

**MEMOIRE
POUR LE DIPLOME D'ETUDES SPECIALISEES
DE PHARMACIE**

**Soutenu publiquement le 6 septembre 2019
Par Mme Laure-Hélène PRÉTA**

**conformément aux dispositions réglementaires en vigueur
tient lieu de**

THESE EN VUE DU DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

**Révision et optimisation des pratiques de préparation et
d'administration de l'insuline asparte en réanimation
néonatale**

Membres du jury :

Président :

Monsieur le Professeur Jean-Marc CHILLON, Professeur des Universités –
Praticien Hospitalier, *Faculté de Pharmacie de l'Université Picardie Jules Verne,
Centre Hospitalier Universitaire d'Amiens*

Directeur de mémoire :

Madame le Docteur Stéphanie GENAY, Maître de Conférences des Universités –
Praticien Hospitalier, *Faculté de Pharmacie de l'Université de Lille, Centre Hospitalier
Universitaire de Lille*

Assesseur(s) :

Monsieur le Professeur Laurent STORME, Professeur des Universités – Praticien
Hospitalier, *Faculté de Médecine de l'Université de Lille, Centre Hospitalier
Universitaire de Lille*

Madame le Docteur Angélique COTTEAU-LEROY, Pharmacien Hospitalier, *Centre
Hospitalier Universitaire de Lille*

**MEMOIRE
POUR LE DIPLOME D'ETUDES SPECIALISEES
DE PHARMACIE**

**Soutenu publiquement le 6 septembre 2019
Par Mme Laure-Hélène PRÉTA**

**conformément aux dispositions réglementaires en vigueur
tient lieu de**

THESE EN VUE DU DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

**Révision et optimisation des pratiques de préparation et
d'administration de l'insuline asparte en réanimation
néonatale**

Membres du jury :

Président :

Monsieur le Professeur Jean-Marc CHILLON, Professeur des Universités –
Praticien Hospitalier, *Faculté de Pharmacie de l'Université Picardie Jules Verne,
Centre Hospitalier Universitaire d'Amiens*

Directeur de mémoire :

Madame le Docteur Stéphanie GENAY, Maître de Conférences des Universités –
Praticien Hospitalier, *Faculté de Pharmacie de l'Université de Lille, Centre Hospitalier
Universitaire de Lille*

Assesseur(s) :

Monsieur le Professeur Laurent STORME, Professeur des Universités – Praticien
Hospitalier, *Faculté de Médecine de l'Université de Lille, Centre Hospitalier
Universitaire de Lille*

Madame le Docteur Angélique COTTEAU-LEROY, Pharmacien Hospitalier, *Centre
Hospitalier Universitaire de Lille*



Université de Lille

Président :	Jean-Christophe CAMART
Premier Vice-président :	Damien CUNY
Vice-présidente Formation :	Lynne FRANJIÉ
Vice-président Recherche :	Lionel MONTAGNE
Vice-président Relations Internationales :	François-Olivier SEYS
Directeur Général des Services :	Pierre-Marie ROBERT
Directrice Générale des Services Adjointe :	Marie-Dominique SAVINA

Faculté de Pharmacie

Doyen :	Bertrand DÉCAUDIN
Vice-Doyen et Assesseur à la Recherche :	Patricia MELNYK
Assesseur aux Relations Internationales :	Philippe CHAVATTE
Assesseur à la Vie de la Faculté et aux Relations avec le Monde Professionnel :	Thomas MORGENROTH
Assesseur à la Pédagogie :	Benjamin BERTIN
Assesseur à la Scolarité :	Christophe BOCHU
Responsable des Services :	Cyrille PORTA

Liste des Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie
M.	DÉCAUDIN	Bertrand	Pharmacie Galénique
M.	DEPREUX	Patrick	ICPAL
M.	DINE	Thierry	Pharmacie clinique
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie
M.	LUYCKX	Michel	Pharmacie clinique
M.	ODOU	Pascal	Pharmacie Galénique
M.	STAELS	Bart	Biologie Cellulaire

Liste des Professeurs des Universités

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Physique
M.	BERTHELOT	Pascal	Onco et Neurochimie

M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie – Pharmacie clinique
M.	CHAVATTE	Philippe	ICPAL
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences végétales et fongiques
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Physique
M.	DEPREZ	Benoît	Lab. de Médicaments et Molécules
Mme	DEPREZ	Rebecca	Lab. de Médicaments et Molécules
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences végétales et fongiques
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie
M.	FOLIGNE	Benoît	Bactériologie
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie
Mme	GAYOT	Anne	Pharmacotechnie Industrielle
M.	GOOSSENS	Jean François	Chimie Analytique
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie Cellulaire
M.	LUC	Gerald	Physiologie
Mme	MELNYK	Patricia	Onco et Neurochimie
M.	MILLET	Régis	ICPAL
Mme	MUHR – TAILLEUX	Anne	Biochimie
Mme	PAUMELLE-LESTRELIN	Réjane	Biologie Cellulaire
Mme	PERROY	Anne Catherine	Législation
Mme	ROMOND	Marie Bénédicte	Bactériologie
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie
M.	SERGHÉRAERT	Eric	Législation
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie Industrielle
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie Industrielle
M.	WILLAND	Nicolas	Lab. de Médicaments et Molécules

Liste des Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	BALDUYCK	Malika	Biochimie
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie
M.	LANNOY	Damien	Pharmacie Galénique
Mme	ODOU	Marie Françoise	Bactériologie
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacie Galénique

Liste des Maîtres de Conférences

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALIOUAT	Cécile Marie	Parasitologie
M.	ANTHERIEU	Sébastien	Toxicologie
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie
Mme	BANTUBUNGI	Kadiombo	Biologie cellulaire
Mme	BARTHELEMY	Christine	Pharmacie Galénique
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie
M	BELARBI	Karim	Pharmacologie
M.	BERTHET	Jérôme	Physique
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie

M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle
M.	BOCHU	Christophe	Physique
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie
M.	BOSC	Damien	Lab. de Médicaments et Molécules
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie
Mme	CARON	Sandrine	Biologie cellulaire
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie
Mme	CHARTON	Julie	Lab. de Médicaments et Molécules
M	CHEVALIER	Dany	Toxicologie
M.	COCHELARD	Dominique	Biomathématiques
Mme	DANEL	Cécile	Chimie Analytique
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques
M.	DHIFLI	Wajdi	Biomathématiques
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire
Mme	DUTOUT-AGOURIDAS	Laurence	Onco et Neurochimie
M.	EL BAKALI	Jamal	Onco et Neurochimie
M.	FARCE	Amaury	ICPAL
Mme	FLIPO	Marion	Lab. de Médicaments et Molécules
Mme	FOULON	Catherine	Chimie Analytique
M.	FURMAN	Christophe	ICPAL
Mme	GENAY	Stéphanie	Pharmacie Galénique
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie
Mme	GOOSSENS	Laurence	ICPAL
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques
Mme	HAMOUDI	Chérifa Mounira	Pharmacotechnie industrielle
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie
M.	KAMBIA	Kpakpaga Nicolas	Pharmacologie
M.	KARROUT	Youness	Pharmacotechnie Industrielle
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie
M.	LEBEGUE	Nicolas	Onco et Neurochimie
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie Analytique
Mme	LEHMANN	Hélène	Législation
Mme	LELEU-CHAVAIN	Natascha	ICPAL
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie Analytique
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie
M.	MOREAU	Pierre Arthur	Sciences végétales et fongiques
M.	MORGENROTH	Thomas	Législation
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques
M.	PIVA	Frank	Biochimie
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie
M.	POURCET	Benoît	Biochimie
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques
Mme	RAVEZ	Séverine	Onco et Neurochimie
Mme	RIVIERE	Céline	Pharmacognosie

Mme	ROGER	Nadine	Immunologie
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Lab. de Médicaments et Molécules
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques
M.	YOUS	Saïd	Onco et Neurochimie
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques

Professeurs Certifiés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	HUGES	Dominique	Anglais
Mlle	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

Professeur Associé - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	DAO PHAN	Hai Pascal	Lab. Médicaments et Molécules
M.	DHANANI	Alban	Droit et Economie Pharmaceutique

Maîtres de Conférences ASSOCIES - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	BRICOTEAU	Didier	Biomathématiques
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacie Clinique
M.	GILLOT	François	Droit et Economie pharmaceutique
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacie Clinique
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques
M.	BRICOTEAU	Didier	Biomathématiques

AHU

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	DEMARET	Julie	Immunologie
Mme	HENRY	Héloïse	Biopharmacie
Mme	MASSE	Morgane	Biopharmacie

Faculté de Pharmacie de Lille

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX

Tel. : 03.20.96.40.40 - Télécopie : 03.20.96.43.64

<http://pharmacie.univ-lille2.fr>

L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.

Remerciements

À Monsieur le Professeur Jean-Marc CHILLON,

Vous me faites l'honneur de présider la soutenance de cette thèse et de juger mon travail. Soyez assuré de ma gratitude et de mon profond respect.

À Monsieur le Professeur Laurent STORME,

Je suis sensible à l'attention que vous portez à ce travail et à l'honneur que vous me faites par votre présence. Je vous remercie infiniment pour votre accueil dans le service de réanimation néonatale du CHU de Lille et pour m'avoir donné l'opportunité de travailler sur ce sujet au sein de votre équipe. Merci pour votre bienveillance et pour votre disponibilité. Veuillez trouver ici l'expression de toute ma reconnaissance et de mon profond respect.

À Madame le Docteur Angélique COTTEAU-LEROY,

Je vous remercie chaleureusement d'avoir accepté d'évaluer cette thèse et de l'intérêt porté à ce travail. Un grand merci également pour votre disponibilité pour le paramétrage du logiciel. Soyez assurée de ma sincère reconnaissance.

À Madame le Docteur Stéphanie GENAY,

Stéphanie, je te remercie pour ta pédagogie et ta disponibilité dans l'encadrement de ce travail. Je suis très heureuse d'avoir eu l'occasion de travailler avec toi depuis le Master 2 jusqu'à la Thèse. Merci pour tes conseils et ton soutien, ta rigueur et ta gentillesse. J'ai énormément appris à tes côtés et j'espère que nous aurons à nouveau l'occasion de travailler ensemble à l'avenir. Tu as toujours été là pour moi depuis mon arrivée à Lille, et l'insuline nous aura permis de parcourir un bon bout de chemin ensemble, même si elle nous aura aussi parfois joué des tours ! Sache une fois de plus que je te suis extrêmement reconnaissante pour tout ce que tu as fait pour moi et promis, je vais essayer de ne pas pleurer en partant !

À Monsieur le Professeur Pascal ODOU,

Je vous remercie de m'avoir accueillie au sein du laboratoire de Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière. Merci pour votre aide et pour vos enseignements tout au long de ce travail. Soyez assuré de ma reconnaissance et de mon profond respect.

Un grand merci à toute l'équipe du laboratoire de Biopharmacie pour son accueil. **Natacha**, merci pour ton aide précieuse pour les dosages depuis deux ans et merci pour ton amitié et ton soutien. Je te souhaite le meilleur pour l'avenir. Merci également à **Anthony**, ma GP préférée, pour ton amitié, ta gentillesse et tes supers blagues. Merci

à **Morgane** pour m'avoir initiée à l'insuline en réanimation néonatale, ainsi qu'à **Héloïse** (baby-shark toudoutoudou), **Madame Barthélémy** et **Nicole**.

Merci beaucoup à l'équipe de chimie analytique et tout particulièrement à **Monsieur le Docteur Mostafa Kouach**, **Madame le Docteur Catherine Foulon** et **Monsieur le Professeur Jean-François Goossens** pour leur accueil en spectrométrie de masse lors de mon Master 2, leur aide et leur pédagogie, qui m'ont permis d'aboutir à ce travail.

Je tiens aussi à remercier **toute l'équipe du service de réanimation néonatale du CHU de Lille** pour son accueil et sa motivation pour ce projet ainsi que les Docteurs Verspieren, Boukhris et Flamein. Merci également aux externes en pharmacie du service, et tout particulièrement Cécile, pour leur aide.

Merci aux équipes de **Creil**, **Compiègne**, **Amiens**, **Soissons** et **Lille** pour les semestres enrichissants passés à vos côtés et aux **pharmaciens** qui m'y ont encadrée avec bienveillance et pédagogie.

À mes super **co-internes** : vous avez rendu tous mes stages plus fun et l'internat est passé beaucoup trop vite en votre compagnie ! Un merci tout particulier à ma petite Cloclo, parce que de Creil à Lille, on ne s'est jamais vraiment quittées, et ça continue ! Merci à mes copines qui ont aussi effectué la migration Amiens – Lille : Anaïs sur qui je peux toujours compter, Laure ma petite femme, Anne-So et Laureen notamment. Merci à mes petits co-internes Lillois of course qui me permettent de finir en beauté : Khaoula (le sang), Marie, Jojo, James et Myriam, que de bons moments passés ensemble dans le BJ, vous allez me manquer ! Merci à mon co-interne du CRPV Guillaume le gueux que j'aime malgré tout. Merci à toutes mes autres belles rencontres : Yoyo, Cécile ma coloc d'amour, Cocotte, Xavier, Hugo, Sixtine, Agathe entre autres.

Merci à **tous mes amis**, qui se reconnaîtront. Céline, Clara et toute la team Cochinoux. Romain mon frate et toute sa famille. La team BGDA et affiliés bien entendu : Jérôme, Vi, Axelle, Gwen, Léa, Linda, Kiki, Boris, Flo, Francesco, Estelle, Sophie, Adrien.

Merci à **ma famille** et tout particulièrement mes parents qui ont toujours tout fait pour moi et sans qui je ne serais très certainement pas celle que je suis. Merci pour votre soutien indéfectible et votre amour. Merci à mon frère adoré Hugues pour sa présence même à distance et ici aujourd'hui. Et merci à ma Grand-Ma et à GPAll pour leur affection et leur accueil toujours si chaleureux (et gourmand !).

Merci à tous mes petits (et grands !) animaux et en particulier à mon **Lancelot** que j'aime tant. Merci pour m'avoir emmenée si loin sportivement et pour m'avoir supportée (et portée !) durant toutes ces années.

Enfin, merci à **Jérémy** pour ta présence et ton soutien, miaou !

Table des matières

I. INTRODUCTION.....	13
II. GÉNÉRALITÉS - CONTEXTE	14
1- Nouveau-nés prématurés et hyperglycémie.....	14
2- Insuline.....	14
3- Insuline asparte.....	16
4- Constat dans le service et problématique	17
5- Instabilité et glucose.....	18
6- Objectifs du travail	20
III. MATÉRIELS ET MÉTHODES	21
1- Méthodologie générale.....	21
2- Matériels	22
A- Produits et consommables	22
a) Insuline asparte	22
b) Diluants.....	22
c) Solutions et solvants.....	22
d) Consommables	23
B- Appareillage	23
3- Méthode de dosage	23
A- Méthode indicatrice de stabilité en CLHP-UV.....	23
B- Validation de la méthode de dosage pour l'insuline diluée dans le SGI	24
C- Dosage des préparations réalisées par le service (ancien protocole de préparation).....	25
4- Rédaction du nouveau protocole	26
5- Évaluation du changement de diluant sur la stabilité de l'insuline en conditions de perfusion du service	27
IV. RÉSULTATS.....	31
1- Validation de la méthode de dosage	31
2- Dosage des préparations d'insuline diluée dans le SGI effectuées par le service selon l'ancien protocole de préparation	32
A- Dosage des poches (solutions mères).....	32
B- Dosage des seringues (solutions filles)	33
3- Rédaction du nouveau protocole	33
4- Dosage des préparations d'insuline diluée dans le SSI effectuées selon le nouveau protocole	34
A- Résultats de l'audit de préparation	34
a) Préparation des solutions mères.....	34
b) Préparation des solutions filles.....	35
B- Dosage des solutions mères (nouveau protocole).....	35
C- Dosage des solutions filles (nouveau protocole)	36
D- Corrélation entre résultats de l'audit et dosages	37
a) Solutions mères	37
b) Solutions filles.....	37
5- Évaluation de la perfusion d'insuline sous couveuse durant 24h en situation d'administration concomitante de nutrition glucosée	39
A- Dosage de l'insuline asparte en sortie de cathéter	39
B- Évaluation de la formation d'insuline glyquée	39
V. DISCUSSION	41
1- Dosage des préparations effectuées selon l'ancien protocole	41
2- Rédaction du nouveau protocole	42
3- Dosage des préparations effectuées selon le nouveau protocole	44
4- Résultats de l'audit et corrélation aux dosages	44

5-	Évaluation de la préparation en situation de perfusion	46
6-	État des connaissances et impact de ce travail	47
7-	Forces et limites de l'étude	48
A-	Limites de ce travail	48
B-	Forces de ce travail	50
VI.	CONCLUSIONS/PERSPECTIVES	51
VII.	BIBLIOGRAPHIE	52
VIII.	ANNEXES	56

Liste des abréviations

C18 : Phase stationnaire greffée par 18 atomes de carbone

CHU : Centre hospitalier universitaire

CLHP-UV : Chromatographie liquide haute performance (CLHP) couplée à une détection ultra-violette (UV)

Eau ppi : Eau pour préparations injectables

G5% : Solution glucosée à 5%

G50% : Solution glucosée à 50%

KTO : Cathéter ombilical

LDD : Limite de détection

LDQ : Limite de quantification

mL : millilitre

m/m : rapport masse / masse

NPI : Nutrition parentérale individualisée

PC : Polycarbonate

PE : Polyéthylène

PE/PVC : Co-extrudé PE/PVC

PP : Polypropylène

PSE : Pousse-seringues électrique

PUR : Polyuréthane

PVC : Polychlorure de vinyle

SA : Semaine d'aménorrhée

SIG : Solution glucosée isotonique

SSI : Solution salée isotonique

TOTM : Trioctyl trimellitate

U : Unité d'analogue de l'insuline

Liste des figures

<u>Figure 1</u> : Structure primaire de l'insuline humaine.....	15
<u>Figure 2</u> : Cinétiques d'action des différents analogues de l'insuline (d'après : le Centre européen d'étude du diabète (14))	15
<u>Figure 3</u> : Représentation de la structure primaire de l'insuline asparte (d'après Novonordisk (16)).....	16
<u>Figure 4</u> : Chromatogramme d'une solution d'insuline asparte diluée dans le SGI en CLHP-UV.....	19
<u>Figure 5</u> : Évolution des aires des pics d'insuline asparte et d'insuline asparte glyquée en CLHP-UV (n = 4) exprimées en aires moyennes \pm écarts-type.....	20
<u>Figure 6</u> : Schéma représentant le montage de perfusion réalisé avec les dispositifs médicaux détaillés dans le tableau IV.	28
<u>Figure 7</u> : Signaux obtenus en CLHP-UV pour une solution d'insuline asparte dans le SSI ou dans le SGI à t = 0.....	31
<u>Figure 8</u> : Distribution des concentrations d'insuline asparte sur 13 poches (concentration théorique : 1 U/mL) préparées par différentes puéricultrices....	32
<u>Figure 9</u> : Représentation des résultats des dosages de solutions filles en fonction de leur concentration théorique en concentration d'insuline asparte (U/mL)	33
<u>Figure 10</u> : Distribution des concentrations d'insuline asparte sur 30 seringues (concentration théorique : 1 U/mL) préparées par différentes puéricultrices....	35
<u>Figure 11</u> : Représentation des résultats des dosages de solutions filles en fonction de leur concentration théorique en concentration d'insuline asparte (U/mL) ...	36
<u>Figure 12</u> : Évolution de la concentration d'insuline asparte (U/mL) en fonction du temps de perfusion (heures). $C_{théo}$: concentration théorique d'insuline asparte en sortie de cathéter.....	39

Liste des tableaux

<u>Tableau I</u> : Description des solutions et solvants utilisés.....	22
<u>Tableau II</u> : Description des phases mobiles utilisées en CLHP-UV	24
<u>Tableau III</u> : Préparation de la gamme de validation	24
<u>Tableau IV</u> : Dispositifs médicaux utilisés dans le montage de perfusion	29
<u>Tableau V</u> : Paramètres de régression de la méthode de validation pour la gamme. Les paramètres donnés sont : a (la pente de la droite), b (l'ordonnée à l'origine) en valeur moyenne \pm écart type et R^2 (le coefficient de détermination). Les limites de détection (LDD) et de quantification (LDQ) sont exprimées en $\mu\text{g/mL}$ pour phénol et métacrésol et en U/mL pour l'insuline.....	31
<u>Tableau VI</u> : Non-conformités des préparations ayant présenté un écart supérieur à 10% par rapport à la concentration cible	38

I. INTRODUCTION

Dans le service de réanimation néonatale du CHU de Lille, l'insuline asparte est indiquée dans le traitement des hyperglycémies du nouveau-né. Les pédiatres ayant constaté de grandes variabilités glycémiques chez leurs patients sous insuline, la révision et l'optimisation des pratiques de préparation et d'administration de l'insuline asparte ont semblé indispensables.

Pour cela, les préparations d'insuline effectuées par les puéricultrices du service ont été dosées après validation de la méthode de dosage en chromatographie liquide haute performance couplée à une détection UV (CLHP-UV). Au vu des résultats de dosages, le protocole d'insulinothérapie du service a été totalement révisé. Un phénomène de glycation de l'insuline en milieu glucosé ayant été mis en évidence dans un travail préliminaire, un changement de diluant a été proposé ainsi que de nouvelles modalités de préparation et d'administration. Le nouveau protocole a ensuite été validé en concertation avec les équipes du service et réévalué par de nouveaux dosages. Enfin, l'influence du montage de perfusion sur le phénomène de glycation ainsi que l'influence de la saturation des tubulures sur la concentration d'insuline administrée ont été testées en laboratoire.

Les objectifs de ce travail sont de permettre une réintroduction de l'insuline asparte dans l'arsenal thérapeutique des pédiatres en réanimation néonatale, afin d'optimiser la prise en charge des nouveau-nés prématurés en situation d'hyperglycémie.

II. GÉNÉRALITÉS - CONTEXTE

Le service de réanimation néonatale du Centre hospitalier universitaire (CHU) de Lille accueille en majorité des nouveau-nés prématurés, c'est-à-dire, selon l'Organisation Mondiale de la Santé (1), nés avant 37 semaines d'aménorrhée (SA). Il s'agit d'une population vulnérable en raison de son immaturité physiologique et de sa prise en charge médicale incluant des procédures lourdes et invasives.

1- Nouveau-nés prématurés et hyperglycémie

D'après la littérature, les hyperglycémies transitoires sont fréquemment observées chez les grands prématurés de moins de 30 semaines d'âge gestationnel (32 SA) ou de poids inférieur à 1000 g au cours de la première semaine de vie (2). L'hyperglycémie néonatale se définit par une glycémie sanguine supérieure à 1,25 g/L (7 mmol/L) ou une glycémie plasmatique supérieure à 1,5 g/L (8,25 mmol/L) (3). Deux attitudes thérapeutiques peuvent être envisagées : la diminution des apports glucidiques ou l'instauration d'un traitement par insuline (4,5). Cependant, les apports caloriques sont nécessaires au développement et à la croissance de l'enfant ; et la physiopathologie connue chez le nouveau-né prématuré met en évidence un phénomène d'insulinorésistance (6). Cette insulinorésistance est retrouvée au cours de situations pathologiques aiguës en réanimation (7), engendrant une hyperglycémie adaptative qui devient rapidement toxique par un stress oxydant délétère pour l'organisme (8). De plus, il a été démontré que les écarts à la normoglycémie étaient corrélés à une augmentation de mortalité (9,10). Cela oriente donc plus fréquemment la décision thérapeutique vers un traitement insulinique, d'autant plus que le traitement par insuline chez le nouveau-né prématuré en situation d'hyperglycémie permettrait de diminuer la production endogène de glucose et d'améliorer son utilisation périphérique (11).

2- Insuline

L'insuline est une hormone peptidique synthétisée par les cellules bêta des îlots de Langerhans du pancréas. Structuellement, la protéine est constituée de deux

chaînes A et B composées respectivement de 21 et 30 acides aminés, reliées par deux ponts disulfures (12) (Figure 1).

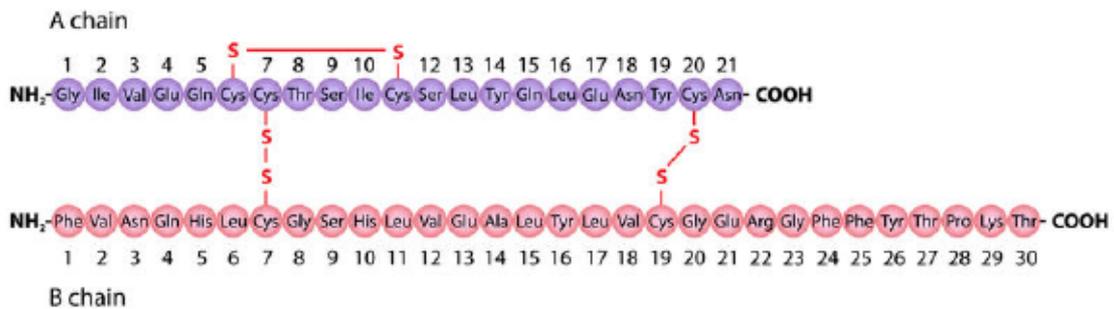


Figure 1 : Structure primaire de l'insuline humaine (d'après Alila Medical Media (13))

L'insuline joue un rôle essentiel dans le maintien de l'homéostasie du glucose en favorisant l'utilisation et le stockage du glucose ainsi que par inhibition de la néoglucogenèse. Elle permet également de réguler le métabolisme des lipides et des protides. L'insuline présente donc un rôle primordial dans la régulation de la glycémie et est principalement indiquée dans le traitement du diabète. On distingue différents types d'insuline selon leur délai et leur durée d'action : « lente », « intermédiaire », « rapide » ou « ultra rapide » (Figure 2).

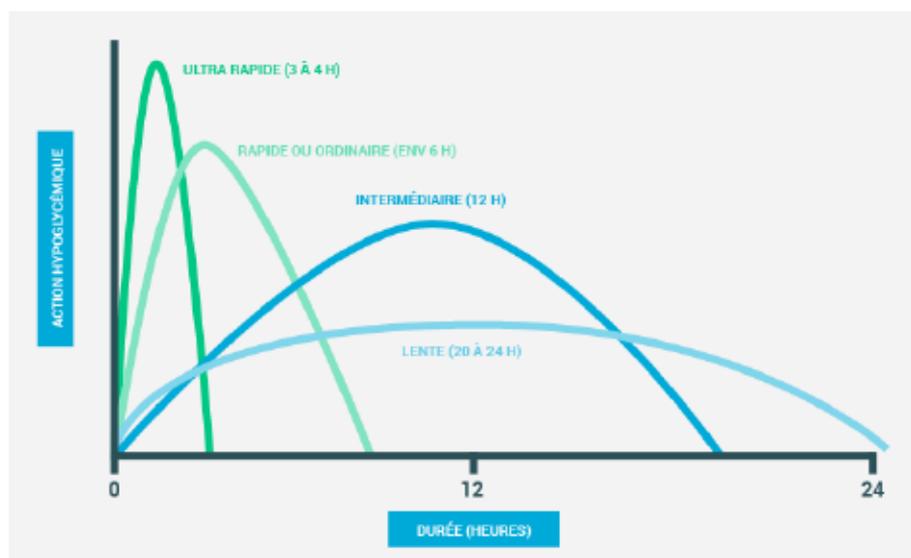


Figure 2 : Cinétiques d'action des différents analogues de l'insuline (d'après : le Centre européen d'étude du diabète (14))

Différents analogues de l'insuline ont ainsi été développés par modification structurelle la protéine.

3- Insuline asparte

Au CHU de Lille, l'insuline prescrite aux nouveau-nés est l'insuline asparte (Novorapid®). Il s'agit d'un analogue de l'insuline dit d'action « rapide » pour lequel la proline en position 28 de la chaîne B de l'insuline humaine a été substituée par un acide aspartique (Figure 3). Dans la spécialité Novorapid®, la conformation de l'insuline est maintenue sous forme hexamérique par des conservateurs phénoliques (phénol et métacrésol) et stabilisée par un complexe insuline-zinc (15).

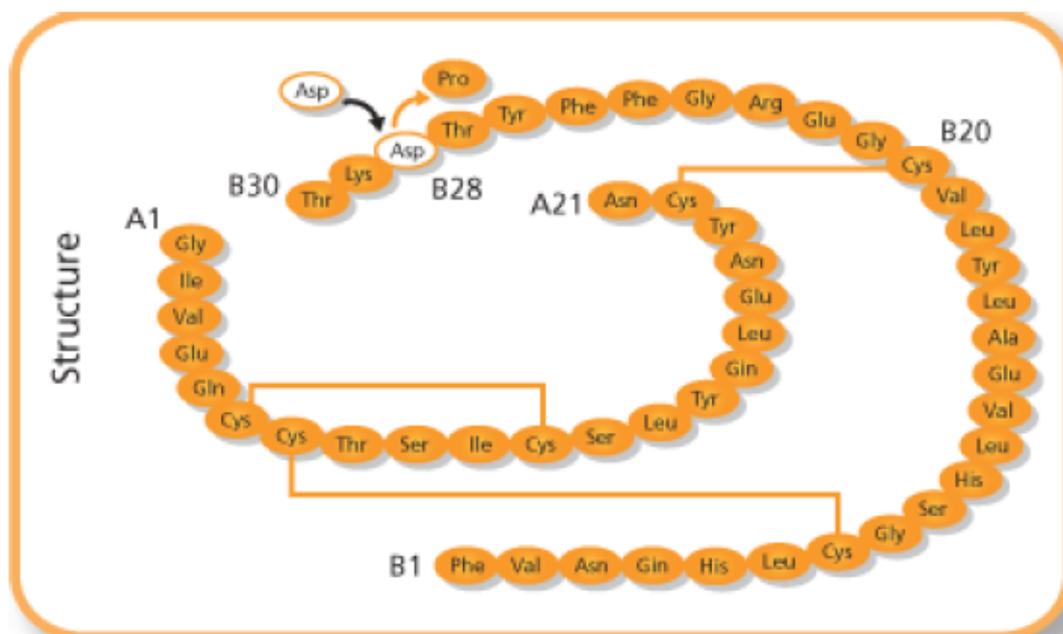


Figure 3 : Représentation de la structure primaire de l'insuline asparte (d'après Novonordisk (16))

L'insuline asparte possède un délai d'action plus rapide que celui de l'insuline humaine soluble et une durée d'action inférieure à celle de l'insuline humaine soluble. Après administration, le délai d'action de la Novorapid® est de 10 à 20 minutes. Son effet maximal apparaît de 1 à 3 heures après injection. Sa durée d'action est de 3 à 5 heures (17). En réanimation néonatale, elle est prescrite en perfusion continue sur 24 heures *via* un pousse-seringues électrique (PSE). Dans le service de soins, elle est diluée dans une solution glucosée isotonique (SGI) : le glucose 5%, préféré au chlorure de sodium 0,9% (SSI) en raison des restrictions d'apports sodés chez les

nouveau-nés, un choix qui est relativement fréquent en néonatalogie (3). De plus, l'administration simultanée d'insuline et de glucose pourrait stimuler et augmenter la sensibilité du récepteur à l'insuline GLUT 4 (18), puisque celui-ci est physiologiquement sensible à la glycémie. Après préparation d'une poche de solution mère à 1 U/mL à partir de la Novorapid® dosée à 100 U/mL, une deuxième dilution est effectuée pour aboutir à une concentration finale adaptée au poids de l'enfant et généralement située aux alentours de 1 U/kg/jour (prescriptions recueillies allant de 0,48 à 2,4 U/kg/jour). Ainsi, la préparation de ce médicament, qui nécessite la réalisation de plusieurs dilutions successives en raison de l'utilisation de faibles posologies, fait de cette préparation une étape à risque. De plus, l'insuline est connue pour être sujette aux phénomènes de sorption et en particulier d'adsorption (19) sur les dispositifs médicaux de perfusion. L'adsorption est une interaction entre le principe actif du médicament et la surface du dispositif sur laquelle une partie du médicament vient se fixer. Afin de limiter ce phénomène, une saturation des sites de sorption peut être recommandée pour éviter une perte en principe actif, comme le démontraient Hewson *et al.* en 2000 (20). Les concentrations de médicaments doivent en effet être les plus précises possibles car, du fait de l'immaturité physiologique des prématurés, la moindre variation de concentration peut engendrer une grande répercussion clinique. L'insuline est d'ailleurs considérée comme un médicament à risque et l'erreur d'administration d'insuline fait partie des *Never Events* établis par l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM) (21). L'existence d'un mode opératoire de préparation de l'insuline dans le service permet de sécuriser cette étape (22). Cependant, il a été constaté que le protocole de préparation existant (Annexe I) était discordant avec la prescription informatisée effectuée sur le logiciel d'aide à la prescription Logipren®. En effet, l'insuline asparte était prescrite en U/kg/jour sur le logiciel informatique pouvant ainsi donner une grande diversité de concentrations en fonction du poids du bébé, alors que le protocole papier ne prévoyait la préparation que de deux concentrations possibles : 0,1 U/mL ou 0,2 U/mL en fonction du poids de l'enfant (inférieur ou supérieur à 1000 g respectivement).

4- Constat dans le service et problématique

Au cours du traitement par insuline asparte en réanimation néonatale, les cliniciens ont constaté chez les nouveau-nés une hyperglycémie en début de

perfusion suivie d'une hypoglycémie, sans réelle stabilisation de la glycémie au cours du temps. Parmi les différentes hypothèses pouvant expliquer cette variabilité de réponse glycémique lors de la perfusion d'insuline, nous avons souhaité explorer en premier lieu l'impact de la qualité de la préparation, dont le diluant utilisé, à savoir le SGI.

5- Instabilité et glucose

Il a été démontré que les solutions injectables glucosées contiennent des produits de dégradation du glucose (23) dont la quantité varie en fonction du processus de stérilisation (24), des conditions de stockage (25), de la concentration initiale en glucose ou du pH de la solution (26). Ces produits de dégradation du glucose sont susceptibles de se fixer sur les protéines (23) par un phénomène de glycation. L'insuline étant une protéine, elle peut également subir une altération de sa stabilité par ce phénomène. Le phénomène de glycation de l'insuline a déjà été étudié *in vitro* (27–29), démontré *in vivo* chez l'animal (30) et chez le patient diabétique (31–33) et ce, uniquement pour les insulines bovine et humaine. La réaction s'initie par réaction du groupement aldéhyde d'un sucre avec le groupement amine libre d'un acide aminé, aboutissant à la formation d'une base de Schiff qui se réarrange ensuite en produit d'Amadori (34,35).

Ce phénomène a également été mis en évidence pour l'insuline asparte diluée dans le SGI (36). En effet, de l'insuline asparte glyquée a été retrouvée après dilution de la Novorapid® dans le glucose (Figure 4). L'insuline asparte glyquée correspond donc à l'insuline asparte sur laquelle s'est fixée une molécule de glucose.

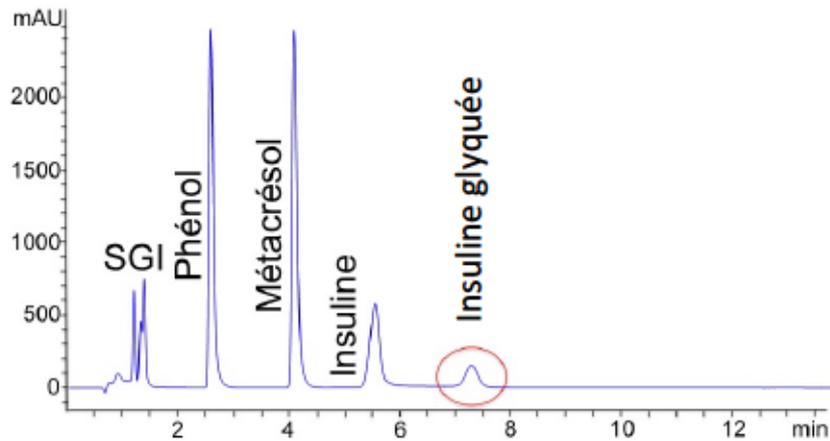


Figure 4 : Chromatogramme d'une solution d'insuline aspartate diluée dans le SGI en CLHP-UV

Il a été démontré que la glycation de l'insuline aspartate dépendait des trois facteurs suivants :

- quantité d'insuline aspartate initiale ;
- quantité de glucose présente dans le milieu ;
- temps de contact insuline – glucose.

Ainsi, la quantité d'insuline aspartate glyquée formée augmente proportionnellement avec la quantité initiale d'insuline. Plus la quantité de glucose augmente, plus on favorise le phénomène de glycation. Enfin, on constate une augmentation de la formation d'insuline glyquée au cours du temps quand l'insuline aspartate est diluée dans le SGI avec en parallèle une diminution de la forme insuline aspartate native (non glyquée) durant les premières 24h. Puis ce phénomène semble se stabiliser par l'apparition d'un plateau (Figure 5).

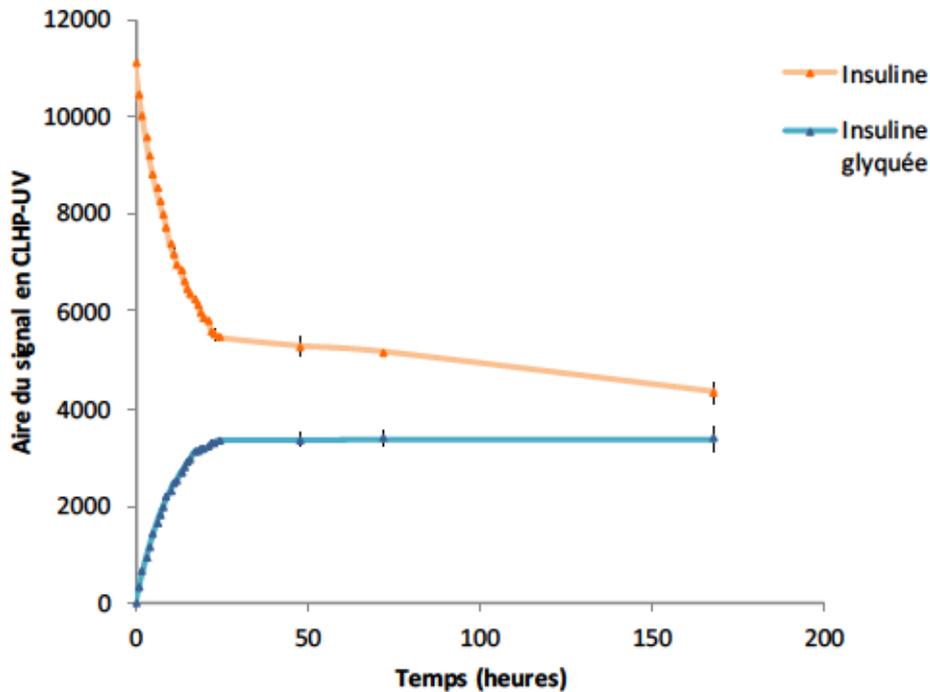


Figure 5 : Évolution des aires des pics d'insuline asparte et d'insuline asparte glyquée en CLHP-UV (n = 4) exprimées en aires moyennes \pm écarts-type

6- Objectifs du travail

Ainsi, au vu des éléments suivants :

- difficultés rencontrées par le service pour stabiliser les glycémies des nouveau-nés sous insuline ;
- instabilité démontrée de l'insuline asparte dans le glucose ;
- réalité des doses prescrites ;

il a été décidé de rédiger et de valider un nouveau protocole d'insulinothérapie en réanimation néonatale. L'objectif de ce travail est de réviser et d'optimiser les pratiques de préparation et d'administration de l'insuline asparte dans le service afin de pouvoir réintroduire l'insuline dans l'arsenal thérapeutique des pédiatres. L'objectif est donc d'obtenir une solution dont la concentration d'insuline corresponde à celle prescrite et de fournir un support papier en adéquation avec la prescription informatisée d'insuline asparte dans le but, à terme, de réduire les variabilités glycémiques dues à l'instabilité de l'insuline asparte dans le SGI.

III. MATÉRIELS ET MÉTHODES

1- Méthodologie générale

Après avoir démontré au laboratoire l'instabilité de l'insuline dans le SGI par un phénomène de glycation (36), il a semblé nécessaire dans un premier temps de mettre en évidence l'impact du SGI sur les préparations d'insuline asparte réalisées par les puéricultrices pour les nouveau-nés du service. Pour cela, les préparations d'insuline effectuées sur prescription médicale pour un patient donné du service de réanimation néonatale ont été récupérées après administration et dosées en CLHP-UV. La méthode de dosage a été validée pour l'insuline asparte diluée dans le SGI.

Suite aux résultats de ces dosages, un nouveau protocole de préparation de l'insuline a été proposé au service, avec une mise à jour des données concernant les concentrations prescrites, proposition d'un autre diluant et d'un nouveau mode opératoire. En partant du protocole existant, un document papier a été élaboré pour être le support du mode opératoire de préparation de l'insuline et de la prescription informatisée dans Logipren®.

Le nouveau protocole a ensuite été validé en réalisant de nouveaux dosages de préparations effectuées cette fois-ci à blanc (non destinées à être administrées), en demandant aux puéricultrices de suivre ce nouveau mode opératoire et en réalisant de façon concomitante un audit de préparation dans le service. Le protocole a également été validé par les pédiatres, qui ont rédigé la partie médicale, comme les indications ou la surveillance.

Enfin, une évaluation du changement de protocole et notamment du diluant sur la stabilité de l'insuline et la formation potentielle d'insuline glyquée a été réalisée en laboratoire par la reproduction d'un montage de perfusion classique du service de réanimation néonatale avec dosage de l'insuline en CLHP-UV en sortie de cathéter. La nécessité de saturer la ligne de perfusion a également été évaluée.

2- Matériels

A- Produits et consommables

a) Insuline asparte

Le principe actif étudié est l'insuline asparte provenant de la spécialité Novorapid® 100 U/mL en solution injectable conditionnée en flacon de 10 mL et commercialisée par le laboratoire Novonordisk (Bagsvaerd, Danemark). Cette spécialité contient comme excipients principaux le glycérol, ainsi que les conservateurs suivants : phénol (1,50 mg/mL) et métacrésol (1,72 mg/mL).

b) Diluants

Les solutions de glucose 5% étaient issues de poches Viaflo® commercialisées par le laboratoire Baxter (Guyancourt, France). Le chlorure de sodium 0,9% Lavoisier® provenait de flacons du laboratoire Chaix et Marais (Paris, France). La solution de glucose 50% provenait de flacons de 500 mL commercialisés par le laboratoire B.Braun (Melsungen, Allemagne).

c) Solutions et solvants

Les différentes solutions et solvants utilisés pour la phase mobile en CLHP-UV, leur concentration, le laboratoire les commercialisant sont résumés dans le tableau I.

Tableau I : Description des solutions et solvants utilisés

Solvant	Concentration	Laboratoire
Acétonitrile	99,95 %	VWR Chemichals Prolabo (Fontenay-sous-Bois, France)
Sulfate de sodium anhydre	99 %	Carlo Erba (Val de Reuil, France)
Acide orthophosphorique	85 %	Prolabo (Fontenay-sous-Bois, France)
Eau ultrapure	100 %	UHQ pure water system® Veolia (Wasquehal, France)

d) Consommables

La verrerie utilisée était de classe A (VWR International S.A.S, Fontenay-sous-Bois, France). Les micropipettes utilisées provenaient du fournisseur Sartorius (Göttingen, Allemagne) et les pointes de micropipette du fournisseur Eppendorf France S.A.S (Montesson, France). Les vials utilisés étaient en verre transparent du laboratoire Phenomenex (Torrance, CA, USA).

B- Appareillage

L'analyse en CLHP-UV a été effectuée sur une chaîne 1260 Infinity Agilent® (Agilent Technologies, Waldbronn, Allemagne) utilisée en phase inverse. La chaîne était dotée d'une pompe quaternaire avec dégazeur en ligne, d'un four thermostaté, d'un passeur automatique d'échantillons à refroidissement par effet Peltier ainsi que d'un détecteur UV à longueurs d'onde variables (8 canaux).

3- Méthode de dosage

A- Méthode indicatrice de stabilité en CLHP-UV

Dans un premier temps et dans le but de doser l'insuline des préparations effectuées par le service, une méthode indicatrice de stabilité en CLHP-UV qui avait déjà été mise au point et validée au laboratoire suivant le guide méthodologique SFPC/GERPAC (37) pour l'insuline diluée dans le SSI a été utilisée (36). La méthode chromatographique était la suivante : la phase stationnaire était constituée d'une colonne Kinetex® C18 (diamètre des particules : 2,6 µm, taille des pores : 100 Å, longueur : 100 mm, diamètre interne : 2,1 mm) commercialisée par le laboratoire Phenomenex (Torrance, CA, USA) munie d'une pré-colonne. La phase mobile (Tableau II) utilisée était préalablement filtrée sur Buchner 0,2 µm et dégazée aux ultrasons. Les analyses ont été effectuées en mode isocratique avec un débit de phase mobile de 0,3 mL/min, correspondant à une pression de travail d'environ 300 bars. Le volume d'injection a été défini à 100 µL et la température du four était de 25°C. La longueur d'onde de détection UV était de 214 nm.

Tableau II : Description des phases mobiles utilisées en CLHP-UV

	Solution	Rapport (m/m) en %
PHASE A 60 %	Acétonitrile	7,7
	Sulfate de sodium anhydre	2,8
	Acide orthophosphorique 85%	0,3
	Eau ultrapure	89,2
Phase A ajustée à pH = 3,6 par hydroxyde de sodium 30 %		
PHASE B 40 %	Acétonitrile	43,2
	Eau ultrapure	56,8

B- Validation de la méthode de dosage pour l'insuline diluée dans le SGI

La méthode de dosage en CLHP-UV décrite ayant été validée pour l'insuline diluée dans le SSI, il était nécessaire de revalider cette méthode pour quantifier l'insuline diluée dans le SGI afin de pouvoir doser les préparations du service de réanimation néonatale. Pour cela, une gamme a été réalisée à partir de la solution commerciale de Novorapid® selon les points de gamme de concentration décrits dans le tableau III. Chaque point de gamme a été réalisé en duplicata sur 3 jours consécutifs et sur 3 lots de Novorapid® différents. Chaque solution mère était préparée dans de la verrerie rodée et jaugée, les solutions filles diluées directement dans les vials de chromatographie.

Tableau III : Préparation de la gamme de validation

Points de gamme d'insuline aspartate diluée dans le SGI (en U/mL)	0,025	0,1	0,2	0,3	0,5	1,0	1,25
--	--------------	------------	------------	------------	------------	------------	-------------

Afin d'éviter la formation d'insuline glyquée, la première dilution (solution mère) a été effectuée dans le SSI. La deuxième dilution (points de gamme) a été effectuée dans le SGI. Les échantillons ont été analysés en CLHP-UV à $t = 0$; c'est-à-dire immédiatement après dilution finale et homogénéisation dans le vial. Cela a permis de n'observer que les signaux chromatographiques des deux conservateurs et de l'insuline aspartate sous sa forme non glyquée. Ainsi, il devenait possible de doser les préparations d'insuline du service en rendant un résultat en concentration d'insuline aspartate « native » (non glyquée).

Pour évaluer la fonction de réponse ainsi que la linéarité de la méthode, une ANOVA (analyse de variance) a été réalisée. Après un test de Cochran permettant de vérifier l'homogénéité des variances, une régression linéaire a été déterminée selon l'équation $Y = aX + b$ où Y correspond à la réponse analytique, X la concentration de l'analyte, a la pente de la droite et b l'ordonnée à l'origine. Pour que la méthode soit validée, le coefficient de détermination de la droite correspondant à cette équation devait être supérieur à 0,99. La limite de détection (LDD) correspond à la plus petite quantité d'analyte que l'on puisse détecter tandis que la limite de quantification (LDQ) correspond à la plus petite quantité d'analyte que l'on puisse quantifier. Elles correspondent à un rapport signal/bruit de 3 et 10 respectivement.

C- Dosage des préparations réalisées par le service (ancien protocole de préparation)

Afin d'évaluer la qualité des préparations réalisées dans le service selon l'ancien protocole avec dilution de l'insuline dans le SGI, des poches et des seringues ont été récupérées après utilisation chez les bébés pour dosage en CLHP-UV. Les poches étaient composées de la solution mère de concentration théorique d'insuline aspartate à 1 U/mL dans le SGI ; et les seringues de la solution fille de concentration variable adaptée au poids du patient. Les préparations ont été placées au réfrigérateur, immédiatement après préparation (au lieu d'être jetées) pour les poches de solution mère et après 24h d'administration pour les seringues de solution fille (à condition qu'il y ait un volume minimal résiduel de 1 mL dans la seringue récupérée) en attendant d'être dosées au laboratoire. Le dosage a été effectué dans un délai allant d'un jour à une semaine après préparation selon la disponibilité de la CLHP-UV.

4- Rédaction du nouveau protocole

Un nouveau protocole reprenant les éléments suivants :

- indications de l'insulinothérapie ;
- surveillance ;
- modalités de préparation et d'administration précisant les étapes de préparation et le matériel à utiliser, ainsi que le pré-conditionnement des dispositifs médicaux (modalités de saturation du prolongateur) ;

a été réalisé et validé de façon multidisciplinaire avec les médecins et les puéricultrices de l'unité ainsi que les pharmaciens. Concernant la partie « Modalités de préparation et d'administration », les différentes étapes ont été rédigées de façon collaborative avec les puéricultrices du service. Plusieurs options ont été envisagées et la version finale a été choisie de façon collégiale, tout en prenant en compte les écarts de coût de la préparation. Dans un premier temps, des essais préliminaires ont été effectués en laboratoire. Des préparations (une solution mère et quatre solutions filles de concentrations différentes) ont été effectuées en suivant le protocole proposé et dosées en CLHP-UV afin d'évaluer si les concentrations cibles étaient bien obtenues (tolérance de plus ou moins 5% d'écart) en respectant scrupuleusement les étapes décrites dans ce mode opératoire. Ces essais préliminaires ayant donné des résultats positifs, il a ensuite été demandé aux puéricultrices de réaliser à blanc des préparations d'insuline. Huit ordonnances types correspondant à la préparation de huit solutions filles de concentrations différentes ont été établies. Puis il a été demandé aux puéricultrices de préparer une solution mère et trois solutions filles, à partir de la même solution mère, en suivant le protocole et les ordonnances factices qui leur étaient présentés. L'effectif choisi était de 30 puéricultrices exerçant dans le service de réanimation néonatale. Cet effectif correspond à 50% du nombre total de puéricultrices présentes dans le service. Afin d'évaluer la compréhension de chaque étape du protocole par les puéricultrices et la clarté de ce protocole, une grille d'audit a été établie (Annexe II). Cette grille a été remplie par l'étudiante en pharmacie du service pendant la préparation de chaque puéricultrice. Après avoir été formée, l'étudiante observait et notait les non-conformités qu'elle voyait à chaque étape et recueillait les avis et commentaires des

puéricultrices. Cela a permis de confronter les résultats des dosages de l'insuline dans les différentes préparations effectuées par les puéricultrices aux observations relevées durant les préparations. Cet audit a également permis d'identifier les points critiques lors des préparations afin de pouvoir y insister dans le protocole et lors de la formation des personnels. Toutes les préparations étaient stockées au réfrigérateur avant d'être dosées en CLHP-UV dans un délai allant d'un jour à une semaine après préparation et selon la méthode précédemment décrite. Les analyses comparatives des résultats de dosages avant/après changement du protocole ont été effectuées par test de Wilcoxon-Mann Whitney avec un risque α de 5%.

5- Évaluation du changement de diluant sur la stabilité de l'insuline en conditions de perfusion du service

Les nouveau-nés prématurés recevant quasiment systématiquement des poches de nutrition parentérale individualisée (NPI) contenant du glucose dans des proportions parfois importantes, il était nécessaire d'apprécier l'impact de la perfusion simultanée de cette NPI et d'insuline diluée dans du SSI sur la formation potentielle d'insuline glyquée. Pour ce faire, un montage de perfusion basé sur les pratiques du service (Figure 6) a été testé. La concentration d'insuline aspartate a été mesurée par CLHP-UV en sortie de cathéter (KTO) ainsi que l'éventuelle présence d'insuline glyquée formée dans le circuit de perfusion.

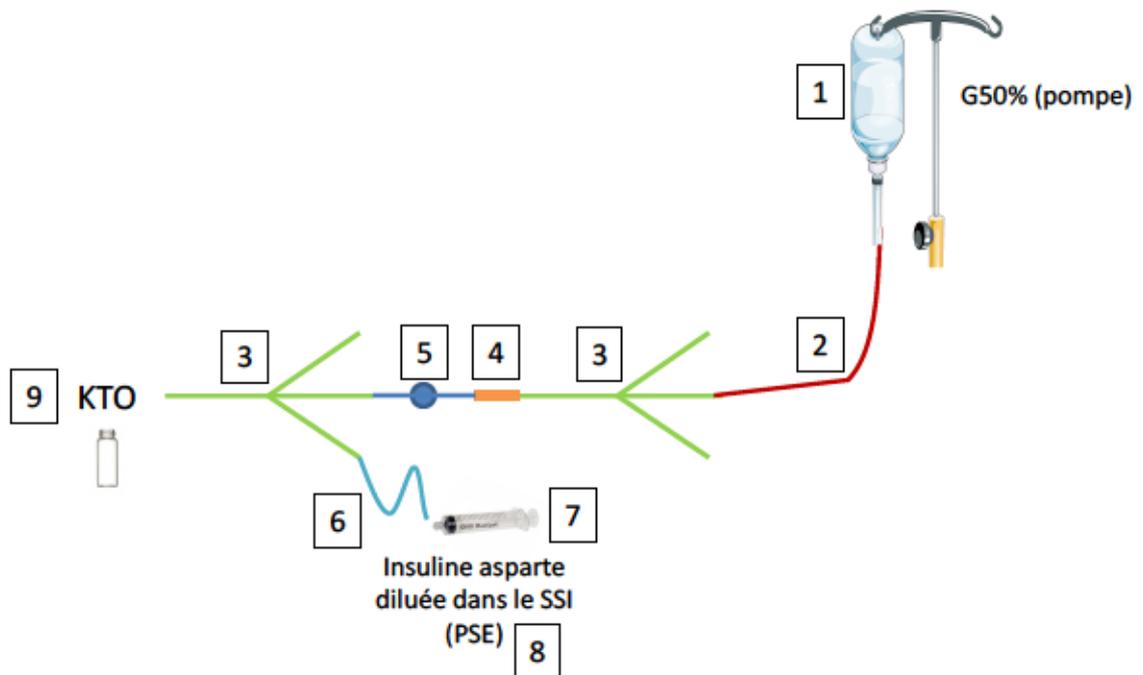


Figure 6 : Schéma représentant le montage de perfusion réalisé avec les dispositifs médicaux détaillés dans le tableau IV.

L'insuline a été diluée dans le SSI à la concentration de 0,3 U/mL et programmée à un débit de 0,4 mL/h en PSE. Sachant qu'il n'est pas possible d'injecter des lipides dans la CLHP-UV, l'apport glucidique de la NPI a été mimée par une solution hautement glucosée : le G50%. Le G50% a été placé en Y par rapport à l'insuline, avec un débit de perfusion de 1 mL/h régulé par une pompe. Les dispositifs médicaux utilisés (schématisés et numérotés sur la figure 6) sont détaillés dans le tableau IV.

Tableau IV : Dispositifs médicaux utilisés dans le montage de perfusion

Numéro du dispositif médical (Figure 6)	Intitulé	Laboratoire	Référence	Numéro de lot utilisé	Matériau	Photo
1	Pompe à perfusion	Fresenius Kabi	Volumal MC Agilia	/	/	
2	Tubulure pour pompe à perfusion MS10	Fresenius Kabi	Z072810F	84174108	TOTM	
3	Prolongateur 3 voies	Cair LGL	PY3101KNCM	19D13-TC	PE/PVC	
4	Valve bidirectionnelle Neutraclear	Cair LGL	EL200	19C11-T	PC	
5	Filtre à lipides	Vygon	807.504	210918AA	Copolymer acrylique modifié	
6	Prolongateur Lectrocath	Vygon	1155.15	141118EK	PE	
7	Seringue 3 pièces	Becton Dickinson	300629	1702261P	PP	
8	Pousse seringue électrique	Fresenius Kabi	Orchestra	/	/	
9	Cathéter ombilical	Vygon	1272.14	250219EJ	PUR	

La perfusion a été programmée sur une durée de 24 heures et s'est effectuée sous couveuse durant toute l'administration, afin de se rapprocher au maximum des conditions de perfusion du service. La couveuse a été réglée à 31°C, car il s'agissait de la température moyenne constatée des couveuses dans le service lors d'un

précédent travail. Le prolongateur (n°6) de la seringue d'insuline n'a pas été saturé avant le début de la perfusion. Un recueil des solutions perfusées a été réalisé en sortie de KTO dans un vial toutes les heures durant les cinq premières (T1h à T5h) et cinq dernières heures (T20h à T24h) de perfusion avec dosage immédiat en CLHP-UV de l'insuline asparte et de l'insuline asparte glyquée. Un recueil unique a été réalisé entre ces deux périodes, correspondant au pool de recueil de l'éluat de perfusion de T6h à T19h. Enfin, l'insuline étant à fort risque d'adsorption sur les matériaux des dispositifs médicaux utilisés, la même perfusion a été testée sur les deux premières heures de perfusion après saturation du prolongateur (n°6). La saturation consistait à remplir la tubulure avec la solution mère d'insuline (1 U/mL) et à laisser un temps de contact entre le dispositif et la solution de 10 minutes. Puis le prolongateur était purgé avec de l'air afin d'évacuer la solution mère. Enfin, le prolongateur était purgé avec la solution fille à administrer, avant connexion à la ligne de perfusion du bébé.

IV. RÉSULTATS

1- Validation de la méthode de dosage

Après dilution de la Novorapid® dans le SGI, on retrouve trois signaux correspondant au phénol, au métacrésol et à l'insuline, le glycérol n'absorbant pas en UV (Figure 7).

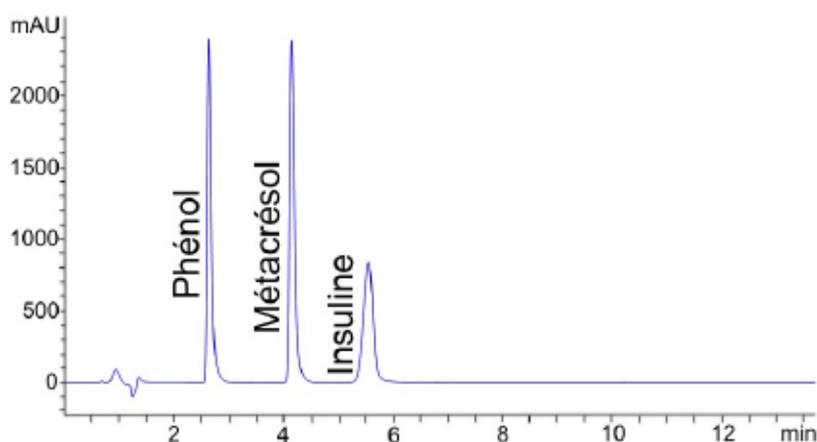


Figure 7 : Signaux obtenus en CLHP-UV pour une solution d'insuline aspartate dans le SSI ou dans le SGI à t = 0

Les paramètres de régression linéaire pour le phénol, le métacrésol et l'insuline sont présentés dans le tableau V.

Tableau V : Paramètres de régression de la méthode de validation pour la gamme. Les paramètres donnés sont : a (la pente de la droite), b (l'ordonnée à l'origine) en valeur moyenne \pm écart type et R^2 (le coefficient de détermination). Les limites de détection (LDD) et de quantification (LDQ) sont exprimées en $\mu\text{g/mL}$ pour phénol et métacrésol et en U/mL pour l'insuline

Produit	R^2	a	b	LDD	LDQ
Phénol	0,9970	907,34 \pm 13,99	653,94 \pm 202,38	0,736	1,472
Métacrésol	0,9980	913,91 \pm 10,74	666,37 \pm 192,38	0,695	1,390
Insuline	0,9999	11118,04 \pm 34,12	-324,53 \pm 37,99	0,0110	0,0220

Une bonne linéarité est constatée pour chaque composant élué (coefficients de détermination > 0,99). De plus, la LDQ trouvée pour l'insuline nous permet *a priori* de pouvoir doser les préparations du service, puisque bien inférieure aux concentrations jusqu'ici prescrites.

2- Dosage des préparations d'insuline diluée dans le SGI effectuées par le service selon l'ancien protocole de préparation

A- Dosage des poches (solutions mères)

Treize poches de solutions mères (concentration théorique : 1 U/mL) ont été dosées. Les résultats de ces dosages sont exprimés en Figure 8.

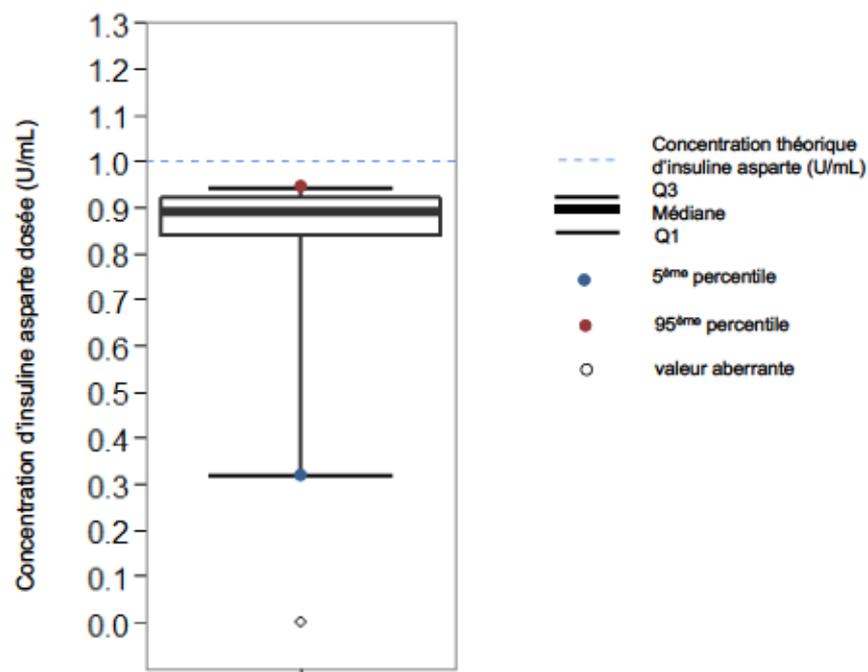


Figure 8 : Distribution des concentrations d'insuline aspartate sur 13 poches (concentration théorique : 1 U/mL) préparées par différentes puéricultrices

On constate que les poches sont toutes sous-dosées en insuline aspartate, avec une médiane estimée à 0,89 U/mL. Sur les 13 poches dosées, une poche n'a pas permis de détecter la présence d'insuline aspartate. Pour les 12 autres dans lesquelles de l'insuline a pu être quantifiée, on a retrouvé de l'insuline glyquée dans 11 d'entre elles, dans des proportions relatives allant de 6 à 11% par rapport à la quantité totale d'insuline.

B- Dosage des seringues (solutions filles)

Onze seringues de solutions filles ont été dosées avec des concentrations théoriques allant de 0,06 à 0,30 U/mL. Les résultats de ces dosages sont exprimés en Figure 9.

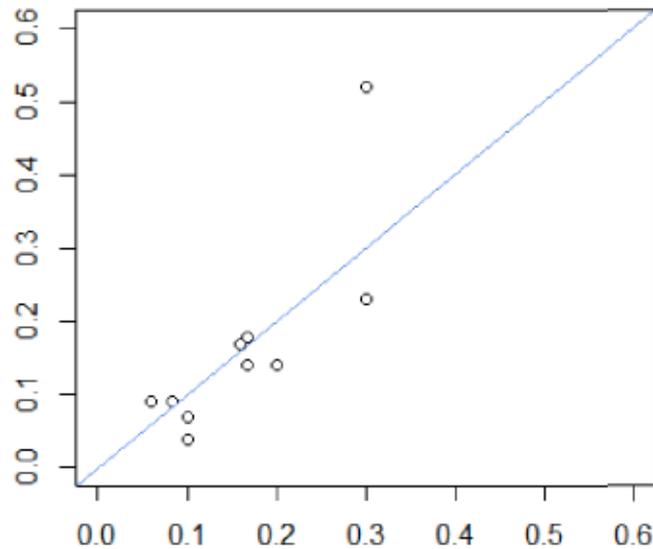


Figure 9 : Représentation des résultats des dosages de solutions filles en fonction de leur concentration théorique en concentration d'insuline asparte (U/mL)

Deux points sont confondus en coordonnées $x = 0,10$ U/mL et $y = 0,04$ U/mL. Sur les 11 seringues dosées, aucune ne présentait un écart inférieur ou égal à 5% par rapport à la concentration théorique attendue, 3 (27,3%) présentaient un écart entre 5 et 10% inclus, 1 (9%) présentait un écart entre 10 et 20% inclus, 3 (27,3%) présentaient un écart entre 20 et 30% inclus et 4 (36,4%) présentaient un écart supérieur à 30% (dont 3 supérieurs à 60%). La médiane de ces écarts relatifs est de 26,6% et l'intervalle interquartile est de 41,4%. Sur les 11 seringues dosées, 7 ont présenté de l'insuline glyquée, dans des proportions relatives allant de 5,8 à 13% par rapport à la quantité totale d'insuline.

3- Rédaction du nouveau protocole

Concernant la partie préparation et administration, il a été proposé aux pédiatres un changement de diluant du SGI vers le SSI, qui a été accepté en raison de l'instabilité démontrée de l'insuline asparte dans le glucose et de la possibilité de prendre en compte et d'équilibrer les apports en sodium dans la prescription de

nutrition parentérale (logiciel Logipren®). Pour la partie préparation, parmi les différents modes opératoires proposés, seule la proposition qui offrait à la fois un nombre d'étapes réduit, une plus grande simplicité, un moindre risque d'erreur, de meilleures conditions d'asepsie ainsi qu'une bonne compréhension des étapes par les puéricultrices a été retenue. Cette proposition s'est également avérée être la plus économique (prix de la préparation divisé par 5 par rapport à l'ancien protocole). Le protocole final est présenté en annexe III.

4- Dosage des préparations d'insuline diluée dans le SSI effectuées selon le nouveau protocole

Au total, trente puéricultrices ont participé à l'élaboration et à la validation du nouveau protocole, par réalisation de préparations à blanc durant deux mois. Chaque puéricultrice a préparé une solution mère de concentration théorique à 1 U/mL ainsi que trois solutions filles de concentration aléatoire parmi celles qui avaient été retrouvées dans le SGI et qui correspondaient donc aux doses réellement prescrites en pratique par les pédiatres.

A- Résultats de l'audit de préparation

Toutes les puéricultrices ont utilisé un flacon de 10 mL de Novorapid® (insuline asparte). Dans tous les cas, le flacon était déjà ouvert et conservé à température ambiante. La date d'ouverture était inscrite sur l'emballage. Le SSI a été utilisé comme solvant pour toutes les préparations.

a) Préparation des solutions mères

Sur les 30 solutions mères préparées, 18 (60%) respectaient les différentes étapes du protocole de préparation. Sur les 12 préparations restantes, les non-conformités constatées étaient : 2 non-respects d'ordre des étapes (mise en seringue du diluant avant la Novorapid®), 8 non-conformités de purge/retrait/changement d'aiguille et 3 oublis d'homogénéisation. Vingt-sept (90%) des solutions mères ont bien été étiquetées.

b) Préparation des solutions filles

Sur les 90 solutions filles préparées, 46 (51%) respectaient les différentes étapes du protocole de préparation. Sur les préparations restantes, les non-conformités étaient : 11 non-conformités de purge/retrait/changement d'aiguille, 10 oublis d'homogénéisation, 23 erreurs de choix de seringue (20 seringues à embout excentré au lieu de seringues luer lock et 3 seringues de volume inadapté). Toutes les seringues de solutions filles ont été étiquetées mais les étiquettes ne reprenaient pas toujours toutes les informations requises (conformité d'étiquetage allant de 60 à 93% selon les informations à inscrire).

B- Dosage des solutions mères (nouveau protocole)

Trente poches de solutions mères (concentration théorique : 1 U/mL) ont été dosées. Les résultats de ces dosages sont exprimés en Figure 10.

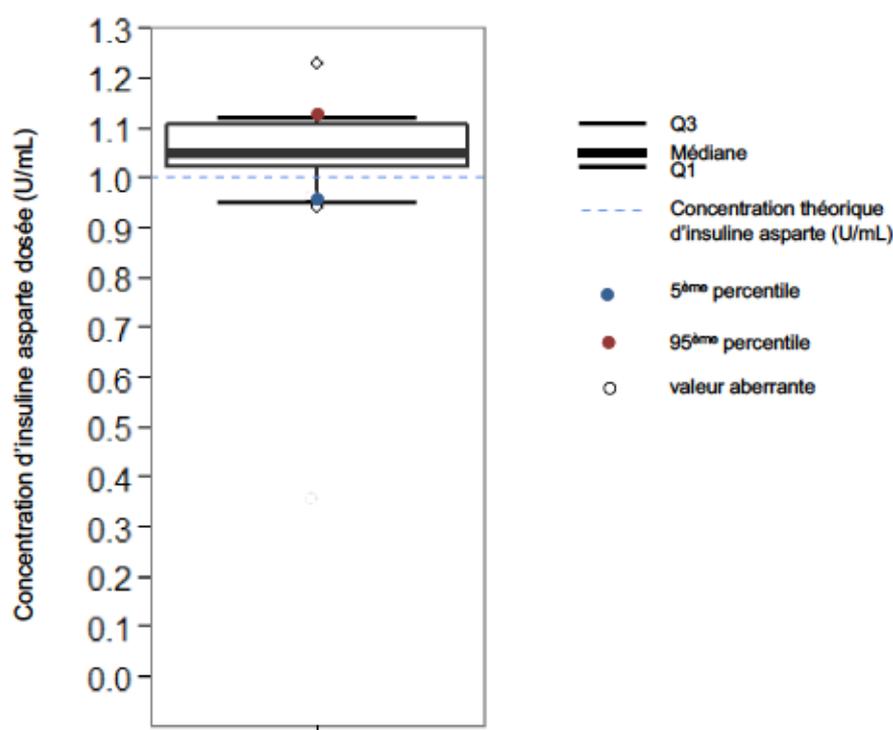


Figure 10 : Distribution des concentrations d'insuline aspartate sur 30 seringues (concentration théorique : 1 U/mL) préparées par différentes puéricultrices

Pour les dosages de solutions mères réalisées selon le nouveau protocole de préparation, on retrouve une médiane estimée à 1,05 U/mL. Les écarts relatifs des

concentrations dosées par rapport à leur concentration théorique sont statistiquement plus faibles avec le nouveau protocole comparé à l'ancien ($p = 0,0037$). De plus, la dispersion des données autour de la valeur cible est plus faible. L'insuline asparte a bien été retrouvée dans 100% des poches. Aucune trace de SGI n'a été détectée, ce qui confirme que le bon diluant a été utilisé (SSI).

C- Dosage des solutions filles (nouveau protocole)

Quatre-vingt-dix seringues de solutions filles ont été dosées avec des concentrations théoriques allant de 0,06 à 0,30 U/mL. Les résultats de ces dosages sont exprimés en Figure 11.

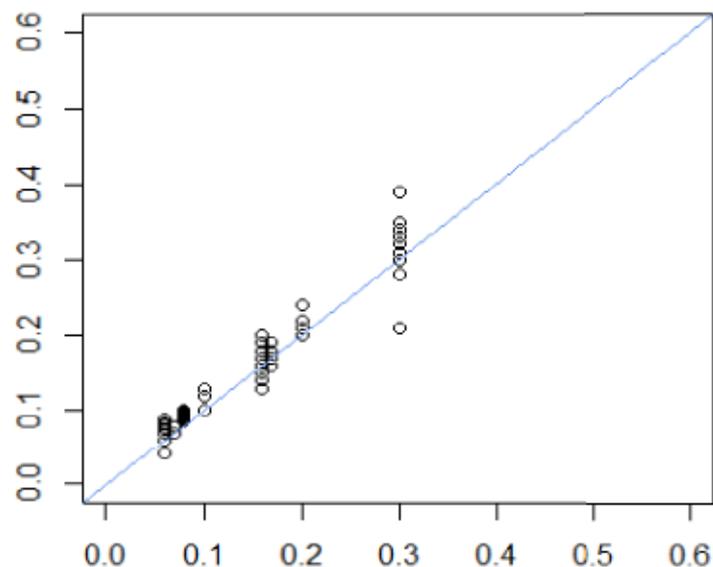


Figure 11 : Représentation des résultats des dosages de solutions filles en fonction de leur concentration théorique en concentration d'insuline asparte (U/mL)

Sur les 90 solutions filles dosées, 35 (38,9%) présentent un écart inférieur ou égal à 5% par rapport à la concentration théorique attendue, 22 (24,5%) présentent un écart entre 5 et 10% inclus, 21 (23,3%) présentent un écart entre 10 et 20% inclus, 9 (10%) présentent un écart entre 20 et 30% inclus et 3 (3,3%) présentent un écart supérieur à 30%. Avec le nouveau protocole les écarts relatifs des concentrations dosées par rapport à leur concentration théorique sont statistiquement plus faibles ($p = 0,0003$) qu'avec l'ancien, avec une médiane des écarts relatifs calculée à 7,5%.

Une diminution de la variabilité des dosages est également constatée, avec un intervalle interquartile à 13,4%.

D- Corrélation entre résultats de l'audit et dosages

a) Solutions mères

Si l'on calcule l'écart relatif moyen entre les résultats des dosages et la concentration cible pour les préparations entièrement conformes, on obtient un écart moyen de 7% par rapport à la concentration théorique de 1 U/mL d'insuline. Pour les préparations au cours desquelles au moins une non-conformité au protocole a été constatée lors de l'audit, cet écart moyen est également de 7%.

b) Solutions filles

Pour les préparations de solutions filles, l'écart relatif moyen entre les résultats de dosage et la concentration théorique est de 8% pour le groupe des préparations entièrement conformes *versus* 12% pour le groupe des préparations non conformes. Il y a donc une tendance à ce que l'écart moyen par rapport aux concentrations cibles soit plus faible dans le groupe conforme que dans le groupe non conforme. Concernant les 35 préparations présentant un écart inférieur ou égal à 5% par rapport à la concentration cible, la majorité (23 soit 65,7%) étaient des préparations totalement conformes au protocole. Si l'on considère un seuil d'acceptabilité de la préparation à 10% d'écart par rapport à la concentration prescrite (écart fréquemment choisi dans les activités de préparations de cytotoxiques par exemple), 33 préparations (36%) seraient rejetées. Sur ces 33 préparations, 17 (51,5%) sont non conformes par rapport au protocole de préparation. Les non-conformités correspondantes sont détaillées dans le Tableau VI.

Tableau VI : Non-conformités des préparations ayant présenté un écart supérieur à 10% par rapport à la concentration cible

Écart de concentration par rapport à la concentration cible	Nombre de préparations	Nombre de préparations non conformes	Type de non-conformité
> 10% et ≤ 20%	21	10	2 non-conformités de purge/retrait/changement d'aiguille 1 oubli d'homogénéisation 4 utilisations de seringues de volume inadapté 3 utilisations de seringues à embout excentré
> 20 et ≤ 30%	9	6	1 oubli d'homogénéisation 3 non-conformités de purge/retrait/changement d'aiguille 2 utilisations de seringues à embout excentré
> à 30%	3	1	1 utilisation d'une seringue à embout excentré

5- Évaluation de la perfusion d'insuline sous couveuse durant 24h en situation d'administration concomitante de nutrition glucosée

A- Dosage de l'insuline asparte en sortie de cathéter

L'évolution de la concentration d'insuline asparte au cours de la perfusion sur 24h est décrite en Figure 12.

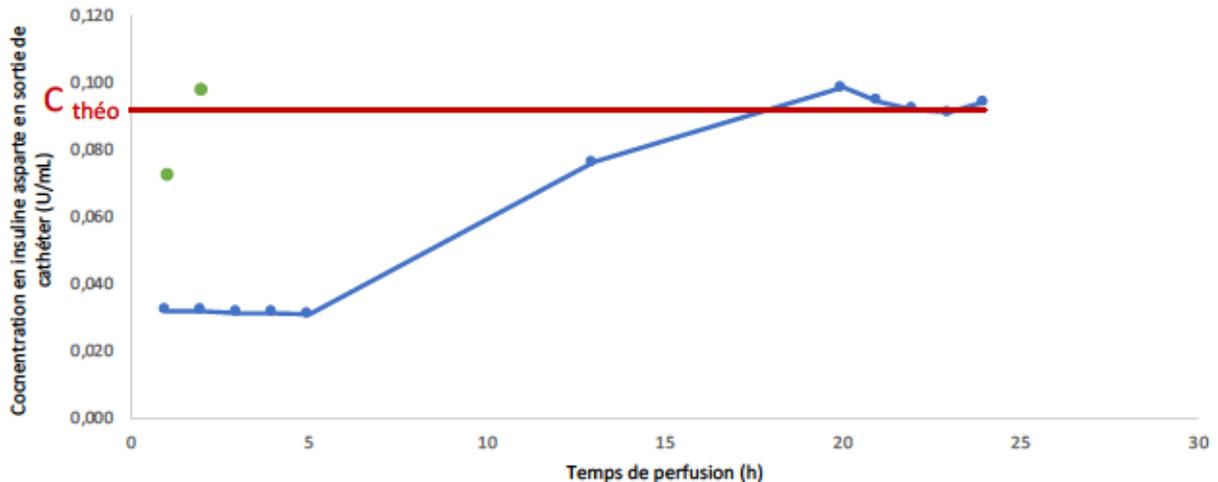


Figure 12 : Évolution de la concentration d'insuline asparte (U/mL) en fonction du temps de perfusion (heures). $C_{théo}$: concentration théorique d'insuline asparte en sortie de cathéter.

On constate que lorsqu'il n'y a pas eu de saturation du prolongateur (marqueurs bleus), les concentrations recueillies en sortie de cathéter sont bien inférieures aux concentrations théoriques attendues (droite rouge), qui ne sont atteintes qu'au bout de 18 heures de perfusion environ. La saturation du prolongateur par contact durant 10 minutes avec la solution mère (marqueurs verts), permet en revanche d'être plus près des concentrations cibles dès le début de la perfusion. Cet élément a donc été ajouté au nouveau protocole de préparation.

B- Évaluation de la formation d'insuline glyquée

Afin de savoir si le contact entre l'insuline asparte et le G50% dans les tubulures de perfusion pouvait induire la formation d'insuline glyquée malgré le changement de

diluant lors de la préparation, l'insuline aspartate glyquée a également été recherchée en CLHP-UV. Selon la méthode et sa limite de détection, aucune insuline glyquée n'a été détectée durant les cinq (tubulure non saturée) ou les deux premières heures de perfusion (tubulure saturée). Durant les cinq dernières heures de perfusion, on détecte un très faible signal en CLHP-UV correspondant au temps de rétention de l'insuline aspartate glyquée, d'aire très faible et difficilement quantifiable. Cette insuline glyquée semble présente de façon infime sous forme de traces, car la quantité d'insuline aspartate non glyquée sur les cinq dernières heures de perfusion ne semble pas impactée. Enfin, le seul prélèvement permettant de détecter de l'insuline glyquée de façon importante est celui correspondant au recueil de T6h à T19h de perfusion. Il s'agit du seul dosage n'ayant pas été effectué immédiatement (recueil après la nuit) et la glycation est très certainement due au temps de contact important entre l'insuline et le glucose dans le béccher de recueil.

V. DISCUSSION

Ainsi, ce travail a permis d'optimiser les étapes de préparation et d'administration de l'insuline asparte chez les nouveau-nés prématurés du service de réanimation néonatale du CHU de Lille. Par l'association de la clinique aux dosages chromatographiques de l'insuline, la pharmacotechnie clinique aura permis à la fois d'identifier les problèmes de préparation et d'administration existants mais aussi de valider analytiquement le nouveau protocole avant sa mise en application.

1- Dosage des préparations effectuées selon l'ancien protocole

Les 13 poches de solutions mères préparées dans le SGI selon l'ancien protocole sont toutes largement sous-dosées en insuline asparte. Plusieurs hypothèses peuvent être émises. Tout d'abord, 85% des poches contenaient de l'insuline asparte glyquée en proportion plus ou moins importante. Cette insuline glyquée se formant à partir de l'insuline asparte au contact du SGI, il en découle logiquement une perte en insuline asparte native (36). L'effet biologique de l'insuline asparte n'est pas connu mais il a été démontré (chez la souris et pour l'insuline bovine) que l'insuline glyquée présentait une activité biologique altérée avec diminution de son activité hypoglycémiant (38–40). L'administration d'une insuline en partie glyquée et se formant aléatoirement peut donc être une des sources de variabilité glycémique chez le patient. De plus, il a été démontré, pour l'insuline humaine, que l'insuline glyquée pourrait augmenter l'insulino-résistance chez le patient diabétique et altérer l'homéostasie glucidique (33). Une toxicité sur la barrière hémato-encéphalique a également été démontrée *in vitro* (27), d'où l'intérêt supplémentaire de limiter sa formation.

Comme origine de sous-dosage des préparations, on peut également évoquer certains écarts au protocole. En effet, l'ancien protocole préconisait l'utilisation d'une poche vide pour la préparation de la solution mère. Or, parmi les préparations récupérées pour dosage, certaines avaient été préparées dans des poches de SGI. On peut ainsi supposer que dans ce cas, les puéricultrices ont retiré de la poche le volume de SGI correspondant au volume d'insuline qu'elles devaient y injecter (retrait simple de 1 mL d'une poche de 100 mL de G5% au lieu du remplissage d'une poche vide de 99 mL de G5%). Sachant qu'il a été démontré que les poches industrielles

étaient systématiquement sur-remplies (41), cela induit donc forcément un sous-dosage de la solution mère.

Concernant les seringues de solutions filles, on constate parfois un écart important par rapport aux concentrations théoriques d'insuline attendues. Dans les cas de sous-dosage, la formation d'insuline glyquée peut également être évoquée. Ces écarts peuvent aussi être liés au fait que certains dispositifs médicaux, notamment les seringues, possèdent une graduation parfois inadaptée aux volumes devant être mesurés. De plus, l'ancien protocole papier n'étant pas le reflet de la réalité des prescriptions, les préparations étaient effectuées selon le mode opératoire de Logipren®. Or, ce mode opératoire ne précisait pas les étapes de purge des aiguilles pour la préparation des solutions filles, pouvant ainsi impacter la concentration en insuline et augmenter la variabilité inter-puéricultrice par manque de précision. Enfin, il semble également pertinent d'évoquer le fait que la préparation de ces solutions filles nécessite une double dilution avec un risque d'erreur inhérent à la longueur de la préparation, au nombre de manipulations et au risque d'interruption de tâche dans le service.

2- Rédaction du nouveau protocole

Le nouveau protocole a été rédigé de façon pluridisciplinaire et après validation initiale par des essais préliminaires en laboratoire. Les indications, modalités de surveillance et précautions ont été revues et rédigées par les pédiatres du service de réanimation néonatale. Concernant les modalités de préparation et d'administration, les résultats des dosages des préparations diluées dans le SGI selon l'ancien protocole et la mise en évidence d'insuline glyquée ont motivé le changement de diluant. L'eau ppi et le glucose 2,5 % n'étaient pas envisageables en raison de leur hypo-osmolarité et du risque d'hémolyse. Si le SSI ne semblait pas à privilégier de prime abord en raison des restrictions d'apport en sels chez le nouveau-né, l'insuline aspartate a démontré sa stabilité dans ce milieu. De plus, depuis l'utilisation de Logipren® dans le service de réanimation néonatale, qui permet à la fois les prescriptions médicales et les prescriptions de nutriments parentéraux, il devenait possible de tenir compte des apports liés aux diluants des médicaments de l'ensemble des prescriptions des nouveau-nés. Ainsi, la dilution de l'insuline aspartate dans le SSI semblait être la proposition la plus intéressante et a été acceptée par les

réanimateurs néonataux puisque l'apport en sel *via* la préparation d'insuline pouvait être compensée par sa diminution dans la NPI.

En dehors du changement de diluant, la rédaction de ce nouveau protocole a également permis de simplifier l'étape de préparation de la solution mère. En effet, il était assez contraignant pour les puéricultrices de devoir remplir une poche vide avec 99 mL de diluant, pour n'utiliser par la suite qu'un petit volume de cette solution. Ce mode opératoire apparaissant inadapté, il était à risque de non-respect et d'erreur. Ainsi, il a été proposé aux puéricultrices de réaliser directement la dilution dans une seringue de 50 mL afin de simplifier les étapes et d'éviter le prélèvement inutile de Novorapid® et de diluant. De plus, il est à noter que le prix de la préparation de la solution mère a été divisé par 5, en raison principalement du prix élevé des poches vides.

Concernant la préparation des solutions filles, l'ancien protocole était complètement obsolète. En effet, il ne prévoyait que deux concentrations possibles selon que le nouveau-né pesait plus ou moins de 1000 g et ne correspondait pas aux prescriptions de Logipren® qui prévoyait une adaptation systématique au poids du bébé. Il y avait donc un risque de confusion entre la version papier et la version informatisée, même si cette dernière était celle qui était majoritairement suivie par les puéricultrices. Cette partie du protocole papier a ainsi été élaborée de façon à pouvoir être adaptée à n'importe quelle concentration fille. De plus, désormais, le paramétrage Logipren® et la version papier du protocole seront identiques.

Enfin, la rédaction de ce nouveau protocole a permis de repréciser les moments critiques de la préparation, notamment les changements d'aiguilles, afin d'éviter des purges accidentelles pouvant modifier les concentrations préparées. Une étude (42) sur la vancomycine avait déjà été réalisée dans le service, et avait permis d'améliorer les vancocinémies des bébés par simple révision du protocole de préparation. La précision des moments de purge avait effectivement montré un grand impact sur la diminution de la variabilité des dosages de seringues de vancomycine.

Tout ceci a été élaboré en fonction des remarques émises par les puéricultrices et des résultats de l'audit qui ont permis d'identifier les étapes critiques de la préparation.

3- Dosage des préparations effectuées selon le nouveau protocole

On constate que le nouveau protocole permet de diminuer la variabilité de concentration des préparations et d'être beaucoup plus proche des concentrations cibles avec une majorité des préparations présentant un écart de moins de 10% par rapport à la concentration théorique. Cela peut être expliqué tout d'abord par le fait que l'insuline glyquée ne peut plus se former grâce au changement de diluant, par la simplification des étapes de préparation et par l'augmentation de précision du protocole notamment pour les changements d'aiguilles.

Cependant, on constate toujours une variabilité résiduelle dont les origines peuvent être variées. Tout d'abord, lors de l'audit de préparation, certains écarts au protocole ont été constatés selon les pratiques propres de chacune des puéricultrices induisant une variabilité inter-puéricultrices. Les concentrations à préparer étant très faibles, la moindre non-conformité au protocole peut induire un grand écart de concentration par rapport à la cible. De plus, une variabilité des lots industriels d'insuline peut être évoquée et peut potentiellement impacter les préparations, bien que cela n'ait pas été relevé durant l'audit.

4- Résultats de l'audit et corrélation aux dosages

De façon générale, le but de l'audit était de voir si une ou plusieurs difficultés ressortaient de façon fréquente lors des préparations. Lors des premiers essais, les puéricultrices ont toutes souhaité mettre en seringue le diluant (SSI) avant l'insuline. Le protocole a donc été revu en ce sens pour la préparation de la solution fille. Cela n'a en revanche pas pu être validé pour la préparation de la solution mère, car des purges incorrectes d'aiguilles étaient effectuées si l'on suivait cet ordre de préparation. Par la suite, aucune difficulté n'a été identifiée.

L'objectif de l'audit était également d'expliquer l'origine de certains écarts de préparation. La corrélation entre les résultats des dosages et ceux de l'audit permettent en effet de prouver que le non-respect du protocole a de lourdes conséquences sur la qualité des préparations.

Concernant les solutions mères, on constate que l'écart moyen de concentration dosée par rapport à la concentration cible est identique entre le groupe

des préparations sans écart au protocole et le groupe des préparations ayant présenté au moins une non-conformité lors de la préparation. Ceci peut être expliqué par le fait que la majorité des non-conformités constatées étaient des non-conformités de purges/retrait/changement d'aiguille, dont l'impact est peut-être moins important sur cette concentration plus élevée et qui n'est pas quantifiable en CLHP-UV. L'autre non-conformité qui était le non-respect d'ordre des étapes a pour principale conséquence une purge involontaire et donc potentiellement le même impact que la non-conformité précédemment citée. Enfin, les oublis d'homogénéisation n'ont pas eu d'impact sur le dosage de la solution mère, qui était homogénéisée systématiquement avant dosage en laboratoire.

Concernant les solutions filles, le groupe des préparations conformes au protocole montre un écart moyen par rapport aux concentrations cibles plus faible et donc de meilleurs résultats que le groupe des préparations ayant présenté au moins une non-conformité. On note que la majorité des préparations dont le résultat de dosage est très proche de la cible (moins de 5% d'écart) sont des préparations effectuées de façon totalement conforme au protocole. Parmi les non-conformités ayant entraîné les plus grands écarts de dosage, l'utilisation de seringues excentrées ainsi que les non-conformités de purge/retrait/changement d'aiguilles ressortent plus fréquemment. Il s'agit donc de deux points d'attention sur lesquels il paraîtra judicieux d'insister lors de la formation des puéricultrices au nouveau protocole. Cependant, on observe que certaines préparations ayant présenté une ou plusieurs non-conformités de préparation sont parfois tout de même très proche de la cible. Dans ce cas, on peut émettre différentes hypothèses :

- plusieurs écarts au protocole peuvent se compenser ;
- si elles sont bien manipulées, les seringues excentrées permettent de mesurer un volume de façon précise ;
- l'oubli d'homogénéisation n'a pas eu d'impact sur le résultat puisque les seringues étaient automatiquement homogénéisées en laboratoire avant dosage.

Enfin, certaines préparations notées entièrement conformes au protocole ont parfois présenté des écarts importants par rapport à la concentration attendue. Dans ce cas, on peut supposer qu'une ou plusieurs erreurs ont été commises, mais n'ont pas été

vues par l'auditrice. En effet, la préparation s'effectue généralement rapidement, rendant l'identification des non-conformités parfois compliquée. De plus, aucun double contrôle des volumes n'a été imposé lors des préparations.

5- Évaluation de la préparation en situation de perfusion

Après s'être définitivement affranchi du problème de la formation d'insuline glyquée au niveau de la préparation, il restait à tester si ce produit ne pouvait tout de même pas se former par contact entre l'insuline et le glucose dans le circuit de perfusion. Le but était donc d'évaluer si le changement de diluant était suffisant pour minimiser la formation d'insuline glyquée afin de limiter les sources de variabilité glycémique. En effet, la grande majorité des nouveau-nés reçoivent de la nutrition parentérale pouvant contenir de grandes quantités de glucose, perfusée en Y par rapport à l'insuline, avec un volume commun non négligeable et un temps de contact important en raison des débits de perfusion très faibles chez ces patients. Un montage de perfusion simplifié mais reflétant les habitudes du service concernant le positionnement de l'insuline et de la NPI a donc été testé. La perfusion s'est effectuée sous couveuse afin de mimer les conditions réelles d'administration des médicaments injectables, la température pouvant effectivement influencer la formation d'insuline glyquée (39). Au vu du temps imparti, le recueil en sortie de cathéter avec dosage immédiat en CLHP-UV n'a pu être réalisé que sur 10 des 24 heures (5 premières et dernières heures) de perfusion et n'a pu être réalisé qu'une seule fois. Cela a tout de même permis d'obtenir un premier aperçu du potentiel impact de la mise en contact de l'insuline diluée avec une solution hautement glucosée et de penser que l'insuline glyquée ne devrait *a priori* pas avoir le temps de se former dans les tubulures malgré des faibles concentrations d'insuline et des débits de perfusion.

Les concentrations d'insuline aspartate retrouvées en sortie de cathéter en début de perfusion étaient beaucoup plus faibles que les concentrations théoriques attendues. Un phénomène de sorption de l'insuline sur son prolongateur en PE a donc été suspecté. Afin de limiter ce phénomène, un pré-conditionnement des dispositifs médicaux est généralement effectué afin de saturer les sites de sorption de l'insuline. Un nouvel essai sur les deux premières heures de perfusion a donc été réalisé après saturation du prolongateur en PE faisant suite à la seringue d'insuline.

Cette saturation a été effectuée en injectant la solution mère (1 U/mL) dans le prolongateur et en laissant en contact la solution et le dispositif médical durant 10 minutes. Il a été montré que la technique de saturation était très variable d'un centre à un autre, avec cependant une majorité en faveur de l'utilisation de la solution mère (3). Le prolongateur est ensuite purgé avec de l'air puis avec la solution fille à administrer avant de connecter le prolongateur à la ligne de perfusion du bébé et de débiter la perfusion. Il s'agit du protocole habituel du service. Dans la littérature, les phénomènes de sorption ont été décrits pour le PVC (20). Même si l'adsorption de l'insuline est théoriquement plus faible sur le PE qui a démontré bonne inertie (43), ce matériau ne paraît pas totalement inerte au vu des pertes de concentrations constatées en début de perfusion et de la correction de ce phénomène par saturation préalable du prolongateur. Cet élément a donc été rajouté au protocole. Le reste de la ligne de perfusion et le KTO ne semblent en revanche pas entraîner de perte d'insuline car la saturation du prolongateur uniquement a permis de corriger ce phénomène, même si des analyses complémentaires devront être effectuées pour le confirmer.

6- État des connaissances et impact de ce travail

Actuellement, peu de recommandations existent sur la perfusion de l'insuline asparte. Si l'on regarde les informations du Vidal® (17), les diluants pouvant être utilisés pour la dilution de la Novorapid® seraient les solutés de perfusion de chlorure de sodium à 0,9 %, de dextrose à 5 %, ou de dextrose à 10 %. Il est également précisé que pour des concentrations d'insuline asparte allant de 0,05 U/mL à 1,0 U/mL dans ces diluants, la préparation a montré une stabilité à température ambiante pendant 24 heures dans du polypropylène. Le Vidal® évoque également la notion d'adsorption dès le départ et recommande ainsi un contrôle de la glycémie durant la perfusion d'insuline. Sur le site web de la pharmacie des Hôpitaux de Genève, on trouve un protocole (44) de préparation d'insuline diluée en néonatalogie (Annexe IV). La préparation de la solution mère s'effectue dans une seringue de 50 mL et le diluant préconisé est le chlorure de sodium à 0,9 %. En revanche, lors de la préparation des solutions filles, le diluant préconisé est le G5%. Concernant le risque d'adsorption et de perte d'insuline (estimé entre 20 et 80%), il est précisé que le PVC est plus à risque que le PE, et que les petites concentrations d'insuline ainsi que les faibles débits d'administration favorisent ce phénomène. Il est donc proposé dans le

protocole une saturation du prolongateur sur 30 secondes avec la solution fille. Le CHU de Sainte Justine (Hôpital mère-enfant au Québec) évoque également comme solutés compatibles avec l'insuline humaine, le G5%, G10%, G10% avec acides aminés 3% et le NaCl 0,9% et évoque une compatibilité avec l'alimentation parentérale en Y (45).

Ce travail pourrait ainsi remettre en question les recommandations actuelles. En effet, il a montré une grande variabilité des dosages avec une perte conséquente d'insuline asparte lors de la dilution dans un soluté glucosé. Il a également démontré la bonne stabilité de l'insuline dans le SSI. La démonstration au préalable d'insuline glyquée permet également de remettre en cause la stabilité annoncée dans le SGI. Ce travail a également permis d'apporter quelques éléments de réponse sur la compatibilité avec la NPI perfusée en Y. Il semblerait que la NPI soit effectivement compatible avec l'administration d'insuline asparte en continu, même si l'effet des acides aminés et des lipides n'a pas été apprécié dans ce travail. Enfin, cette étude a également donné un premier aperçu sur l'importance de la saturation des tubulures avant l'administration. En effet, même si le phénomène de sorption de l'insuline serait non significatif aux concentrations thérapeutiques de l'adulte (46), le pré-conditionnement des dispositifs médicaux semble nécessaire pour une administration chez le nouveau-né prématuré, en raison des très faibles concentrations utilisées. Ces modalités de perfusion restent encore à exploiter de façon plus approfondie.

7- Forces et limites de l'étude

A- Limites de ce travail

Au départ de l'étude, peu de préparations diluées dans le SGI ont pu être récupérées (13 poches et 11 seringues). En effet, l'insuline ayant posé de nombreux problèmes dans le service, les pédiatres n'osaient plus l'utiliser depuis plusieurs années sauf dans les cas de force majeure. Peu d'enfants ont ainsi reçu une prescription d'insuline et donc peu de préparations ont été effectuées. Cependant, ce faible effectif a immédiatement montré qu'il existait un réel intérêt à optimiser le protocole. Cette différence d'effectif entre les préparations effectuées avec l'ancien protocole et celles effectuées avec le nouveau protocole induit un biais de

comparaison des dosages et de diminution de variabilité. Il semblait cependant impératif d'évaluer le nouveau protocole sur un grand nombre de puéricultrices et de préparations afin de pouvoir le valider de façon correcte.

Concernant les délais de dosage des préparations, ceux-ci n'ont malheureusement pas pu être effectués immédiatement après fabrication. Tout d'abord, les dosages de solutions filles diluées dans le SGI ont été effectués après administration sur 24 heures. Pour les autres solutions préparées, en raison de contraintes matérielles (occupation de la CLHP-UV) et humaines (disponibilités pour effectuer le dosage), les délais ont varié de un jour à une semaine après préparation et stockage au réfrigérateur. Ce délai étant variable d'une préparation à l'autre, on peut effectivement penser que cela a pu fausser les résultats des dosages. Cependant, pour ce qui est des préparations effectuées dans le SGI, les données de stabilité existantes montrent que l'insuline asparte se conserve jusque 30 mois à une température comprise entre 2 et 8°C (17). En revanche, concernant la stabilité de l'insuline asparte diluée, il n'existe que peu de données hormis une stabilité de 24h à température ambiante (17). Le phénomène de glycation serait dépendant de la température (39) et, d'après des études préliminaires réalisées au laboratoire, il serait figé au froid, d'où le choix d'une conservation au réfrigérateur en attente de dosage. Pour les préparations effectuées dans le SSI, les données de stabilité existantes prouvent une stabilité de 30 jours à température ambiante pour l'insuline asparte diluée à 1U/mL dans le SSI (47). Sur des dilutions plus faibles (solutions filles), peu de données existent hormis une stabilité de 24h à température ambiante (17), d'où le choix de la conservation au réfrigérateur dans ce cas également. Ainsi, les délais de dosage et les conditions de stockage appliqués semblent compatibles avec une stabilité des préparations et ne devraient pas avoir faussé les résultats.

Concernant la manipulation sous couveuse en situation de perfusion du service, il s'agit d'une représentation simplifiée de montage. En effet, dans la réalité, d'autres médicaments sont généralement ajoutés à la ligne de perfusion avec des débits particuliers, ce qui modifie les flux de solutions. Cela pourrait ainsi modifier la surface et le temps de contact entre l'insuline et le glucose et donc remettre en question la non formation d'insuline glyquée. De plus, les dosages n'ayant pu être effectués la nuit, il existe une incertitude sur l'évolution de l'insuline et de l'insuline glyquée pour les temps de perfusion allant de T6h à T19h, un point moyen et unique ayant

seulement pu être réalisé. Enfin, la manipulation n'a été effectuée qu'une seule fois sur 24 heures avec la tubulure non saturée et uniquement sur les deux premières heures de perfusion avec la tubulure saturée, faute de disponibilité des appareils. Il serait donc pertinent de répéter ces manipulations avec des dosages en milieu de perfusion et avec des dosages au-delà de 2 heures pour la perfusion avec tubulure saturée afin d'évaluer un potentiel phénomène de relargage de l'insuline au cours de la perfusion sur 24 heures.

B- Forces de ce travail

De façon générale l'ensemble de ce travail a été réalisé de façon à se placer le plus possible dans les conditions réelles du service et en prenant en compte les pratiques et contraintes habituelles de l'équipe soignante. Le nouveau protocole ayant été réalisé de façon pluridisciplinaire et avec les puéricultrices, son intérêt semble bien compris par les équipes ce qui devrait permettre une bonne intégration de ce changement dans les pratiques du service. Enfin, l'originalité de ce travail est l'usage de la pharmacotechnie clinique, avec un apport direct de la chromatographie sur les pratiques cliniques.

VI. CONCLUSIONS/PERSPECTIVES

Ce travail a permis d'optimiser la préparation et l'administration de l'insuline aspartate en réanimation néonatale, service où des hyperglycémies sont fréquemment constatées et où la perfusion d'insuline a posé de réelles difficultés aux soignants. Par la suite, après validation du protocole, un nouveau paramétrage du logiciel Logipren® devra être effectué et validé afin qu'il concorde avec le protocole. L'accompagnement des équipes dans ce changement sera primordial notamment par restitution des résultats de cette étude et formation au nouveau protocole. La réalisation de l'audit a permis une élaboration collaborative du mode opératoire. De plus, les dosages permettront aux équipes de visualiser l'intérêt de ce changement et de légitimer ce travail également auprès des médecins. Une réelle sensibilisation des équipes permettra de maintenir le respect du protocole dans le temps. Il serait également intéressant d'effectuer un nouvel audit de préparation quelques mois après sa mise en place, afin d'évaluer le respect du protocole à distance. Une évaluation clinique de ce protocole par les pédiatres sera importante notamment par le suivi des glycémies, afin de déterminer si cette optimisation est suffisante ou si d'autres aspects doivent encore être approfondis, comme l'optimisation des montages de perfusion. En effet, il n'est pas toujours possible de dédier une voie à l'insuline (de type voie périphérique) et il pourrait donc être intéressant d'étudier ces montages ainsi que les matériaux associés dont l'impact sur la réponse à l'insuline a déjà été démontré chez l'adulte (48).

VII. BIBLIOGRAPHIE

1. Site internet de l'Organisation Mondiale de la Santé [Internet]. [cité 7 août 2018]. Disponible sur: <http://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/preterm-birth>
2. Farrag HM, Cowett RM. Glucose homeostasis in the micropremie. *Clin Perinatol*. 2000;27(1):1-22.
3. Mitanchez-Mokhtari D, Walter-Nicolet E, Farges C, Egrot F, Tréluyer JM, Hubert P. Modalités d'administration de l'insuline par voie intraveineuse chez le nouveau-né prématuré. *Arch Pédiatrie*. 2004;11(9):1054-9.
4. Binder ND, Raschko PK, Benda GI, Reynolds JW. Insulin infusion with parenteral nutrition in extremely low birth weight infants with hyperglycemia. *J Pediatr*. 1989;114(2):273-80.
5. Collins JW, Hoppe M, Brown K, Edidin DV, Padbury J, Ogata ES. A controlled trial of insulin infusion and parenteral nutrition in extremely low birth weight infants with glucose intolerance. *J Pediatr*. 1991;118(6):921-7.
6. Mitanchez-Mokhtari D, Lahlou N, Kieffer F, Magny J-F, Roger M, Voyer M. Both relative insulin resistance and defective islet beta-cell processing of proinsulin are responsible for transient hyperglycemia in extremely preterm infants. *Pediatrics*. 2004;113(3):537-41.
7. Bourcigaux N. L'insuline en réanimation — L'insulinothérapie en réanimation médicale, quelle insuline et pour quel patient ? *Réanimation*. 2011;20(S2):523-7.
8. Losser M-R, Damoiseil C, Payen D. Métabolisme du glucose en situation pathologique aiguë. *Ann Fr Anesth Réanimation*. 2009;28(5):181-92.
9. Krinsley JS. Association between hyperglycemia and increased hospital mortality in a heterogeneous population of critically ill patients. *Mayo Clin Proc*. 2003;78(12):1471-8.
10. Beardsall K, Vanhaesebrouck S, Ogilvy-Stuart AL, Vanhole C, Palmer CR, van Weissenbruch M, et al. Early Insulin Therapy in Very-Low-Birth-Weight Infants. *N Engl J Med*. 2008;359(18):1873-84.
11. Farrag HM, Nawrath LM, Healey JE, Dorcus EJ, Rapoza RE, Oh W, et al. Persistent glucose production and greater peripheral sensitivity to insulin in the neonate vs. the adult. *Am J Physiol*. 1997;272(1):86-93.
12. Brange J, Langkjoer L. Insulin structure and stability. *Pharm Biotechnol*. 1993;5:315-50.
13. Alila Medical Media. Structure of human insulin [Internet]. [cité 27 août 2018]. Disponible sur: <https://www.shutterstock.com/fr/image-vector/structure-human-insulin-115341256>

14. Centre Européen d'Etude du Diabète (CEED). Les différents types d'insuline [Internet]. [cité 27 août 2018]. Disponible sur: <http://www.ceed-diabete.org/fr/le-diabete/traitements/insuline/>
15. Rahuel-Clermont S, French CA, Kaarsholm NC, Dunn MF, Chou CI. Mechanisms of stabilization of the insulin hexamer through allosteric ligand interactions. *Biochemistry*. 1997;36(19):5837-45.
16. Novonordisk®. Structure primaire de l'insuline aspartate [Internet]. [cité 27 août 2018]. Disponible sur: <http://www.novonordisk.fr>
17. E-Vidal monographie de la NOVORAPID 100 U/ml sol inj en flacon [Internet]. [cité 7 août 2018]. Disponible sur: <https://evidal.vidal.fr>
18. Huang S, Czech MP. The GLUT4 glucose transporter. *Cell Metab*. avr 2007;5(4):237-52.
19. SFAR, SRLF, AFIB, Europharmat, SFPC, AAMB. Socle de connaissances sur la perfusion en anesthésie réanimation. [Internet]. 2016 [cité 23 juill 2019]. Disponible sur: <http://sfar.org/wp-content/uploads/2016/10/Socle-fondamentaux-perfusion.pdf>
20. Hewson M, Nawadra V, Oliver J, Odgers C, Plummer J, Simmer K. Insulin infusions in the neonatal unit: delivery variation due to adsorption. *J Paediatr Child Health*. juin 2000;36(3):216-20.
21. Never Events - ANSM [Internet]. [cité 22 août 2018]. Disponible sur: [https://www.ansm.sante.fr/Dossiers/Securite-du-medicament-a-l-hopital/Les-evenements-qui-ne-devraient-jamais-arriver-Never-Events/\(offset\)/0](https://www.ansm.sante.fr/Dossiers/Securite-du-medicament-a-l-hopital/Les-evenements-qui-ne-devraient-jamais-arriver-Never-Events/(offset)/0)
22. Campino A, Santesteban E, Pascual P, Sordo B, Arranz C, Unceta M, et al. Strategies implementation to reduce medicine preparation error rate in neonatal intensive care units. *Eur J Pediatr*. 2016;175(6):755-65.
23. Bryland A, Broman M, Erixon M, Klarin B, Lindén T, Friberg H, et al. Infusion fluids contain harmful glucose degradation products. *Intensive Care Med*. 2010;36(7):1213-20.
24. Cook AP, MacLeod TM, Appleton JD, Fell AF. HPLC studies on the degradation profiles of glucose 5% solutions subjected to heat sterilization in a microprocessor-controlled autoclave. *J Clin Pharm Ther*. 1989;14(3):189-95.
25. Kjellstrand P, Erixon M, Wieslander A, Lindén T, Martinson E. Temperature: the single most important factor for degradation of glucose fluids during storage. *Perit Dial Int J Int Soc Perit Dial*. 2004;24(4):385-91.
26. Postaire E, Pradier F, Postaire M, Pradeau D, Matchoutsky L, Prognon P, et al. Various techniques for the routine evaluation of the degradation of glucose in parenteral solutions--a critical study. *J Pharm Biomed Anal*. 1987;5(4):309-18.

27. Shahriyary L, Riazi G, Lornejad MR, Ghezlou M, Bigdeli B, Delavari B, et al. Effect of glycated insulin on the blood-brain barrier permeability: An in vitro study. *Arch Biochem Biophys*. 2018;647:54-66.
28. McKillop AM, Abdel-Wahab YHA, Mooney MH, O'Harte FPM, Flatt PR. Secretion of glycated insulin from pancreatic beta-cells in diabetes represents a novel aspect of beta-cell dysfunction and glucose toxicity. *Diabetes Metab*. 2002;28(6):61-9.
29. Abdel-Wahab YH, O'Harte FP, Barnett CR, Flatt PR. Characterization of insulin glycation in insulin-secreting cells maintained in tissue culture. *J Endocrinol*. 1997;152(1):59-67.
30. McKillop AM, Mooney MH, Harriott P, Flatt PR, O'Harte FPM. Evaluation of Glycated Insulin in Diabetic Animals Using Immunocytochemistry and Radioimmunoassay. *Biochem Biophys Res Commun*. 2001;286(3):524-8.
31. McKillop AM, McCluskey JT, Boyd AC, Mooney MH, Flatt PR, O'Harte FPM. Production and characterization of specific antibodies for evaluation of glycated insulin in plasma and biological tissues. *J Endocrinol*. 2000;167(1):153-63.
32. Lindsay JR, McKillop AM, Mooney MH, O'Harte FPM, Bell PM, Flatt PR. Demonstration of increased concentrations of circulating glycated insulin in human Type 2 diabetes using a novel and specific radioimmunoassay. *Diabetologia*. 2003;46(4):475-8.
33. McKillop AM, Lindsay JR, Au S, Mahood KI, O'Harte FP, Flatt PR, et al. Meal-dependent Regulation of Circulating Glycated Insulin in Type 2 Diabetic Subjects. *Horm Metab Res*. 2006;38(2):94-7.
34. Neglia CI, Cohen HJ, Garber AR, Ellis PD, Thorpe SR, Baynes JW. ¹³C NMR investigation of nonenzymatic glucosylation of protein. Model studies using RNase A. *J Biol Chem*. 1983;258(23):14279-83.
35. Watkins NG, Thorpe SR, Baynes JW. Glycation of amino groups in protein. Studies on the specificity of modification of RNase by glucose. *J Biol Chem*. 1985;260(19):10629-36.
36. Préta L-H. Etude de stabilité de l'insuline asparte en milieu glucosé: application à la réanimation néonatale. [Mémoire de Master 2]. [Lille]: Université de Lille; 2018.
37. Guide méthodologique des études de stabilité des préparations SFPC-GERPAC [Internet]. [cité 6 août 2018]. Disponible sur: http://www.gerpac.eu/IMG/pdf/guide_de_stabilite_vf_avril2013.pdf
38. Hunter SJ, Boyd AC, O'Harte FPM, McKillop AM, Wiggam MI, Mooney MH, et al. Demonstration of Glycated Insulin in Human Diabetic Plasma and Decreased Biological Activity Assessed by Euglycemic-Hyperinsulinemic Clamp Technique in Humans. *Diabetes*. 2003;52(2):492-8.

39. Abdel-Wahab YH, O'Harte FP, Boyd AC, Barnett CR, Flatt PR. Glycation of insulin results in reduced biological activity in mice. *Acta Diabetol.* 1997;34(4):265-70.
40. Boyd AC, Abdel-Wahab YH, McKillop AM, McNulty H, Barnett CR, O'Harte FP, et al. Impaired ability of glycated insulin to regulate plasma glucose and stimulate glucose transport and metabolism in mouse abdominal muscle. *Biochim Biophys Acta.* 2000;1523(1):128-34.
41. F. Feutry et al. Evaluation in vitro des solutions de perfusion présentes sur le marché français. In: Congrès de la SFPC. Grenoble; 2014.
42. Foinard A, Décaudin B, Simon N, Barthélémy C, Storme L, Odou P. Vancomycin syringe study shows significant reduction in dosing variability after introducing a revised protocol. *Acta Paediatr.* 2014;103(3):e93-4.
43. Zahid N, Taylor KMG, Gill H, Maguire F, Shulman R. Adsorption of insulin onto infusion sets used in adult intensive care unit and neonatal care settings. *Diabetes Res Clin Pract.* 2008;80(3):e11-13.
44. Hôpitaux Universitaires de Genève. Préparation d'insuline diluée (< 1 UI/mL) en néonatalogie [Internet]. 2013 [cité 11 juill 2019]. Disponible sur: https://pharmacie.hug-ge.ch/infomedic/utilismedic/insuline_dilution.pdf
45. Centre Hospitalier Universitaire mère-enfant Sainte-Justine. Guide pratique des médicaments en néonatalogie au CHU Sainte-Justine - Insuline Régulière [Internet]. 2017 [cité 11 juill 2019]. Disponible sur: <https://www.chusj.org/fr/soins-services/P/Pharmacie/Outils/Guide-Pratique/Medicaments//Insuline>
46. Masse M, Maton M, Genay S, Blanchemain N, Barthélémy C, Décaudin B, et al. In vitro assessment of the influence of intravenous extension set materials on insulin aspart drug delivery. *PloS One.* 2018;13(8):e0201623.
47. S. Genay, F. Feutry, F. Potié, C. Barthélémy, B. Décaudin, P. Odou. Stabilité d'une solution d'insuline diluée à 1 UI/mL : gare à ne pas oublier les conservateurs ! In: GERPAC. Hyères; 2016.
48. Genay S, Décaudin B, Ethgen S, Alluin A, Babol E, Labreuche J, et al. Effect of insulin infusion line on glycaemic variability in a perioperative high dependency unit (HDU): a prospective randomised controlled trial. *Ann Intensive Care.* 2017;7(1):74.

VIII. ANNEXES

Annexe I : Protocole de préparation de l'insuline dans le service de réanimation néonatale du CHU de Lille

	PROTOCOLE		PT/REA-NEO/008
	<i>INSULINOTHERAPIE PAR INSULINE RAPIDE</i>		DATE 20/05/2015
			Version 1
		Page 1 sur 4	

REDACTION NOM : MAIGUY-FOINARD Aurélie Fonction : pharmacien Visa :	VERIFICATION NOM : FLAMEIN Florence Fonction : pédiatre Visa : NOM : NAASSENS Nadia Fonction : puéricultrice Visa :	APPROBATION NOM : DELFORGE Isabelle Fonction : cadre de santé Visa : NOM : STORME Laurent Fonction : pédiatre et chef de service Visa : NOM : Validation par la COMEDIMS le 20/05/2015 Fonction : Visa : 
---	--	--

INDICATIONS

- Intolérance glucidique du prématuré présentant un dextro > 2 g/L à 2 reprises à 2h d'intervalle.
- Après avoir recherché et éliminé d'autres causes d'hyperglycémie (SEPSIS +++, erreur dans les apports, post-opératoire, etc.) pour lesquelles l'insuline ne serait pas indiquée.

OBJECTIF

- Maintenir la glycémie entre 1 et 1,5 g/L.

MODALITES D'ADMINISTRATION

- Administration en perfusion continue sur 24h.

MATERIELS

- 1 flacon de Novorapid® (insuline aspartate) 10 mL (1 mL = 100 UI).
- 2 seringues de 2 mL.
- 1 seringue de 5 mL.
- 1 seringue de 20 mL.
- 1 seringue de 50 mL.
- 4 aiguilles roses.
- 1 poche de G5% 100 mL.
- 1 poche vide de 100 mL.
- 1 tubulure non opaque.

 Centre Hospitalier Régional Universitaire de Lille Pôle FMNN Réanimation néonatale	PROCOLE	PT/REA-NEO/008
	<i>INSULINOTHERAPIE PAR INSULINE RAPIDE</i>	DATE 20/05/2015
		Version 1 Page 2 sur 4

PRODUIT A PERFUSER

- pH = 7-7,8.
- Flacon de Novorapid® : à conserver dans l'emballage d'origine au réfrigérateur entre + 2 °C et + 8 °C et après ouverture, jusqu'à 28 jours à T° ambiante toujours dans son emballage d'origine -> **bien noter la date d'ouverture sur l'emballage.**
- Adsorption sur PVC -> utilisation de tubulures en polyéthylène (PE).
- Solvant de dilution : G5%.
- Solution stable 24h à température ambiante -> **préparation d'une seule seringue/patient/jour.**
- Solution à perfuser immédiatement.
- Solution à filtrer avec un filtre de 0,2 µm.
- Incompatible notamment avec la micafungine et la ranitidine.

PREPARATION

- **Solution n°1 (à préparer soigneusement pour éviter des erreurs de dosage des solutions n°2 et 3)**
- 1) Prélever 1 mL dans un flacon de Novorapid® (soit 100 UI) avec une aiguille neuve et une seringue de 2 mL.
 - 2) Ajouter ce volume de 1 mL dans la poche vide de 100 mL. **Il est important de ne pas purger l'aiguille.**
 - 3) Ajouter 99 mL de G5% dans cette même poche en prélevant le solvant dans une poche de G5% 100 mL avec une aiguille neuve et une seringue de 50 mL. **Il est important de ne pas purger l'aiguille.**
 - 4) Bien agiter la poche manuellement.
Concentration de la solution n°1 : **1 mL = 1 UI.**
 - 5) Pour éviter toute erreur d'administration, la solution n°1 **doit être jetée** à la fin des préparations.

 Pôle FMNN Réanimation néonatale	PROTOCOLE	PT/REA-NEO/008
	<i>INSULINOTHERAPIE PAR INSULINE RAPIDE</i>	DATE 20/05/2015
		Version 1
		Page 3 sur 4

▪ **Solution n°2 : 1 mL = 0,2 UI pour nouveau-né ->1 000 g**

- 1) Prélever 4 mL de la poche à l'aide d'une seringue de volume approprié. Faire des allers-retours avec le piston pour bien homogénéiser la poche avant de prélever.
- 2) Transférer la solution dans une seringue de 20 mL en faisant couler doucement le long de la paroi (produit moussant). Il est important de ne pas purger l'aiguille.
- 3) Compléter avec une aiguille neuve le volume de la seringue avec du G5% pour un volume final de 20 mL.
- 4) Bien homogénéiser la seringue.
- 5) Connecter la tubulure non opaque à la seringue de 20 mL. Eliminer toutes les bulles d'air préalablement (produit moussant).
- 6) Purger manuellement la tubulure.
- 7) Réaliser une purge automatique au moment du branchement de la seringue, avant la connexion à l'enfant. Il faut utiliser la fonction purge du pousse-seringue.
- 8) Régler le débit à 0,3 mL/h pour une administration sur 24h (soit 0,06 UI/kg/h pour un nouveau-né de 1 000 g).

▪ **Solution n°3 : 1 mL = 0,1 UI pour nouveau-né < 1 000 g**

- 1) Prélever 2 mL de la poche à l'aide d'une seringue de volume approprié. Faire des allers-retours avec le piston pour bien homogénéiser la poche avant de prélever.
- 2) Transférer la solution dans une seringue de 20 mL en faisant couler doucement le long de la paroi (produit moussant). Il est important de ne pas purger l'aiguille.
- 3) Compléter avec une aiguille neuve le volume de la seringue avec du G5% pour un volume final de 20 mL.
- 4) Bien homogénéiser la seringue.
- 5) Connecter la tubulure non opaque à la seringue de 20 mL. Eliminer toutes les bulles d'air préalablement (produit moussant).
- 6) Purger manuellement la tubulure.
- 7) Réaliser une purge automatique au moment du branchement de la seringue, avant la connexion à l'enfant. Il faut utiliser la fonction purge du pousse-seringue.

 Pôle FMNN Réanimation néonatale	PROTOCOLE	PT/REA-NEO/008
	<i>INSULINOTHERAPIE PAR INSULINE RAPIDE</i>	DATE 20/05/2015
		Version 1 Page 4 sur 4

- 8) Régler le débit à 0,3 mL/h pour une administration sur 24h pour un nouveau-né de 500 g, et à 0,4 mL/h pour un nouveau-né de 700 g (soit 0,06 UI/kg/h).

ETIQUETAGE DE LA PREPARATION

Coller sur la seringue venant d'être préparée une étiquette blanche mentionnant :

- le nom et la concentration du produit,
- la date et l'heure de préparation,
- les initiales du préparateur,
- l'identité du patient.

SURVEILLANCE

Le débit d'insuline est à déterminer à la mesure du dextro toutes les 3h (et 1h après chaque modification de débit si possible).

- Si dextro ≥ 2 g/L, augmenter le débit de perfusion de 0,1 mL/h.
- Si $1,1$ g/L < dextro < 2 g/L, garder le même débit
- Si dextro $\leq 1,1$ g/L, diminuer le débit de 0,1 mL/h.
- Si dextro $\leq 0,5$ g/L, diminuer le débit de 0,1 mL/h et appeler le médecin pour un resucrage éventuel (3 mL/kg de G10%).

Annexe II : Grille d'audit

EPP - PROTOCOLE INSULINE DANS NaCl

Puéricultrice n°

Date: .../.../.....

	Acquis	Non Acquis	Commentaire
<u>Matériel</u>			
1 flacon de Novorapid® (insuline asparte) 10 mL			
1 poche de NaCl 0,9% 100mL			
1 seringue de 50 mL			
1 seringue de prélèvement adaptée			
1 seringue pour solution fille adaptée			
1 seringue à tuberculine (1mL)			
4 aiguilles roses (18G)			

<u>Produit à perfuser</u>			
Flacon à conserver dans l'emballage d'origine au réfrigérateur entre + 2 °C et + 8 °C			
Après ouverture : à conserver jusqu'à 28 jours à T° ambiante dans son emballage d'origine			
Noter la date d'ouverture sur l'emballage			
Utilisation du NaCl 0,9% comme solvant			
<u>Préparation de la solution mère (1 U/mL)</u>			
Prélever 0,5 mL de Novorapid®			
Utilisation d'une seringue à tuberculine			
Utilisation d'une aiguille rose neuve			
Transférer ce volume dans une seringue de 50 mL			
Utilisation d'une seringue luer lock de 50 mL			
Jeter seringue à tuberculine + aiguille rose			
Apposer nouvelle aiguille rose sur seringue de 50 mL			
Compléter à 50 mL avec du NaCl 0,9%			
Retirer et jeter l'aiguille rose			
Agiter la seringue manuellement			
Etiqueter la solution mère			

<u>Préparation de la solution fille à 0,06 U/mL</u>			
Choisir une seringue de 10 mL + aiguille rose			
Prélever 9 mL de NaCl			
Jeter l'aiguille rose			
Choisir une seringue de 1 mL + aiguille rose			
Prélever 0,6 mL de solution mère			
Transférer la solution mère sans purger l'aiguille			
Jeter la seringue de 1 mL + aiguille rose			
Mettre un bouchon			
Homogénéiser la seringue			
<u>Préparation de la solution fille à 0,083 U/mL</u>			
Choisir une seringue de 10 mL + aiguille rose			
Prélever 8,8 mL de NaCl			

Jeter l'aiguille rose			
Choisir une seringue de 1 mL + aiguille rose			
Prélever 0,8 mL de solution mère			
Transférer la solution mère sans purger l'aiguille			
Jeter la seringue de 1 mL + aiguille rose			
Mettre un bouchon			
Homogénéiser la seringue			

Préparation de la solution fille à 0,1 U/mL			
Choisir une seringue de 10 mL + aiguille rose			
Prélever 8,6 mL de NaCl			
Jeter l'aiguille rose			
Choisir une seringue de 1 mL + aiguille rose			
Prélever 1 mL de solution mère			
Transférer la solution mère sans purger l'aiguille			
Jeter la seringue de 1 mL + aiguille rose			
Mettre un bouchon			
Homogénéiser la seringue			

Préparation de la solution fille à 0,16 U/mL			
Choisir une seringue de 5 mL + aiguille rose			
Prélever 4 mL de NaCl			
Jeter l'aiguille rose			
Choisir une seringue de 1 mL + aiguille rose			
Prélever 0,8 mL de solution mère			
Transférer la solution mère sans purger l'aiguille			
Jeter la seringue de 1 mL + aiguille rose			
Mettre un bouchon			
Homogénéiser la seringue			

Préparation de la solution fille à 0,167 U/mL			
Choisir une seringue de 10 mL + aiguille rose			
Prélever 8 mL de NaCl			
Jeter l'aiguille rose			
Choisir une seringue de 3 mL + aiguille rose			
Prélever 1,6 mL de solution mère			
Transférer la solution mère sans purger l'aiguille			
Jeter la seringue de 3 mL + aiguille rose			
Mettre un bouchon			
Homogénéiser la seringue			

Préparation de la solution fille à 0,167 U/mL			
Choisir une seringue de 20 mL + aiguille rose			
Prélever 16 mL de NaCl			
Jeter l'aiguille rose			
Choisir une seringue de 5 mL + aiguille rose			
Prélever 3,2 mL de solution mère			
Transférer la solution mère sans purger l'aiguille			
Jeter la seringue de 5 mL + aiguille rose			
Mettre un bouchon			
Homogénéiser la seringue			

Préparation de la solution fille à 0,2 U/mL			
Choisir une seringue de 20 mL + aiguille rose			
Prélever 15,4 mL de NaCl			
Jeter l'aiguille rose			
Choisir une seringue de 5 mL + aiguille rose			
Prélever 3,8 mL de solution mère			
Transférer la solution mère sans purger l'aiguille			
Jeter la seringue de 5 mL + aiguille rose			
Mettre un bouchon			
Homogénéiser la seringue			

Préparation de la solution fille à 0,3 U/mL			
Choisir une seringue de 20 mL + aiguille rose			
Prélever 13,4 mL de NaCl			
Jeter l'aiguille rose			
Choisir une seringue de 10 mL + aiguille rose			
Prélever 5,8 mL de solution mère			
Transférer la solution mère sans purger l'aiguille			
Jeter la seringue de 10 mL + aiguille rose			
Mettre un bouchon			
Homogénéiser la seringue			

Etiquetage solution fille			
Etiquette blanche			
Nom + concentration du produit			
Date + heure de la préparation			
Initiales du préparateur			
Identité du patient			

Qu'avez-vous pensé du protocole ?

Annexe III : Nouveau protocole de préparation de l'insuline dans le service de réanimation néonatale du CHU de Lille

 Propriétaire du document	HYPERGLYCEMIE – INSULINOTHERAPIE	Code du document : [P_TYPE] / [P_UNIT] / [P_REF]
		Date d'application : [P_APPLICATION_DATE]
		Version : [P_REVISION]
		Page 1 sur n

Rédaction	Validation
Nom / Prénom : Fonction :	Nom / Prénom : Fonction :

Périmètre d'application :

1. OBJECTIFS

- Maintenir l'objectif souhaité d'apports caloriques et obtenir une meilleure croissance pondérale (apport basal de glucose = 8g/kg/jour).

2. DÉFINITION

- Hyperglycémie néonatale transitoire = glycémie > 1,5 g/L ou 8 mmol/L.

3. PRÉVENTION

- Augmentation des apports glucidiques fonction des variations de la glycémie journalière.
Exemples :
 - augmentation de 2 g/kg/j si dextros < 1,3 g/l (7 mmol/L)
 - augmentation de 1 g/kg/j si dextros > 1,3 g/l (7 mmol/L)
- Apport protéique précoce dès le 1^{er} jour : amélioration de la sécrétion insuline et de la tolérance glycémique.

4. EN PRATIQUE

- **Situations particulières à éliminer** en cas d'hyperglycémie chez le prématuré:
 - Infection
 - Lésions cérébrales hémorragiques
 - Période post-opératoire précoce
 - Erreur d'apports en glucides.

→ En cas de stress oxydatif, il faut baisser les apports de sucre de manière transitoire.

 Propriétaire du document	HYPERGLYCEMIE – INSULINOTHERAPIE	Code du document : [P_TYPE] / [P_UNIT] / [P_REF]
		Date d'application : [P_APPLICATION_DATE]
		Version : [P_REVISION]
		Page 1 sur n

- **Indications de l'insulinothérapie** (après élimination des situations particulières citées plus haut) :

- Si dextros compris entre 1,6 et 2,1 g/L (8,5 et 12 mmol/L) → Faire une BU
 - Si BU ≤ + : ne rien faire.
 - Si BU > + : diminuer les apports en glucose de 10%.
- Si dextros > 2,1 g/L (12 mmol/L) → Diminuer les apports en glucose de 20%.

→ Toujours vérifier que les apports en glucose soient ≥ 8 g/kg/jr.

- Si apports glucidiques < 8 g/kg/jr : Brancher l'insuline d'emblée, et débiter à 0,04 U/kg/h (à 0,2mL/h)

→ Éviter de diminuer les apports en glucides en dessous de 8g/kg/jr (**SAUF DE MANIERE TRANSITOIRE DANS LES SITUATIONS PARTICULIERES, PRECEDEMMENT CITEES**)

→ ATTENTION : Penser à augmenter les apports hydriques et tenir compte de la natrémie, en parallèle de la diminution des apports glucidiques.

- **Surveillance glycémique** : Adaptation de la posologie en fonction des glycémies capillaires, des variations de la glycémie et de la glycosurie:
 - Contrôle des glycémies capillaires 3 heures après tout changement de prescription.
 - Tenir compte du dextro antérieur et de la cinétique des glycémies.

- **Précautions** :

- L'hypoglycémie est plus dangereuse que l'hyperglycémie.
- Éviter apports glucidiques excessifs sous insuline (entre 8 et 14 g/kg/j).
- L'apport glucidique minimal est de 8 g/kg/jr.
- Tenir compte de la cinétique entre 2 dextros.

5. PRESCRIPTION LOGIPREN

- Insuline humaine (rapide) => IVC
- **Indication** : Optimisation des apports caloriques / hyperglycémie du prématuré.
- Prescrire 0,04 UI/Kg/h en perfusion continue à un débit de 0,2mL/h.



Propriétaire du document

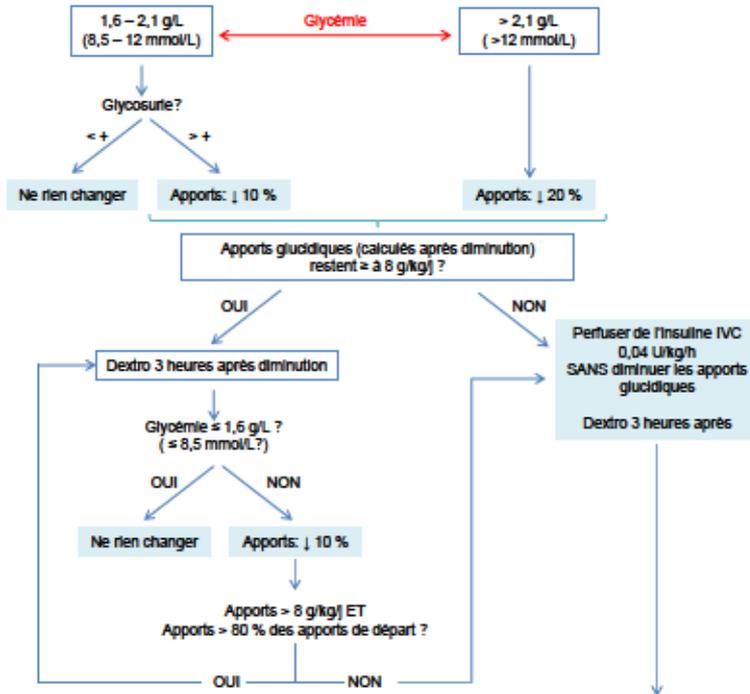
HYPERGLYCEMIE – INSULINOTHERAPIE

Code du document :
[P_TYPE] / [P_UNIT] / [P_REF]

Date d'application :
[P_APPLICATION_DATE]

Version :
[P_REVISION]

Page 1 sur n



		COMPARAISON AUX DEXTROS PRECEDENTS		
		Baisse > 0,4 g/L	Stable (Entre -0,4 et +0,4 g/L)	Augmentation > 0,4 g/L
DEXTRO ACTUEL	< 0,4 g/L	Arrêt insuline Re-sucrage G10% 2 mL/kg Contrôle 1 h après	Arrêt insuline Re-sucrage G10% 2 mL/kg Contrôle 1 h après	-
	Entre 0,4 et 1,1 g/L	↓ Insuline 0,04 U/kg/h et ↑ Apports en sucre de 10%	↑ Apports en sucre 10%	Ne rien changer
	Entre 1,1 et 1,8 g/L	↑ Apports de 10%	Ne rien changer	↑ Insuline 0,04 U/kg/h
	Entre 1,8 et 2,1 g/L	Ne rien changer	↑ Insuline 0,04 U/kg/h	↑ Insuline 0,04 U/kg/h et ↓ Apports de 10%
	> 2,1 g/L	↓ Apports en sucre de 10%	↑ Insuline 0,04 U/kg/h et ↓ Apports en sucre de 10%	↑ Insuline 0,04 U/kg/h et ↓ Apports en sucre de 20%

Dextro 3 heures après changement
Passer à un dextro par 6 h si 3 dextros successifs stables

Seule la version informatique du logiciel de gestion documentaire est valide
© Document interne, propriété du C.H.U de Lille

 Propriétaire du document	HYPERGLYCEMIE – INSULINOTHERAPIE	Code du document :
		[P_TYPE] / [P_UNIT] / [P_REF]
		Date d'application :
		[P_APPLICATION_DATE]
		Version :
		[P_REVISION]
		Page 1 sur n

6. MODALITÉS DE PRÉPARATION ET D'ADMINISTRATION

→ Administration en perfusion continue sur 24h.

- **Matériels :**

- 1 flacon de Novorapid® (insuline aspartate) 10 mL (1 mL = 100 UI)
- 1 poche de NaCl 0,9% 100 mL
- 1 seringue de 50 mL en Polypropylène luer-lock (PP)
- 1 seringue de prélèvement de solution mère de volume adapté (voir préparation de la solution fille)
- 1 seringue de solution fille de volume adapté (voir préparation de la solution fille)
- 1 seringue à tuberculine (1 mL)
- 4 aiguilles roses (18 G)
- 1 prolongateur Lectrocath Vygon non opaque

- **Produit à perfuser :**

- pH = 7 – 7,8.
- Flacon de Novorapid® : à conserver dans l'emballage d'origine au réfrigérateur entre + 2 °C et + 8 °C. Après ouverture, peut être conservé jusqu'à 28 jours à T° ambiante toujours dans son emballage d'origine → **bien noter la date d'ouverture sur l'emballage.**
- Utilisation de tubulures en **polyéthylène (PE)** car moins d'adsorption qu'avec le PVC.
- Solvant de dilution : **NaCl 0,9 %**.
- Solution diluée stable 24h à température ambiante -> **préparation d'une seule seringue / patient / jour.**
- Solution à perfuser immédiatement.

 Propriétaire du document	HYPERGLYCEMIE – INSULINOTHERAPIE	Code du document : [P_TYPE] / [P_UNIT] / [P_REF]
		Date d'application : [P_APPLICATION_DATE]
		Version : [P_REVISION]
		Page 1 sur n

- **Préparation :**

- **Solution mère : Seringue de concentration = 1 U/mL (à préparer soigneusement pour éviter des erreurs de dosage de la solution fille)**

- 1) A l'aide de la seringue à tuberculine et d'une aiguille rose neuve, prélever 0,5 mL de Novorapid®
- 2) Transférer ce volume dans une seringue luer-lock de 50 mL. Il est important de ne pas purger le volume contenu dans l'aiguille. Puis jeter la seringue à tuberculine et son aiguille.
- 3) Apposer une aiguille rose neuve sur la seringue de 50 mL et compléter la seringue à 50 mL avec du NaCl 0,9%. Retirer et jeter l'aiguille rose. Agiter la seringue manuellement pour homogénéiser la solution.
- 4) Concentration de la solution mère : 1 mL = 1 U d'insuline asparte.
- 5) Etiqueter la solution mère avec une étiquette blanche indiquant :
 - « Solution mère d'insuline à 1 U/mL »
 - Date + heure de la préparation
 - Initiales du préparateur

→ Pour éviter toute erreur d'administration, la solution mère devra être jetée à la fin des préparations.

- **Solution fille = solution à administrer, de concentration variable**

Choix des seringues en fonction du volume V à prélever :

- Si $V \leq 1 \text{ mL}$ → prendre une seringue à tuberculine de **1 mL**
- Si $1 \text{ mL} < V \leq 3 \text{ mL}$ → prendre une seringue luer-lock de **3 mL**
- Si $3 \text{ mL} < V \leq 5 \text{ mL}$ → prendre une seringue luer-lock de **5 mL**
- Si $5 \text{ mL} < V \leq 10 \text{ mL}$ → prendre une seringue luer-lock de **10 mL**
- Si $10 \text{ mL} < V \leq 20 \text{ mL}$ → prendre une seringue luer-lock de **20 mL**
- Si $20 \text{ mL} < V \leq 50 \text{ mL}$ → prendre une seringue luer-lock de **50 mL**

- 1) Choisir une seringue de **volume adapté au volume final à perfuser** et y apposer une aiguille rose neuve.
- 2) Prélever le volume de NaCl 0,9 % nécessaire. Jeter l'aiguille rose.
- 3) En fonction du **volume de solution mère à prélever**, choisir la seringue adaptée et y apposer une aiguille rose neuve.
- 4) Prélever le volume de solution mère nécessaire selon la prescription.
- 5) Transférer ce volume dans la seringue finale sans purger l'aiguille. Jeter l'aiguille. Agiter la seringue manuellement pour homogénéiser la solution.

 Propriétaire du document	HYPERGLYCEMIE – INSULINOTHERAPIE	Code du document :
		[P_TYPE] / [P_UNIT] / [P_REF]
		Date d'application :
		[P_APPLICATION_DATE]
		Version :
		[P_REVISION]
		Page 1 sur n

6) Etiqueter la préparation : coller sur la seringue venant d'être préparée une étiquette blanche mentionnant :

- le nom et la concentration du produit,
- la date et l'heure de préparation,
- les initiales du préparateur,
- l'identité du patient.

7) Saturer le prolongateur en PE en y injectant 1,5 mL de solution mère (à 1 U/mL) et laisser en contact durant 10 minutes puis purger manuellement le prolongateur avec de l'air.

8) Connecter le prolongateur à la seringue de solution fille à perfuser. Eliminer toutes les bulles d'air au préalable (produit moussant).

9) Réaliser une purge automatique au moment du branchement de la seringue sur le pousse-seringues électrique, avant la connexion à l'enfant, en utilisant la fonction purge automatique. (☞)

10) Brancher au plus près du bébé sans filtrer.

11) Régler au débit prescrit pour une administration sur 24h.

Annexe IV : Protocole de la pharmacie des Hôpitaux de Genève



Hôpitaux
Universitaires
Genève

Site web de la Pharmacie des HUG – <http://pharmacie.hug-ge.ch>

Informations sur les médicaments - Recommandations d'utilisation

Assistance Pharmaceutique: No tél interne 31080

PREPARATION D'INSULINE DILUEE (< 1 UI/mL) EN NEONATOLOGIE

Objectif : prévenir le risque d'adsorption et de perte d'insuline (perte possible : 20 à 80%) dans le matériel de perfusion lors de la préparation de solutions d'insuline très diluées en néonatalogie (< 1UI /mL). L'adsorption dépend de la concentration utilisée (conc. faible >> conc. élevée), du matériel (PVC >> PE (polyéthylène)), de la longueur de la tubulure, de la température ou du débit administré (débit faible >> débit élevé).

Moyen : purger le matériel de perfusion pour le saturer en insuline et ainsi limiter le risque d'adsorption et de perte d'insuline dans le matériel de perfusion.

Produits et matériel pour la préparation:

- Novorapid 1 amp. de 10 mL=1000 UI (100 UI/mL)
- NaCl 0.9%, Glucose 5%
- Seringue BD, prolongateur, connecteur bleu

Travailler de manière aseptique !

1. Préparation de la solution mère d'insuline 1UI/mL

Préparer une **solution mère** d'insuline (ser. 50 UI / 50 mL NaCl 0.9%) (utiliser une fiole neuve pour chaque nouvelle administration IV)

1. Prélever 50 UI de Novorapid au moyen d'une seringue à insuline (code 448915, ser. à insuline en emb. stérile vide 100 UI 1mL (1 x 200))
2. Transférer le volume prélevé dans une seringue de 50mL
3. Compléter ad 50mL avec NaCl 0.9% (volume total 50mL)
4. Retourner doucement plusieurs fois la seringue pour mélanger la solution



2. Préparation des seringues pour administration

Seringues de 10 ou 20 mL

Étapes	0.05 UI/mL	0.05 UI/mL	0.1 UI/mL	0.1 UI/mL
	Ser.10 mL	Ser.20 mL	Ser.10 mL	Ser.20 mL
1. Diluer	0.5 mL sol. mère + 9.5 mL G5%	1 mL sol. mère + 19 mL G5%	1 mL sol. mère + 9 mL G5%	2 mL sol. mère + 18 mL G5%
2. Mélanger	Mettre un bouchon et mélanger doucement la solution dans la seringue en la retournant plusieurs fois			
3. Purger	Brancher un prolongateur et purger lentement (sur 30 sec) l'intégralité du volume préparé à travers le prolongateur pour le saturer en insuline → Ce montage est désormais saturé mais la seringue doit être remplie à nouveau.			
Déconnecter le prolongateur saturé de la seringue saturée et les conserver. Utiliser la seringue saturée pour re préparer la solution selon volume et concentration souhaités				
4. Diluer	0.5 mL sol. mère + 9.5 mL G5%	1 mL sol. mère + 19 mL G5%	1 mL sol. mère + 9 mL G5%	2 mL sol. mère + 18 mL G5%
5. Mélanger	Mettre un bouchon et mélanger doucement la solution dans la seringue en la retournant plusieurs fois			
6. Purger	Rebrancher le prolongateur saturé et purger 2 mL			

Seringues de 50 mL

Étapes	0.05 UI/mL	0.1 UI/mL
	Ser.50 mL	Ser. 50 mL
1. Diluer	Purger sol. mère à 2.5 mL + 47.5 mL G5%	Purger sol. mère à 5 mL + 45 mL G5%
2. Mélanger	Mettre un bouchon et mélanger doucement la solution dans la seringue en la retournant plusieurs fois	
3. Purger	Brancher un prolongateur et purger 20 mL lentement (sur 30 sec) à travers le prolongateur pour les saturer en insuline → Ce montage est désormais saturé et sera branché tel quel (30mL restant dans la seringue).	

3. Administration

Étiqueter Adminis- trer	Étiqueter et connecter la perfusion sur le PSE au plus près du patient. La solution est stable 24h.
----------------------------	---

Bél. - Zahid N et al. Diabet res Clin Pract 2009 ; 80 :e11-13 / BNF for children 2015-2016 / P8d-IV, 3e Ed, 2009 / Neofax 2010 Thomson Reuters / Neonatal formulary 5e ed (NNF7) BMJ Books, 2015 <http://www.neonatalformulary.com/> / Taketomo et al. Pediatric and Neonatal dosage handbook 22e Ed, Lexicomp 2015-2016 / Thompson CD et al. Diabet Technol and Ther 2012;14:912-6 / Fuloria M et al. Pediatrics 1998; 102: 1401-6

Pharmacie des HUG / insuline_dilution / créé le: 09.11.13 auteur: ceft / dernière révision le 23.05.19 par ceft / validation : ripf, naba, efaou, peri

La pharmacie des HUG décline toute responsabilité en cas d'utilisation des informations disponibles sur son site Internet hors des HUG. Seule la version la plus récente visible sur le site Internet de la pharmacie des HUG fait foi (<http://pharmacie.hug-ge.ch>)



DEMANDE D'AUTORISATION DE SOUTENANCE

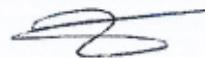
Nom et Prénom de l'étudiant : PRÉTA Anne-Hélène INE : 2402043090C

Date, heure et lieu de soutenance :

Le 10/10/2019 à 17h30 Amphithéâtre ou salle :

Engagement de l'étudiant - Charte de non-plagiat

J'atteste sur l'honneur que tout contenu qui n'est pas explicitement présenté comme une citation est un contenu personnel et original.

Signature de l'étudiant : 

Avis du directeur de thèse

Nom : GENAY

Prénom : Stephanie

Favorable

Défavorable

Motif de l'avis défavorable :

Date : 5/7/2019

Signature: 

Avis du président du jury

Nom : CHILLON

Prénom : Jean-Marc

Favorable

Défavorable

Motif de l'avis défavorable :

Date : 25/4/19

Signature: 

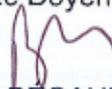
Décision du Doyen

Favorable

Défavorable



Le Doyen


B. DECAUDIN

Université de Lille
FACULTE DE PHARMACIE DE LILLE
MEMOIRE de DIPLOME D'ETUDES SPECIALISEES
(tenant lieu de Thèse en vue du Diplôme d'État de Docteur en Pharmacie)
Année Universitaire 2018/2019

Nom : PRÉTA

Prénom : Laure-Hélène

Titre du mémoire / thèse : Révision et optimisation des pratiques de préparation et d'administration de l'insuline asparte en réanimation néonatale

Mots-clés : insuline asparte, hyperglycémie, stabilité, glycation, réanimation néonatale, perfusion

Résumé : Les déséquilibres glycémiques sont fréquemment observés chez le nouveau-né prématuré hospitalisé en service de réanimation néonatale, d'où la nécessité d'instaurer un traitement insulinique. Au Centre hospitalier universitaire de Lille, l'insuline asparte utilisée est diluée dans une solution glucosée. Des difficultés ont été constatées par les pédiatres pour stabiliser les glycémies. De plus, il a été montré une instabilité de l'insuline en milieu glucosé. Il était donc nécessaire de réviser et d'optimiser les pratiques de préparation et d'administration de l'insuline dans le service. Pour cela, un nouveau protocole a été élaboré de façon pluridisciplinaire, validé par réalisation de dosage des préparations en chromatographie liquide haute performance couplée à une détection UV. Le diluant ainsi que les étapes du mode opératoire ont été revus. Le nouveau protocole a ainsi montré qu'il permettait de diminuer la variabilité des préparations et d'être plus proche des concentrations théoriques cibles d'insuline asparte. D'autres pistes d'optimisation de l'administration de l'insuline devront également être explorées comme les montages de perfusion et les matériaux associés, afin de permettre à terme une diminution de la variabilité glycémiques chez les nouveau-nés prématurés.

Membres du jury :

Président : Monsieur le Professeur Jean-Marc CHILLON, Professeur des Universités – Praticien Hospitalier, *Faculté de Pharmacie de l'Université Picardie Jules Verne, Centre Hospitalier Universitaire d'Amiens*

Assesseurs :

Madame le Docteur Stéphanie GENAY, Maître de Conférences des Universités – Praticien Hospitalier, *Faculté de Pharmacie de l'Université de Lille, Centre Hospitalier Universitaire de Lille*

Monsieur le Professeur Laurent STORME, Professeur des Universités – Praticien Hospitalier, *Faculté de Médecine de l'Université de Lille, Centre Hospitalier Universitaire de Lille*

Madame le Docteur Angélique COTTEAU-LEROY, Pharmacien Hospitalier, *Centre Hospitalier Universitaire de Lille*