

**AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS**

chlorure de zinc, chlorure de cuivre dihydraté,
sélénite de sodium, chlorure de manganèse
tétrahydraté, iodure de potassium

PEDITRACE,

solution à diluer pour perfusion

Inscription

Adopté par la Commission de la transparence le 9 avril 2025

- Nutrition – Oligo-éléments
- Adolescent / Enfant / Nourrisson / Nouveau-né
- Secteur : Hôpital

Synthèse de l'avis

Avis favorable au remboursement chez « les nouveau-nés prématurés ou à terme, les nourrissons, les enfants et les adolescents dont les besoins de base en oligo-éléments doivent être couverts par nutrition intraveineuse. »

Place dans la stratégie thérapeutique	PEDITRACE représente une alternative thérapeutique à d'autres solutions d'oligo-éléments pour nutrition parentérale, notamment le JUNIMIN, dans la population pédiatrique. Cette solution en comparaison à JUNIMIN utilisé dans les mêmes indications apporte plus de zinc et sélénium et est ainsi plus conforme aux apports recommandés dans une population de prématurés. En revanche, pour les autres tranches d'âge, les apports de ces deux micronutriments sont soit supérieurs aux besoins établis soit à la limite supérieure de ceux-ci. Des précautions d'emploi concernent des adaptations posologiques chez des patients présentant des troubles de la fonction rénale ou hépatique ou une cholestase légère. Lors d'une nutrition parentérale prolongée, en plus des oligo-éléments contenus dans PEDITRACE, sont recommandées une supplémentation en fer (nutrition parentérale de plus de 3 semaines) et en molybdène (nutrition parentérale de plus de 4 semaines).
Service médical rendu (SMR)	IMPORTANT dans le périmètre de l'AMM.

Intérêt de santé publique (ISP)	Cette spécialité n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.
Amélioration du Service médical rendu (ASMR)	Pas de progrès dans la prise en charge. Compte tenu : – de la composition qualitative et quantitative conforme aux recommandations européennes chez le nouveau-né prématuré, mais du possible risque d'un apport excessif en zinc et/ou sélénium dans les autres tranches d'âge pédiatrique, – de l'usage bien établi des oligo-éléments en pédiatrie, – de l'absence néanmoins de donnée clinique ayant évalué l'efficacité et la tolérance de cette association d'oligo-éléments, et de donnée d'utilisation disponible pour PEDITRACE alors que ce médicament est commercialisé en Suède, – d'un besoin médical déjà couvert, la Commission considère que PEDITRACE, solution à diluer pour perfusion (chlorure de zinc, chlorure de cuivre dihydraté, sélénite de sodium, chlorure de manganèse tétrahydraté, iodure de potassium) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans l'indication de l'AMM, dans le cadre d'un protocole nutritionnel par voie intraveineuse pour couvrir les besoins de base en oligo-éléments chez les nouveau-nés prématurés ou nés à terme, les nourrissons, les enfants et adolescents.
Population cible	La population cible de PEDITRACE, solution à diluer pour perfusion correspond aux nouveau-nés prématurés ou à terme, nourrissons, enfants et adolescents dont les besoins de base en oligo-éléments doivent être couverts par nutrition intraveineuse. La durée d'une nutrition parentérale dépend à la fois des circonstances individuelles, de l'âge et du poids de l'enfant. Elle doit être limitée dans le temps compte tenu des risques inhérents à ce type d'utilisation. Le relais de la nutrition parentérale à la nutrition entérale doit être réalisé le plus précocement possible et de manière progressive. Selon les équipes hospitalières, une grande variabilité dans les durées moyennes des prescriptions de solutions parentérales, a été observée^{3,8,11}. On ne dispose pas de donnée épidémiologique permettant d'estimer le nombre d'enfants ayant une intolérance digestive et devant être traité par nutrition parentérale (totale ou partielle) prolongée¹¹. Après avis d'expert, environ 15% des nouveau-nés prématurés recevant une nutrition parentérale pourraient recevoir la spécialité PEDITRACE principalement pour optimiser les apports en zinc et limiter les injections supplémentaires de zinc de cet oligo-élément parfois nécessaires avec les autres solutions. Au total, la population cible de PEDITRACE ne peut être estimée avec précisions.
Demande de données	Sans objet.
Recommandations particulières	La Commission considère que la sous-population des prématurés semble la plus encline à recevoir le PEDITRACE car les apports en oligoéléments sont adaptés aux besoins recommandés pour cette tranche d'âge. En revanche, pour les autres tranches d'âge pédiatrique, cette solution est une alternative mais ne présente pas d'avantage voire entraine des apports trop importants en zinc et/ou sélénium.

Sommaire

1. Contexte	4
2. Environnement médical	5
2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée	5
2.2 Prise en charge actuelle	7
2.3 Couverture du besoin médical	12
3. Synthèse des données	12
3.1 Données disponibles	12
3.2 Profil de tolérance	15
3.3 Synthèse des données d'utilisation	16
3.4 Modification du parcours de soins	16
3.5 Programme d'études	16
4. Discussion	16
5. Conclusions de la Commission de la Transparence	17
5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique	17
5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu	17
5.3 Service Médical Rendu	18
5.4 Amélioration du Service Médical Rendu	18
5.5 Population cible	19
5.6 Demande de données	19
5.7 Autres recommandations de la Commission	19
6. Annexes : Compositions et apports quotidiens des solutions d'oligo-éléments destinées à la population pédiatrique et administrées par voie injectable en France	20

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur www.has-sante.fr 

Le présent avis est publié sous réserve des droits de propriété intellectuelle

Haute Autorité de santé – Service communication et information

5 avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00

© Haute Autorité de santé – Avril 2025

1. Contexte

Résumé du motif d'évaluation	Inscription
Indication concernée par l'évaluation	Indication de l'AMM : « PEDITRACE est indiqué chez les nouveau-nés prématurés ou à terme, les nourrissons, les enfants et les adolescents dont les besoins de base en oligo-éléments doivent être couverts par nutrition intraveineuse »
DCI (code ATC) Présentations concernées	chlorure de zinc, chlorure de cuivre dihydraté, sélénite de sodium, chlorure de manganèse tétrahydraté, iodure de potassium (B05XA31) PEDITRACE, solution à diluer pour perfusion – 20 ampoules polypropylène de 10 mL (CIP : 34009 302 749 9 6)
Liste concernée	Collectivités (article L.5123-2 du CSP)
Laboratoire	FRESENIUS KABI FRANCE SA
AMM (Autorisation de mise sur le marché)	Date initiale : 14/06/2023 (Procédure décentralisée, état membre référent : Suède) PGR : version 0.1 (16 septembre 2021)
Conditions et statuts	– Conditions de prescription et de délivrance • Liste I • Médicament à prescription initiale hospitalière (PIH)
Posologie dans l'indication évaluée	– « Nouveau-nés prématurés : Une dose journalière maximale recommandée de 1,0 mL de PEDITRACE par kg de poids corporel couvre les besoins de base en oligo-éléments contenus dans la solution. – Nouveau-nés à terme, nourrissons et enfants pesant moins de 20 kg : Une dose journalière maximale recommandée de 0,5 mL de PEDITRACE par kg de poids corporel couvre les besoins de base en oligo-éléments contenus dans la solution. – Enfants pesant plus de 20 kg et adolescents : Une dose journalière maximale recommandée de 10 mL de PEDITRACE couvre les besoins de base en oligo-éléments contenus dans la solution. » Pour plus de précisions, se référer au RCP
Classe pharmacothérapeutique	Solution pour perfusion d'oligo-éléments
Mécanisme d'action	« PEDITRACE est un mélange d'oligo-éléments en quantités normalement absorbées à partir de l'alimentation orale. Il ne devrait avoir aucun effet pharmacodynamique autre que le maintien ou le rétablissement de l'état nutritionnel. » (RCP PEDITRACE)
Information au niveau international	Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier : – Aux Etats-Unis : PEDITRACE n'a pas d'AMM aux Etats-Unis. – En Europe : d'après les dernières données du laboratoire en date du 20/03/25, la spécialité est commercialisée en Autriche, République Tchèque, Estonie, Lituanie, Pologne et Suède. Statut au remboursement non précisé.
Autres indications de l'AMM	Sans objet

Rappel des évaluations précédentes	Sans objet
Evaluation par la Commission	– Calendrier d'évaluation : • Date d'examen et d'adoption : 9 avril 2025. – Contributions de parties prenantes : Non – Expertise externe : Oui

2. Environnement médical

2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée

Description de la maladie

L'objectif de la nutrition parentérale est de corriger ou de prévenir les carences nutritionnelles lorsqu'une alimentation entérale adéquate est exclue en raison d'une défaillance ou d'une immaturité gastro-intestinale¹.

Chez les nouveau-nés, la nutrition doit être optimale pour couvrir les besoins métaboliques de base et assurer une croissance satisfaisante. La nutrition parentérale est indiquée lorsque la nutrition entérale est impossible, insuffisante ou contre-indiquée. Elle concerne les nouveau-nés :

- d'âge gestationnel < 32 semaines d'aménorrhée (SA) (grand prématuré) ;
- de poids de naissance < 1 500 g ;
- prématurés avec un petit poids pour l'âge gestationnel ou restriction de croissance intra-utérine sévère ;
- à terme présentant une pathologie médicale grave ou digestive chirurgicale contre-indiquant une nutrition entérale immédiate².

Ainsi chez les nouveau-nés grands prématurés, les complications telles que le syndrome de détresse respiratoire, la persistance du canal artériel, une instabilité hémodynamique associée à un intestin immature ne permettent pas toujours l'initiation d'une nutrition entérale immédiate après la naissance. Une nutrition parentérale est indiquée pour optimiser les apports protéiques et caloriques nécessaires et prévenir un retard de croissance post-natal associé à un mauvais pronostic. Chez les nouveau-nés prématurés de 24 à 26 SA, une nutrition parentérale adaptée permet de corriger les désordres métaboliques plus souvent présents les premiers jours de vie. Chez les nouveau-nés à terme présentant une pathologie médicale grave ou chirurgicale digestive, une nutrition parentérale doit être envisagée en cas de voie entérale impossible (sténose digestive, iléus méconial, péritonite, ischémie mésentérique), ou si les besoins nutritionnels sont supérieurs aux capacités entérales (iléostomie notamment)³.

Les principales indications d'une nutrition parentérale prolongée chez l'enfant sont les maladies digestives primitives responsables d'une insuffisance intestinale, notamment le syndrome du grêle court (principalement pendant la période néonatale), certaines diarrhées chroniques réfractaires (telles

¹ Puntis, John WL, et al. "ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN guidelines on pediatric parenteral nutrition: Organisational aspects." *Clinical Nutrition* 37.6 (2018): 2392-2400.

² HAS. Nutrition parentérale en néonatalogie. Recommandation de bonne pratique. Texte des recommandations. Avril 2018. disponible en ligne : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2018-06/argu_np_neonat_2018-06-28_11-18-23_280.pdf

³ HAS. Nutrition parentérale en néonatalogie. Recommandation de bonne pratique. Argumentaire scientifique. Avril 2018. Disponible en ligne : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2018-06/argu_np_neonat_2018-06-28_11-20-17_917.pdf

que la dysplasie épithéliale ou la maladie des inclusions microvillositaires), des troubles de la motilité tels que la pseudo-obstruction intestinale chronique.⁴

La nutrition parentérale est aussi utilisée en réanimation et dans les pathologies onco-hématologiques de manière transitoire⁵.

Retentissement clinique, évolution de la maladie, complications et impact sur la qualité de vie

La nutrition parentérale en pédiatrie en cas d'impossibilité ou d'insuffisance de la voie entérale a pour objectif d'éviter la survenue d'une dénutrition et ses conséquences en termes de morbi-mortalité.

Les particularités pédiatriques sont liées aux faibles réserves nutritionnelles chez l'enfant, notamment en situation de stress en réanimation. Si la dénutrition en réanimation est associée à une morbi-mortalité augmentée, toute carence nutritionnelle a des conséquences à court et long terme sur la croissance et le développement neurologique, ce d'autant que l'enfant est jeune⁶.

Les oligo-éléments sont essentiels en raison de leur implication dans de nombreux processus métaboliques. Selon les données des sociétés savantes ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN sur la nutrition parentérale pédiatrique⁷ :

- Le fer est un nutriment essentiel ; la carence martiale est liée à une anémie ainsi qu'un trouble du neurodéveloppement chez les enfants.
- Le zinc est un nutriment essentiel, impliqué dans le métabolisme énergétique, des protéines, des glucides, des lipides et des acides nucléiques. Une carence en zinc est couramment rapportée chez les enfants bénéficiant d'une alimentation parentérale à long terme et est associée à un retard de croissance, à un risque infectieux et à une éruption cutanée typique.
- Le cuivre est un nutriment essentiel et un composant fonctionnel de plusieurs enzymes. La carence en cuivre, associée à une pancytopenie et ostéoporose, a été rapportée chez des enfants bénéficiant d'une nutrition parentérale à long terme.
- L'iode est essentiel à la synthèse des hormones thyroïdiennes T3 et T4, nécessaires au métabolisme cellulaire et au contrôle du métabolisme basal.
- Le sélénium est un nutriment essentiel ayant un rôle antioxydant. Une carence en sélénium, associée à une macrocytose, une dépigmentation et une faiblesse musculaire, a été rapportée chez des enfants sous nutrition parentérale à long terme sans supplémentation en sélénium.
- Le manganèse est un cofacteur enzymatique (superoxyde dismutase mitochondriale et pyruvate carboxylase notamment) et active d'autres enzymes telles que les hydrolases, les kinases et les transférases. L'apport élevé de manganèse pendant la nutrition parentérale pourrait être l'un des facteurs contribuant à l'atteinte hépatique associée à la nutrition parentérale. Il peut provoquer également une atteinte du système nerveux central.
- Le molybdène est essentiel pour plusieurs enzymes impliquées dans le métabolisme de l'ADN. La carence en molybdène peut entraîner une symptomatologie cardiaque et neurologique. Les

⁴ Hill S, Ksiazek J, Prell C, et al. ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN working group on pediatric parenteral nutrition. ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN guidelines on pediatric parenteral nutrition: Home parenteral nutrition. Clin Nutr. 2018 Dec;37(6 Pt B):2401-2408. doi: 10.1016/j.clnu.2018.06.954. Epub 2018 Jun 18. PMID: 30098848.

⁵ E. Marinier, F. Liebert, E. Guerriero, et al. Nutrition parentérale du nourrisson et de l'enfant, Volume , Issue , /2019, Pages , ISSN 1637-5017, [http://dx.doi.org/10.1016/S1637-5017\(19\)69207-0](http://dx.doi.org/10.1016/S1637-5017(19)69207-0) ([http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1637-5017\(19\)69207-0](http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1637-5017(19)69207-0))

⁶ Lefrant JY, Hurel D, Cano NJ, et al; Société française d'anesthésie et de réanimation; Société de réanimation de langue française ; Société francophone nutrition clinique et métabolique. Nutrition artificielle en réanimation [Guidelines for nutrition support in critically ill patient]. Ann Fr Anesth Reanim. 2014 Mar;33(3):202-18. French. doi: 10.1016/j.annfar.2014.01.008. Epub 2014 Feb 22. Erratum in: Ann Fr Anesth Reanim. 2014 Jun;33(6):450. PMID: 2456594

⁷ Domellöf M, Szitanyi P, Simchowicz V, et al; ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN working group on pediatric parenteral nutrition. ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN guidelines on pediatric parenteral nutrition: Iron and trace minerals. Clin Nutr. 2018 Dec;37(6 Pt B):2354-2359. doi: 10.1016/j.clnu.2018.06.949. Epub 2018 Jun 18. PMID: 30078716

nourrissons de faible poids à la naissance pourraient être exposés à une carence en molybdène. Un excès de molybdène peut interférer avec le métabolisme du cuivre.

- Le chrome est considéré comme un micronutriment essentiel au métabolisme des hydrates de carbone. D'après les sociétés savantes européennes (2018), il n'y a pas de cas de carence en chrome rapporté chez les enfants. Un taux élevé de chrome sérique perturbe le métabolisme et le stockage du fer.

Épidémiologie

Le rapport de l'Inspection Générale des Affaires Sociales (IGAS) publié en 2015 « Evaluation des pratiques en matière de nutrition parentérale pédiatrique » a mis en évidence une grande hétérogénéité des pratiques^{3,8}. Ce rapport mentionne que la durée de la nutrition parentérale dépend à la fois des circonstances individuelles, de l'âge et du poids de l'enfant, mais elle doit être limitée dans le temps et relayée le plus précocement possible et de manière progressive par une nutrition entérale. Or il a été constaté une variabilité importante dans les durées moyennes des prescriptions parentérales en fonction des équipes de réanimation néonatale. Le nombre de poches de nutrition parentérale prescrites en 2013, déclaré par les établissements participant à l'enquête, en pédiatrie, réanimation néonatale, soins intensifs et néonatalogie était à 372 422 (82% pour la néonatalogie, 18% pour la pédiatrie)^{3,8}.

2.2 Prise en charge actuelle

Les pratiques de nutrition parentérale pédiatrique consistent en l'administration d'un mélange nutritif composé de macronutriments, d'électrolytes, d'oligoéléments et de vitamines chez un nouveau-né (prématuré ou à terme) ou un enfant hospitalisé en substitution partielle ou totale d'une nutrition entérale ou orale³.

Les équipes médicales, en pédiatrie comme en néonatalogie ou en réanimation néonatale, disposent de trois types de mélanges de nutrition parentérale^{2,3} :

- Les mélanges de nutrition parentérale relevant d'une AMM : fabriqués industriellement, à formules fixes. Ils peuvent répondre aux besoins du nouveau-né, du nourrisson, de l'enfant et de l'adolescent.
- Les mélanges de nutrition parentérale standardisés : produits par les pharmacies hospitalières (pharmacie à usage intérieur : PUI) autorisées ou par les établissements pharmaceutiques autorisés. Leur composition varie d'un établissement de santé à l'autre et vise à répondre aux besoins nutritifs d'un grand nombre de nouveau-nés (prématurés ou à terme) ou d'enfants hospitalisés. Ils ont l'avantage d'être adaptés à la plupart des situations cliniques, avec des quantités de nutriments fixées.
- Les mélanges de nutrition parentérale individualisés : préparation magistrale, « à la carte », de formulation variable, adaptée à la situation nutritionnelle spécifique d'un enfant. Ce type de poche est prescrit pour un enfant identifié et lui est administré exclusivement. Ils sont produits par les PUI autorisées ou par les établissements pharmaceutiques autorisés. Ils sont recommandés lorsque le besoin d'un constituant est inférieur à la quantité contenue dans les mélanges de nutrition parentérale disponibles, standardisés ou avec AMM^{2,3}.

⁸ Inspection Générale des Affaires Sociales (IGAS), « Evaluation des pratiques en matière de nutrition parentérale pédiatrique », janvier 2015. Disponible en ligne : <https://www.vie-publique.fr/files/rapport/pdf/154000256.pdf>

Des supplémentations sont souvent nécessaires, notamment en cas de mélanges avec AMM ou standardisés. L'ajout d'oligo-éléments constitue une supplémentation. Un mélange avec AMM peut être supplémenté dans la poche sous réserve du respect du résumé des caractéristiques du produit (RCP), et il doit être considéré la stabilité physico-chimique des mélanges. Les mélanges de nutrition parentérale standardisés ou individualisés ne peuvent faire l'objet d'aucune supplémentation dans la poche en dehors de la PUI les ayant produits. Les supplémentations restent des manipulations à risque (risque infectieux, d'erreur de prescription ou de retranscription, d'incompatibilité physico-chimique)².

Les recommandations françaises émises par la HAS et la Société Française de Néonatalogie en 2018 sur la nutrition parentérale en néonatalogie sont les suivantes² :

« Le choix du type de nutrition parentérale pour le nouveau-né est fait en fonction de ses besoins nutritionnels et dépend de la disponibilité d'une PUI ou d'un établissement pharmaceutique autorisés ; ces conditions déterminent le gradient de sécurité de la nutrition parentérale. Une fois les besoins du patient définis, le recours à des mélanges nutritifs avec AMM est recommandé compte tenu de leur niveau maximal de sécurité (accord d'experts). Lorsque les besoins des patients ne peuvent pas être couverts par les mélanges de nutrition parentérale avec AMM, il est alors recommandé de prescrire des mélanges de nutrition parentérale standardisé (accord d'experts). Si les besoins du patient ne peuvent pas être couverts par un mélange de nutrition parentérale standardisé et que les délais de supplémentation ou de fabrication du mélange nutritif en unité adaptée (PUI ou établissement pharmaceutique autorisés) sont compatibles avec l'état clinique de l'enfant, il est alors recommandé de prescrire un des mélanges nutritifs suivants (accord d'experts) :

- un mélange avec AMM avec supplémentation dans la poche réalisée en PUI ;
- un mélange standardisé produit en PUI avec supplémentation dans la poche seulement de vitamines et oligo-éléments réalisée par la même PUI ;
- un mélange individualisé produit en PUI ou en établissement pharmaceutique autorisés.

En cas de délais de supplémentation ou de fabrication du mélange nutritif en unité adaptée incompatibles avec l'état clinique de l'enfant, des supplémentations pourront être réalisées en unité de soins, tout en limitant au mieux le nombre de manipulations nécessaires. Ainsi, il est recommandé dans un premier temps de vérifier si un mélange avec AMM, avec au maximum trois supplémentations en dérivation ou dans la poche, couvre les besoins du patient (accord d'experts). Si tel n'est pas le cas, il est recommandé d'en faire de même avec un mélange standardisé. Si les besoins ne sont toujours pas couverts, il est recommandé d'utiliser le même raisonnement avec plus de trois supplémentations (accord d'experts). »

Concernant l'utilisation des oligo-éléments pour la nutrition parentérale :

- ➔ Selon la recommandation HAS de 2018 sur la nutrition parentérale en néonatalogie³ : « Les oligoéléments devraient être ajoutés dès le 1er jour de la nutrition parentérale chez les nouveau-nés prématurés de très faible poids de naissance ou ayant une intolérance digestive prolongée. »
- ➔ Selon les recommandations européennes de 2018⁷ : l'European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN), l'European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN) et l'European Society for Paediatric Research (ESPR) ont actualisé, en collaboration avec la Chinese Society of Parenteral and Enteral Nutrition (CSPEN), les recommandations de 2005 pour l'alimentation parentérale des nouveau-nés prématurés et à terme, enfants et adolescents, notamment concernant le fer et oligo-éléments.

Tableau 1 : Estimation des besoins journaliers en fer et en oligo-éléments (µg/kg/j) de l'ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN 2018

	Prématuré	0-3 mois	3-12 mois	1-18 ans	Dose max
Fer	200-250	50-100	50-100	50-100	5 mg/j
Zinc	400-500	250	100	50	5 mg/j
Cuivre	40	20	20	20	0,5 mg/j
Iode	1-10	1	1	1	
Sélénium	7	2-3	2-3	2-3	100 µg/j
Manganèse	≤ 1	≤ 1	≤ 1	≤ 1	50 µg/j
Molybdène	1	0,25	0,25	0,25	5 µg/j
Chrome	-	-		-	5 µg/j

Selon ces recommandations⁷ :

- Chez les patients bénéficiant d'une nutrition parentérale, la supplémentation martiale doit être administrée de préférence par voie entérale plutôt que par voie parentérale, si elle est tolérée. L'apport systématique de fer dans la nutrition parentérale ne devrait pas être réalisé lors d'une nutrition parentérale à court terme (<3 semaines). Les patients sous nutrition parentérale à long terme, qui ne peuvent maintenir un statut martial adéquat par une supplémentation entérale, doivent recevoir une supplémentation martiale par voie parentérale. Le fer parentéral peut être administré quotidiennement, ajouté à la solution de nutrition parentérale, ou sous forme de perfusions intermittentes et séparées. Le statut martial (au moins la ferritine et l'hémoglobine) doit être surveillé régulièrement chez les patients sous nutrition parentérale à long terme pour prévenir une carence ou surcharge martiale.
- Le statut en zinc (Zn sérique, phosphatase alcaline) doit être contrôlé périodiquement chez les patients sous nutrition parentérale à long terme et plus souvent en cas de pertes gastro-intestinales à débit élevé (généralement iléostomie), qui peuvent avoir des besoins en zinc significativement plus élevés.
- Le cuivre plasmatique et la céruloplasmine doivent être surveillés chez les patients sous nutrition parentérale à long terme, et particulièrement en cas d'atteinte hépatique associée à la nutrition parentérale ou de pertes importantes gastro-intestinales.
- Les patients sous nutrition parentérale à long terme doivent faire l'objet d'un suivi régulier du statut en iode en mesurant au moins les concentrations d'hormones thyroïdiennes.
- Le statut en sélénium doit être contrôlé régulièrement en cas de nutrition parentérale à long terme et en cas d'insuffisance rénale.
- Les concentrations de manganèse doivent être contrôlées régulièrement en cas de nutrition parentérale à long terme. Compte-tenu des risques liés à des taux élevés de manganèse chez les enfants sous nutrition parentérale à long terme, un dosage ≤ 1 µg/kg/j (maximum 50 µg/j) est recommandé, ainsi qu'un examen neurologique régulier. En cas d'apparition de cholestase, les concentrations de manganèse doivent être dosées et la supplémentation parentérale de manganèse arrêtée.
- Il n'est pas nécessaire d'administrer du molybdène dans le cadre d'une nutrition parentérale à court terme. Cependant, en cas de nutrition parentérale à long terme (>4 semaines), un apport est recommandé.
- Le chrome contamine les solutions de nutrition parentérale à un degré qui satisfait les besoins; par conséquent, une supplémentation en chrome est considérée non nécessaire et l'apport en chrome dans les nutriments parentéraux ne devrait pas dépasser 5 µg/jour.

- ➔ Selon les recommandations de l'American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (ASPEN) de 2019, concernant les besoins en oligo-éléments en nutrition parentérale chez les patients pédiatriques⁹ :

Tableau 2 : Estimation des besoins journaliers en oligo-éléments de l'ASPEN 2019

	Prématurés	Nouveau-nés à terme / Nourrissons 3-10 kg	Enfants 10-40 kg	Adolescents > 40 kg
Zinc	400 µg/kg	250 µg/kg	50 µg/kg (max 5 000 µg/j)	2-5 mg
Cuivre	20 µg/kg	20 µg/kg	20 µg/kg (max 500 µg/j)	200-500 µg
Manganèse	1 µg/kg	1 µg/kg	1 µg/kg (max 55 µg/j)	40-100 µg
Chrome	0,05-0,3 µg/kg	0,2 µg/kg	0,2 µg/kg (max 5 µg/j)	5-15 µg
Sélénium	2 µg/kg	2 µg/kg	2 µg/kg (max 100 µg/j)	40-60 µg

L'apport en zinc, cuivre, sélénium et manganèse est recommandé aussi bien dans les recommandations européennes qu'américaines. Par rapport aux recommandations américaines, les recommandations européennes incluent des recommandations pour des apports en fer, molybdène (si nutrition à long terme) et iode dans la nutrition parentérale mais préconisent de ne pas réaliser d'apport supplémentaire en chrome⁷.

Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre de l'évaluation

➔ Traitements médicamenteux

Les traitements suivants sont considérés comme des CCP dans le périmètre de l'évaluation : il s'agit de spécialités indiquées pour la nutrition parentérale en pédiatrie qui n'apportent que des oligo-éléments.

Tableau 3 : Liste des traitements médicamenteux ayant l'AMM dans le périmètre de l'évaluation

NOM (DCI) Laboratoire	Indication de l'AMM	Date de l'avis	SMR	ASMR
JUNIMIN, solution à diluer pour perfusion ¹⁰ (gluconate de zinc, gluconate de cuivre, gluconate de manganèse, iodure de potassium, sélénite de sodium) LABORATOIRE AGUETTANT	« JUNIMIN est utilisé dans le cadre d'un protocole nutritionnel par voie intraveineuse pour couvrir les besoins de base en oligo-éléments chez les nouveau-nés prématurés ou nés à terme, les nourrissons et les enfants. »	05/07/2017 ¹¹	Important Pas d'ISP	ASMR V dans la prise en charge
SUPPLIVEN, solution à diluer pour perfusion	« Apport en oligo-éléments par voie intraveineuse pour couvrir les besoins de base ou	07/10/2015 ¹²	Important	ASMR V par rapport aux autres

⁹ American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (ASPEN). ASPEN recommendations on Appropriate Parenteral Nutrition Dosing for Neonatal and Pediatric Patients. 2019; Disponible en ligne [PN-DosingASPEN.pdf](#)

¹⁰ « En cas d'administration chez des nourrissons prématurés, JUNIMIN doit être complété par une injection unique de solution injectable de zinc afin d'atteindre une dose parentérale totale de zinc de 450 à 500 µg/kg/jour » (RCP JUNIMIN)

¹¹ HAS. Commission de la transparence. Avis d'inscription relatif à JUNIMIN (gluconate de zinc, gluconate de cuivre, gluconate de manganèse, iodure de potassium, sélénite de sodium) ; 05/07/2017. Disponible en ligne : [Haute Autorité de Santé - JUNIMIN \(cuivre, iode, manganèse, sélénium, zinc\), oligo-éléments](#)

¹² HAS. Commission de la transparence. Avis d'inscription relatif à SUPPLIVEN (chlorure de chrome hexahydraté, chlorure de cuivre dihydraté, chlorure ferrique hexahydraté, chlorure de manganèse tétrahydraté, iodure de potassium, fluorure de sodium, molybdate de sodium dihydraté, sélénite de sodium anhydre, chlorure de zinc); 07/10/2015. Disponible en ligne : [SUPPLIVEN_QD_INS_Avis2_CT14503](#)

(chlorure de chrome hexahydraté, chlorure de cuivre dihydraté, chlorure ferrique hexahydraté, chlorure de manganèse tétrahydraté, iodure de potassium, fluorure de sodium, molybdate de sodium dihydraté, sélénite de sodium anhydre, chlorure de zinc)	modérément augmentés au cours de la nutrition parentérale » Chez l'adulte et l'enfant ≥ 15 kg			spécialités à base d'oligo-éléments administrées par voie parentérale
FRESENIUS KABI FRANCE				
SOLUTION INJECTABLE D'OLIGO-ELEMENTS AGUETTANT ENFANTS ET NOURRISSONS, solution injectable pour perfusion en flacon (gluconate ferreux dihydraté, gluconate de cuivre, gluconate de manganèse dihydraté, gluconate de zinc trihydraté, fluorure de sodium, sélénite de sodium, iodure de sodium, chlorure chromique hexahydraté, molybdate d'ammonium tétrahydraté)	« Traitement des carences d'apport en oligo-éléments lors de la nutrition parentérale prolongée chez l'enfant et le nourrisson. »	04/07/1990	Avis ancien du 04/07/1990	Avis ancien du 04/07/1990
LABORATOIRE AGUETTANT				

Les spécialités JUNIMIN et SOLUTION INJECTABLE D'OLIGOELEMENTS ENFANTS ET NOURRISSONS AGUETTANT sont agréées aux collectivités. La spécialité SUPPLIVEN est inscrite sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités. Les compositions qualitatives et quantitatives de JUNIMIN, SUPPLIVEN et SOLUTION INJECTABLE D'OLIGOELEMENTS ENFANTS ET NOURRISSONS AGUETTANT sont présentées en annexe.

A noter, l'avis de la Commission de la Transparence relatif à la spécialité JUNIMIN¹⁰ (2017) précisait que : « JUNIMIN est destiné à remplacer SOLUTION INJECTABLE D'OLIGOELEMENTS POUR ENFANTS ET NOURRISSONS AGUETTANT dont la composition n'est plus conforme. », « le laboratoire annonce que cette spécialité ne sera plus disponible lors de la mise à disposition de JUNIMIN. » Or à ce jour cette spécialité est toujours disponible et commercialisée.

Les traitements suivants ne sont pas considérés comme des CCP dans la mesure où leur composition ne comprend pas exclusivement des oligo-éléments. Il s'agit :

- de mélanges de nutrition parentérale avec AMM, par exemple les spécialités de la gamme PEDIAVEN AP-HP, solution pour perfusion, qui contiennent du glucose, des acides aminés, des électrolytes et des oligoéléments. Ces spécialités ont été évaluées par la Commission de transparence le 19/10/2011^{13, 14}.
- des mélanges de nutrition parentérale standardisés, contenant des oligo-éléments.

¹³ HAS. Commission de la transparence. Avis d'inscription relatif à PEDIAVEN AP-HP NOUVEAU-NE 1 - 2 (Mélange binaire : glucose, acides aminés, électrolytes et oligo-éléments); 19/10/2011. Disponible en ligne : [PEDIAVEN_19-10-2011_AVIS_10821](#)

¹⁴ HAS. Commission de la transparence. Avis d'inscription relatif à PEDIAVEN AP-HP G15 - G20 - G25 (Mélange binaire : glucose, acides aminés, électrolytes et oligo-éléments); 19/10/2011. Disponible en ligne : [PEDIAVEN_19-10-2011_AVIS_11420](#)

NB : PEDIAVEN AP-HP G25 a fait l'objet d'un arrêt de commercialisation le 10/06/2024

- des mélanges de nutrition individualisés, dits « à la carte ».

➔ Traitements non médicamenteux

Sans objet.

2.3 Couverture du besoin médical

Le besoin médical est donc actuellement couvert pour les apports en oligo-éléments par trois spécialités : JUNIMIN, SUPPLIVEN (chez l'enfant à partir de 15 kg) et SOLUTION INJECTABLE D'OLIGOELEMENTS ENFANTS ET NOURRISSONS AGUETTANT.

3. Synthèse des données

3.1 Données disponibles

Aucune étude clinique ayant évalué spécifiquement la spécialité PEDITRACE, solution à diluer pour perfusion, n'est disponible. L'AMM de la spécialité PEDITRACE a été octroyée, en France, le 14 juin 2023, par procédure décentralisée, sur la base d'un usage médical bien établi. La spécialité originale (ancienne formulation) de PEDITRACE a été approuvée en Suède en 1993, et depuis a été utilisée dans plus de 40 pays. A volume équivalent, sa composition contient 2 fois moins de zinc, de cuivre, d'iode, des quantités similaires en manganèse, moins de sélénium et du fluor en plus.

D'après le rapport d'évaluation public Suédois disponible^{15,16} : « les solutions d'oligo-éléments pour administration IV sont des produits bien connus qui sont utilisés à des fins médicales depuis de nombreuses décennies, et plusieurs formulations d'oligo-éléments pour la nutrition parentérale pédiatrique sont disponibles dans l'Union Européenne. Les critères pour un usage bien établi sont considérés remplis. Il existe des données suffisantes dans la littérature et dans les recommandations d'experts européens pour que la formule et la posologie proposée pour PEDITRACE couvrent les besoins quotidiens de base en oligo-éléments zinc, cuivre, iode, sélénium et manganèse contenus dans la solution dans tous les groupes d'âge pédiatrique. Il existe une expérience concernant la sécurité des oligo-éléments individuels et de leur combinaison. Dans l'ensemble, les données de la littérature suggèrent que les oligo-éléments aux niveaux de dose proposés sont bien tolérés. De plus, le demandeur fait référence à l'expérience post-commercialisation disponible pour l'ancienne formulation de PEDITRACE commercialisée par le titulaire d'AMM, considérée sûre et efficace avec un rapport bénéfice-risque positif. Il n'y a pas de raison de croire que le profil de sécurité de PEDITRACE devrait être différent. »

A noter que le laboratoire a fourni deux études (études 91-021 et 90-043) de phase 3, non comparatives, dont l'objectif était de démontrer la tolérance de l'ancienne formulation de PEDITRACE, la spécialité Ped-el N, chez des nouveau-nés prématurés nécessitant une nutrition parentérale ≥ 7 jours en raison d'une immaturité physiologique (étude 91-021) et chez des nouveau-nés prématurés et à terme nécessitant une nutrition parentérale ≥ 5 jours pour immaturité physiologique ou maladie sous-jacente justifiant

¹⁵ Public Assessment Report - Scientific discussion - Peditrace Novum (potassium iodide, sodium selenite anhydrous, cupric chloride dihydrate, manganese chloride tetrahydrate, zinc chloride) - SE/H/2192/01/DC – This module reflects the scientific discussion for the approval of Peditrace Novum. The procedure was finalised on 2023-04-18. For information on changes after this date please refer to the module 'Update'. Swedish MPA template version: 2022-09-06. Disponible en ligne : [Peditrace Novum concentrate for solution for infusion ENG PAR_09001bee83b4eefe.pdf](#)

¹⁶ Decentralised Procedure - RMS Day 210 Final Assessment Report - OVERVIEW Peditrace Novum (potassium iodide, sodium selenite anhydrous, cupric chloride dihydrate, manganese chloride tetrahydrate, zinc chloride) - SE/H/2192/01/DC - 2023-04-18. Document transmis par l'ANSM

une intervention chirurgicale digestive (étude 90-043). Les concentrations plasmatiques d'oligo-éléments ont été mesurées. Ces études, en date des années 1990, de faibles effectifs, ne seront pas détaillées puisqu'elles portent sur la spécialité Ped-El N, dont la composition en oligo-éléments est différente de celle de PEDITRACE, de même que le volume administré notamment chez les nouveau-nés à terme.

L'osmolalité de PEDITRACE est d'environ 40 mOsm/kg d'eau, le pH de la solution de 2,0. PEDITRACE apporte 5 oligoéléments : zinc, cuivre, manganèse, sélénium et iode. Selon le rapport d'évaluation public Suédois^{15,16} : « les doses proposées de cuivre, d'iode et de manganèse sont conformes aux recommandations de l'ESPGHAN pour tous les sous-groupes pédiatriques. En ce qui concerne le zinc, les doses proposées par PEDITRACE pour les prématurés et les nouveau-nés à terme sont en accord avec les recommandations de l'ESPGHAN, tandis que les doses pour les enfants de moins de 20 kg de poids corporel et les adolescents sont supérieures aux recommandations de l'ESPEN, mais inférieures à la dose maximale recommandée de 5 mg/j pour une supplémentation de routine. Pour le sélénium, la dose pour les nouveau-nés prématurés est en accord avec les recommandations de l'ESPGHAN, mais la dose chez les nouveau-nés à terme, les enfants de moins de 20 kg de poids corporel et les adolescents est un peu supérieure aux recommandations de l'ESPGHAN. Les recommandations ESPGHAN indiquent qu'une carence en zinc, en cuivre et en sélénium a occasionnellement été rapportée chez des patients sous nutrition parentérale à long terme et il est donc recommandé que les taux soient surveillés chez les patients sous nutrition parentérale à long terme.

PEDITRACE ne contient pas de chrome, fluor, fer ni molybdène [...]. La supplémentation martiale est généralement considérée non nécessaire lors d'une nutrition parentérale à court terme (<3 semaines) mais recommandée à long terme. La section 4.2 du RCP recommande des perfusions quotidiennes de fer chez les patients sous nutrition parentérale pendant plus de 3 semaines. Il n'est pas nécessaire d'administrer du molybdène lors d'une nutrition parentérale à court terme, mais une supplémentation est recommandée à long terme (>4 semaines), conformément aux recommandations de l'ESPEN. »^{15,16}. Les recommandations européennes ne considèrent pas nécessaire une supplémentation additionnelle en chrome et le fluor n'est pas mentionné dans ces recommandations.⁷

Il ressort néanmoins les points suivants :

➔ Nouveau-nés prématurés

Les doses pour les 5 oligo-éléments sont en accord avec les recommandations européennes à la posologie du RCP. Il est à noter, qu'à la différence de PEDITRACE, « en cas d'administration chez des nourrissons prématurés, JUNIMIN doit être complété par une injection unique de solution injectable de zinc afin d'atteindre une dose parentérale totale de zinc de 450 à 500 µg/kg/jour », selon le RCP de la spécialité JUNIMIN.

➔ Nouveau-nés à terme, nourrissons, enfants pesant moins de 20 kg

Pour les nouveau-nés à terme, les nourrissons et les enfants pesant moins de 20 kg, « une dose journalière maximale recommandée de 0,5 mL de PEDITRACE par kg de poids corporel couvre les besoins de base en oligoéléments contenus dans la solution » (RCP PEDITRACE).

Le tableau ci-dessous présente les quantités d'oligo-éléments apportées à cette posologie et les doses quotidiennes d'oligo-éléments recommandées dans la nutrition parentérale par les sociétés savantes^{7,9}.

Tableau 4 : Comparaison des apports en oligo-éléments contenus dans 0,5 mL de PEDITRACE et des apports recommandés chez les nouveau-nés à terme, nourrissons, enfants pesant moins de 20 kg (µg/kg/j)

	PEDITRACE (Dose maximale : 0,5 mL/kg/j)	ESPGHAN				ASPEN	
Zinc	250	0-3 mois	3-12 mois	1-18 ans	Apport maximal	Nourrissons / Nouveau-nés à terme 3-10 kg	Enfants 10-40 kg
		250	100	50	(max 5 mg/j)	250	50 (max 5 mg/j)
Cuivre	20	20			(max 0,5 mg/j)	20	20 (max 500 µg/j)
Manganèse	0,5	≤ 1			(max 50 µg/j)	1	1 (max 55 µg/j)
Sélénium	3,5	2-3			(max 100 µg/j)	2	2 (max 100 µg/j)
Iode	0,98	1				-	

Pour le zinc, la dose chez le nourrisson entre 3 et 12 mois et l'enfant < 20 kg est supérieure aux recommandations européennes, de même que chez l'enfant entre 10 et 20 kg pour les recommandations américaines (≤ dose maximale recommandée de 5 mg/j chez l'enfant entre 10 et 20 kg selon l'ASPEN).

Pour le sélénium, les apports chez les nouveau-nés à terme, nourrissons, et enfants pesant moins de 20 kg (3,5 µg/kg/j) sont plus élevés que les besoins théoriques (2-3 µg/kg/j).

➔ Enfants pesant plus de 20 kg et adolescents

Pour les enfants pesant plus de 20 kg et adolescents, « une dose journalière maximale recommandée de 10 mL de PEDITRACE couvre les besoins de base en oligoéléments contenus dans la solution » (RCP PEDITRACE).

Le tableau ci-dessous présente les quantités d'oligo-éléments apportées à cette posologie et les doses quotidiennes d'oligo-éléments recommandées dans la nutrition parentérale par les sociétés savantes^{7,9}.

Tableau 5 : Comparaison des apports en oligo-éléments contenus dans 1 mL de PEDITRACE et des apports recommandés chez les enfants pesant plus de 20 kg et adolescents

	PEDITRACE (Dose maximale : 10 mL/j)	ESPGHAN	ASPEN	
	(µg/j)	1-18 ans (µg/kg/j)	Enfants 10-40 kg (µg/kg/j)	Adolescents de plus de 40 kg
Zinc	5 000	50 (max 5 mg/j)	50 (max 5 mg/j)	2-5 mg
Cuivre	400	20 (max 0,5 mg/j)	20 (max 500 µg/j)	200-500 µg
Manganèse	10	≤ 1 (max 50 µg/j)	1 (max 55 µg/j)	40-100 µg
Sélénium	70	2-3 (max 100 µg/j)	2 (max 100 µg/j)	40-60 µg
Iode	19,6	1	-	

Chez les enfants pesant plus de 20 kg et les adolescents, les apports de zinc sont à la dose maximale journalière recommandée.

Qualité de vie

Sans objet.

3.2 Profil de tolérance

Le rapport d'évaluation public Suédois mentionne des données relatives à la sécurité provenant d'études portant sur des associations d'oligo-éléments (l'ancienne formulation de PEDITRACE) et sur des oligo-éléments individuels ainsi que des données post-commercialisation relatives à l'ancienne formulation de PEDITRACE. Selon ce rapport, « les données de la littérature suggèrent que les oligo-éléments aux doses proposées sont bien tolérées et aucun nouveau safety-concern n'a été identifié. La sécurité est considérée bien établie. »^{15,16}.

Le laboratoire n'a fourni aucun PSUR.

Les données issues du RCP sont les suivantes : « aucun effet indésirable lié à la perfusion d'un produit similaire à base d'oligoéléments de Fresenius n'a été rapporté. »

Parmi les mises en garde spéciales et précautions d'emploi :

« PEDITRACE doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant une insuffisance rénale, chez lesquels l'excrétion de sélénium, zinc et iode peut être significativement réduite. Le risque d'accumulation d'oligoéléments est accru chez ces patients.

PEDITRACE doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant un dysfonctionnement hépatique (en particulier une cholestase), chez lesquels l'excrétion de cuivre et de manganèse peut être réduite.

L'élimination du manganèse, du cuivre et du zinc peut être réduite chez les patients présentant une diminution de l'excrétion biliaire. Une diminution de la dose ou une interruption du traitement par PEDITRACE peuvent être nécessaires en présence de signes cliniques d'accumulation d'oligoéléments chez ces patients.

Des adaptations posologiques peuvent être nécessaires chez les patients présentant des troubles de la fonction rénale ou hépatique ou une cholestase légère.

PEDITRACE doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant une hyperthyroïdie. L'iode peut aggraver les symptômes d'hyperthyroïdie (par ex., goitre) chez ces patients. Aucune adaptation posologique de PEDITRACE n'est requise en cas d'absorption supplémentaire d'iode suite à l'utilisation d'un antiseptique iodé. »

Dans le cadre d'une nutrition parentérale à long terme, « l'accumulation d'oligoéléments, en particulier de manganèse, est possible chez les patients sous nutrition parentérale prolongée. En cas de traitement continu pendant plus de 4 semaines, le taux de manganèse doit être surveillé. L'apparition de signes neurologiques (par exemple, anxiété, mouvements oculaires rapides) peut indiquer une possible surcharge en manganèse, pouvant également être induite par certaines pathologies et la nutrition parentérale. L'accumulation de manganèse peut nécessiter une diminution de la dose ou une interruption de l'administration de PEDITRACE.

Une carence en oligoéléments, en particulier en cuivre, zinc et sélénium est possible chez les patients sous nutrition parentérale prolongée. En cas de carence, chaque oligoélément doit être administré séparément. »

Le plan de gestion des risques de PEDITRACE (PGR, version 0.1, 16 septembre 2021) ne fait état d'aucun risque important identifié ou potentiel, ni d'information manquante.

A noter que l'ANSM dans une lettre aux professionnels de santé en 2019 a informé de la nécessité de protéger de la lumière les solutions de nutrition parentérale contenant des acides aminées et/ou des lipides, particulièrement en mélanges avec des vitamines et/ou des oligo-éléments, pour réduire les risques d'effets indésirables graves chez les nouveau-nés prématurés, liés à la formation de peroxydes et d'autres produits de dégradation.¹⁷

3.3 Synthèse des données d'utilisation

Sans objet.

3.4 Modification du parcours de soins

Sans objet.

3.5 Programme d'études

Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier, aucune étude n'est en cours ou à venir.

4. Discussion

PEDITRACE est une solution pour perfusion d'oligoéléments (cuivre, iode, manganèse, sélénium et zinc) destinée spécifiquement à la population pédiatrique (nouveau-nés prématurés ou non, nourrissons, enfants et adolescents) dont les besoins de base en oligo-éléments doivent être couverts par nutrition intraveineuse. PEDITRACE doit être administré en perfusion intraveineuse, dilué dans une solution/émulsion pour nutrition parentérale. Les données de compatibilité avec ces mélanges de nutrition parentérale doivent être documentées.

Aucune étude clinique n'ayant évalué cette spécialité n'est disponible. L'AMM de PEDITRACE a été octroyée sur la base d'un usage bien établi. Il aurait été souhaitable de disposer de données d'utilisation de cette spécialité déjà commercialisée en Suède notamment.

Sa composition est conforme aux recommandations européennes chez le nouveau-né prématuré. Néanmoins, la posologie de zinc est supérieure aux apports théoriques recommandés chez les nourrissons de plus de 3 mois, enfants et adolescents et celle de sélénium chez les nouveau-nés à terme, nourrissons, et enfants pesant moins de 20 kg.

Concernant un risque éventuel d'acidose métabolique hyperchlorémique, la spécialité PEDITRACE contient des principes actifs sous forme de chlorures : chlorure de zinc (1 042 µg/ml), chlorure de cuivre dihydraté (107,4 µg/ml), chlorure de manganèse tétrahydraté (3,6 µg/ml), soit un apport en chlore pour 10 ml de solution à 0,166 mmol (5,9 mg). Néanmoins, le pH de la solution est à 2. Il n'y a pas de donnée concernant des dosages de bicarbonatémie ou des mesures de pH sanguin réalisés en fin de perfusion, notamment chez les nouveau-nés prématurés.

¹⁷ ANSM. Risques médicamenteux - Médicaments - Nutrition parentérale : les produits doivent être protégés de la lumière pour réduire les risques d'effets indésirables graves chez les nouveau-nés prématurés. Publié le 03/09/2019 - Mis à jour le 15/04/2021. Disponible en ligne : [Information de sécurité - Nutrition parentérale : les produits - ANSM](#)

Il n'y a pas de donnée fournie concernant les tests sur l'aluminium, sorbitol / fructose (décompensation d'une fructosémie non diagnostiquée) pour cette spécialité.

A noter, la spécialité ne contient pas tous les oligo-éléments recommandés lors d'une nutrition parentérale à long terme (ajout notamment de fer et molybdène en cas d'utilisation de plus de 3 et 4 semaines respectivement).

Au total, PEDITRACE a obtenu son AMM sur la base d'un usage médical bien établi d'une supplémentation en oligo-éléments dans le cadre d'une nutrition parentérale en population pédiatrique.

La Commission recommande une utilisation préférentielle chez les nouveau-nés prématurés, et alerte sur un possible risque d'apports excessifs en zinc et/ou sélénium dans les autres tranches d'âge pédiatrique, relativement aux apports théoriques recommandés par les sociétés savantes internationales.

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance disponibles, aucun impact supplémentaire sur la morbi-mortalité ou sur la qualité de vie n'est à ce jour démontré.

5. Conclusions de la Commission de la Transparence

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que dans le périmètre de l'évaluation :

5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique

→ Dans le périmètre du remboursement :

PEDITRACE représente une alternative thérapeutique à d'autres solutions d'oligo-éléments pour nutrition parentérale, notamment le JUNIMIN, dans la population pédiatrique.

Cette solution en comparaison à JUNIMIN utilisé dans les mêmes indications apporte plus de zinc et sélénium et est ainsi plus conforme aux apports recommandés dans une population de prématurés. En revanche, pour les autres tranches d'âge, les apports de ces deux micronutriments sont soit supérieurs aux besoins établis soit à la limite supérieure de ceux-ci.

Des précautions d'emploi concernent des adaptations posologiques chez des patients présentant des troubles de la fonction rénale ou hépatique ou une cholestase légère.

Lors d'une nutrition parentérale prolongée, en plus des oligo-éléments contenus dans PEDITRACE, sont recommandées une supplémentation en fer (nutrition parentérale de plus de 3 semaines) et en molybdène (nutrition parentérale de plus de 4 semaines).

5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu

Compte tenu de la prise en charge actuelle (paragraphe 2.2) et de la place du médicament dans la stratégie thérapeutique (paragraphe 5.1), les comparateurs cliniquement pertinents (CCP) dans le périmètre retenu sont :

- les comparateurs cliniquement pertinents cités dans le paragraphe 2.2.

5.3 Service Médical Rendu

- La nutrition parentérale chez l'enfant ayant une intolérance digestive, totale ou partielle, vise à éviter, à court et moyen termes, les conséquences cliniques d'une malnutrition ou d'une dénutrition pouvant conduire à une hospitalisation prolongée, à des séquelles, voire au décès.
- Il s'agit d'un médicament à visée préventive, en substitution d'une nutrition entérale lorsqu'elle est impossible, insuffisante ou contre-indiquée.
- Le rapport efficacité/effets indésirables est important.
- Il s'agit d'un traitement de 1ère intention, en alternative aux autres solutions d'oligo-éléments pour nutrition parentérale, notamment le JUNIMIN, dans la population pédiatrique (cf. 5.1).

→ Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité des situations cliniques justifiant une nutrition parentérale en pédiatrie,
- du besoin médical couvert,
- de l'intérêt de disposer d'une supplémentation équilibrée en oligo-éléments,
- de l'absence d'impact supplémentaire démontré sur la morbi-mortalité et sur la qualité de vie,
- de l'absence d'impact démontré sur l'organisation des soins,

PEDITRACE n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par PEDITRACE, solution à diluer pour perfusion (chlorure de zinc, chlorure de cuivre dihydraté, sélénite de sodium, chlorure de manganèse tétrahydraté, iodure de potassium), est important dans l'indication de l'AMM.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription de PEDITRACE, solution à diluer pour perfusion (chlorure de zinc, chlorure de cuivre dihydraté, sélénite de sodium, chlorure de manganèse tétrahydraté, iodure de potassium), sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication AMM et aux posologies de l'AMM.

5.4 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte-tenu :

- de la composition qualitative et quantitative conforme aux recommandations européennes chez le nouveau-né prématuré, mais du possible risque d'un apport excessif en zinc et/ou sélénium dans les autres tranches d'âge pédiatrique,
- de l'usage bien établi des oligo-éléments en pédiatrie,
- de l'absence néanmoins de donnée clinique ayant évalué l'efficacité et la tolérance de cette association d'oligo-éléments, et de donnée d'utilisation disponible pour PEDITRACE alors que ce médicament est commercialisé en Suède,
- d'un besoin médical déjà couvert,

la Commission considère que PEDITRACE, solution à diluer pour perfusion (chlorure de zinc, chlorure de cuivre dihydraté, sélénite de sodium, chlorure de manganèse tétrahydraté, iodure de potassium), n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans

l'indication de l'AMM, dans le cadre d'un protocole nutritionnel par voie intraveineuse pour couvrir les besoins de base en oligo-éléments chez les nouveau-nés prématurés ou nés à terme, les nourrissons, les enfants et adolescents.

5.5 Population cible

La population cible de PEDITRACE, solution à diluer pour perfusion correspond aux nouveau-nés prématurés ou à terme, nourrissons, enfants et adolescents dont les besoins de base en oligo-éléments doivent être couverts par nutrition intraveineuse.

La durée d'une nutrition parentérale dépend à la fois des circonstances individuelles, de l'âge et du poids de l'enfant. Elle doit être limitée dans le temps compte tenu des risques inhérents à ce type d'utilisation. Le relais de la nutrition parentérale à la nutrition entérale doit être réalisé le plus précocement possible et de manière progressive. Selon les équipes hospitalières, une grande variabilité dans les durées moyennes des prescriptions de solutions parentérales, a été observée^{3,8,11}. On ne dispose pas de donnée épidémiologique permettant d'estimer le nombre d'enfants ayant une intolérance digestive et devant être traité par nutrition parentérale (totale ou partielle) prolongée.¹¹

Après avis d'expert, environ 15% des nouveau-nés prématurés recevant une nutrition parentérale pourraient recevoir la spécialité PEDITRACE principalement pour optimiser les apports en zinc et limiter les injections supplémentaires de zinc de cet oligo-élément parfois nécessaires avec les autres solutions.

Au total, la population cible de PEDITRACE ne peut être estimée avec précisions.

5.6 Demande de données

Sans objet.

5.7 Autres recommandations de la Commission

→ Conditionnement

Il est adapté aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

NB : PEDITRACE est ajouté aux mélanges de nutrition parentérale pour lesquels les données de compatibilité sont disponibles. PEDITRACE ne doit jamais être ajouté directement à une émulsion lipidique en raison des effets déstabilisateurs. Il est recommandé de mélanger les macronutriments (solution d'acides aminés et glucose avec ou sans émulsion lipidique) en premier, avant d'ajouter les micronutriments. L'adjonction à une solution doit se faire de manière aseptique.

→ Autres demandes

La Commission considère que la sous-population des prématurés semble la plus encline à recevoir le PEDITRACE car les apports en oligoéléments sont adaptés aux besoins recommandés pour cette tranche d'âge. En revanche, pour les autres tranches d'âge pédiatrique, cette solution est une alternative mais ne présente pas d'avantage voire entraîne des apports trop importants en zinc et/ou sélénium.

6. Annexes : Compositions et apports quotidiens des solutions d'oligo-éléments destinées à la population pédiatrique et administrées par voie injectable en France

Compositions en oligo-éléments (µg/mL), pH, osmolarité

Oligo-éléments (µg/mL)	PEDITRACE	JUNIMIN**	SOLUTION INJECTABLE D'OLIGO-ELEMENTS AGUETTANT ENFANTS ET NOURRISSONS***	SUPPLIVEN
Fer	-	-	50	110
Cuivre	40	20	30	38
Zinc	500	100	100	500
Manganèse	1	0,5	10	5,5
Chrome*	-	-	2	1,0
Sélénium	7	2	5	7,9 (sous forme d'ion Se4+)
Molybdène	-	-	5	1,9 (sous forme d'ion Mo6+)
Iode	1,96	1	5	13
Fluor*	-	-	50	95
pH	2,0	2,7 - 3,3	4,0- 5,0	2,5
Osmolalité/Osmolarité	Osmolalité : env 40 mOsm/kg	Osmolalité : 15 mOsm/kg Osmolarité : 15 mOsm/L	Osmolarité : 15,6 mOsm/L	Osmolalité : env 3100 mOsm/kg

* Les recommandations européennes ne considèrent pas nécessaire une supplémentation additionnelle en chrome et le fluor n'est pas mentionné dans ces recommandations⁷. Les recommandations nord-américaines (ASPEN) mentionnent le chrome⁹.

**« En cas d'administration chez des nourrissons prématurés, JUNIMIN doit être complété par une injection unique de solution injectable de zinc afin d'atteindre une dose parentérale totale de zinc de 450 à 500 µg/kg/jour », d'après le RCP de JUNIMIN.

*** Avis de la Commission de la transparence relatif à JUNIMIN (gluconate de zinc, gluconate de cuivre, gluconate de manganèse, iodure de potassium, sélénite de sodium) ; 05/07/2017 : « JUNIMIN est destiné à remplacer SOLUTION INJECTABLE D'OLIGOELEMENTS POUR ENFANTS ET NOURRISSONS AGUETTANT dont la composition n'est plus conforme. », « le laboratoire annonce que cette spécialité ne sera plus disponible lors de la mise à disposition de JUNIMIN. »¹¹

Apports quotidiens selon la posologie de l'AMM

Oligo-éléments (µg/kg/j)	PEDITRACE			JUNIMIN**		SOLUTION INJECTABLE D'OLIGO-ELEMENTS AGUETTANT ENFANTS ET NOURRISSONS***	SUPPLIVEN
	Nouveau-nés prématurés	Nouveau-nés à terme, nourrissons et enfants pesant moins de 20 kg	Enfants pesant plus de 20 kg et adolescents	Nouveau- nés prématurés et nés à terme, nourrissons et enfants ≤ 20 kg	Enfants > 20 kg	Enfant et Nourrisson	Enfants ≥ 15 kg
	Posologie maximale 1 mL/kg/j	Posologie maximale 0,5 mL/kg/j	Posologie maximale 10 mL/j	Posologie 1 mL/kg/j	Posologie 20 mL/j	Posologie 1 mL/kg/j	Posologie 0,1 mL/kg/j
Fer	-	-	-	-	-	50	11,0
Cuivre	40,0	20,0	400 µg/j	20	400 µg/j	30	3,8
Zinc	500	250	5 000 µg/j	100	2 000 µg/j	100	50,0
Manga- nèse	1,00	0,50	10,0 µg/j	0,5	10 µg/j	10	0,55
Chrome*	-	-	-	-	-	2	0,1
Sélénium	7,0	3,50	70,0 µg/j	2	40 µg/j	5	0,79 (sous forme d'ion Se4+)
Molyb- dène	-	-	-	-	-	5	0,19 (sous forme d'ion Mo6+)
Iode	1,96	0,98	19,6 µg/j	1	20 µg/j	5	1,3
Fluor*	-	-	-	-	-	50	9,5

* Les recommandations européennes ne considèrent pas nécessaire une supplémentation additionnelle en chrome et le fluor n'est pas mentionné dans ces recommandations⁷. Les recommandations nord-américaines (ASPEN) mentionnent le chrome⁹.

**« En cas d'administration chez des nourrissons prématurés, JUNIMIN doit être complémenté par une injection unique de solution injectable de zinc afin d'atteindre une dose parentérale totale de zinc de 450 à 500 µg/kg/jour », d'après le RCP de JUNIMIN.

*** Avis de la Commission de la transparence relatif à JUNIMIN (gluconate de zinc, gluconate de cuivre, gluconate de manganèse, iodure de potassium, sélénite de sodium) ; 05/07/2017 : « JUNIMIN est destiné à remplacer SOLUTION INJECTABLE D'OLIGOELEMENTS POUR ENFANTS ET NOURRISSONS AGUETTANT dont la composition n'est plus conforme. », « le laboratoire annonce que cette spécialité ne sera plus disponible lors de la mise à disposition de JUNIMIN. »¹¹

PEDITRACE, 9 avril 2025

Toutes nos publications sont téléchargeables sur www.has-sante.fr