

## COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis  
21 juin 2017

Date d'examen par la Commission : 7 juin 2017

**solution pour perfusion d'électrolytes (ions sodium, potassium, calcium, magnésium, chlorure, acétate) + glucose**

**ISOPEDIA, solution pour perfusion**

B/40 flacons (PEBD) de 100 mL (CIP : 34009 550 295 4 0)

B/20 flacons (PEBD) de 250 mL (CIP : 34009 550 295 5 7)

B/10 flacons (PEBD) de 500 mL (CIP : 34009 550 295 6 4)

Laboratoire FRESENIUS KABI FRANCE

|                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Code ATC               | <b>B05BB02 (solution injectable d'électrolytes et de glucose)</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Motif de l'examen      | <b>Inscription</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Liste concernée        | <b>Collectivités (CSP L.5123-2)</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Indications concernées | <p>« ISOPEDIA est indiqué en pédiatrie chez les nouveau-nés (de 0 à <math>\leq</math> 28 jours), les nourrissons (de 28 jours à <math>\leq</math> 2 ans), les enfants (de 2 à <math>\leq</math> 12 ans) et les adolescents (de 12 à <math>\leq</math> 14 ans) dans les cas suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- Remplacement des électrolytes et des liquides isotoniques au plasma avec couverture partielle des besoins glucidiques en périopératoire.</li><li>- Remplacement volumique intravasculaire à court terme.</li><li>- Traitement des déshydratations isotoniques.</li><li>- Utilisation comme véhicule pour les concentrés électrolytiques et les médicaments compatibles. »</li></ul> |

|                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|---------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| SMR                                   | Important                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| ASMR                                  | Compte tenu de l'absence de donnée clinique comparative d'efficacité ou de tolérance, la Commission considère qu'ISOPEDIA n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique de ses différentes indications.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| ISP                                   | Compte tenu de :<br>- la gravité des situations cliniques concernées par cette spécialité et de leur prévalence,<br>- d'un besoin médical non couvert en France du fait de l'absence de solution polyionique prête à l'emploi de composition adaptée à l'usage pédiatrique,<br>- du risque de complications neurologiques associées à l'administration de solutions hypotoniques notamment en situation per opératoire et dont les conséquences sont potentiellement graves dans une population particulièrement fragile,<br>ISOPEDIA, solution pour perfusion est susceptible d'avoir un impact sur la santé publique dans la prise en charge des enfants dans les indications de l'AMM. |
| Place dans la stratégie thérapeutique | Traitement de 1 <sup>ère</sup> intention.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |

## 01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

|                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                      |
|------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| AMM                                                              | Date initiale (procédure européenne décentralisée) : 06/03/2017                                                                                                                                                                      |
| Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier | Liste I                                                                                                                                                                                                                              |
| Classification ATC                                               | 2016<br>B Sang et organes hématopoïétiques<br>B05 Substituts du sang et solutions de perfusion<br>B05B Solutions intraveineuses<br>B05BB Solutions modifiant le bilan électrolytique<br>B05BB02 Electrolytes avec hydrate de carbone |

## 02 CONTEXTE

Il s'agit de la demande d'inscription aux Collectivités d'une solution d'électrolytes pour perfusion prête à l'emploi (ISOPEDIA, solution pour perfusion) destinée à la correction des déséquilibres hydroélectrolytiques. Elle est réservée à l'usage pédiatrique. La composition de la solution injectable, par mL, est la suivante :

- chlorure de sodium : 6,429 mg ;
- chlorure de potassium : 0,298 mg ;
- chlorure de calcium dihydraté : 0,147 mg ;
- chlorure de magnésium hexahydraté : 0,203 mg ;
- acétate de sodium trihydraté : 4,082 mg ;
- glucose monohydraté : 11,0 mg.

Ce qui équivaut aux apports en électrolytes et en glucose suivants :

- $\text{Na}^+$  : 140 mmol/l ;
- $\text{K}^+$  : 4 mmol/l ;
- $\text{Ca}^{2+}$  : 1 mmol/l ;
- $\text{Mg}^{2+}$  : 1 mmol/l ;
- $\text{Cl}^-$  : 118 mmol/l ;
- Ions acétate : 30 mmol/l ;
- Glucose : 55,5 mmol/l

La solution injectable a une osmolarité théorique de 351 mOsm/L, une teneur en cations/anions de 148 mval/l chacun et en glucose de 10 mg/ml(ou 10 g/L). L'apport énergétique est de 168 kJ/L (40 kcal/L).

## 03 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

« ISOPEDIA est indiqué en pédiatrie chez les nouveau-nés (de 0 à  $\leq$  28 jours), les nourrissons (de 28 jours à  $\leq$  2 ans), les enfants (de 2 à  $\leq$  12 ans) et les adolescents (de 12 à  $\leq$  14 ans) dans les cas suivants :

- Remplacement des électrolytes et des liquides isotoniques au plasma avec couverture partielle des besoins glucidiques en périopératoire.
- Remplacement volumique intravasculaire à court terme.
- Traitement des déshydratations isotoniques.
- Utilisation comme véhicule pour les concentrés électrolytiques et les médicaments compatibles. »

## 04 POSOLOGIE

---

« La posologie en perfusion intraveineuse périopératoire dépend des besoins en liquides, en électrolytes et en glucose :

Pendant la première heure, par exemple 10 à 20 ml/kg/h, et ensuite le débit de perfusion doit être ajusté en fonction des besoins initiaux et après correction, tout en surveillant les paramètres cardiovasculaires et biologiques pertinents.

Pour les besoins en liquides les valeurs de référence suivantes sont applicables :

- Nouveau-nés (de 0 à  $\leq$  28 jours), nourrissons (de 28 jours à  $\leq$  1 an) : de 100 à 140 ml/kg de masse corporelle et par jour.
- Nourrissons âgés de 1 à  $\leq$  2 ans : de 80 à 120 ml/kg de masse corporelle et par jour
- Enfants âgés de 2 à  $\leq$  5 ans : de 80 à 100 ml/kg de masse corporelle et par jour
- Enfants âgés de 5 à  $\leq$  10 ans : de 60 à 80 ml/kg de masse corporelle et par jour
- Enfants âgés de 10 à  $\leq$  12 ans et adolescents âgés de 12 à  $\leq$  14 ans : de 50 à 70 ml/kg de masse corporelle et par jour

Pour le traitement de la déshydratation isotonique dans la population pédiatrique, le débit de perfusion et la dose quotidienne doivent être déterminés individuellement en fonction de la nature et de la sévérité du déséquilibre hydro-électrolytique, par la surveillance des paramètres cardiovasculaires et biologiques pertinents.

Pour le remplacement volumique intravasculaire à court terme, la posologie doit être déterminée individuellement en fonction des besoins en liquides.

En cas d'utilisation d'ISOPEDIA en association à d'autres solutions pour perfusion, il convient de suivre les recommandations actuelles sur les apports totaux en liquides du groupe d'âge concerné pour le calcul de la dose.

Les besoins individuels en eau, électrolytes et glucides doivent être déterminés et rééquilibrés en conséquence, en particulier chez les nouveau-nés prématurés et de faible poids mais également dans toutes les autres situations thérapeutiques exceptionnelles. La compensation des besoins est d'autant plus indispensable que l'enfant est prématuré, jeune et de faible poids. »

## 05 BESOIN MEDICAL

---

### 05.1 Remplacement des électrolytes et des liquides isotoniques au plasma en situation per opératoire chez l'enfant

L'utilisation de solutés injectables apportant des électrolytes (avec ou sans glucose) en situation peropératoire répond à plusieurs besoins : compenser un déficit préexistant, assurer une partie des apports nécessaires à l'homéostasie, remplacer les pertes opératoires plasmatiques ou liquidiennes. L'utilisation de solutés appropriés chez l'enfant permet de maintenir un volume circulatoire approprié et de prévenir la survenue de troubles hydro-électrolytiques<sup>1,2</sup>.

L'hyponatrémie, définie par une concentration en sodium inférieure à 135 mmol/L (hyponatrémie sévère < 130 mmol/L), serait le trouble électrolytique le plus fréquent chez les patients hospitalisés. Plusieurs études ont suggéré fortement que ce trouble est en rapport avec l'administration de solutés hypotoniques chez des patients hospitalisés et ayant une hypersécrétion d'hormone antidiurétique (ADH)<sup>3,4,5,6,7</sup>. Les hyponatrémies aiguës (dite de dilution)

---

<sup>1</sup> King H, Cunliffe M. Fluid and electrolyte balance in children. *Anaesthesia and Intensive Care Medicine*. 2006; 7:175-8.

<sup>2</sup> Murat I, Dubois M.C. Perioperative fluid therapy in pediatrics. *Pediatr Anesthes* 2008;18:363-70.

<sup>3</sup> Arieff AI, Ayus JC, Fraser CL. Hyponatraemia and death or permanent brain damage in healthy children. *BMJ* 1992;304:1218-1222.

<sup>4</sup> Halberthal M, Halperin ML, Bohn D. Lesson of the week: acute hyponatraemia in children admitted to hospital: retrospective analysis of factors contributing to its development and resolution. *BMJ* 2001;322:780-782.

peuvent provoquer des encéphalopathies à l'origine, chez l'enfant notamment, de complications neurologiques irréversibles, voire le décès du jeune patient. La prévention des encéphalopathies hyponatrémiques est difficile dans la mesure où les symptômes ne sont pas spécifiques et ne sont identifiées qu'une fois les complications déjà survenues<sup>8</sup>. Elle repose sur l'évaluation clinique, notamment l'évolution du poids et la mesure régulière des électrolytes chez un enfant perfusé. Pour rappel, les solutions glucosées de type G5% ou G10% ne devraient pas être utilisées dans ce contexte parce qu'elles sont hypotoniques.

Dans cette indication, on ne dispose donc pas en France de solutions isotoniques prêtes à l'emploi, notamment depuis l'arrêt de fabrication par l'AP-HP des polyioniques B46, B66 et B55 notamment utilisées en réanimation néonatale.

## 05.2 Remplissage vasculaire en situation aiguë

Le traitement de l'hypovolémie peut faire appel aux cristalloïdes, à l'albumine humaine et aux colloïdes de synthèse (gélamines et hydroxythyl-amidons). En général, 15-20 ml/kg de solution de RINGER LACTATE permettent de rétablir la stabilité hémodynamique. Après administration d'un total de 30-50 ml/kg de cristalloïdes, l'administration d'une solution colloïde (albumine ou colloïde synthétique) peut être indiquée.

On ne dispose pas également de solution polyionique prête à l'emploi dont la composition est adaptée à l'enfant.

## 05.3 Traitement de la déshydratation chez l'enfant

Les causes de déshydratation sont multiples (vomissements, diarrhées dans le cadre d'une gastro-entérite, polyurie diabétique, brûlure ...). La réhydratation doit être faite par voie intraveineuse notamment lorsque la déshydratation est sévère ou lorsque la réhydratation par voie orale ou entérale est inefficace. Les cristalloïdes sont considérés comme le traitement de 1<sup>ère</sup> intention d'une déshydratation aiguë, notamment en cas de déshydratation extracellulaire où le volume perfusé doit être au moins égal aux pertes estimées. En cas de persistance d'un choc hypovolémique malgré l'utilisation adéquate de solutés de réhydratation, l'utilisation de cristalloïdes peut être considérée. En cas de diarrhée chez l'enfant, le traitement d'une déshydratation sévère est la réhydratation rapide par voie intraveineuse utilisant le Ringer Lactate ou à défaut le sérum physiologique selon l'OMS<sup>9</sup>. En l'absence d'hypernatrémie au moment de la prise en charge, une solution isotonique devrait être privilégiée. Une méta-analyse récente indique que l'administration de solutions hypotoniques augmente le risque de développer une hyponatrémie et est associée à une augmentation de la morbidité<sup>10</sup>.

Les Polyioniques B26 ou B46 étaient fréquemment prescrits dans ces situations. On ne dispose donc plus de solution polyionique prête à l'emploi dont la composition est adaptée à l'enfant.

<sup>5</sup> Moritz ML, Ayus JC. Prevention of hospital-acquired hyponatremia: a case for using isotonic saline. *Pediatrics* 2003;111:227-230.

<sup>6</sup> Hoorn EJ et al. Acute hyponatremia related to intravenous fluid administration in hospitalized children: an observational study. *Pediatrics* 2004;113:1279-1284.

<sup>7</sup> Hanna S, Tibby SM, Durward A, Murdoch IA. Incidence of hyponatraemia and hyponatraemic seizures in severe respiratory syncytial virus bronchiolitis. *Acta Paediatr* 2003 ;92:430-434.

<sup>8</sup> Moritz M, Ayus JC. Maintenance Intravenous Fluids in Acutely Ill Patients. *N Engl J Med* 2015;373:1350-60.

<sup>9</sup> WHO, Department of Child and Adolescent Health and Development. The treatment of diarrhoea. A manual for physicians and other senior health workers. WHO document WHO/CDD/SER/80.2 (4th rev.). Geneva: WHO Press; 2005. Available at: <http://whqlibdoc.who.int/publications/2005/9241593180.pdf>. Accessed July 31, 2012.

<sup>10</sup> Padua, A.P et al. Isotonic versus hypotonic saline solution for maintenance intravenous fluid therapy in children: a systematic review. *Pediatric Nephrology* 2015;30:1163-72.

## 05.4 Utilisation comme véhicule pour l'administration d'électrolytes et de médicaments

La co-administration de concentrés d'électrolytes compatibles ou de médicaments avec des solutés hydroélectrolytiques peut permettre de diminuer la quantité de liquides à administrer et le nombre requis de sites d'injection, de matériels, de lignes de perfusion utilisées pour l'administration de l'ensemble des traitements. La dilution de médicaments dans un soluté permet l'administration continue de ce médicament sur une longue période de temps<sup>11</sup>. C'est pourquoi les solutions d'électrolytes (avec ou sans glucose) sont utilisées en pratique clinique comme véhicule ou comme solvant pour les médicaments compatibles nécessitant une administration parentérale.

**Au total, on ne dispose pas en France de solution polyionique prête à l'emploi, adaptée à l'usage pédiatrique (isotonique, avec une teneur en sodium proche de celle du plasma et une teneur en glucose adaptée). On ne dispose que de la possibilité de reconstituer extemporanément un soluté poly-ionique.**

**Considérant les risques et le temps nécessaire associés à ces reconstitutions, le besoin médical est très partiellement couvert.**

---

<sup>11</sup> Grant JP. Handbook of total parenteral nutrition. 2nd ed. Philadelphia, PA: W. B. Saunders Company; 1992. p. 171-214.

## 06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

### 06.1 Médicaments

| NOM<br>(DCI)<br><i>Laboratoire</i>                                     | CPT*<br>identique<br>oui / non | Indication                                                                                                                                                                                                                                                                            | Date de l'avis | SMR       | ASMR | Prise en charge<br>Oui/non |
|------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|-----------|------|----------------------------|
| Polyionique<br>B66<br>AP-HP                                            | Oui                            | Cette solution est indiquée en per-opératoire, lors d'interventions chirurgicales chez l'enfant et le nourrisson, dans les situations suivantes :<br>· états de déshydratation,<br>· équilibration hydro-électrolytique,<br>· apport calorique glucidique (36 kcal/l, soit 150 kJ/L). | 30/05/2001     | Important | V    | Non**                      |
| Polyionique<br>B46<br>AP-HP                                            | Oui                            | Cette solution est indiquée plus spécifiquement chez l'enfant pour restaurer et/ou maintenir l'équilibre hydro-électrolytique et pour un apport calorique glucidique (200 kcal/l, soit 833 kJ/L).                                                                                     | 11/07/2001     | Important | V    | Non**                      |
| Solutés de<br>Glucose 5%<br>associés à<br>KCl et NaCl,<br>reconstitués | Oui                            | Cf. les libellés d'indications AMM pour toutes les spécialités concernées.                                                                                                                                                                                                            | Sans Objet     |           |      |                            |

\*classe pharmaco-thérapeutique

\*\*Ces deux solutions n'étant plus fabriquées par l'AP-HP depuis 2015, il n'existe en France aucune solution injectable prête à l'emploi destinée à l'usage pédiatrique. Des solutions reconstituées extemporanément à partir de solutions simples auxquelles sont ajoutés des électrolytes sont actuellement utilisées.

NB. Les solutions polyioniques telles que le Polyionique B27, Bionolyte G5 ou les solutions de RINGER et RINGER Lactate ne sont pas adaptées en pédiatrie du fait de leur composition ; leur administration chez l'enfant relève d'un usage hors-AMM.

### 06.2 Alternatives non médicamenteuses

Sans objet

#### ► Conclusion

Le comparateur cliniquement pertinent est représenté par l'association de soluté de glucose 5% et des électrolytes tels le NaCl et le KCl.

## 07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

| Pays               | Prise en charge en Europe |                                                        |
|--------------------|---------------------------|--------------------------------------------------------|
|                    | Oui/Non                   | Périmètres (indications) et condition(s) particulières |
| Allemagne          | Oui                       | Celle de l'AMM                                         |
| Autriche           | Non                       |                                                        |
| Belgique           | Non commercialisé         |                                                        |
| République Tchèque | Non                       |                                                        |
| Espagne            | Oui                       | Celle de l'AMM                                         |
| Finlande           | Non                       |                                                        |
| Hongrie            | Non commercialisé         |                                                        |
| Irlande            | Oui                       | Celle de l'AMM                                         |
| Pays-Bas           | Non commercialisé         |                                                        |
| Norvège            | Non                       |                                                        |
| Pologne            | Non                       |                                                        |
| Portugal           | Oui                       | Celle de l'AMM                                         |
| Suède              | Non                       |                                                        |
| Slovénie           | Oui                       | Celle de l'AMM                                         |
| Slovaquie          | Oui                       | Celle de l'AMM                                         |
| Royaume-Uni        | Oui                       | Celle de l'AMM                                         |

## 08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Aucune donnée clinique pour ISOPEDIA, solution pour perfusion n'a été présentée par le laboratoire.

### 08.1 Efficacité

**8.1.1** Remplacement des électrolytes et des liquides isotoniques au plasma avec couverture partielle des besoins glucidiques en périopératoire

**8.1.2** Remplacement volumique intravasculaire à court terme

**8.1.3** Traitement des déshydratations isotoniques

**8.1.4** Utilisation comme véhicule pour les concentrés électrolytiques et les médicaments compatibles

Pas de donnée disponible.

### 08.2 Tolérance/Effets indésirables

**8.2.1** Données issues du RCP d'ISOPEDIA

Le RCP précise les points suivants :

- « Une évaluation particulièrement rigoureuse du rapport bénéfice/risque est requise lorsque ce médicament est utilisé chez des patients ayant une hyperglycémie et une alcalose

métabolique préexistantes car l'utilisation de ce médicament est susceptible d'aggraver cette situation. Dans ce cas, il est préférable d'utiliser des solutions électrolytiques pour perfusion similaires ne contenant pas de glucose et/ou d'acétate, si possible. En outre, chez ces patients, une surveillance plus étroite, en particulier de la glycémie et de l'équilibre acido-basique, ainsi que de l'équilibre électrolytique, est nécessaire pour détecter à un stade précoce les risques consécutifs.

- La prudence est requise spécifiquement chez les nouveau-nés et les nourrissons car le risque de survenue d'une acidose lactique ne peut être exclu lors de l'utilisation de ce médicament, en raison des taux d'acétate qu'il contient, dans les très rares cas de troubles du métabolisme de l'acétate. Ces troubles du métabolisme de l'acétate très rares peuvent apparaître lors de la première administration de ce médicament.
- ISOPEDIA doit être utilisé chez les patients pédiatriques présentant un trouble congénital de l'utilisation du lactate uniquement après une évaluation rigoureuse du rapport bénéfice/risque.
- Des contrôles de la glycémie sont nécessaires après une intervention chirurgicale, un traumatisme ou en cas d'autres troubles caractérisés par une intolérance au glucose (hyperglycémie). » (rubrique Mises en garde spéciales et précautions d'emploi)

La rubrique Effets indésirables indique que « Comme avec tous les médicaments pour usage intraveineux, des réactions locales au site de perfusion associées au mode d'administration ne peuvent être exclues. La fréquence de ces réactions est indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Les réactions locales au site de perfusion incluent une réponse fébrile, des infections au site d'injection, une thrombose veineuse, une phlébite et une extravasation s'étendant à partir du site d'injection. »

## 08.3 Résumé & discussion

ISOPEDIA n'a pas fait l'objet d'étude clinique.

Selon le RCP, « ISOPEDIA est une solution électrolytique adaptée aux patients pédiatriques dont la composition en cations les plus importants a été ajustée par rapport à leur concentration plasmatique. La composition a été adaptée par rapport aux changements métaboliques classiques survenant chez l'enfant pendant une intervention chirurgicale et une anesthésie. L'apport d'électrolytes restaure ou maintient des conditions osmotiques normales dans les compartiments extracellulaires et intracellulaires. En outre, la solution contient 10 mg/ml de glucides sous forme de glucose. L'acétate est oxydé et a un effet alcalescent. L'administration de ISOPEDIA conduit initialement au remplissage de l'espace interstitiel représentant environ deux tiers du compartiment extracellulaire. Environ un tiers seulement du volume fourni reste dans l'espace intravasculaire. La solution n'a donc qu'un effet hémodynamique à court terme. »

La mise à disposition de la spécialité ISOPEDIA appelle les remarques suivantes :

- Il s'agit d'une solution injectable, prête à l'emploi, dont la composition est adaptée à l'usage pédiatrique ; sa formulation répond aux spécifications actuelles sur les solutés à utiliser chez l'enfant en situation per-opératoire notamment.
- Du fait de son caractère isotonique, de sa composition, sa mise à disposition pourrait contribuer à éviter la survenue de complications neurologiques graves et irréversibles dues aux hyponatrémies de dilution dans le contexte per-opératoire chez l'enfant.

ISOPEDIA est susceptible de répondre au besoin médical identifié en pédiatrie, lié à l'arrêt de fabrication des solutés polyioniques prêts à l'emploi B46 et B66.

### 09.1 Apport hydro-électrolytique en situation per opératoire

La Commission a rappelé récemment<sup>12</sup> des données de la littérature chez l'enfant mettant en évidence un risque possible d'accidents neurologiques graves liés à l'administration de solutés injectable hypotoniques. Des mesures ont été prises par plusieurs pays pour lutter contre le mésusage des solutions hypotoniques (Lettre aux professionnels de santé, rédaction ou actualisation de recommandations de bon usage des solutés intraveineux chez l'enfant). Compte tenu de l'existence de recommandations datant des années 50 et plus récentes<sup>13,14</sup> encore favorables à l'administration chez l'enfant de solutions hypotoniques et de l'accumulation de données établissant l'existence d'une association forte entre la survenue d'encéphalopathies par hyponatrémie chez l'enfant et la prescription de solutions hypotoniques, plusieurs autorités médicales internationales au Royaume-Uni (National Patient Safety Agency au Royaume-Uni<sup>15</sup>), au Canada (Institute for Safe Medication Practices au Canada<sup>16</sup>) et aux USA<sup>17</sup> ont décidé de rappeler aux praticiens concernés les dangers liés à l'administration de solutions hypotoniques chez l'enfant et ont encouragé l'actualisation des recommandations de bon usage des solutés massifs IV en pédiatrie. Des recommandations dans ces pays ont également été actualisées récemment au Canada en 2013<sup>18</sup>, le NICE au Royaume-Uni en décembre 2015<sup>19</sup> ainsi que très récemment en Allemagne en 2017<sup>20</sup>. Aucune ne préconise l'utilisation de solutions hypotoniques chez l'enfant dans un contexte chirurgical.

Tout apport par voie parentérale d'eau et de glucose revient à un apport d'eau pure quand le glucose est métabolisé. Or, des apports excessifs d'eau pure (une fois le glucose métabolisé) peuvent conduire à une hyperhydratation cellulaire à l'origine d'une augmentation de la pression intracrânienne se traduisant notamment en pédiatrie par de possibles complications neurologiques graves, voire mortelles. Les situations à risque sont notamment les jeunes enfants en situation post-opératoire. Il faut donc éviter les apports importants de glucose en dehors de la nutrition parentérale en particulier centrale (où sont alors plutôt utilisées des solutions dosées à 30% ou à 50%). Les autres solutions glucosées (G2,5, G5 et G10) ne doivent pas être administrées en quantité abondante sans apport suffisant en chlorure de sodium afin d'assurer une hypotonie seulement modérée voire l'isotonie. Ces solutions ne devraient jamais être utilisées seules comme « garde-veine ».

ISOPEDIA, solution injectable isotonique prête à l'emploi dont la composition a été adaptée spécifiquement à l'usage pédiatrique pour une utilisation en peropératoire est donc un médicament de 1<sup>ère</sup> intention.

<sup>12</sup> Cf. Avis de la Commission du 08/02/2017 pour la demande de réinscription de GLUCOSE 5% COOPER, solution injectable.

<sup>13</sup> Padhi S, Bullock I, Li L, Stroud M. Intravenous fluid therapy for adults in hospital: summary of NICE guidance. BMJ 2013; 347: f7073.

<sup>14</sup> Shafiee MA, Bohn D, Hoorn EJ, Halperin ML. How to select optimal maintenance intravenous fluid therapy. QJM 2003; 96: 601-10.

<sup>15</sup> National Patient Safety Agency (NPSA). Patient safety alert: reducing the risk of hyponatraemia when administering intravenous infusions to children. 2007.

<sup>16</sup> Hospital-acquired acute hyponatremia: two reports of pediatric deaths. ISMP Canada Safety Bulletin 2009; 9: 1-4. 34.

<sup>17</sup> Plain D5W or hypotonic saline solutions post-op could result in acute hyponatremia and death in healthy children. ISMP Medication Safety Alert 2009; 7: 1-4.

<sup>18</sup> Jeremy N Friedman ; Société canadienne de Pédiatrie, Comité de soins aigus. Point de pratique. Le risque d'hyponatrémie aiguë chez les enfants et les adolescents hospitalisés sous soluté intraveineux d'entretien Paediatr Child Health 2013;18:105-107.

<sup>19</sup> IV fluids in children Intravenous fluid therapy in children and young people in hospital. NICE Guideline NG29 Methods, evidence and recommendations, December 2015.

<sup>20</sup> Sumpelmann R et al. Perioperative intravenous fluid therapy in children: guidelines from the Association of the Scientific Medical Societies in Germany. Pediatric Anesthesia 2017;27:10-18.

## **09.2** Traitement de la déshydratation isotonique dans la population pédiatrique

Il s'agit d'un médicament de 1<sup>ère</sup> intention. Le RCP précise que « le débit de perfusion et la dose quotidienne doivent être déterminés individuellement en fonction de la nature et de la sévérité du déséquilibre hydro-électrolytique, par la surveillance des paramètres cardiovasculaires et biologiques pertinents. »

## **09.3** Remplacement volumique intravasculaire à court terme

ISOPEDIA est un médicament de 1<sup>ère</sup> intention sachant que sa posologie doit être déterminée individuellement en fonction des besoins en liquides.

Dans les toutes ces trois indications, le RCP précise que « les besoins individuels en eau, électrolytes et glucides doivent être déterminés et rééquilibrés en conséquence, en particulier chez les nouveau-nés prématurés et de faible poids mais également dans toutes les autres situations thérapeutiques exceptionnelles. La compensation des besoins est d'autant plus indispensable que l'enfant est prématuré, jeune et de faible poids. »

**Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :**

### 010.1 Service Médical Rendu

- Les situations concernées (correction des apports hydro-électrolytiques, déshydratations sévères, remplissage vasculaire) peuvent engager le pronostic vital d'enfants, immédiatement ou par suite de complications.
- La spécialité ISOPEDIA entre dans le cadre d'un traitement à visée curative.
- Son rapport efficacité/effets indésirables est important dans les quatre indications de l'AMM.
- Il n'existe pas d'autre solution pour perfusion isotonique prête à l'emploi dont la composition est adaptée à l'usage pédiatrique pour la correction des troubles hydroélectrolytiques. Il existe la possibilité de reconstituer des solutés poly-ioniques à partir de glucose 5%.
- Il s'agit d'un traitement de 1<sup>ère</sup> intention dans les quatre indications de l'AMM.

**Intérêt de Santé Publique :**

**Compte tenu:**

- de la gravité des situations cliniques concernées par cette spécialité et de leur prévalence,
  - d'un besoin médical non couvert en France du fait de l'absence de solution polyionique prête à l'emploi de composition adaptée à l'usage pédiatrique,
  - du risque de complications neurologiques associées à l'administration de solutions hypotoniques notamment en situation per opératoire et dont les conséquences sont potentiellement graves dans une population particulièrement fragile,
- ISOPEDIA, solution pour perfusion est susceptible d'avoir un impact sur la santé publique dans la prise en charge des enfants dans les indications de l'AMM.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par ISOPEDIA, solution pour perfusion est important dans les indications de l'AMM.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans les indications et aux posologies de l'AMM.

### 010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu de l'absence de donnée clinique comparative d'efficacité ou de tolérance, la Commission considère qu'ISOPEDIA n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique de ses différentes indications.

### 010.3 Population cible

La population estimée est celle des nouveau-nés, nourrissons, enfants et adolescents de moins de 14 ans devant recevoir une solution isotonique d'électrolyte (et de glucose) après une intervention chirurgicale, pour un remplacement volumique intravasculaire à court terme, le traitement des déshydratations isotoniques. ISOPEDIA peut être utilisée également comme véhicule pour les concentrés électrolytiques et les médicaments compatibles.

**On ne dispose pas de donnée épidémiologique permettant d'estimer cette population en raison de la multiplicité des situations cliniques concernées (situations per opératoire requérant l'administration intraveineuse d'un soluté polyionique gastroentérites aiguës, choc hypovolémique...).**