

## L'ajout d'insuline dans les sacs de nutrition parentérale est-elle une pratique rationnelle?

Chantale Bélanger, Marie-Hélène Doyon, Marie-France Prévost,  
étudiantes en pharmacie, Université de Montréal,  
Stéphane Larin, pharmacien, M. Sc., B.C.N.S.P. C.U.S.E. site Fleurimont

### Résumé

L'ajout d'insuline lors de perfusion de solution de nutrition parentérale est une pratique très répandue. De nombreux établissements ont des protocoles permettant l'ajout de ce médicament directement dans la solution nutritive sous le prétexte qu'elle simplifie l'administration de la médication, diminue les coûts reliés à l'installation d'une deuxième voie veineuse et qu'elle évite les omissions. Or, il semble que cette pratique entraîne de nombreux problèmes qui la rendent non recommandable. L'adsorption sur les parois du sac et des tubulures peut entraîner des fluctuations dans les quantités d'insuline administrées aux patients et le fait de sous doser légèrement la quantité d'insuline à ajouter aux sacs de nutrition parentérale pour éviter les hypoglycémies et le gaspillage, n'élimine pas la nécessité d'avoir recours à une échelle d'ajustement sous cutané. Les nombreuses modifications dans la quantité d'insuline à ajouter aux sacs en cours de traitement peuvent entraîner des pertes et limiter la récupération des sacs. Il semble donc plus facile, économique et sécuritaire en définitive d'opter pour une perfusion d'insuline indépendante de la nutrition parentérale pour administrer ce médicament aux patients sous thérapie nutritive intraveineuse.

### Introduction

L'insuline est nécessaire pour assurer l'homéostasie du glucose. Sans celle-ci, la réhabilitation nutritionnelle ne se produirait pas et le métabolisme normal des protéines, lipides, glucides et corps cétoniques s'en trouverait grandement perturbé (1). L'insuline, en plus de sa fonction importante dans la régulation du glucose, joue un rôle clé dans la promotion de l'anabolisme protéique (2). De plus, elle facilite la capture des acides aminés par les cellules et leur incorporation dans les protéines (2). Au contraire, un manque d'insuline résulte en une perte musculaire et une augmentation de l'excrétion de l'azote (2). Selon certains auteurs, environ 40 % de tous les patients recevant de la nutrition parentérale (NP) nécessiteraient de l'insuline exogène (3). À l'Université Duke, aux États-Unis, on affirme que ce nombre s'élèverait à 52 % (4). Plusieurs approches peuvent être utilisées pour obtenir un bon contrôle de la glycémie et éviter les hypoglycémies et hyperglycémies extrêmes chez ces patients recevant de la NP (5). Parmi les

différentes options permettant d'administrer de l'insuline aux patients, on retrouve les suivantes : 1) perfuser l'insuline en l'ajoutant aux sacs de NP; 2) administrer l'insuline en sous-cutanée; 3) combiner les deux méthodes précédentes et 4) initier une perfusion continue d'insuline séparée de celle du support nutritionnel (3). La reconnaissance croissante de l'importance de la nutrition en clinique, associée au fait que les diabétiques sont fréquemment hospitalisés, génèrent un intérêt croissant pour le support nutritionnel et ses impacts métaboliques.

### Les risques et complications des fluctuations de la glycémie

L'usage concomitant d'insuline régulière et de NP est vu chez les diabétiques, mais aussi chez les non-diabétiques qui ont subi un stress sévère. En fait, on peut y avoir recours chez tous les patients qui ont une glycémie >10 mmol/L à jeun (5). Cette élévation de la glycémie lors d'un stress majeur s'explique par l'élévation marquée de la concentration plasmatique d'hormones ayant une action inhibitrice négative qui accompagne un état de maladie sévère (6). Ces hormones causent de l'hyperglycémie en augmentant la production hépatique de glucose et en diminuant la captation périphérique du glucose par les cellules (6). Ce phénomène est plus sévère chez les diabétiques car la sécrétion d'insuline, comme mécanisme compensatoire, est déficiente (5). C'est pourquoi l'administration d'insuline s'avère aussi importante chez les patients en stress métabolique que chez les diabétiques. Étant donné que l'hyperglycémie peut avoir des conséquences graves, il est important de connaître les causes afin de les enrayer lorsque cela est possible. En voici quelques exemples : maladie, infection, médicaments (ex. : corticostéroïdes, sympathomimétiques, cyclosporine), manque d'insuline et déplétion volémique (6). Lors d'une étude de McMahan, l'hyperglycémie est survenue chez 20 % des patients recevant de la NP (6). Il est important de contrôler la glycémie chez les patients à risque, car l'hyperglycémie est associée à des anomalies dans l'adhésion des granulocytes, le chimiotactisme et dans la phagocytose. En effet, lors d'une glycémie à 12 mmol/L, on observe une augmentation du degré d'infection qui est étroitement reliée à la phagocytose altérée ou à la glycosylation des protéines immunes (7). Nous pouvons aussi observer une altération dans la fonction du complément (le glucose s'attache au complément empêchant ce dernier de

se lier aux micro-organismes pathogènes, causant une altération dans la fonction d'opsonisation) (6). Les risques d'infection à *Candida albicans* sont plus élevés, ainsi que les infections du cathéter central (6). Nous pouvons parfois observer une résistance à l'insuline induite par les infections, d'où l'importance de les éviter (7). D'autres complications liées à l'hyperglycémie sont une déshydratation, des désordres électrolytiques et un coma hyperosmolaire. La diurèse osmotique entraîne une déplétion en potassium, en sodium et en phosphate (8). Selon une étude américaine, le suivi et le traitement de l'hyperglycémie, à l'aide de bandelettes réactives (Chemstrip) aux 6 heures et d'insuline correctrice, coûtent environ 535 \$/semaine ou 76 \$/jour (8).

### **Avantages de l'ajout de l'insuline aux sacs de nutrition parentérale**

L'insuline est incorporée à la NP pour des raisons de commodité. Une seule veine ouverte diminue les manipulations aseptiques à effectuer (un seul sac de soluté à préparer, une seule installation de cathéter) et, par le fait même, le risque de contamination du matériel (solutions, cathéters) et d'infection chez le patient. De fait, on note une diminution du nombre de complications septiques avec une voie unique comparativement à une perfusion à voies multiples (en Y) ou à plusieurs veines ouvertes (9). On peut aussi être porté à croire que le nombre total de manipulations est moindre lors de l'ajout de l'insuline aux sacs de NP, puisqu'on n'a pas à se soucier de l'administrer au patient. De plus, il peut sembler que les coûts reliés au personnel pour effectuer les manipulations supplémentaires et au matériel que nécessiterait une deuxième ouverture seraient diminués. Dans un autre ordre d'idée, lorsque la quantité d'insuline ajoutée aux sacs de NP est faible, le risque de causer de l'hypoglycémie devient négligeable. De plus, les solutions de NP contenant de l'insuline sont généralement jetées si elles ne sont pas utilisées par le patient, afin d'éviter d'administrer une quantité inappropriée d'insuline à un patient subséquent. Toutefois, les sacs non utilisés ne contenant qu'une faible concentration d'insuline peuvent être conservés pour une période n'excédant pas 24 heures (5). Ceci peut réduire les coûts reliés aux pertes imputables à cette pratique. Aussi, selon certains auteurs, l'ajout d'insuline à la solution de NP augmenterait la vitesse à laquelle l'état de dénutrition est corrigée (2). Un autre avantage associé à l'ajout d'insuline à la NP est le fait que ce médicament est perfusé en même temps que l'alimentation, puisqu'ils sont dans la même solution. Ceci permet d'éviter des erreurs telles que l'installation de la perfusion de NP et l'oubli de celle d'insuline, ou vice versa. Cette situation est d'autant plus probable lors de l'arrêt du support nutritionnel. L'insuline étant une médication

séparée, elle peut être laissée au patient, causant de graves hypoglycémies. On peut imaginer plusieurs autres situations semblables, tel le blocage du cathéter de NP (le patient ne recevra alors que l'insuline). De plus, selon certains auteurs, cette méthode présenterait une précision acceptable (1,10). En effet, on mesure la quantité d'insuline à donner au patient selon la réponse de ce dernier à l'insuline administrée, plutôt que selon une échelle prédéterminée. On administre une première solution de NP contenant une certaine quantité d'insuline (selon le protocole du centre hospitalier), puis on analyse l'état du patient au moyen d'un prélèvement sanguin ou d'une glycémie capillaire. L'analyse qui serait, selon nous, la plus appropriée est l'obtention fréquente de valeurs de glucose capillaire. Ce test est relativement peu coûteux et donne une information quantitative, ce qui n'est pas le cas avec les tests d'urine (1). Si le patient est hyperglycémique à la suite de cette première dose, on augmente la concentration d'insuline dans le prochain sac. Au contraire, si le patient est hypoglycémique, on devra diminuer la dose d'insuline lors de la prochaine perfusion de NP. Toutefois, cette dernière situation est peu probable étant donné la perfusion constante de dextrose dans la NP (1,11). Certains auteurs affirment qu'un meilleur contrôle du glucose est obtenu lorsque de l'insuline régulière est incorporée à la NP centrale par comparaison à une administration sous-cutanée d'insuline régulière ou à action intermédiaire (7). De fait, l'insuline sous-cutanée n'est administrée que quelques fois par jour, ce qui occasionne des pics et des creux dans les concentrations plasmatiques. Une administration continue, comme lorsque l'insuline est ajoutée à la NP, aiderait au maintien constant de la glycémie. Les fluctuations importantes de la glycémie, affectant négativement la fonction leucocytaire, peuvent ainsi être évitées (1). Par exemple, dans certains articles, on retrouve le protocole suivant : la moitié de la quantité d'insuline requise à la maison par un patient diabétique peut être ajoutée de façon sécuritaire dans le premier sac de NP sous forme d'insuline régulière (1,10). On devrait ensuite surveiller le glucose sanguin toutes les 4 à 6 heures. Si de l'insuline sous-cutanée doit être administrée pour maintenir la glycémie dans les limites normales, on devrait incorporer de l'insuline additionnelle dans le prochain sac de NP. De même, si nous nous attardons aux articles consultés (majoritairement américains), plusieurs, dans leur protocole, ajoutent l'insuline aux sacs. Cette pratique semble donc très répandue. Certains auteurs vont même jusqu'à affirmer que cette technique offre la sécurité (selon l'absence d'hypoglycémie cliniquement significative), l'efficacité (selon la capacité d'atteindre un contrôle raisonnable du glucose sanguin) et l'applicabilité (la possibilité d'appliquer cette méthode de façon continue, en considérant que la quantité finale d'insuline requise

sera d'une à deux fois la dose prescrite avant l'hospitalisation, si le patient était bien contrôlé avec cette posologie) puisqu'elle est utilisée depuis plusieurs années sans problèmes majeurs (7). Ces différents avantages seront abordés ultérieurement, dans le paragraphe intitulé Discussion.

**Tableau I : Avantages de l'ajout d'insuline aux sacs de nutrition parentérale.**

Avantages :

- Plus pratique et moins de manipulations
- Diminution des coûts reliés à une deuxième voie de perfusion
- Vitesse de correction de l'état de dénutrition accrue
- Précision acceptable, basée sur la réponse du patient
- Meilleur contrôle de la glycémie
- Sécuritaire
- Applicable à grande échelle
- Populaire; protocoles établis; utilisé depuis plusieurs années

**Inconvénients de l'utilisation de l'insuline dans le sac de nutrition parentérale**

Nous avons divisé en deux grandes catégories les inconvénients de cette pratique. D'une part, nous avons regroupé les effets en rapport avec le patient et d'autre part, le comportement physico-chimique de l'insuline dans le sac de NP. Il existe plusieurs facteurs pouvant influencer la quantité totale d'insuline dans le sac. Nous ne pouvons donc jamais être certain de la quantité précise d'insuline délivrée au patient (12). Plusieurs auteurs s'entendent sur le fait que l'insuline insérée dans les sacs peut conduire à des variations dans la glycémie du patient. Ainsi, tel qu'il est mentionné précédemment, si le patient est hyperglycémique à la suite de la première dose d'insuline qui est contenue dans la NP, on doit, en plus d'ajuster la dose d'insuline dans le prochain sac, corriger l'hyperglycémie. Une solution émise par certains pour remédier à cette situation est, en plus de l'insuline ajoutée à la NP, l'administration sous-cutanée de doses correctrices d'insuline, ou dans les cas plus graves, de perfusions intraveineuses d'insuline. Cette méthode d'essais et erreurs (dans le prochain sac, on essaie de mettre plus d'insuline et on évalue la réponse du patient) peut mener à un mauvais contrôle de la glycémie du patient avec les risques et complications que cela entraîne (hyperglycémie ou hypoglycémie). De plus, plusieurs jours sont nécessaires avant d'atteindre la concentration sanguine de glucose désirée. Prenons, par exemple, un patient qui est hyperglycémique après sa première perfusion de NP contenant une concentration donnée d'insuline. De l'insuline sous-cutanée lui est administrée pour compenser le manque de ce médicament dans la NP. On ajoute

donc plus d'insuline dans le sac suivant. Le lendemain, le patient va mieux et son stress métabolique est moins prononcé. Son hyperglycémie est donc moins sévère et l'insuline supplémentaire ajoutée à la NP n'est plus indiquée. Par conséquent, le patient risque de devenir hypoglycémique. On doit lui administrer un peu de dextrose intraveineux pour le ramener à une glycémie normale. Dans le sac suivant, il faut mettre un peu moins d'insuline... Cet exemple illustre bien que la quantité d'insuline dans le sac de NP et celle délivrée au patient ne sont que rarement adaptées au patient lors des premiers sacs de NP. Il peut être facile de corriger de l'hyperglycémie par une injection sous-cutanée, mais on ne peut pas aussi facilement corriger l'hypoglycémie (on ne peut pas enlever de l'insuline du sac ou ajouter du glucose car le sac choisi est préparé à l'avance), obligeant l'administration de dextrose par voie parentérale (5). Selon l'expérience clinique de l'auteur McMahan, une concentration de départ de 0,1 unité d'insuline par gramme de dextrose perfusé, ajustée à la concentration de glucose sanguin du patient, causerait peu d'hypoglycémie et minimiserait les pertes de sacs (6). Comme la NP est une pratique très dispendieuse (environ 100 \$/j), les sacs jetés (en raison d'une quantité d'insuline ne convenant plus à la glycémie du patient) constituent des pertes monétaires que les départements de pharmacie ne peuvent pas se permettre. Lors d'une perfusion à voies multiples (en Y), dans un cathéter central, d'une solution d'insuline et d'une solution de NP, des économies par patient d'environ 7,3 litres de solution de NP et d'environ 395 \$ ont été réalisées (3). Certains auteurs affirment que lorsque l'insuline est insérée dans le sac de NP, l'atteinte de l'objectif calorique est moins rapide à cause de l'arrêt possible de la perfusion (3). Ils ajoutent qu'il y a une perte de temps causée par l'attente du nouveau sac de NP contenant la concentration d'insuline et de glucose convenant à la nouvelle valeur de glycémie du patient comparativement à une perfusion continue d'insuline séparée (3). Avec cette dernière méthode, l'objectif calorique est atteint plus rapidement car la quantité de glucose et d'insuline administrée est mieux contrôlée (3). De plus, une perfusion continue d'insuline distincte permet un meilleur contrôle de la glycémie par un ajustement plus facile, et donc plus adéquat, et par un contrôle plus durable chez les patients instables (3). L'ajout d'insuline dans le sac, à chaque fois qu'un changement est nécessaire, augmente les risques d'infection du cathéter contrairement à une perfusion continue d'insuline qui est un système fermé (3).

Par ailleurs, lors d'une étude où l'on utilisait la méthode d'insuline ajoutée au sac de NP, avec échelle correctrice d'insuline en sous-cutanée et en IV, le besoin en insuline chez un patient recevant une NP était le double de la dose requise avant son hospitalisation (4). Dans

cette même étude faite sur 24 patients, les épisodes d'hypoglycémie et d'hyperglycémie (avant correction sous-cutanée) ont été évalués à 11 fois par patient dont 9,4 fois par patient pour l'hyperglycémie ( $>22$  mmol/L) (4).

Les inconvénients de nature physico-chimique sont plutôt reliés à la façon dont se comporte l'insuline dans le sac de NP. Il est à noter que l'adsorption de l'insuline sur les parois du sac sera exposée dans un paragraphe distinct. Dans une solution diluée, l'insuline est instable (12). Or, si l'on respecte le ratio 0,1 unité d'insuline par gramme de dextrose, proposé par McMahon, nous nous retrouvons avec 15 unités/L de dextrose 15 % (150 g/L).

Explication :

formulation des insulines : 100 unités/mL (10 mL)  
pour 1 sac de 2 L, le volume d'insuline à insérer :  
 $15 \text{ unités/L} \times 2 \text{ L} = 30 \text{ unités}$  (100 unités/mL) = 0,3 mL  
d'insuline à ajouter

Nous avons la plupart du temps cette situation, soit 0,3 mL d'insuline dans un sac de 2 L de NP, ce qui est considéré comme étant une solution diluée. De plus, ce petit volume peut être difficile à prélever et à injecter (le volume restera soit dans la seringue ou dans l'embout du sac) d'où la nécessité d'une seringue précise et d'une aiguille assez longue. Par ailleurs, il faut prendre certaines précautions quant aux nutriments ajoutés à la NP, car il y a des risques d'incompatibilité entre l'insuline et certains éléments (13). Par exemple, certains ions divalents, tels que :  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Mg}^{2+}$ ,  $\text{Zn}^{2+}$  et les préparations contenant des sulfites (quelques préparations d'héparine en contiennent) sont incompatibles avec l'insuline (13). Les thiols et les sulfites sont des agents réducteurs qui peuvent dégrader l'insuline; nous pouvons reconnaître une incompatibilité par l'apparition, par exemple, d'un précipité ou d'une solution trouble (13).

### **Phénomène d'adsorption de l'insuline**

L'adsorption se définit comme étant la fixation d'ions libres, d'atomes ou de molécules à la surface d'une substance. Il a été démontré que l'insuline ajoutée dans les sacs de NP pouvait être adsorbée de façon significative sur les parois du sac, des tubes d'administration et des filtres (14). Celle-ci entraîne inévitablement une diminution de la quantité d'insuline administrée et peut donc induire un état d'hyperglycémie chez le patient (14). Toutefois, la signification clinique de ce phénomène d'adsorption de l'insuline demeure controversée. En effet, certains cliniciens ont remarqué une augmentation du taux d'insuline sanguin lorsque l'insuline est administrée par voie intraveineuse et ce, malgré une perte d'insuline due au phénomène d'adsorption. Il est donc très important d'ajuster la dose d'insuline selon la réponse du patient (14). Cette adsorption

début dans les 15 premières secondes suivant le contact avec la paroi du sac ou du tube et est plus significative dans les 30 à 60 premières minutes (12, 14). Après saturation des sites de fixation de l'insuline, un état d'équilibre survient (il faut environ trois heures avant d'atteindre cet équilibre) où la quantité d'insuline non adsorbée sera celle véritablement administrée au patient. Cette notion de saturation permet de comprendre les variations de la quantité d'insuline administrée au patient en fonction du temps écoulé depuis le début de la perfusion. En effet, au début de la perfusion, les sites de fixation étant libres, l'insuline peut être adsorbée et la quantité d'insuline administrée est diminuée. Au contraire, lorsque les sites de fixation sont saturés, une plus grande quantité d'insuline est administrée au patient puisqu'il n'y a plus d'adsorption possible. Par conséquent, l'administration véritable d'insuline au patient est inversement proportionnelle au temps après le début de la perfusion (relation non linéaire) (12).

On estime que 20 à 70 % de la dose d'insuline ajoutée à la solution de NP subit le phénomène d'adsorption (15). Le degré d'adsorption dépend de plusieurs facteurs tels que la nature du sac de NP utilisé, le type de solution utilisée, la concentration d'insuline dans la solution, le type et la longueur des tubes d'administration, la température, la surface d'échange et le ratio du volume de la solution par rapport à la capacité du sac.

Il a été démontré que l'adsorption de l'insuline s'effectuait sur la paroi des sacs de plastique et des contenants en verre (14). Ce phénomène est plus ou moins important selon que le sac de plastique est constitué de polychlorure de vinyle (PVC), d'éthylène acétate de vinyle (EVA), de polyéthylène ou d'autres polyoléfinés. Dans la première minute suivant l'incorporation d'insuline dans la solution, l'adsorption sur la surface d'un sac de PVC atteint de 7,4 % à 9,6 % de la dose initiale d'insuline ajoutée (16). Après 30 minutes ou plus, la perte d'insuline représente 20 % à 40 % (16). Un sac fait de polyoléfinés adsorbe deux fois moins l'insuline qu'un sac constitué de PVC (17). Toutefois, on considère que le verre adsorbe possiblement plus l'insuline que le fait le plastique (14). De plus, l'adsorption sur les contenants en verre est rapide et presque complète dès la première minute suivant l'incorporation de l'insuline dans la solution (40 % de la dose initiale d'insuline ajoutée).

La formulation d'acides aminés dans la solution de NP peut modifier le degré d'adsorption de l'insuline. En effet, on a remarqué que l'adsorption était plus importante dans une solution de NP contenant de l'HepatAmine<sup>®</sup> que dans une solution contenant du FreAmine<sup>®</sup>. L'explication suivante a été suggérée : l'HepatAmine<sup>®</sup> contenant une plus faible concentration

d'acides aminés aromatiques pourrait augmenter l'adsorption de l'insuline en altérant les charges sur la surface des sacs et des tubes d'administration (18). Une solution constituée de FreAmine® HBC a démontré une adsorption moins importante que les précédentes (18). Il est également important de mentionner que les concentrations d'acides aminés ne semblent pas jouer sur le degré d'adsorption de l'insuline (18).

Le degré d'adsorption de l'insuline est inversement proportionnel à la concentration d'insuline dans le sac de NP (14). Donc, une solution de NP ayant une faible concentration d'insuline (100-200 U/L) démontre un pourcentage d'adsorption plus important tandis qu'en présence d'une forte concentration d'insuline, ce pourcentage est plus faible. Il est à noter que la quantité maximale d'insuline recommandée pouvant être ajoutée dans la solution de NP est de 100 U/L, pour des raisons de compatibilité avec les autres constituants de la solution (9). On peut en conclure qu'en ce qui a trait à la concentration d'insuline, l'adsorption est toujours à son maximum.

Selon le type de tubulure utilisée, l'adsorption sera plus ou moins importante, comme il est mentionné auparavant. Le phénomène d'adsorption est directement proportionnel à la longueur du tube d'administration (14). En effet, plus la tubulure est longue, plus il y a de sites disponibles pour fixer l'insuline (adsorption), ce qui entraîne une réduction plus importante de la quantité d'insuline véritablement administrée au patient.

- La température de conservation de la solution de NP influence également la quantité d'insuline adsorbée. Plus la température est élevée, plus l'adsorption est importante (17).
- La surface d'échange (ou surface de contact) entre la solution de NP (contenant l'insuline) et le sac est directement proportionnelle au degré d'adsorption (14). Donc, une grande surface d'échange entraîne une adsorption importante.
- Le ratio du volume de la solution par rapport à la capacité du sac joue également un rôle sur le pourcentage d'adsorption. En effet, plus ce ratio se rapproche de l'unité, plus l'adsorption est importante (14).

Il est important de mentionner que la vitesse d'administration de la solution de NP n'influence pas la quantité totale finale d'adsorption de l'insuline. Toutefois, plus une solution est administrée rapidement, plus l'état d'équilibre est atteint rapidement et donc, plus la quantité véritable d'insuline administrée au patient est stable en fonction du temps (14).

## Moyens existants pour diminuer l'adsorption

Puisque l'adsorption constitue un désavantage à l'ajout d'insuline dans les solutions de NP, quelques recommandations ont été effectuées afin de contrecarrer ou de diminuer ce phénomène.

Selon certaines études, l'ajout d'une petite quantité d'albumine humaine (1,25 à 3,5 mg/L de solution de NP) dans les solutions à perfuser semble efficace pour réduire l'adsorption, tandis que d'autres études concluent que cette diminution n'est pas significative (la réduction de l'adsorption n'atteint pas des niveaux acceptables) (15, 17). En effet, il a été rapporté que les pertes de l'insuline contenue dans les solutions de NP contenant de l'albumine variaient de 0 à 30 % environ (14).

L'ajout de 5 mL de sang du patient dans la solution de NP contribue également à réduire le phénomène d'adsorption de l'insuline (14). En effet, on observe une saturation des sites de fixation de l'insuline sur la paroi du sac et des tubes, ce qui diminue l'adsorption et augmente la quantité d'insuline véritablement administrée au patient (14).

Une étude menée par Kerchner, et coll., en 1980, a été effectuée dans le but de démontrer l'importance de la diminution de l'adsorption de l'insuline lors de l'ajout de sang dans un litre de salin 0,45 %. Cinquante (50) unités d'insuline et 5 mL de sang ont été introduits dans des contenants de verre et de plastique. On a remarqué qu'après deux heures d'infusion, le pourcentage d'insuline récupérée se situait entre 93 et 97 % (très peu d'adsorption) et ce, dans les deux types de contenants (19). Au contraire, lorsque le sang n'avait pas été ajouté à la solution, le degré d'insuline récupérée était de 68 % pour le contenant de plastique et de 76 % pour le contenant de verre (19). On en est donc arrivé à la conclusion que l'adsorption de l'insuline est diminuée en présence de sang. Toutefois, il est important de prendre en considération que cette étude a été effectuée avec une solution de salin et non avec du dextrose. Or, les solutions de NP contiennent habituellement du dextrose comme source principale d'énergie et il a été démontré que le phénomène d'adsorption de l'insuline était plus important avec une solution de salin qu'avec une solution de NP (dextrose) (18).

Ce procédé, bien que théorique et non applicable en pratique, permettrait de diminuer considérablement l'adsorption de l'insuline contenue dans la solution de NP lorsque la concentration d'insuline dans cette solution est faible (0,1 U/mL) (14).

- L'ajout d'un excès d'insuline dans la solution de NP ne diminue pas le degré d'adsorption total de l'insu-

line sur les parois du système de perfusion (14). Toutefois, l'excès d'insuline va compenser les pertes et le patient recevra plus probablement (on ne peut pas être certain du degré d'adsorption) la dose d'insuline désirée. Par conséquent, le patient présentera moins de risques d'être en hyperglycémie.

- Afin de minimiser la variabilité de la quantité d'insuline administrée au patient en fonction du temps depuis le début de la perfusion, une solution a été envisagée. En effet, on peut tout simplement rincer la tubulure avec 50 à 100 mL de la solution de NP contenant plus de 5 unités d'insuline par 100 mL de solution avant d'administrer le reste de la solution au patient (15). Cette méthode entraîne par contre des pertes de solution.
- L'administration de l'insuline séparément de la NP, via un «pousse-seringue», diminuerait la surface d'échange et par conséquent, l'adsorption serait réduite pour une même quantité d'insuline (14, 20).
- L'utilisation d'un filtre préalablement traité avec un agent approprié a démontré une diminution considérable de l'adsorption de l'insuline (14).

### Faits concernant l'insuline

- La stabilité optimale de l'insuline se situe à un pH entre 2,5 et 7,5 (17). De nos jours, les insulines disponibles ont un pH neutre (7 à 7,8) (14). Par contre, avant 1973, les insulines avaient une formulation acide (pH de 2,5 à 3,5) (14).
- L'insuline est inactivée à un pH supérieur à 7,5 (17).
- L'insuline peut être administrée par voies sous-cutanée, intraveineuse ou intramusculaire (14).
- Seule l'insuline régulière peut être administrée par voie intraveineuse.
- L'insuline est très instable dans les solutions diluées et particulièrement celles ayant un pH faible (14).
- Habituellement, après l'ajout de l'insuline, la solution de NP est stable pendant 24 heures à la température de la pièce ou au réfrigérateur (14).

### Discussion.

En se basant sur l'importance des nombreux inconvénients abordés précédemment quant à l'ajout d'insuline aux sacs de NP, nous pouvons affirmer qu'il est déconseillé d'utiliser ce procédé. De plus, nous pouvons remettre en question les différents avantages mentionnés par les tenants de cette pratique. Tout d'abord, compte tenu des nombreux inconvénients, peut-on vrai-

ment qualifier cette façon de faire de plus commode? Il semble évident que lorsque l'on prend le problème dans son ensemble, il devient plus facile de gérer une perfusion à voies multiples (en Y), ou encore une administration sous-cutanée du médicament, voire même deux voies de perfusion distinctes, plutôt que d'essayer de contrôler tous les paramètres entrant en ligne de compte lorsque l'insuline est ajoutée aux sacs de NP. Par conséquent, on ne peut affirmer que cette pratique exige moins de manipulations si l'on considère qu'il faut surveiller la glycémie et compléter la dose d'insuline par une administration sous-cutanée. Si l'on utilise une perfusion à voies multiples (en Y), l'installation du cathéter n'exige là aussi qu'une seule ouverture. De plus, on ne peut préparer les sacs de NP d'avance tant que la glycémie n'est pas stabilisée. Cette stabilité est elle-même tributaire de l'état du patient. Tant et aussi longtemps que ce dernier ne sera pas dans un état stable, sa glycémie sera variable. Par ailleurs, lorsqu'un patient est prêt à reprendre la nutrition entérale, une période de chevauchement avec la NP a lieu. Cette période d'alimentation mixte vient compliquer le calcul de la quantité d'insuline à ajouter aux sacs de NP. L'accélération de la correction de l'état de dénutrition, si elle est imputable à l'insuline elle-même, devrait être dépendante de la concentration d'insuline administrée plutôt qu'au seul fait qu'elle est dans le sac de NP. Deuxièmement, les coûts totaux reliés à l'ajout de l'insuline aux sacs sont de beaucoup supérieurs à ceux inhérents à une perfusion continue d'insuline séparée de la NP (3). Troisièmement, la quantité d'insuline à donner est basée sur la réponse du patient. Cette pratique n'apporte pas une précision acceptable, puisqu'on ne peut jamais savoir la quantité réelle d'insuline administrée au patient étant donné les phénomènes d'adsorption. Et comment peut-on affirmer un meilleur contrôle de la glycémie lorsqu'on se fie aux fluctuations pour déterminer la quantité d'insuline à administrer dans le prochain sac de NP? Quatrièmement, un faux sentiment de sécurité est associé à ce procédé pour la simple raison qu'il est populaire, que des protocoles ont été établis et qu'il est utilisé depuis plusieurs années.

### Conclusion

Ce n'est pas parce qu'une pratique est répandue qu'elle est nécessairement rationnelle... Si cette pratique est aussi populaire, pouvons-nous en conclure qu'elle est efficace? Lorsque le centre hospitalier présente un protocole, les pharmaciens se doivent de se questionner sur la pertinence de cette pratique. L'ajout de l'insuline aux solutions de NP est répandu, car aucune étude d'envergure ne vient contredire cette pratique. Pourtant, le phénomène important d'adsorption de l'insuline aux parois des sacs de NP a très bien été

démontré. Qu'attendons-nous pour vérifier les répercussions chez les patients? En considérant tous les arguments indiqués précédemment, nous pouvons confirmer qu'il est préférable de donner l'insuline séparément du support nutritionnel. La meilleure solution demeure donc la perfusion continue séparée ou à voies multiples (en Y) sur la ligne de la NP puisqu'elle contourne une grande partie des problèmes cités dans notre article.

## Références

1. McMahon M, Manji N, Driscoll DF et al. Parenteral Nutrition in Patients with Diabetes Mellitus : Theoretical and Practical Considerations, JPEN, 1989; 13 (5) : 545-53.
2. Shizgal HM, Posner B. Insulin and Efficacy of Total Parenteral Nutrition, Am J Clin Nutr, 1989; 50 (6) : 1355-63.
3. Sajbel TA, Dutro MP et Radway PR. Use of Separate Insulin Infusions With Total Parenteral Nutrition, JPEN, 1987; 11 (1) : 97-9.
4. Overett TH, Bristian BR, Lowry SF et al. Total Parenteral Nutrition in Patients With Insulin-requiring Diabetes Mellitus. J Am Coll Nut, 1986; 5 (1) : 79-89.
5. McMahon, Rizza RA. Nutrition Support in Hospitalized Patients With Diabetes Mellitus, Mayo Clin Proc, 1996; 71 (6) : 587-94.
6. McMahon M. What to do About Hyperglycemia in Hospitalized Patients? Nutr Clin Pract, 1997; 12 : 35-41.
7. Hongsermeier T, Bristrian BR. Evaluation of a Practical Technique for Determining Insulin Requirements in Diabetic Patients Receiving Total Parenteral Nutrition, JPEN, 1993; 17 (1) : 16-9.
8. Rosmarin K, Wardlaw GM, Mirtallo J. Hyperglycemia Associated With High Continuous Infusion Rates of Total Parenteral Nutrition Dextrose, Nutr Clin Pract, 1996; 11 (4) : 151-6.
9. Regroupement des pharmaciens ayant un intérêt pour la nutrition parentérale. Guide Pratique de Nutrition Parentérale, 2<sup>e</sup> édition, APES, Montréal, 1998, 93 pages.
10. Thomas P, Rodgers J, Fish J et al. Total Parenteral Nutrition in a Patient With Severe Diabetic Diarrhea, Nutrition 1995; 11 (5) : 456-9.
11. Gottschlich MN, Matarese LE, Shront EP. Nutrition Support Dietetic Core Curriculum, 2<sup>e</sup> édition, ASPEN, Silver Spring, 1993.
12. Emanuel Lebenthal ed : Total Parenteral Nutrition, Indications, Utilization, Complications and Pathophysiological Considerations, New York : Raven Press, 1986.
13. Anonym. The Compatibility of Insulin in IV Solution, Novo Nordisk, 1996.
14. Trissel LA : Handbook on Injectable Drugs, 9th ed. American Society of Hospital Pharmacists, Bethesda, MD, 1996.
15. Young LY & Koda-Kimble MA (Eds) : Applied Therapeutics - The Clinical Use of Drugs, 4th ed. Applied Therapeutics, Inc, Vancouver WA, 1988.

16. Jonhson CA, Amidon G, Reichert JE et al. Adsorption of Insulin to the Surface of Peritoneal Dialysis Solution Containers. Am J Kidney Dis, 1983; 3 : 224-228.
17. Catania PN, rédacteur. King Guide to Parenteral admixtures. St-Louis : King Guide Publication; 1996.
18. Marcuard SP, M.D., Dunham B, R.P.H., Hobbs A, Bs., et al. Availability of Insulin from Total Parenteral Nutrition solutions. Journal of Parenteral and Enteral Nutrition 1990; 14. (3) : 262-264.
19. Kerchner J, Colaluca DM & Juhl RP: Effect of whole blood on insulin adsorption onto intravenous infusion systems. Am J Hosp Pharm 1980; 37 : 1323-1325.
20. McEvoy GK, rédacteur. AHFS 97. Drug Information. Bethesda: American Society of Health-System Pharmacists, Inc.; 1997.

## Addition of insulin in parental nutrition bags: a rational practice?

The addition of insulin during the perfusion of parenteral nutrition solution is a widespread practice. Many hospitals have protocols allowing the addition of insulin directly in the nutritive solution under the pretext that it simplifies the administration of the medication, reduces the costs associated with the installation of a second venous route and prevents omissions. Therefore, that practice seems to bring many problems which make it inappropriate. The adsorption on the walls of tubings and container may bring fluctuations in the amounts of insulin administered to patients. Reducing slightly the dose of insulin to add to the containers of parenteral nutrition to avoid hypoglycemias and waste, will not eliminate the need to resort to a subcutaneous adjustment scale. The numerous modifications in the amount of insulin to add to the bags during the treatment may bring losses and limit the recovery of the bags. The insulin infusion seems to be easier, economic and safe when it is independent of the parenteral nutrition in order to administer this medication to patients by intravenous nutrition therapy.

## DES MAUX ET DES MOTS...

**Les points de suspension** marquent une interruption, une phrase inachevée. Au nombre de trois, ils se confondent avec le point final et ne doivent pas suivre l'abréviation etc.

Elle a aussitôt prévenu sa voisine et...

etc.

Abréviation de **et cætera**.

L'abréviation doit être précédée d'une virgule et ne peut être suivie de points de suspension. L'abréviation doit suivre au moins deux exemples cités.

Des fruits, des feuilles, etc.

### Référence :

Villers, Marie-Éva de. Le Multidictionnaire des difficultés de la langue française, Montréal, Éditions Québec/Amérique, 1992, 1 325 p.