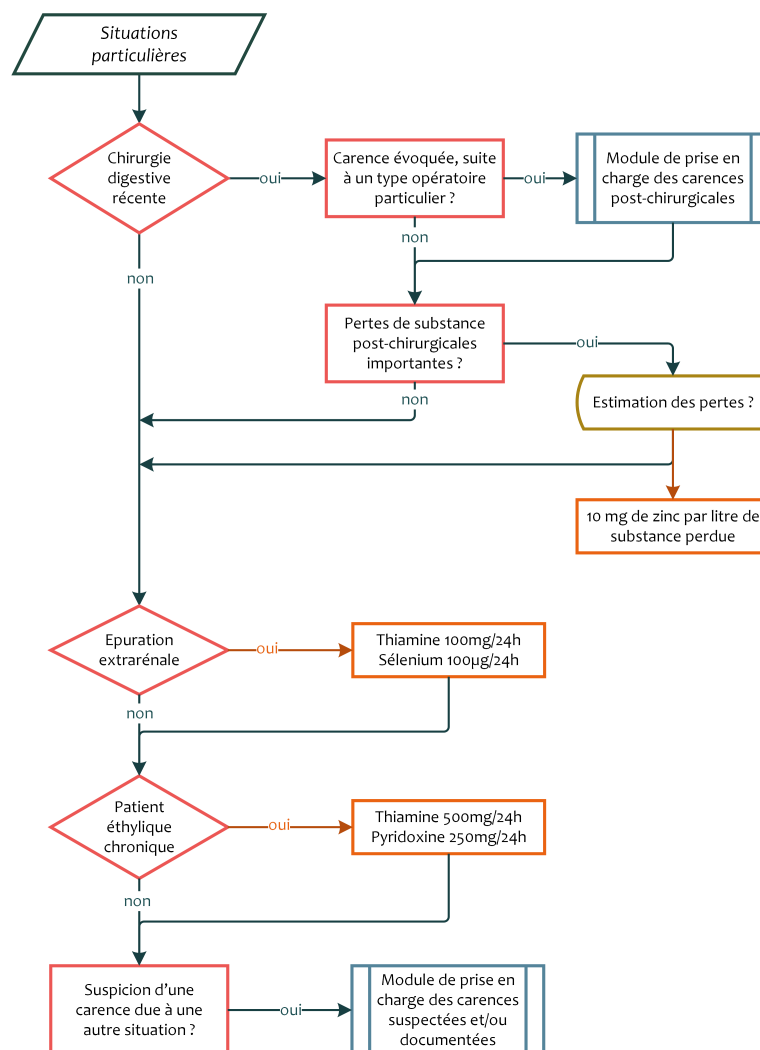


Figure 52 – 2<sup>nd</sup>e étape de l'algorithme décisionnel

Si un patient relève d'un contexte post-chirurgical, le volume des pertes de substance survenues en post-chirurgical (notamment exsudats, liquides de drainage, ...) devra être évalué, ou à défaut estimé. Les recommandations préconisent une « supplémentation » de 12 mg de zinc par litre de substance perdue. Une « supplémentation » de 10mg de zinc par litre de substance perdue sera ajoutée à la prescription (cf. *supra*).

De plus, comme indiqué dans les recommandations, certaines situations post-chirurgicales doivent faire évoquer certaines carences. Les carences recherchées et ainsi les « réplétions » qui devront être associées sont très équipes chirurgicales-dépendantes. En effet, les types et stratégies opératoires, les conduites à tenir... dépendent des équipes, elles peuvent être très variables d'une structure à l'autre. De plus, certaines structures peuvent déjà posséder des procédures internes indiquant les prescriptions à mener.

Si un patient subit une épuration extra-rénale (et notamment une hémofiltration), les recommandations préconisent une supplémentation par 100mg de thiamine et 100µg de sélénium. Ceux-ci seront donc ajoutés à la prescription si le patient est concerné. Pour les patients relevant d'une dialyse conventionnelle, la mise en place d'une procédure interne, élaborée avec les néphrologues, pourrait également être ajoutée à cet algorithme si certains patients sont susceptibles de recevoir une épuration extrarénale selon cette méthode.

Pour les patients éthyliques chroniques, une « supplémentation » à minima par la thiamine et la pyridoxine est recommandée. D'autres « supplémentations » pourront être envisagées au cas par cas et seront donc à justifier.

Dans le cas où un patient serait susceptible de présenter des carences, qu'elles soient documentées ou fortement suspectées, celles-ci devront être « réplétées ».

La plupart des structures possèdent également des procédures internes sur la « réplétion » des diverses carences que peuvent présenter les patients. Ces procédures devront être implémentées dans cet algorithme.

Concernant les patients présentant une néoplasie active : comme le montre les recommandations, une « supplémentation » systématique n'est pas recommandée. Cette situation ne sera donc pas intégrée à l'algorithme décisionnel.

## **EDITION DE LA PRESCRIPTION**

Une fois tous ces éléments renseignés, le logiciel synthétisera toutes les informations de prescription ajoutées au fil de l'algorithme pour éditer une prescription personnalisée pour chaque patient.

L'algorithme en sa totalité est présenté dans l'annexe XI.

## CONCLUSION

---

Au cours de ce travail, nous avons pu voir l'importance d'administrer les différentes vitamines et éléments traces essentiels nécessaires aux patients recevant une nutrition parentérale pour couvrir les besoins nutritionnels recommandés, pour pallier une carence ou participer à la prise en charge d'une situation particulière telle que l'éthylisme chronique ou l'épuration extrarénale.

Après un état des lieux des différentes recommandations préconisées sur les stratégies d'apports en vitamines et éléments traces, l'évaluation des pratiques de prescriptions dans ces quatre services a mis en évidence un suivi des recommandations non systématique ainsi qu'une hétérogénéité des pratiques dans leur mise en œuvre.

L'analyse pharmacoéconomique associée à cette étude a permis d'entrevoir de possibles économies si les prescriptions se rapprochaient des recommandations.

Aussi, pour faire suite à ce travail d'analyse, l'objectif a été de proposer un algorithme intégrable aux logiciels de prescriptions utilisés dans les services pour uniformiser la prescription de ces apports en vitamines et éléments traces.

La démocratisation de cet algorithme dans le logiciel de prescriptions pourrait être un moyen d'uniformiser les pratiques concernant l'administration des apports en vitamines et éléments traces chez les patients recevant une nutrition parentérale. Toutefois, cet algorithme devra tenir compte des procédures présentes et propres à chaque établissement notamment concernant la prise en charge des différentes carences.

Si cet algorithme permet d'harmoniser les pratiques dans leur prescription et leur mise en œuvre, le regard du clinicien demeure fondamental car il est essentiel de tenir compte de la spécificité de chaque patient dans l'élaboration de sa prise en charge.

## BIBLIOGRAPHIE

---

1. Biesalski, H. K. et al. *Atlas de poche de nutrition*. (2017).
2. Harper, H. A. et al. *Biochimie de Harper*. (2017).
3. Panel on Macronutrients et al. *Dietary Reference Intakes for Energy, Carbohydrate, Fiber, Fat, Fatty Acids, Cholesterol, Protein, and Amino Acids*. 10490 (National Academies Press, 2005). doi:10.17226/10490.
4. France et al. *La santé vient en mangeant: document d'accompagnement du guide alimentaire pour tous destiné aux professionnels de santé: document élaboré dans le cadre du Programme national nutrition-santé*. (Institut national de prévention et d'éducation pour la santé, 2002).
5. CDC. Micronutrient Facts. Centers for Disease Control and Prevention <https://www.cdc.gov/nutrition/micronutrient-malnutrition/micronutrients/index.html> (2020).
6. Définition sels minéraux. <https://www.e-cancer.fr/Dictionnaire/S/sels-mineraux>.
7. Zoroddu, M. A. et al. The essential metals for humans: a brief overview. *J. Inorg. Biochem.* **195**, 120–129 (2019).
8. Centre National de Ressources Textuelles et Lexicales. <https://www.cnrtl.fr/>.
9. Larousse, É. Larousse.fr: encyclopédie et dictionnaires gratuits en ligne. <https://www.larousse.fr/>.
10. Chappuis, P. *Les oligoéléments en médecine et biologie*. (Lavoisier, 1991).
11. de Courcy, G. P., Frelut, M. L., Fricker, J., Martin, A. & Dupin, H. Besoins nutritionnels et apports conseillés pour la satisfaction de ces besoins. (2003).
12. Blaauw, R. et al. Parenteral Provision of Micronutrients to Adult Patients: An Expert Consensus Paper. *J. Parenter. Enter. Nutr.* **43**, S5–S23 (2019).
13. Berger, M. M. & Roussel, A.-M. Complémentation ou supplémentation en oligo-éléments : qui, pourquoi, comment ? *Nutr. Clin. Métabolisme* **31**, 93–102 (2017).
14. Guillard, J.-C. Vitamines liposolubles (A, D, E et K). *EMC - Endocrinol. - Nutr.* **6**, 1–21 (2009).
15. Guillard, J.-C. Vitamines hydrosolubles (I). Thiamine, riboflavine, niacine, acide pantothénique, vitamine B6 et biotine. *EMC - Endocrinol. - Nutr.* **9**, 1–27 (2012).
16. Guillard, J.-C. Vitamines hydrosolubles (II). Vitamines B9, B12 et C. *EMC - Endocrinol. - Nutr.* **10**, 1–18 (2013).
17. Orssaud, C. La vision des couleurs de l'enfant et son exploration. *Rev. Francoph. Orthopt.* **7**, 192–199 (2014).
18. Berbis, P. Rétinoïdes : mécanismes d'action. *Ann. Dermatol. Vénéréologie* **137**, S97–S103 (2010).
19. VIDAL, L'intelligence médicale au service du soin. VIDAL <https://www.vidal.fr/>.
20. Boisseau, W., Stefanizzi, S., Sellal, F. & Ameri, A. Chirurgie bariatrique et carence en vitamine A. *Prat. Neurol. - FMC* **6**, 270–273 (2015).
21. Timoneda, J. et al. Vitamin A Deficiency and the Lung. *Nutrients* **10**, (2018).
22. Wikipédia:Accueil principal. *Wikipedia, the free encyclopedia* (2019).
23. Quilliot, D., Michot, N., Brunaud, L. & Malgras, A. Déficit en vitamine B1 : comment prévenir et traiter. *Nutr. Clin. Métabolisme* **31**, 176–180 (2017).
24. Baudin, B. Les vitamines du groupe B : structures et rôles dans le métabolisme, déficits nutritionnels. *Rev. Francoph. Lab.* **2019**, 36–44 (2019).
25. Déficit en riboflavine - Troubles nutritionnels. Édition professionnelle du Manuel MSD <https://www.msdmanuals.com/fr/professional/troubles-nutritionnels/carence-d%C3%A9pendance-et-toxicit%C3%A9-des-vitamines/d%C3%A9ficit-en-riboflavine>.
26. Andres, E. Chapitre 16 - Carences vitaminiques. in *Nutrition Clinique Pratique (Troisième Édition)* (ed. Schlienger, J.-L.) 169–177 (Elsevier Masson, 2018). doi:10.1016/B978-2-294-75468-5.00016-5.

27. Intoxication par la niacine - Troubles nutritionnels. *Édition professionnelle du Manuel MSD* <https://www.msmanuals.com/fr/professional/troubles-nutritionnels/carence-d%C3%A9pendance-et-toxicit%C3%A9-des-vitamines/intoxication-par-la-niacine>.
28. Bender, D. A. VITAMIN B6 | Physiology. in *Encyclopedia of Food Sciences and Nutrition* (Second Edition) (ed. Caballero, B.) 6020–6032 (Academic Press, 2003). doi:10.1016/B0-12-227055-X/01317-1.
29. Fain, O. Carences en vitamine C. *Rev. Médecine Interne* **25**, 872–880 (2004).
30. Schlienger, J.-L. Le scorbut : d’hier à aujourd’hui. *Médecine Mal. Métaboliques* **14**, 69–76 (2020).
31. Vitamine D - Société Chimique de France. <https://www.societechimiquedefrance.fr/Vitamine-D.html>.
32. Utilité clinique du dosage de la vitamine D - Rapport d’évaluation. *Haute Autorité de Santé* [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_1356838/fr/utilite-clinique-du-dosage-de-la-vitamine-d-rapport-d-evaluation](https://www.has-sante.fr/jcms/c_1356838/fr/utilite-clinique-du-dosage-de-la-vitamine-d-rapport-d-evaluation).
33. Iraqi Houssaini, Z. et al. Rachitisme : aspect en toit de pagode. *J. Imag. Diagn. Interv.* (2020) doi:10.1016/j.jidi.2020.09.003.
34. Edouard, T., Linglart, A. & Salles, J. P. Vitamine D et rachitisme : débats, consensus et utilisation pratique. *Perfect. En Pédiatrie* **1**, 40–47 (2018).
35. Landrier, J.-F. Vitamine D : sources, métabolisme et mécanismes d’action. *Cah. Nutr. Diététique* **49**, 245–251 (2014).
36. Tocophérol — acadpharm. <http://dictionnaire.acadpharm.org/w/Tocoph%C3%A9rol>.
37. Hypervitaminose E - Troubles nutritionnels. *Édition professionnelle du Manuel MSD* <https://www.msmanuals.com/fr/professional/troubles-nutritionnels/carence-d%C3%A9pendance-et-toxicit%C3%A9-des-vitamines/hypervitaminose-e>.
38. Baudesson de Chanville, A. et al. Maladie hémorragique par déficit en vitamine K : à propos d’un cas secondaire à une cholestase néonatale transitoire. *Arch. Pédiatrie* **20**, 503–506 (2013).
39. Oliveira, Y. S., Iba Ba, J., Mba Angoué, J.-M., Emery Itoudi Bignoumba, P. & Nzenze, J.-R. Déficit en cuivre et neuropathie périphérique compliquant une gastrectomie. *Rev. Médecine Interne* **34**, 234–236 (2013).
40. Trocello, J.-M. et al. Anomalies du métabolisme du cuivre chez l’adulte. *Rev. Médecine Interne* **31**, 750–756 (2010).
41. Cozon, G. J. N. Carence en fer et troubles digestifs. *Transfus. Clin. Biol.* **21**, 189–192 (2014).
42. Alric, L. & Bonnet, D. L’anémie par carence en fer. *Rev. Médecine Interne* **30**, S315–S318 (2009).
43. Nisse, P. Intoxication au fer : généralités et prise en charge médicamenteuse. *Toxicol. Anal. Clin.* **33**, 13 (2021).
44. FMPMC-PS - Métabolismes des molécules-signaux - Objectifs au cours de Biochimie PCEM2 Biochimie métabolique et Régulations C1. <http://www.chups.jussieu.fr/polys/biochimie/MMbioch/POLY.Chp.6.4.html>.
45. Hesbois, A. Hypothyroïdie. in *Prise en charge des maladies rares en anesthésie et analgésie obstétricales* 358–361 (Elsevier, 2015). doi:10.1016/B978-2-294-74764-9.00106-0.
46. Netgen. Dysthyroïdies liées à une surcharge iodée. *Revue Médicale Suisse* <https://www.revmed.ch/RMS/2016/RMS-N-515/Dysthyroidies-liees-a-une-surcharge-iodee>.
47. *Édition professionnelle du Manuel MSD*. *Édition professionnelle du Manuel MSD* <https://www.msmanuals.com/fr/professional>.
48. Carence en molybdène - Troubles nutritionnels. *Édition professionnelle du Manuel MSD* <https://www.msmanuals.com/fr/professional/troubles-nutritionnels/carence-en-min%C3%A9raux-et-intoxication-par-les-min%C3%A9raux/carence-en-molybd%C3%A8ne>.
49. Carence en sélénium - Troubles nutritionnels. *Édition professionnelle du Manuel MSD* <https://www.msmanuals.com/fr/professional/troubles-nutritionnels/carence-en-min%C3%A9raux-et-intoxication-par-les-min%C3%A9raux/carence-en-s%C3%A9l%C3%A9nium?query=Carence%20en%20s%C3%A9l%C3%A9nium>.

50. Intoxication par le sélénium - Troubles nutritionnels. *Édition professionnelle du Manuel MSD* <https://www.msdmanuals.com/fr/professional/troubles-nutritionnels/carence-en-min%C3%A9raux-et-intoxication-par-les-min%C3%A9raux/intoxication-par-le-s%C3%A9l%C3%A9nium>.
51. Carence en zinc - Troubles nutritionnels. *Édition professionnelle du Manuel MSD* <https://www.msdmanuals.com/fr/professional/troubles-nutritionnels/carence-en-min%C3%A9raux-et-intoxication-par-les-min%C3%A9raux/carence-en-zinc?query=Carence%20en%20zinc>.
52. Intoxication par le zinc - Troubles nutritionnels. *Édition professionnelle du Manuel MSD* <https://www.msdmanuals.com/fr/professional/troubles-nutritionnels/carence-en-min%C3%A9raux-et-intoxication-par-les-min%C3%A9raux/intoxication-par-le-zinc>.
53. Shearer, M. J. Vitamin K in Parenteral Nutrition. *Gastroenterology* **137**, S105–S118 (2009).
54. European Association for the Study of the Liver. Electronic address: [easloffice@easloffice.eu](mailto:easloffice@easloffice.eu) & European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines on nutrition in chronic liver disease. *J. Hepatol.* **70**, 172–193 (2019).
55. Bémeur, C. & Butterworth, R. F. Nutrition in the Management of Cirrhosis and its Neurological Complications. *J. Clin. Exp. Hepatol.* **4**, 141–150 (2014).
56. Dénutrition et carences du patient cirrhotique. FMC-HGE <https://www.fmcgastro.org/texte-postu/postu-2020-paris/denuitrition-et-carences-du-patient-cirrhotique/>.
57. Bresci, G., Parisi, G. & Banti, S. Management of hepatic encephalopathy with oral zinc supplementation: a long-term treatment. *Eur. J. Med.* **2**, 414–416 (1993).
58. Netgen. Soins nutritionnels intégrés au soins oncologiques : un besoin d'optimisation. *Revue Médicale Suisse* <https://www.revmed.ch/RMS/2011/RMS-317/Soins-nutritionnels-integre-au-soins-oncologiques-un-besoin-d-optimisation>.
59. Harvie, M. Nutritional Supplements and Cancer: Potential Benefits and Proven Harms. *Am. Soc. Clin. Oncol. Educ. Book* e478–e486 (2014) doi:10.14694/EdBook\_AM.2014.34.e478.
60. Muscaritoli, M., Molino, A., Laviano, A., Rasio, D. & Rossi Fanelli, F. Parenteral nutrition in advanced cancer patients. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* **84**, 26–36 (2012).
61. Barnoud, D. Place de la nutrition parentérale en réanimation. *Réanimation* **18**, 493–500 (2009).
62. Wiesen, P., Van Overmeire, L., Delanaye, P., Dubois, B. & Preiser, J.-C. Nutrition Disorders During Acute Renal Failure and Renal Replacement Therapy. *J. Parenter. Enter. Nutr.* **35**, 217–222 (2011).
63. Trissel, L. A. *Handbook on injectable drugs*. (American Society of Health-System Pharmacists, 2007).
64. Sweetman, S. C. *Martindale: the complete drug reference*. (Pharmaceutical Press, 2017).



## ANNEXE I – COMPOSITION DES DIFFERENTES SPECIALITES DE COMPLEXES EN VITAMINES ET ELEMENTS TRACES PRESENTES AUX HÔPITAUX DE CHARTRES

Tableau XV – Composition du CERNEVIT®

VITAMINE	QUANTITE
Vitamine A (palmitate de rétinol)	3 500 UI
Vitamine B1 (thiamine)	5,80 mg
Vitamine B2 (riboflavine)	4,14 mg
Vitamine B3 (niacine)	46 mg
Vitamine B5 (acide pantothénique)	17,25 mg
Vitamine B6 (chlorhydrate de pyridoxine)	4,53 mg
Vitamine B9 (acide folique)	0,414 mg
Vitamine B12 (cyanocobalamine)	0,006 mg
Vitamine C (acide ascorbique)	125 mg
Vitamine D (cholécalficérol)	220 UI
Vitamine E (α-tocophérol)	10,20 EaT

Tableau XVI – Composition du NUTRYELT®

ELEMENT TRACE	QUANTITE
Cuivre (gluconate)	300 µg
Fer (gluconate ferreux)	1 000 µg
Iode (iodure de potassium)	130 µg
Manganèse (gluconate)	55 µg
Molybdène (molybdate de sodium)	20 µg
Sélénium (sélénite de sodium)	70 µg
Zinc (gluconate)	10 000 µg
Fluor (fluorure de sodium)	950 µg
Chrome (chlorure chromique)	10 µg

# ANNEXE II – RESULTATS BRUTS DE L’ETUDE PRINCIPALE

Randomisation	Service	Type de nutrition	Spécialités utilisées	Durée de nutrition	Apports en micronutriments ?	Complexes	Vitamines associées	Elements traces associés	Eupuration extra-rénale
1	Oncologie	Parentérale mixte - orale	SmofKabiven	3	Non	NA	NA	NA	NA
2	Oncologie	Parentérale exclusive	SmofKabiven	8	Oui	Cernevit, Nutryelt	Non	Non	NA
3	Oncologie	Parentérale exclusive	SmofKabiven	2	Oui	Cernevit, Nutryelt	Non	Non	NA
4	Oncologie	Parentérale mixte - orale	SmofKabiven	4	Oui	Cernevit, Nutryelt	Non	Non	NA
5	Oncologie	Parentérale mixte - orale	SmofKabiven	2	Oui	Cernevit, Nutryelt	Non	Non	NA
6	Oncologie	Parentérale mixte - orale	SmofKabiven	24	Oui	Cernevit, Nutryelt	Non	Non	NA
7	Oncologie	Parentérale mixte - orale	Kabiven	8	Oui	Cernevit, Nutryelt	Vitamine K 10mg/semaine	Non	NA
8	Oncologie	Parentérale exclusive	Kabiven, SmofKabiven	11	Oui	Cernevit, Nutryelt	Non	Non	NA
9	Oncologie	Parentérale mixte - orale	SmofKabiven	6	Oui	Cernevit, Nutryelt	Non	Non	NA
10	Oncologie	Parentérale exclusive	SmofKabiven	9	Oui	Cernevit, Nutryelt	Non	Non	NA
11	Oncologie	Parentérale mixte - orale	SmofKabiven	5	Oui	Cernevit, Nutryelt	Non	Non	NA
12	Chirurgie viscérale	Parentérale mixte - orale	Pérolimel N4E	2	Non	NA	NA	NA	NA
13	Oncologie	Parentérale exclusive	SmofKabiven	2	Oui	Cernevit, Nutryelt	Non	Non	NA
14	Chirurgie viscérale	Parentérale exclusive	SmofKabiven, Pérolimel N4E	14	Oui	Cernevit, Nutryelt	CalcioDose D3®	Non	NA
15	Oncologie	Parentérale mixte - orale	SmofKabiven	6	Oui	Cernevit, Nutryelt	Vitamine K 10mg/semaine	Non	NA
16	Oncologie	Parentérale mixte - orale	SmofKabiven	2	Oui	Cernevit, Nutryelt	CalcioDose D3®	Non	NA
17	Oncologie	Parentérale mixte - orale	SmofKabiven	5	Oui	Cernevit, Nutryelt	Non	Non	NA
18	Oncologie	Parentérale exclusive	SmofKabiven	45	Oui	Cernevit, Nutryelt	Non	Non	NA
19	Oncologie	Parentérale mixte - orale	SmofKabiven	11	Oui	Cernevit, Nutryelt	Non	Non	NA
20	Oncologie	Parentérale mixte - orale	SmofKabiven	8	Oui	Cernevit, Nutryelt	Speciafoldine® smg matin et soir	Non	NA
21	Oncologie	Parentérale mixte - orale	SmofKabiven, Pérolimel N4E	16	Oui	Cernevit, Nutryelt	Non	Non	NA
22	Oncologie	Parentérale exclusive	Pérolimel N4E	9	Non	NA	NA	Non	NA
23	Oncologie	Parentérale exclusive	SmofKabiven	7	Oui	Cernevit, Nutryelt	Non	Non	NA
24	Oncologie	Parentérale exclusive	SmofKabiven	4	Oui	Cernevit, Nutryelt	Speciafoldine® smg matin et soir	Tardyferon® 80mg/jour	NA
25	Oncologie	Parentérale mixte - orale	SmofKabiven	17	Oui	Cernevit, Nutryelt	Non	Non	NA
26	Oncologie	Parentérale mixte - orale	SmofKabiven	4	Oui	Cernevit, Nutryelt	Vitamine K 10mg/semaine	Non	NA
27	Oncologie	Parentérale mixte - orale	Kabiven	19	Oui	Nutryelt	Non	Non	NA
28	Oncologie	Parentérale mixte - orale	SmofKabiven	4	Oui	Cernevit, Nutryelt	Non	Non	NA
29	Oncologie	Parentérale mixte - orale	SmofKabiven	5	Oui	Cernevit, Nutryelt	Non	Non	NA
30	Oncologie	Parentérale mixte - orale	SmofKabiven	4	Oui	Cernevit, Nutryelt	Non	Non	NA
31	Oncologie	Parentérale mixte - orale	Kabiven	36	Oui	Cernevit	Non	Non	NA
32	Médecine gastro-entérologique	Parentérale mixte - orale	Kabiven, Pérolimel N4E	3	Oui	Cernevit, Nutryelt	Non	Non	NA
33	Médecine gastro-entérologique	Parentérale mixte - orale	Kabiven, Pérolimel N4E	48	Oui	Cernevit, Nutryelt	Vitamine K 10mg/semaine	Non	NA
34	Médecine gastro-entérologique	Parentérale mixte - orale	Kabiven, Pérolimel N4E	3	Non	NA	NA	NA	NA
35	Médecine gastro-entérologique	Parentérale mixte - orale	Kabiven	6	Non	NA	NA	NA	NA
36	Médecine gastro-entérologique	Parentérale mixte - orale	Kabiven	20	Oui	Nutryelt	Speciafoldine® smg matin et soir	Tardyferon® 80mg/jour	NA
37	Médecine gastro-entérologique	Parentérale exclusive	Pérolimel N4E	4	Oui	Cernevit, Nutryelt	Princib® 250/50mg 3x/jour	Non	NA
38	Médecine gastro-entérologique	Parentérale mixte - orale	Pérolimel N4E	6	Oui	Cernevit, Nutryelt	Riboflavine 10mg/jour	Non	NA
39	Médecine gastro-entérologique	Parentérale mixte - orale	Pérolimel N4E	3	Oui	Non	Niacine 50mg/jour	Non	NA
40	Médecine gastro-entérologique	Parentérale mixte - orale	Pérolimel N4E	11	Oui	Cernevit, Nutryelt	Princib® 250/50mg 3x/jour	Non	NA
41	Chirurgie viscérale	Parentérale mixte - orale	Kabiven, Pérolimel N4E	9	Oui	Cernevit, Nutryelt	Princib® 250/50mg 3x/jour	Non	NA
42	Chirurgie viscérale	Parentérale mixte - orale	SmofKabiven	13	Oui	Cernevit, Nutryelt	Vitamine K 10mg/semaine	Non	NA
43	Chirurgie viscérale	Parentérale mixte - orale	Pérolimel N4E	15	Non	NA	NA	NA	NA
44	Chirurgie viscérale	Parentérale exclusive	Pérolimel N4E	7	Non	NA	NA	NA	NA
45	Chirurgie viscérale	Parentérale mixte - orale	Pérolimel N4E	3	Non	NA	NA	NA	NA
46	Chirurgie viscérale	Parentérale exclusive	SmofKabiven	45	Oui	Cernevit, Nutryelt	Non	Non	NA
47	Chirurgie viscérale	Parentérale mixte - orale	Kabiven	9	Oui	Cernevit, Nutryelt	Non	Non	NA
48	Chirurgie viscérale	Parentérale exclusive	Pérolimel N4E	4	Oui	Non	Princib® 250/50mg 3x/jour	Non	NA
49	Chirurgie viscérale	Parentérale mixte - orale	Pérolimel N4E	7	Non	NA	NA	NA	NA
50	Chirurgie viscérale	Parentérale mixte - orale	SmofKabiven	2	Non	NA	NA	NA	NA
51	Chirurgie viscérale	Parentérale mixte - orale	Kabiven, SmofKabiven	15	Oui	Cernevit, Nutryelt	Cyanocobalamine 250µg/jour	Non	NA
52	Chirurgie viscérale	Parentérale mixte - orale	Kabiven, SmofKabiven, Pérolimel N4E	70	Oui	Cernevit, Nutryelt	Non	Non	NA
53	Chirurgie viscérale	Parentérale mixte - orale	Pérolimel N4E	18	Oui	Cernevit, Nutryelt	Non	Non	NA
54	Chirurgie viscérale	Parentérale exclusive	Pérolimel N4E	4	Non	NA	NA	NA	NA
55	Chirurgie viscérale	Parentérale mixte - orale	Pérolimel N4E	4	Non	NA	NA	NA	NA
56	Chirurgie viscérale	Parentérale exclusive	Kabiven, SmofKabiven, Pérolimel N4E	21	Non	NA	NA	NA	NA
57	Chirurgie viscérale	Parentérale mixte - orale	Kabiven, SmofKabiven, Pérolimel N4E	8	Non	NA	NA	NA	NA
58	Chirurgie viscérale	Parentérale exclusive	Pérolimel N4E	2	Oui	Non	Vitamine K 10mg/semaine	Non	NA
59	Chirurgie viscérale	Parentérale mixte - orale	Kabiven, SmofKabiven	66	Oui	Cernevit, Nutryelt	Non	Non	NA
60	Chirurgie viscérale	Parentérale exclusive	Kabiven	11	Oui	Cernevit, Nutryelt	Non	Non	NA
61	Chirurgie viscérale	Parentérale exclusive	Pérolimel N4E	4	Non	NA	NA	NA	NA
62	Chirurgie viscérale	Parentérale mixte - orale	Pérolimel N4E	5	Non	NA	NA	NA	NA
63	Chirurgie viscérale	Parentérale mixte - orale	Pérolimel N4E	6	Non	NA	NA	NA	NA
64	Chirurgie viscérale	Parentérale mixte - orale	Pérolimel N4E	4	Non	NA	NA	NA	NA
65	Chirurgie viscérale	Parentérale exclusive	Pérolimel N4E	6	Oui	Non	Speciafoldine® smg matin et soir	Tardyferon® 80mg/jour	NA
66	Chirurgie viscérale	Parentérale mixte - orale	Pérolimel N4E	3	Oui	Nutryelt	Non	Non	NA
67	Chirurgie viscérale	Parentérale mixte - orale	Pérolimel N4E	4	Non	NA	NA	NA	NA
68	Chirurgie viscérale	Parentérale exclusive	Kabiven, Pérolimel N4E	12	Oui	Cernevit, Nutryelt	Non	Non	NA
69	Chirurgie viscérale	Parentérale exclusive	Pérolimel N4E	9	Oui	Non	Speciafoldine® smg matin et soir	Non	NA
70	Chirurgie viscérale	Parentérale exclusive	Pérolimel N4E	4	Non	NA	NA	NA	NA
71	Chirurgie viscérale	Parentérale mixte - orale	Kabiven	47	Oui	Cernevit, Nutryelt	Non	Non	NA
72	Chirurgie viscérale	Parentérale exclusive	SmofKabiven, Pérolimel N4E	13	Non	NA	NA	NA	NA
73	Chirurgie viscérale	Parentérale exclusive	Kabiven	1	Oui	Cernevit, Nutryelt	Non	Non	NA
74	Chirurgie viscérale	Parentérale mixte - orale	Kabiven	24	Oui	Cernevit, Nutryelt	Non	Non	NA
75	Chirurgie viscérale	Parentérale mixte - orale	SmofKabiven	9	Oui	Cernevit, Nutryelt	Non	Non	NA
76	Chirurgie viscérale	Parentérale exclusive	Kabiven	7	Oui	Cernevit, Nutryelt	Princib® 250/50mg 3x/jour	Non	NA
77	Réanimation	Parentérale mixte - orale	SmofKabiven	2	Oui	Cernevit	Base vitaminique Réa	Non	Non
78	Réanimation	Parentérale exclusive	SmofKabiven	4	Non	NA	NA	NA	Oui
79	Réanimation	Parentérale exclusive	SmofKabiven	21	Oui	Cernevit, Nutryelt	Base vitaminique Réa	Non	Non
80	Réanimation	Parentérale exclusive	SmofKabiven	4	Oui	Cernevit, Nutryelt	Base vitaminique Réa	Non	Non
81	Réanimation	Parentérale exclusive	SmofKabiven	51	Oui	Cernevit, Nutryelt	Base vitaminique Réa	Zinc 10mg/jour	Oui
82	Réanimation	Parentérale exclusive	SmofKabiven	9	Oui	Cernevit, Nutryelt	Niacine 50mg/jour	Sélénium 100µg/jour	Oui
83	Réanimation	Parentérale exclusive	SmofKabiven	3	Oui	Cernevit, Nutryelt	Base vitaminique Réa	Sélénium 100µg/jour	Oui
84	Réanimation	Parentérale exclusive	SmofKabiven, Pérolimel N4E	7	Oui	Cernevit, Nutryelt	Base vitaminique Réa	Non	Non
85	Réanimation	Parentérale exclusive	SmofKabiven	8	Oui	Cernevit, Nutryelt	Base vitaminique Réa	Non	Non
86	Réanimation	Parentérale exclusive	SmofKabiven	3	Oui	Cernevit, Nutryelt	Base vitaminique Réa	Non	Non
87	Réanimation	Parentérale exclusive	SmofKabiven	5	Oui	Cernevit, Nutryelt	Base vitaminique Réa	Non	Non
88	Réanimation	Parentérale mixte - orale	SmofKabiven	14	Oui	Cernevit, Nutryelt	Vitamine K 10mg/semaine	Tardyferon® 80mg/jour	Non
89	Réanimation	Parentérale mixte - orale	SmofKabiven	2	Oui	Cernevit, Nutryelt	Base vitaminique Réa	Zinc 10mg/jour	Non
90	Réanimation	Parentérale mixte - orale	SmofKabiven	23	Oui	Cernevit, Nutryelt	Niacine 50mg/jour	Sélénium 100µg/jour	Oui
91	Réanimation	Parentérale exclusive	SmofKabiven	3	Non	NA	NA	NA	Non
92	Réanimation	Parentérale exclusive	SmofKabiven	10	Non	Cernevit, Nutryelt	Base vitaminique Réa	Non	Oui
93	Réanimation	Parentérale exclusive	SmofKabiven	2	Oui	Cernevit, Nutryelt	Base vitaminique Réa	Non	Non
94	Réanimation	Parentérale mixte - orale	SmofKabiven	4	Oui	Cernevit, Nutryelt	Base vitaminique Réa	Non	Oui
95	Réanimation	Parentérale exclusive	SmofKabiven	4	Oui	Cernevit, Nutryelt	Base vitaminique Réa	Non	Non

Figure 53 – Résultats bruts de l’étude principale

## ANNEXE III – RESULTATS BRUTS DE L'ETUDE COMPLEMENTAIRE

Randomisation	Service	Type de nutrition	Durée de nutrition	Aucun apport (jours)	Prescription de complexes (jours)	Prescription de la "Base réa" (jour)	Autres prescriptions (jours)	Nutrition entérale associée (jours)
77	Réanimation	Parentérale mixte - entérale	2	0	0	2	0	2
78	Réanimation	Parentérale exclusive	4	4	0	0	0	0
79	Réanimation	Parentérale exclusive	21	8	10	3	0	0
80	Réanimation	Parentérale exclusive	4	0	1	3	0	0
81	Réanimation	Parentérale exclusive	51	28	12	9	3 (Niacine, Zinc, Sélénium)	0
82	Réanimation	Parentérale exclusive	9	0	9	6	3 (Niacine, Zinc, Sélénium)	0
83	Réanimation	Parentérale exclusive	3	3	0	0	0	0
84	Réanimation	Parentérale exclusive	7	0	3	4	0	0
85	Réanimation	Parentérale exclusive	8	0	8	0	0	0
86	Réanimation	Parentérale exclusive	3	0	0	3	0	0
87	Réanimation	Parentérale exclusive	5	0	0	5	0	0
88	Réanimation	Parentérale mixte - entérale	14	1	0	13	0	10
89	Réanimation	Parentérale mixte - entérale	2	0	0	2	2 (Niacine, Zinc, Sélénium)	2
90	Réanimation	Parentérale mixte - entérale	23	3	0	11	0	9
91	Réanimation	Parentérale exclusive	3	3	0	0	0	0
92	Réanimation	Parentérale exclusive	10	7	0	3	0	0
93	Réanimation	Parentérale exclusive	2	0	0	2	0	0
94	Réanimation	Parentérale mixte - entérale	4	0	0	4	0	3
95	Réanimation	Parentérale exclusive	4	1	2	1	0	0

Figure 54 – Résultats bruts de l'étude complémentaire

## ANNEXE IV – COMPARAISON DU PRIX ENTRE LES SPECIALITES CONTENANT UNE OU PLUSIEURS VITAMINE(S) OU ELEMENT(S) TRACE(S) REFERENCEES AUX HÔPITAUX DE CHARTRES ENTRE LES VOIES ORALE ET PARENTERALE

Tableau XVII – Comparaison du prix entre les spécialités contenant une ou plusieurs vitamine(s) ou élément(s) trace(s) référencées aux hôpitaux de Chartres entre les voies orale et parentérale

	Voie parentérale		Voie orale	
	SPECIALITE	PRIX/JOUR	SPECIALITE	PRIX/JOUR
Vitamine B1	Thiamine 500mg	1,59 €	PRINCIB® 250 mg/50 mg	0,22 €
Vitamine B6	Pyridoxine 250mg	0,26 €		
Vitamine B9	Folinate de calcium 5 mg	1,33 €	Acide folique 5 mg	0,20 à 0,60 €
Fer *	FER SANDOZ® 100mg	1,90 à 5,70 €	TARDYFERON®	0,30 à 0,60 €
	FERINJECT® 500mg	85,46 €		
Vitamine C	LAROSCORBINE® 1000mg	0,61 €	Vitamine C 1 000 mg	0,085 €

\* Fer : pour comparer les prix, il faut regarder à la cure et non à la journée (cf. *supra* – exemple dans la discussion). De plus, les indications des différentes voies d'administration ne sont pas toujours superposables.

# ANNEXE V – PROJECTION REALISEE DANS LE CADRE DE L'ETUDE PHARMACOECONOMIQUE

Randomisation	Service	Type de nutrition	Durée de nutrition	"Complémentation" nécessaire ?	Administration de vitamine K nécessaire ?	"Réplétion nécessaire" ?	"Supplémentation" nécessaire ?
1	Oncologie	Parentérale mixte - orale	3	Oui	Non	Non	Non
2	Oncologie	Parentérale exclusive	8	Oui	Oui, 1 ampoule	Non	Non
3	Oncologie	Parentérale exclusive	2	Oui	Non	Non	Non
4	Oncologie	Parentérale mixte - orale	4	Oui	Non	Non	Non
5	Oncologie	Parentérale mixte - orale	2	Oui	Non	Non	Non
6	Oncologie	Parentérale mixte - orale	24	Oui	Oui, 3 ampoules	Non	Non
7	Oncologie	Parentérale mixte - orale	8	Oui	Oui, 1 ampoule	Non	Non
8	Oncologie	Parentérale exclusive	11	Oui	Oui, 1 ampoule	Non	Non
9	Oncologie	Parentérale mixte - orale	6	Oui	Non	Non	Non
10	Oncologie	Parentérale exclusive	9	Oui	Oui, 1 ampoule	Non	Non
11	Oncologie	Parentérale mixte - orale	5	Oui	Non	Non	Non
12	Chirurgie viscérale	Parentérale mixte - orale	9	Non	Non	Non	Non
13	Oncologie	Parentérale exclusive	2	Oui	Non	Non	Non
14	Chirurgie viscérale	Parentérale exclusive	14	Oui	Oui, 2 ampoules	Non	Non
15	Oncologie	Parentérale mixte - orale	6	Oui	Non	1 ampoule D3 100 000 UI	Non
16	Oncologie	Parentérale mixte - orale	2	Oui	Non	Non	Non
17	Oncologie	Parentérale mixte - orale	5	Oui	Non	Non	Non
18	Oncologie	Parentérale exclusive	45	Oui	Oui, 6 ampoules	Non	Non
19	Oncologie	Parentérale mixte - orale	11	Oui	Oui, 1 ampoule	1 amouole d'acide folique/jour	Non
20	Oncologie	Parentérale mixte - orale	8	Oui	Oui, 1 ampoule	2 injections Ferinject®	Non
21	Oncologie	Parentérale mixte - orale	16	Oui	Oui, 2 ampoules	Non	Non
22	Oncologie	Parentérale exclusive	9	Oui	Oui, 1 ampoule	Non	Non
23	Oncologie	Parentérale exclusive	7	Oui	Oui, 1 ampoule	Non	Non
24	Oncologie	Parentérale exclusive	4	Oui	Non	1 amouole d'acide folique/jour 2 injections Ferinject®	Non
25	Oncologie	Parentérale mixte - orale	17	Oui	Oui, 2 ampoules	Non	Non
26	Oncologie	Parentérale mixte - orale	4	Oui	Non	Non	Non
27	Oncologie	Parentérale mixte - orale	19	Oui	Oui, 2 ampoules	Non	Non
28	Oncologie	Parentérale mixte - orale	4	Oui	Non	Non	Non
29	Oncologie	Parentérale mixte - orale	5	Oui	Non	Non	Non
30	Oncologie	Parentérale mixte - orale	4	Oui	Non	Non	Non
31	Oncologie	Parentérale mixte - orale	36	Oui	Oui, 5 ampoules	Non	Non
32	Médecine gastro-entérologique	Parentérale mixte - orale	3	Non	Non	Non	Oui, Thiamine 500mg + Pyridoxine 250mg/jour
33	Médecine gastro-entérologique	Parentérale mixte - orale	48	Non	Non	Non	Oui, Thiamine 500mg + Pyridoxine 250mg/jour
34	Médecine gastro-entérologique	Parentérale mixte - orale	3	Non	Non	Non	Oui, Thiamine 500mg + Pyridoxine 250mg/jour
35	Médecine gastro-entérologique	Parentérale mixte - orale	6	Non	Non	Non	Oui, Thiamine 500mg + Pyridoxine 250mg/jour
36	Médecine gastro-entérologique	Parentérale mixte - orale	20	Non	Non	1 amouole d'acide folique/jour 3 injections Ferinject®	Oui, Thiamine 500mg + Pyridoxine 250mg/jour
37	Médecine gastro-entérologique	Parentérale exclusive	4	Oui	Non	Non	Oui, Thiamine 500mg + Pyridoxine 250mg/jour
38	Médecine gastro-entérologique	Parentérale mixte - orale	6	Non	Non	Non	Oui, Thiamine 500mg + Pyridoxine 250mg/jour
39	Médecine gastro-entérologique	Parentérale mixte - orale	3	Non	Non	1 amouole D3 100 000 UI	Oui, Thiamine 500mg + Pyridoxine 250mg/jour
40	Médecine gastro-entérologique	Parentérale mixte - orale	11	Non	Non	Non	Oui, Thiamine 500mg + Pyridoxine 250mg/jour
41	Chirurgie viscérale	Parentérale mixte - orale	9	Non	Non	4 injections de Ferinject®	Non
42	Chirurgie viscérale	Parentérale mixte - orale	13	Non	Non	Non	Non
43	Chirurgie viscérale	Parentérale mixte - orale	15	Non	Non	Non	Non
44	Chirurgie viscérale	Parentérale exclusive	7	Oui	Oui, 1 ampoule	Non	Non
45	Chirurgie viscérale	Parentérale mixte - orale	3	Non	Non	Non	Non
46	Chirurgie viscérale	Parentérale exclusive	45	Oui	Oui, 6 ampoules	Non	Non
47	Chirurgie viscérale	Parentérale mixte - orale	9	Non	Non	Non	Non
48	Chirurgie viscérale	Parentérale exclusive	4	Oui	Non	Non	Oui, Thiamine 500 mg + Pyridoxine 250mg/jour
49	Chirurgie viscérale	Parentérale mixte - orale	7	Non	Non	Non	Non
50	Chirurgie viscérale	Parentérale mixte - orale	2	Non	Non	Non	Non
51	Chirurgie viscérale	Parentérale mixte - orale	15	Non	Non	Non	Cyanocobalamine 1 000 µg 1 ampoule
52	Chirurgie viscérale	Parentérale mixte - orale	70	Non	Non	Non	Non
53	Chirurgie viscérale	Parentérale mixte - orale	18	Non	Non	Non	Non
54	Chirurgie viscérale	Parentérale exclusive	4	Oui	Non	Non	Non
55	Chirurgie viscérale	Parentérale mixte - orale	17	Non	Non	Non	Non
56	Chirurgie viscérale	Parentérale exclusive	21	Oui	Oui, 3 ampoules	Non	Non
57	Chirurgie viscérale	Parentérale mixte - orale	8	Non	Non	Non	Non
58	Chirurgie viscérale	Parentérale exclusive	2	Oui	Non	Non	Non
59	Chirurgie viscérale	Parentérale mixte - orale	66	Non	Non	Non	Non
60	Chirurgie viscérale	Parentérale exclusive	11	Oui	Oui, 1 ampoule	Non	Non
61	Chirurgie viscérale	Parentérale exclusive	4	Oui	Non	Non	Non
62	Chirurgie viscérale	Parentérale mixte - orale	5	Non	Non	Non	Non
63	Chirurgie viscérale	Parentérale mixte - orale	6	Non	Non	Non	Non
64	Chirurgie viscérale	Parentérale mixte - orale	4	Non	Non	Non	Non
65	Chirurgie viscérale	Parentérale exclusive	6	Oui	Non	1 amouole d'acide folique/jour 2 injections Ferinject®	Non
66	Chirurgie viscérale	Parentérale mixte - orale	3	Non	Non	Non	Non
67	Chirurgie viscérale	Parentérale mixte - orale	4	Non	Non	Non	Non
68	Chirurgie viscérale	Parentérale exclusive	12	Oui	Oui, 1 ampoule	Non	Non
69	Chirurgie viscérale	Parentérale exclusive	9	Oui	Oui, 1 ampoule	1 amouole d'acide folique/jour	Non
70	Chirurgie viscérale	Parentérale exclusive	4	Oui	Non	Non	Non
71	Chirurgie viscérale	Parentérale mixte - orale	47	Non	Non	Non	Non
72	Chirurgie viscérale	Parentérale exclusive	13	Non	Oui, 1 ampoule	Non	Non
73	Chirurgie viscérale	Parentérale exclusive	1	Oui	Non	Non	Non
74	Chirurgie viscérale	Parentérale mixte - orale	24	Non	Non	Non	Non
75	Chirurgie viscérale	Parentérale mixte - orale	9	Non	Non	Non	Non
76	Chirurgie viscérale	Parentérale exclusive	7	Oui	Oui, 1 ampoule	Oui, Thiamine 500 mg + Pyridoxine 250mg/jour	Non
77	Réanimation	Parentérale mixte - orale	2	Non	Non	Non	Non
78	Réanimation	Parentérale exclusive	4	Oui	Non	Non	Oui, Thiamine 100mg + Sélénium 100 µg/jour
79	Réanimation	Parentérale exclusive	21	Oui	Oui, 2 ampoules	Non	Non
80	Réanimation	Parentérale exclusive	4	Oui	Non	Non	Non
81	Réanimation	Parentérale exclusive	51	Oui	Oui, 7 ampoules	Non	Oui, Thiamine 500mg + Pyridoxine 250mg + Sélénium 100 µg/jour
82	Réanimation	Parentérale exclusive	9	Oui	Oui, 1 ampoule	Non	Oui, Thiamine 500mg + Pyridoxine 250mg + Sélénium 100 µg/jour
83	Réanimation	Parentérale exclusive	3	Oui	Non	Non	Non
84	Réanimation	Parentérale exclusive	7	Oui	Oui, 1 ampoule	Non	Non
85	Réanimation	Parentérale exclusive	8	Oui	Oui, 1 ampoule	Non	Non
86	Réanimation	Parentérale exclusive	3	Oui	Non	Non	Non
87	Réanimation	Parentérale exclusive	5	Oui	Non	Non	Non
88	Réanimation	Parentérale mixte - orale	14	Oui, 4 jours	Non	3 injections de Ferinject®	Non
89	Réanimation	Parentérale mixte - orale	2	Non	Non	Non	Oui, Thiamine 500mg + Pyridoxine 250mg/jour
90	Réanimation	Parentérale mixte - orale	23	Oui, 14 jours	Non	Non	Oui, Thiamine 100mg + Sélénium 100 µg/jour
91	Réanimation	Parentérale exclusive	3	Oui	Non	Non	Non
92	Réanimation	Parentérale exclusive	10	Oui	Oui, 1 ampoule	Non	Oui, Thiamine 100mg + Sélénium 100 µg/jour
93	Réanimation	Parentérale exclusive	2	Oui	Non	Non	Non
94	Réanimation	Parentérale mixte - orale	4	Oui, 1 jour	Non	Non	Oui, Thiamine 100mg + Sélénium 100 µg/jour
95	Réanimation	Parentérale exclusive	4	Oui	Non	Non	Non

Figure 55 – Projection réalisée dans le cadre de l'étude pharmacoéconomique

## ANNEXE VI – DETAILS DES CONSOMMATIONS DES SPECIALITES DE NUTRITION PARENTERALE PAR SERVICES

Tableau XVIII – Consommation des spécialités de nutrition parentérale pour le service de médecine gastro-entérologique

SPECIALITE CONCERNEE	QUANTITE CONSOMMEE	PRIX UNITAIRE (€)	MONTANT TTC (€)
PAR REFERENCE			
KABIVEN® 1 400 kcal/1 540 mL	48	18,89	906,62
KABIVEN® 1 900 kcal/2 053 mL	37	22,46	831,11
KABIVEN® 900 kcal/1 026 mL	8	14,81	118,44
PERIOLIMEL N4E® 1 050 kcal/1 500 mL	48	15,32	735,12
SMOFKABIVEN® 1 100 kcal/986 mL	0	0	0
SMOFKABIVEN® 1 600 kcal/1 477 mL	0	0	0
SMOFKABIVEN® 2 200 kcal/1 970 mL	1	27,57	27,57
PAR SPECIALITE			
KABIVEN®	93	18,72*	1 856,17
PERIOLIMEL N4E®	48	15,32*	735,12
SMOFKABIVEN®	1	27,57*	27,57
TOTAL			
Toutes spécialités confondues	142	20,53*	2 619,86

\* correspond au prix unitaire moyen

Tableau XIX – Consommation des spécialités de nutrition parentérale pour le service d'oncologie

SPECIALITE CONCERNEE	QUANTITE CONSOMMEE	PRIX UNITAIRE (€)	MONTANT TTC (€)
PAR REFERENCE			
KABIVEN® 1 400 kcal/1 540 mL	0	0	0
KABIVEN® 1 900 kcal/2 053 mL	4	22,46	89,85
KABIVEN® 900 kcal/1 026 mL	21	14,80	310,89
PERIOLIMEL N4E® 1 050 kcal/1 500 mL	20	15,32	306,30
SMOFKABIVEN® 1 100 kcal/986 mL	85	18,89	1 605,58
SMOFKABIVEN® 1 600 kcal/1 477 mL	7	23,99	167,95
SMOFKABIVEN® 2 200 kcal/1 970 mL	12	27,57	330,81
PAR SPECIALITE			
KABIVEN®	25	12,42*	400,74
PERIOLIMEL N4E®	20	15,32*	306,30
SMOFKABIVEN®	104	23,48*	2 104,34
TOTAL			
Toutes spécialités confondues	149	17,07*	2 811,38

\* correspond au prix unitaire moyen

## ANNEXE VI – DETAILS DES CONSOMMATIONS DES SPECIALITES DE NUTRITION PARENTERALE PAR SERVICES

Tableau XX – Consommation des spécialités de nutrition parentérale pour le service de chirurgie viscérale

SPECIALITE CONCERNEE	QUANTITE CONSOMMEE	PRIX UNITAIRE (€)	MONTANT TTC (€)
PAR REFERENCE			
KABIVEN® 1 400 kcal/1 540 mL	59	18,89	1 114,41
KABIVEN® 1 900 kcal/2 053 mL	49	22,46	1 100,65
KABIVEN® 900 kcal/1 026 mL	10	14,81	148,05
PERIOLIMEL N4E® 1 050 kcal/1 500 mL	145	15,31	2 220,67
SMOFKABIVEN® 1 100 kcal/986 mL	12	18,89	226,70
SMOFKABIVEN® 1 600 kcal/1 477 mL	89	23,99	2 135,39
SMOFKABIVEN® 2 200 kcal/1 970 mL	60	27,57	1 654,03
PAR SPECIALITE			
KABIVEN®	118	18,72*	2 363,11
PERIOLIMEL N4E®	145	15,31*	2 220,67
SMOFKABIVEN®	161	23,48*	4 016,12
TOTAL			
Toutes spécialités confondues	424	19,17*	8 599,90

\* correspond au prix unitaire moyen

Tableau XXI – Consommation des spécialités de nutrition parentérale pour le service de réanimation

SPECIALITE CONCERNEE	QUANTITE CONSOMMEE	PRIX UNITAIRE (€)	MONTANT TTC (€)
PAR REFERENCE			
KABIVEN® 1 400 kcal/1 540 mL	0	0	0
KABIVEN® 1 900 kcal/2 053 mL	0	0	0
KABIVEN® 900 kcal/1 026 mL	0	0	0
PERIOLIMEL N4E® 1 050 kcal/1 500 mL	17	15,32	260,36
SMOFKABIVEN® 1 100 kcal/986 mL	98	18,89	1 851,20
SMOFKABIVEN® 1 600 kcal/1 477 mL	170	23,99	4 078,90
SMOFKABIVEN® 2 200 kcal/1 970 mL	214	27,57	5 899,35
PAR SPECIALITE			
KABIVEN®	0	0	0
PERIOLIMEL N4E®	17	15,32	260,36
SMOFKABIVEN®	482	23,48	11 829,45
TOTAL			
Toutes spécialités confondues	499	19,40	12 089,81

\* correspond au prix unitaire moyen

## ANNEXE VII – DETAILS DES CONSOMMATIONS DES SPECIALITES CONTENANT UNE OU PLUSIEURS VITAMINE(S) OU ELEMENT(S) TRACE(S)

Tableau XXII – Consommations des spécialités contenant une seule vitamine ou un seul élément trace pour le service de médecine gastro-entérologique

SPECIALITE CONCERNEE	QUANTITE CONSOMMEE	PRIX UNITAIRE (€)	MONTANT TTC (€)
<b>COMPLEXES</b>			
CERNEVIT®	173	4,29	741,83
NUTRYELT®	191	1,47	281,37
<b>SPECIALITES CONTENANT UNE SEULE VITAMINE OU UN SEUL ELEMENT TRACE</b>			
THIAMINE 100MG SOL. INJ.	339	0,32	108,04
THIAMINE 500MG SOL. INJ.	28	1,59	44,52
NICOTINAMIDE 100MG SOL. INJ.	234	2,34	546,81
PYRIDOXINE 250MG SOL. INJ.	192	0,26	49,07
FOLINATE DE CALCIUM 5MG LYOPH. INJ.	10	1,33	13,28
CYANOCOBALAMINE 1 000µG SOL. INJ.	63	0,30	18,63
ACIDE ASCORBIQUE 1000MG SOL. INJ.	11	0,60	6,58
PHYTOMENADIONE 2MG SOL. INJ.	0	0	0
PHYTOMENADIONE 10MG SOL. INJ.	53	0,85	44,92
FER <sup>+III</sup> + SACCHAROSE (FER SANDOZ®) 100MG	20	1,96	39,20
FER <sup>+III</sup> + CARBOXYMALTOSE (FERINJECT®) 500MG	92	85,46	7 862,32
SELENIUM 100µG SOL. INJ.	0	0	0
ZINC 10MG SOL. INJ.	0	0	0
<b>TOTAL</b>			
Toutes spécialités confondues	1 406	8,40 <sup>*</sup>	9 756,57

\* correspond au prix unitaire moyen



## ANNEXE VII – DETAILS DES CONSOMMATIONS DES SPECIALITES CONTENANT UNE OU PLUSIEURS VITAMINE(S) OU ELEMENT(S) TRACE(S)

Tableau XXIII – Consommations des spécialités contenant une seule vitamine ou un seul élément trace pour le service d'oncologie

SPECIALITE CONCERNEE	QUANTITE CONSOMMEE	PRIX UNITAIRE (€)	MONTANT TTC (€)
<b>COMPLEXES</b>			
CERNEVIT®	129	4,29	553,17
NUTRYELT®	126	1,47	185,59
<b>SPECIALITES CONTENANT UNE SEULE VITAMINE OU UN SEUL ELEMENT TRACE</b>			
THIAMINE 100MG SOL. INJ.	25	0,32	7,96
THIAMINE 500MG SOL. INJ.	0	0	0
NICOTINAMIDE 100MG SOL. INJ.	19	2,34	44,42
PYRIDOXINE 250MG SOL. INJ.	20	0,26	5,13
FOLINATE DE CALCIUM 5MG LYOPH. INJ.	0	0	0
CYANOCOBALAMINE 1 000µG SOL. INJ.	1	0,30	0,30
ACIDE ASCORBIQUE 1000MG SOL. INJ.	0	0	0
PHYTOMENADIONE 2MG SOL. INJ.	0	0	0
PHYTOMENADIONE 10MG SOL. INJ.	13	0,85	11,02
FER <sup>+III</sup> + SACCHAROSE (FER SANDOZ®) 100MG	0	0	0
FER <sup>+III</sup> + CARBOXYMALTOSE (FERINJECT®) 500MG	2	85,46	170,92
SELENIUM 100µG SOL. INJ.	0	0	0
ZINC 10MG SOL. INJ.	0	0	0
<b>TOTAL</b>			
Toutes spécialités confondues	335	11,91 <sup>*</sup>	978,50

<sup>\*</sup> correspond au prix unitaire moyen

## ANNEXE VII – DETAILS DES CONSOMMATIONS DES SPECIALITES CONTENANT UNE OU PLUSIEURS VITAMINE(S) OU ELEMENT(S) TRACE(S)

Tableau XXIV – Consommations des spécialités contenant une seule vitamine ou un seul élément trace pour le service de chirurgie viscérale

SPECIALITE CONCERNEE	QUANTITE CONSOMMEE	PRIX UNITAIRE (€)	MONTANT TTC (€)
<b>COMPLEXES</b>			
CERNEVIT®	170	4,29	728,96
NUTRYELT®	195	1,47	287,20
<b>SPECIALITES CONTENANT UNE SEULE VITAMINE OU UN SEUL ELEMENT TRACE</b>			
THIAMINE 100MG SOL. INJ.	50	0,32	15,95
THIAMINE 500MG SOL. INJ.	33	1,59	52,47
NICOTINAMIDE 100MG SOL. INJ.	0	0	0
PYRIDOXINE 250MG SOL. INJ.	40	0,26	10,20
FOLINATE DE CALCIUM 5MG LYOPH. INJ.	0	0	0
CYANOCOBALAMINE 1 000µG SOL. INJ.	1	0,30	0,30
ACIDE ASCORBIQUE 1000MG SOL. INJ.	0	0	0
PHYTOMENADIONE 2MG SOL. INJ.	0	0	0
PHYTOMENADIONE 10MG SOL. INJ.	5	0,85	4,24
FER <sup>+III</sup> + SACCHAROSE (FER SANDOZ®) 100MG	0	0	0
FER <sup>+III</sup> + CARBOXYMALTOSE (FERINJECT®) 500MG	12	85,46	1 025,52
SELENIUM 100µG SOL. INJ.	0	0	0
ZINC 10MG SOL. INJ.	0	0	0
<b>TOTAL</b>			
Toutes spécialités confondues	473	11,82 <sup>*</sup>	2 124,84

\* correspond au prix unitaire moyen

## ANNEXE VII – DETAILS DES CONSOMMATIONS DES SPECIALITES CONTENANT UNE OU PLUSIEURS VITAMINE(S) OU ELEMENT(S) TRACE(S)

Tableau XXV – Consommations des spécialités contenant une seule vitamine ou un seul élément trace pour le service de réanimation

SPECIALITE CONCERNEE	QUANTITE CONSOMMEE	PRIX UNITAIRE (€)	MONTANT TTC (€)
<b>COMPLEXES</b>			
CERNEVIT®	1 037	4,29	4 446,77
NUTRYELT®	1 155	1,47	1 701,49
<b>SPECIALITES CONTENANT UNE SEULE VITAMINE OU UN SEUL ELEMENT TRACE</b>			
THIAMINE 100MG SOL. INJ.	50	0,32	15,95
THIAMINE 500MG SOL. INJ.	2 590	1,59	4 118,10
NICOTINAMIDE 100MG SOL. INJ.	305	2,34	712,64
PYRIDOXINE 250MG SOL. INJ.	796	0,26	203,19
FOLINATE DE CALCIUM 5MG LYOPH. INJ.	556	1,33	738,00
CYANOCOBALAMINE 1 000µG SOL. INJ.	0	0	0
ACIDE ASCORBIQUE 1000MG SOL. INJ.	534	0,60	319,01
PHYTOMENADIONE 2MG SOL. INJ.	0	0	0
PHYTOMENADIONE 10MG SOL. INJ.	11	0,85	9,32
FER <sup>+III</sup> + SACCHAROSE (FER SANDOZ®) 100MG	1	1,96	1,96
FER <sup>+III</sup> + CARBOXYMALTOSE (FERINJECT®) 500MG	0	0	0
SELENIUM 100µG SOL. INJ.	20	3,45	69,08
ZINC 10MG SOL. INJ.	23	3,45	79,44
<b>TOTAL</b>			
Toutes spécialités confondues	7 078	1,83 <sup>*</sup>	12 414,95

<sup>\*</sup> correspond au prix unitaire moyen

## ANNEXE VII – DETAILS DES CONSOMMATIONS DES SPECIALITES CONTENANT UNE OU PLUSIEURS VITAMINE(S) OU ELEMENT(S) TRACE(S)

Tableau XXVI – Consommations des spécialités contenant une seule vitamine ou un seul élément trace pour l'ensemble des quatre services étudiés dans notre étude

SPECIALITE CONCERNEE	QUANTITE CONSOMMEE	PRIX UNITAIRE (€)	MONTANT TTC (€)
<b>COMPLEXES</b>			
CERNEVIT®	1 509	4,29	6 470,73
NUTRYELT®	1 667	1,47	2 455,65
<b>SPECIALITES CONTENANT UNE SEULE VITAMINE OU UN SEUL ELEMENT TRACE</b>			
THIAMINE 100MG SOL. INJ.	464	0,32	147,90
THIAMINE 500MG SOL. INJ.	2 651	1,59	96,99
NICOTINAMIDE 100MG SOL. INJ.	558	2,34	1 303,87
PYRIDOXINE 250MG SOL. INJ.	1 048	0,26	267,59
FOLINATE DE CALCIUM 5MG LYOPH. INJ.	566	1,33	751,28
CYANOCOBALAMINE 1 000µG SOL. INJ.	65	0	19,23
ACIDE ASCORBIQUE 1000MG SOL. INJ.	545	0,60	325,59
PHYTOMENADIONE 2MG SOL. INJ.	0	0	0
PHYTOMENADIONE 10MG SOL. INJ.	82	0,85	69,50
FER <sup>+III</sup> + SACCHAROSE (FER SANDOZ®) 100MG	21	1,96	41,16
FER <sup>+III</sup> + CARBOXYMALTOSE (FERINJECT®) 500MG	106	0	1 196,44
SELENIUM 100µG SOL. INJ.	20	3,45	69,08
ZINC 10MG SOL. INJ.	23	3,45	79,44
<b>TOTAL</b>			
Toutes spécialités confondues	9 292	1,46*	25 274,86

\* correspond au prix unitaire moyen

## ANNEXE VIII – QUANTITES ATTENDUES PAR LA PROJECTION DES CONSOMMATIONS DES SPECIALITES CONTENANT UNE OU PLUSIEURS VITAMINE(S) OU ELEMENT(S) TRACE(S) PAR SERVICES

Tableau XXVII – Quantités attendues par la projection des consommations des spécialités contenant une ou plusieurs vitamine(s) ou élément(s) trace(s) pour le service de médecine gastro-entérologique

SPECIALITE CONCERNEE	QUANTITE CONSOMMEE	PRIX UNITAIRE (€)	MONTANT TTC (€)
CERNEVIT®	4	4,29	17,16
NUTRYELT®	4	1,47	5,88
THIAMINE 500MG SOL. INJ.	9	1,59	14,31
PYRIDOXINE 250MG SOL. INJ.	9	0,26	2,34
FOLINATE DE CALCIUM 5MG LYOPH. INJ.	20	1,33	26,60
CHOLECALCIFEROL 100 000 UI INJ.	1	0,45	0,45
FER <sup>+III</sup> + CARBOXYMALTOSE (FERINJECT®) 500MG	3	85,46	256,38
TOTAL POUR CE SERVICE	50	13,55 *	323,12

\* correspond au prix unitaire moyen

Tableau XXVIII – Quantités attendues par la projection des consommations des spécialités contenant une ou plusieurs vitamine(s) ou élément(s) trace(s) pour le service d'oncologie

SPECIALITE CONCERNEE	QUANTITE CONSOMMEE	PRIX UNITAIRE (€)	MONTANT TTC (€)
CERNEVIT®	286	4,29	1 226,94
NUTRYELT®	286	1,47	420,42
FOLINATE DE CALCIUM 5MG LYOPH. INJ.	15	1,33	19,95
CHOLECALCIFEROL 100 000 UI INJ.	1	0,45	0,45
PHYTOMENADIONE 2MG SOL. INJ.	28	0,85	23,80
FER <sup>+III</sup> + CARBOXYMALTOSE (FERINJECT®) 500MG	4	85,46	341,84
TOTAL POUR CE SERVICE	620	15,64 *	2 033,40

\* correspond au prix unitaire moyen

Tableau XXIX – Quantités attendues par la projection des consommations des spécialités contenant une ou plusieurs vitamine(s) ou élément(s) trace(s) pour le service de chirurgie viscérale

SPECIALITE CONCERNEE	QUANTITE CONSOMMEE	PRIX UNITAIRE (€)	MONTANT TTC (€)
CERNEVIT®	164	4,29	703,56
NUTRYELT®	164	1,47	241,08
THIAMINE 500MG SOL. INJ.	11	1,59	17,49
PYRIDOXINE 250MG SOL. INJ.	11	0,26	2,86
FOLINATE DE CALCIUM 5MG LYOPH. INJ.	15	1,33	19,95
CYANOCOBALAMINE 1 000µg SOL. INJ.	1	0,30	0,30
PHYTOMENADIONE 2MG SOL. INJ.	17	0,85	14,45
FER <sup>+III</sup> + CARBOXYMALTOSE (FERINJECT®) 500MG	6	85,46	512,76
TOTAL POUR CE SERVICE	389	11,94 *	1 512,45

\* correspond au prix unitaire moyen

## ANNEXE VIII – QUANTITES ATTENDUES PAR LA PROJECTION DES CONSOMMATIONS DES SPECIALITES CONTENANT UNE OU PLUSIEURS VITAMINE(S) OU ELEMENT(S) TRACE(S) PAR SERVICES

Tableau XXX – Quantités attendues par la projection des consommations des spécialités contenant une ou plusieurs vitamine(s) ou élément(s) trace(s) pour le service de réanimation

SPECIALITE CONCERNEE	QUANTITE CONSOMMEE	PRIX UNITAIRE (€)	MONTANT TTC (€)
CERNEVIT®	153	4,29	656,37
NUTRYELT®	153	1,47	224,91
THIAMINE 100MG SOL. INJ.	41	0,32	13,12
THIAMINE 500MG SOL. INJ.	62	1,59	98,58
PYRIDOXINE 250MG SOL. INJ	62	0,26	16,12
PHYTOMENADIONE 2MG SOL. INJ.	13	0,85	11,05
FER <sup>+III</sup> + CARBOXYMALTOSE (FERINJECT®) 500MG	3	85,46	256,38
SELENIUM 100µG SOL. INJ.	101	3,45	348,45
TOTAL POUR CE SERVICE	588	12,21*	1 624,98

\* correspond au prix unitaire moyen

Tableau XXXI – Quantités attendues par la projection des consommations des spécialités contenant une ou plusieurs vitamine(s) ou élément(s) trace(s) pour l'ensemble des quatre services étudiés

SPECIALITE CONCERNEE	QUANTITE CONSOMMEE	PRIX UNITAIRE (€)	MONTANT TTC (€)
CERNEVIT®	607	4,29	2604,03
NUTRYELT®	607	1,47	892,29
THIAMINE 100MG SOL. INJ.	41	0,32	13,12
THIAMINE 500MG SOL. INJ.	91	1,59	144,69
PYRIDOXINE 250MG SOL. INJ	82	0,26	21,32
FOLINATE DE CALCIUM 5MG LYOPH. INJ.	50	1,33	66,50
CYANOCOBALAMINE 1 000µG SOL. INJ.	1	0,30	0,30
CHOLECALCIFEROL 100 000 UI INJ.	2	0,45	0,90
PHYTOMENADIONE 2MG SOL. INJ.	58	0,85	49,30
FER <sup>+III</sup> + CARBOXYMALTOSE (FERINJECT®) 500MG	16	85,46	1 367,36
SELENIUM 100µG SOL. INJ.	101	3,45	348,45
TOTAL GENERAL	1656	9,04*	5508,26

\* correspond au prix unitaire moyen

## ANNEXE IX – COMPARAISON ENTRE LES QUANTITES ATTENDUES PAR LA PROJECTION ET LES QUANTITES REELLEMENT CONSOMMEES EN VITAMINES ET ELEMENTS TRACES PAR SERVICES

Tableau XXXII – Comparaison entre les quantités attendues par la projection et les quantités réellement consommées en vitamines et éléments traces pour le service de médecine gastro-entérologique

SPECIALITE CONCERNEE	QUANTITE ATTENDUE	QUANTITE CONSOMMEE	DIFFERENTIEL		COUT ENGENDRE (€)
CERNEVIT®	4	173	169	4 325%	725,01
NUTRYELT®	4	191	187	4 775%	274,89
THIAMINE 100MG SOL. INJ.	0	339	NA		108,48
THIAMINE 500MG SOL. INJ.	9	28	19	311%	30,21
PYRIDOXINE 250MG SOL. INJ	9	192	183	2 133%	47,58
FOLINATE DE CALCIUM 5MG LYOPH. INJ.	20	10	- 10	50%	- 13,30
CYANOCOBALAMINE 1 000µG SOL. INJ.	0	63	NA		18,90
CHOLECALCIFEROL 100 000 UI INJ.	1	0	-1	0%	-0,45
PHYTOMENADIONE 2MG SOL. INJ.	0	0	NA		0
FER <sup>+III</sup> + CARBOXYMALTOSE 500MG (FERINJECT®)	3	92	89	3067%	7 605,94
SELENIUM 100µG SOL. INJ.	0	0	NA		0
TOTAL POUR CE SERVICE	49	1 088	1 039	2 220%	8 796,32

Tableau XXXIII – Comparaison entre les quantités attendues par la projection et les quantités réellement consommées en vitamines et éléments traces pour le service d'oncologie

SPECIALITE CONCERNEE	QUANTITE ATTENDUE	QUANTITE CONSOMMEE	DIFFERENTIEL		COUT ENGENDRE (€)
CERNEVIT®	286	129	-157	45%	-673,53
NUTRYELT®	286	126	-160	44%	-235,2
THIAMINE 100MG SOL. INJ.	0	25	NA		8,00
THIAMINE 500MG SOL. INJ.	0	0	NA		0
PYRIDOXINE 250MG SOL. INJ	0	20	NA		5,20
FOLINATE DE CALCIUM 5MG LYOPH. INJ.	15	0	-15	0%	-19,95
CYANOCOBALAMINE 1 000µG SOL. INJ.	0	1	NA		0,30
CHOLECALCIFEROL 100 000 UI INJ.	1	0	-1	0%	-0,45
PHYTOMENADIONE 2MG SOL. INJ.	28	0	-28	0%	-23,80
FER <sup>+III</sup> + CARBOXYMALTOSE 500MG (FERINJECT®)	4	2	-2	50%	-170,92
SELENIUM 100µG SOL. INJ.	0	0	NA		0
TOTAL POUR CE SERVICE	619	303	-316	49%	-1 110,35

## ANNEXE IX – COMPARAISON ENTRE LES QUANTITES ATTENDUES PAR LA PROJECTION ET LES QUANTITES REELLEMENT CONSOMMEES EN VITAMINES ET ELEMENTS TRACES PAR SERVICES

Tableau XXXIV – Comparaison entre les quantités attendues par la projection et les quantités réellement consommées en vitamines et éléments traces pour le service de chirurgie vasculaire

SPECIALITE CONCERNEE	QUANTITE ATTENDUE	QUANTITE CONSOMMEE	DIFFERENTIEL		COUT ENGENDRE (€)
CERNEVIT®	164	170	6	104%	25,74
NUTRYELT®	164	195	31	119%	45,57
THIAMINE 100MG SOL. INJ.	0	50	NA		16,00
THIAMINE 500MG SOL. INJ.	11	33	22	300%	34,98
PYRIDOXINE 250MG SOL. INJ	11	40	29	364%	7,54
FOLINATE DE CALCIUM 5MG LYOPH. INJ.	15	0	-15	0%	-19,95
CYANOCOBALAMINE 1 000µG SOL. INJ.	1	1	0	100%	0
CHOLECALCIFEROL 100 000 UI INJ.	0	0	NA		0
PHYTOMENADIONE 2MG SOL. INJ.	17	0	-17	0%	-14,45
FER <sup>+III</sup> + CARBOXYMALTOSE (FERINJECT®) 500MG	6	12	6	200%	512,76
SELENIUM 100µG SOL. INJ.	0	0	NA		0
TOTAL POUR CE SERVICE	389	501	112	129%	608,19

Tableau XXXV – Comparaison entre les quantités attendues par la projection et les quantités réellement consommées en vitamines et éléments traces pour le service de réanimation

SPECIALITE CONCERNEE	QUANTITE ATTENDUE	QUANTITE CONSOMMEE	DIFFERENTIEL		COUT ENGENDRE (€)
CERNEVIT®	153	1 037	884	678%	3 792,36
NUTRYELT®	153	1 155	1 002	755%	1 472,94
THIAMINE 100MG SOL. INJ.	41	50	9	122%	2,88
THIAMINE 500MG SOL. INJ.	62	2 590	2 528	4 177%	4 019,52
PYRIDOXINE 250MG SOL. INJ	62	796	734	1 284%	190,84
FOLINATE DE CALCIUM 5MG LYOPH. INJ.	0	556	NA		739,48
CYANOCOBALAMINE 1 000µG SOL. INJ.	0	0	NA		0
CHOLECALCIFEROL 100 000 UI INJ.	0	0	NA		0
ACIDE ASCORBIQUE 1000MG SOL. INJ.	0	534	NA		320,40
PHYTOMENADIONE 2MG SOL. INJ.	13	0	-13	0%	-11,05
FER <sup>+III</sup> + CARBOXYMALTOSE (FERINJECT®) 500MG	3	0	-3	0%	-256,38
SELENIUM 100µG SOL. INJ.	101	20	-81	20%	-279,45
TOTAL POUR CE SERVICE	588	6 738	6 150	1 146%	9 991,09



## ANNEXE X – COMPOSITION DES DIFFERENTES SPECIALITES DE NUTRITION ENTERALE REFERENCEES AUX HÔPITAUX DE CHARTRES

Tableau XXXVI – Composition de FRESUBIN® ORIGINAL

FRESUBIN ORIGINAL – COMPOSITION POUR 100 ML	
MACRONUTRIMENTS	QUANTITE
Valeur énergétique	100 kcal = 420 kJ
Lipides	3,4 grammes
Glucides	13,8 grammes
Fibres	<i>absent</i>
Protéines	3,8 grammes
Eau	84 mL
Osmolarité	220 mosmol/L
VITAMINES	QUANTITE
Vitamine A	70 µg
β-carotène	133 µg
Thiamine	0,13 mg
Riboflavine	0,17 mg
Niacine	1,6 mg
Acide pantothénique	0,14 mg
Pyridoxine	0,16 mg
Biotine	5 µg
Acide folique	26,7 µg
Cyanocobalamine	0,27 µg
Vitamine C	6,7 mg
Vitamine D3	1,3 µg
Vitamine E	1,3 mg
Vitamine K1	6,7 µg
ELEMENTS TRACES	QUANTITE
Cobalt	<i>absent</i>
Cuivre	133 µg
Fer	1,3 mg
Iode	13,3 mg
Manganèse	0,27 mg
Molybdène	10 µg
Sélénium	6,7 µg
Zinc	1,2 mg

## ANNEXE X – COMPOSITION DES DIFFERENTES SPECIALITES DE NUTRITION ENTERALE REFERENCEES AUX HÔPITAUX DE CHARTRES

Tableau XXXVII – Composition de FRESUBIN® ORIGINAL FIBRES

FRESUBIN ORIGINAL FIBRES – COMPOSITION POUR 100 ML	
MACRONUTRIMENTS	QUANTITE
Valeur énergétique	100 kcal = 420 kJ
Lipides	3,4 grammes
Glucides	13,0 grammes
Fibres	1,5 grammes
Protéines	3,8 grammes
Eau	84 mL
Osmolarité	285 mOsmol/L
VITAMINES	QUANTITE
Vitamine A	70 µg
β-carotène	133 µg
Thiamine	0,13 mg
Riboflavine	0,17 mg
Niacine	1,6 mg
Acide pantothénique	0,14 mg
Pyridoxine	0,16 mg
Biotine	5 µg
Acide folique	26,7 µg
Cyanocobalamine	0,27 µg
Vitamine C	6,7 mg
Vitamine D3	1,3 µg
Vitamine E	1,3 mg
Vitamine K1	6,7 µg
ELEMENTS TRACES	QUANTITE
Cobalt	absent
Cuivre	133 µg
Fer	1,3 mg
Iode	13,3 mg
Manganèse	0,27 mg
Molybdène	10 µg
Sélénium	6,7 µg
Zinc	1,2 mg

## ANNEXE X – COMPOSITION DES DIFFERENTES SPECIALITES DE NUTRITION ENTERALE REFERENCEES AUX HÔPITAUX DE CHARTRES

Tableau XXXVIII – Composition de SONDALIS® ENERGY

SONDALIS ENERGY – COMPOSITION POUR 100 ML	
MACRONUTRIMENTS	QUANTITE
Valeur énergétique	157 kcal = 661 kJ
Lipides	6,2 grammes
Glucides	19,3 grammes
Fibres	absent
Protéines	6,1 grammes
Eau	77 mL
Osmolarité	372 mOsmol/L
VITAMINES	QUANTITE
Vitamine A	149 µg
Thiamine	0,24 mg
Riboflavine	0,27 mg
Niacine	1,6 mg
Acide pantothénique	0,90 mg
Pyridoxine	0,28 mg
Biotine	6,1 µg
Acide folique	39 µg
Cyanocobalamine	0,51 µg
Vitamine C	16 mg
Vitamine D3	1,9 µg
Vitamine E	2,3 mg
Vitamine K1	10,5 µg
ELEMENTS TRACES	QUANTITE
Cobalt	absent
Cuivre	170 µg
Fer	1,6 mg
Iode	16 mg
Manganèse	0,26 mg
Molybdène	13 µg
Sélénium	7,0 µg
Zinc	1,6 mg

## ANNEXE X – COMPOSITION DES DIFFERENTES SPECIALITES DE NUTRITION ENTERALE REFERENCEES AUX HÔPITAUX DE CHARTRES

Tableau XXXIX – Composition de NUTRISON® ENERGY MULTIFIBRE

NUTRISON ENERGY MULTIFIBRE – COMPOSITION POUR 100 ML	
MACRONUTRIMENTS	QUANTITE
Valeur énergétique	153 kcal = 640 kJ
Lipides	5,8 grammes
Glucides	18,4 grammes
Fibres	1,5 grammes
Protéines	6,0 grammes
Eau	76 mL
Osmolarité	390 mOsmol/L
VITAMINES	QUANTITE
Vitamine A	123 µg
Thiamine	0,23 mg
Riboflavine	0,24 mg
Niacine	1,3 mg
Acide pantothénique	0,80 mg
Pyridoxine	0,26 mg
Biotine	6,0 µg
Acide folique	40 µg
Cyanocobalamine	0,32 µg
Vitamine C	15 mg
Vitamine D3	1,5 µg
Vitamine E	1,9 mg
Vitamine K1	8,0 µg
ELEMENTS TRACES	QUANTITE
Cobalt	absent
Cuivre	270 µg
Fer	2,4 mg
Iode	20 mg
Manganèse	0,50 mg
Molybdène	15 µg
Sélénium	8,6 µg
Zinc	1,8 mg

## ANNEXE X – COMPOSITION DES DIFFERENTES SPECIALITES DE NUTRITION ENTERALE REFERENCEES AUX HÔPITAUX DE CHARTRES

Tableau XL – Composition de SONDALIS® HP ENERGY

SONDALIS HP ENERGY – COMPOSITION POUR 100 ML	
MACRONUTRIMENTS	QUANTITE
Valeur énergétique	150 kcal = 630 kJ
Lipides	5,8 grammes
Glucides	18 grammes
Fibres	absent
Protéines	7,5 grammes
Eau	78 mL
Osmolarité	310 mOsmol/L
VITAMINES	QUANTITE
Vitamine A	103 µg
Thiamine	0,17 mg
Riboflavine	0,22 mg
Niacine	0,90 mg
Acide pantothénique	0,70 mg
Pyridoxine	0,25 mg
Biotine	4,3 µg
Acide folique	34 µg
Cyanocobalamine	0,40 µg
Vitamine C	11 mg
Vitamine D3	1,6 µg
Vitamine E	2,1 mg
Vitamine K1	8,3 µg
ELEMENTS TRACES	QUANTITE
Cobalt	absent
Cuivre	0,12 µg
Fer	1,2 mg
Iode	12 mg
Manganèse	0,20 mg
Molybdène	9,0 µg
Sélénium	6,0 µg
Zinc	1,2 mg

## ANNEXE X – COMPOSITION DES DIFFERENTES SPECIALITES DE NUTRITION ENTERALE REFERENCEES AUX HÔPITAUX DE CHARTRES

Tableau XLI – Composition de NUTRISON® PROTEIN PLUS ENERGY MULTIFIBRE

NUTRISON PROTEIN PLUS ENERGY MULTIFIBRE – COMPOSITION POUR 100 ML	
MACRONUTRIMENTS	QUANTITE
Valeur énergétique	153 kcal = 640 kJ
Lipides	5,8 grammes
Glucides	16,9 grammes
Fibres	1,5 grammes
Protéines	7,5 grammes
Eau	76 mL
Osmolarité	390 mOsmol/L
VITAMINES	QUANTITE
Vitamine A	123 µg
Thiamine	0,23 mg
Riboflavine	0,24 mg
Niacine	0,88 mg
Acide pantothénique	0,80 mg
Pyridoxine	0,26 mg
Biotine	6,0 µg
Acide folique	40 µg
Cyanocobalamine	0,54 µg
Vitamine C	15 mg
Vitamine D3	2,0 µg
Vitamine E	1,9 mg
Vitamine K1	8,0 µg
ELEMENTS TRACES	QUANTITE
Cobalt	absent
Cuivre	0,28 µg
Fer	2,5 mg
Iode	22 mg
Manganèse	0,50 mg
Molybdène	15 µg
Sélénium	8,5 µg
Zinc	1,8 mg

## ANNEXE X – COMPOSITION DES DIFFERENTES SPECIALITES DE NUTRITION ENTERALE REFERENCEES AUX HÔPITAUX DE CHARTRES

Tableau XLII – Composition de FRESUBIN® 2KCAL HP

FRESUBIN 2KCAL HP – COMPOSITION POUR 100 ML	
MACRONUTRIMENTS	QUANTITE
Valeur énergétique	200 kcal = 840 kJ
Lipides	10 grammes
Glucides	17,5 grammes
Fibres	<i>absent</i>
Protéines	10 grammes
Eau	72 mL
Osmolarité	395 mOsmol/L
VITAMINES	QUANTITE
Vitamine A	140 µg
Thiamine	0,27 mg
Riboflavine	0,35 mg
Niacine	3,2 mg
Acide pantothénique	0,93 mg
Pyridoxine	0,32 mg
Biotine	10 µg
Acide folique	53,3 µg
Cyanocobalamine	0,53 µg
Vitamine C	13,3 mg
Vitamine D3	2,0 µg
Vitamine E	2,67 mg
Vitamine K1	13,3 µg
ELEMENTS TRACES	QUANTITE
Cobalt	<i>absent</i>
Cuivre	0,267 µg
Fer	2,67 mg
Iode	26,7 mg
Manganèse	0,53 mg
Molybdène	20 µg
Sélénium	13,3 µg
Zinc	2,4 mg

## ANNEXE X – COMPOSITION DES DIFFERENTES SPECIALITES DE NUTRITION ENTERALE REFERENCEES AUX HÔPITAUX DE CHARTRES

Tableau XLIII – Composition de FRESUBIN® 2 KCAL HP FIBRE

FRESUBIN 2KCAL HP FIBRE – COMPOSITION POUR 100 ML	
MACRONUTRIMENTS	QUANTITE
Valeur énergétique	200 kcal = 840 kJ
Lipides	10 grammes
Glucides	16,7 grammes
Fibres	1,5 grammes
Protéines	10 grammes
Eau	71 mL
Osmolarité	395 mOsmol/L
VITAMINES	QUANTITE
Vitamine A	140 µg
Thiamine	0,27 mg
Riboflavine	0,35 mg
Niacine	3,2 mg
Acide pantothénique	0,93 mg
Pyridoxine	0,32 mg
Biotine	10 µg
Acide folique	53,3 µg
Cyanocobalamine	0,53 µg
Vitamine C	13,3 mg
Vitamine D3	2,0 µg
Vitamine E	2,67 mg
Vitamine K1	13,3 µg
ELEMENTS TRACES	QUANTITE
Cobalt	absent
Cuivre	0,267 µg
Fer	2,67 mg
Iode	26,7 mg
Manganèse	0,53 mg
Molybdène	20 µg
Sélénium	13,3 µg
Zinc	2,4 mg



# ANNEXE XI – ALGORITHME DECISIONNEL POUR LA PRESCRIPTION DES APPORTS EN VITAMINES ET ELEMENTS TRACES CHEZ LE PATIENT RECEVANT UNE NUTRITION PARENTERALE

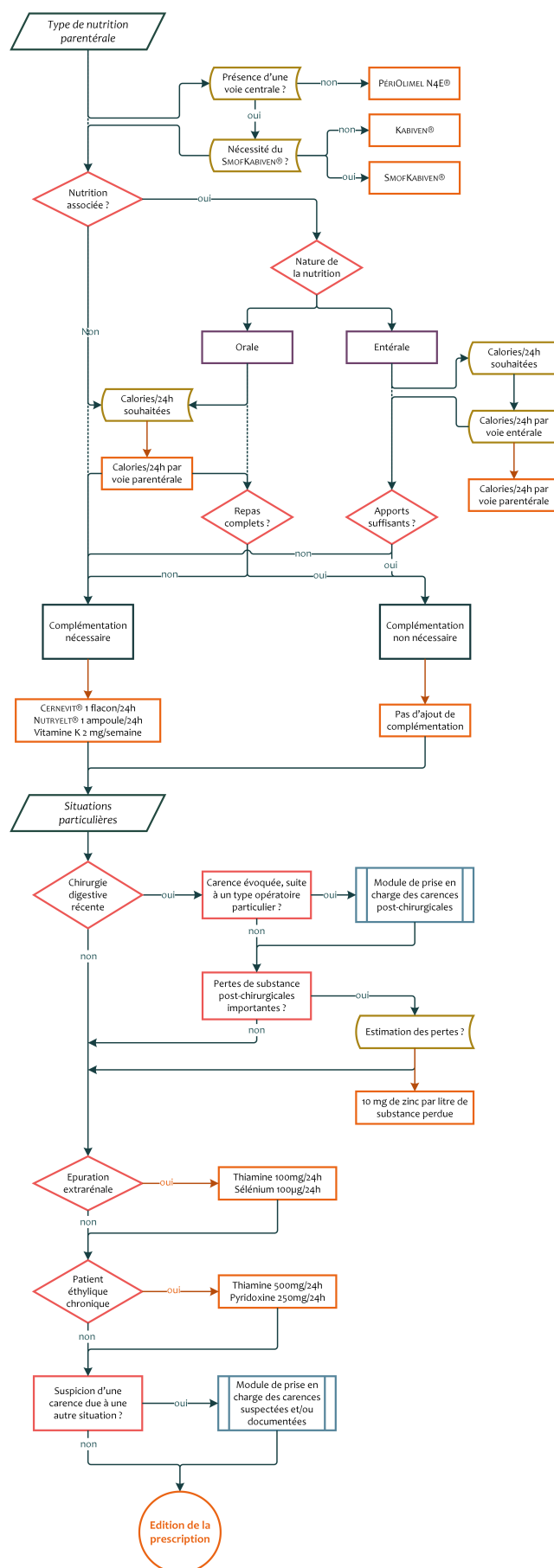


Figure 56 – Algorithme décisionnel pour la prescription des apports en vitamines et éléments traces chez le patient recevant une nutrition parentérale

## ENGAGEMENT DE NON PLAGIAT

Je, soussigné (e) Dimitri ABATOUR

Déclare être pleinement conscient(e) que le plagiat de documents ou d'une partie d'un document publiés constitue une violation des droits d'auteur ainsi qu'une fraude caractérisée. (*Décret n°92-657 du 13 juillet 1992*)

En conséquence, je m'engage à citer toutes les sources que j'ai utilisées pour écrire ce mémoire.

Signature :



SIGNATURES DU DIRECTEUR DE THESE ET DU DOYEN

N° Étudiant : 21911429

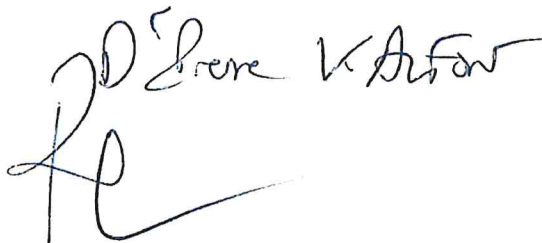
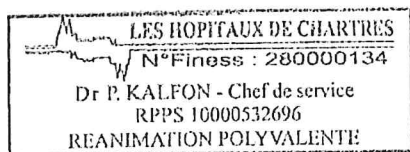
N° Thèse : 52

Nom et Prénom : Dimitri ABAFOUR

Sujet : LES APPORTS EN VITAMINES ET ELEMENTS TRACES CHEZ LE PATIENT  
RECEVANT UNE NUTRITION PARENTERALE

Tours, le : 24 Juin 2021

Le(s) Directeur(s) de Thèse :



Vu et Transmis :  
Le Doyen



## TITRE DE LA THÈSE

**LES APPORTS EN VITAMINES ET ELEMENTS TRACES CHEZ LE  
PATIENT RECEVANT UNE NUTRITION PARENTERALE**

## RÉSUMÉ DE LA THÈSE

La nutrition parentérale, qu'elle soit réalisée de façon exclusive ou couplée à une alimentation orale ou entérale, nécessite de fournir les micronutriments nécessaires à la couverture des besoins nutritionnels recommandés de ces patients.

Après un état des lieux des différentes recommandations préconisées sur les stratégies d'apports en vitamines et éléments traces, l'évaluation des pratiques de prescriptions dans quatre services des hôpitaux de Chartres (principaux consommateurs des spécialités de nutrition parentérale), a mis en évidence un suivi des recommandations non systématique, ainsi qu'une hétérogénéité entre ces différents services.

Pour faire suite à ce travail d'analyse, l'objectif a été de proposer un algorithme permettant d'uniformiser la prescription de ces apports en vitamines et éléments traces, intégrable aux logiciels de prescription actuellement utilisés dans les services.

En revanche, l'adaptation de cet algorithme aux procédures déjà présentes dans l'établissement (notamment concernant la prise en charge des différentes carences) et l'analyse personnalisée au cas par cas par le clinicien demeurent fondamentales dans la stratégie d'apports à effectuer pour chaque patient.

## MOTS-CLÉS

Nutrition parentérale, vitamines, éléments traces, prescription, besoins nutritionnels

JURYPrésident :

Pr. Daniel ANTIER – Pharmacien – Enseignant hospitalo-universitaire – Université de Tours

Membres :

Dr. Pierre KALFON – Médecin – Chef du service de Réanimation – Les Hôpitaux de Chartres

Dr. Stéphanie CLAVEL – Pharmacien – Cheffe du service de Pharmacie – Les Hôpitaux de Chartres

Pr. Gérald LARCHER – Pharmacien – Enseignant Chercheur – Université d'Angers

## DATE ET LIEU DE SOUTENANCE

Soutenu publiquement à Tours, le 24 Juin 2021