

LACTATE DE SODIUM AP-HP 11,2 % (m/V)**solution pour perfusion****Fiche d'utilisation pour les professionnels de santé****STATUT**

Préparation hospitalière

CIPH (Code d'Identification des Préparations Hospitalières) : 76856591

Liste I

PRÉSENTATION

Flacon en verre de 250 mL – Carton de 12 flacons

PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C

COMPOSITION

Lactate de sodium 28 g (112 g/L)

Excipient : eau pour préparations injectables..... pour 250 mL

Apports :

Sodium = 999 mmol/L = 23 g/L

Lactate = 999 mmol/L = 89 g/L

SOLUTION HYPERTONIQUE

Osmolarité calculée : 1998 mOsmol/L

UTILISATION(S) THÉRAPEUTIQUE(S) DÉCLARÉE(S) A L'ANSMUtilisation en nutrition parentérale

Apport de sodium en nutrition parentérale (solution utilisée pour fabriquer des mélanges de nutrition parentérale) pour un apport de sodium sans apport de chlorure

Utilisation comme antidote

Antidote à certaines intoxications médicamenteuses (cf. ci-après liste de substances concernées)

Deux spécialités commercialisées contenant du bicarbonate de sodium 8,4 % peuvent être utilisées en alternative comme antidote :

- BICARBONATE DE SODIUM B.BRAUN 8,4 %, solution pour perfusion en ampoule ou flacon
- BICARBONATE DE SODIUM RENAUDIN 8,4 % (84 mg/mL), solution injectable en ampoule

Le lactate de sodium 11,2 % (appelé « lactate de sodium molaire ») est un antidote en cas d'intoxication par des stabilisants de membrane et en cas de complexes QRS larges (> 0,12 seconde) ou de collapsus.

Les médicaments et substances concernés sont notamment :

- anti-arythmiques de classe I : disopyramide, procainamide, quinidine, hydroquinidine, cibenzoline, lidocaïne, mexilétine, phénytoïne, tocaïnide, flécaïnide, propafénone
- anti-arythmiques de classe II (béta-bloquants) : acébutolol, aténolol, bétaxolol, bisoprolol, cartéolol, carvedilol, céliprolol, esmolol, labétolol, lévobunolol, métoprolol, nadolol, nébivolol, oxprénolol, pindolol, propranolol, tertatolol, timolol
- anti-arythmiques de classe III : amiodarone, azimilide, brétylium, dofétilide, dronédarone, ibutilide, sotalol
- anti-arythmiques de classe IV : diltiazem, vérapamil

- antidépresseurs imipraminiques : amitriptyline, amoxapine, clomipramine, dosulépine, doxépine, imipramine, maprotiline, trimipramine
- aspirine
- carbamazépine
- chloroquine, quinine
- cocaïne
- phénobarbital
- phénothiazines (neuroleptiques ou autres) : chlorpromazine, cyamémazine, fluphénazine, levomépromazine, oxomémapazine, métopimazine, prométhazine

Utilisation comme solution de remplissage vasculaire en réanimation

Le lactate de sodium 11,2 % est utilisé notamment :

- pour corriger une acidose métabolique et restaurer l'état circulatoire en contexte de choc,
- chez le patient cérébrolésé en cas d'hyperchlorémie ou d'hypertension intracrânienne, pour augmenter rapidement la natrémie dans le cadre d'une osmothérapie ; le but de l'osmothérapie étant d'augmenter l'osmolarité plasmatique pour créer un gradient osmolaire entre le cerveau et le secteur vasculaire au travers de la barrière hématoencéphalique,
- dans des états de chocs septiques.

POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION

Posologie

Utilisation en nutrition parentérale

Apports journaliers recommandés en sodium selon les âges lors d'une nutrition parentérale (1) :

Age			Apport recommandé en sodium
De 0 à 1 mois	Premiers jours de vie (phase I)	Prématuré de poids de naissance < 1,5 kg	jusqu'à 7 mmol/kg/j
		Prématuré de poids de naissance > 1,5 kg	jusqu'à 5 mmol/kg/j
		Nouveau-né à terme	jusqu'à 3 mmol/kg/j
	Phase intermédiaire (phase II)	Prématuré de poids de naissance < 1,5 kg	2 à 5 mmol/kg/j maximum 7 mmol/kg/j
		Prématuré de poids de naissance > 1,5 kg	2 à 5 mmol/kg/j
		Nouveau-né à terme	2 à 3 mmol/kg/j
	Phase de croissance stable (phase III)	Prématuré de poids de naissance < 1,5 kg	3 à 5 mmol/kg/j maximum 7 mmol/kg/j
		Prématuré de poids de naissance > 1,5 kg	3 à 5 mmol/kg/j
		Nouveau-né à terme	2 à 3 mmol/kg/j
Nourrisson (1 à 12 mois)			2 à 3 mmol/kg/j
Enfant > 1 an et Adolescent			1 à 3 mmol/kg/j
Adulte (>18 ans)			A adapter selon le poids, l'état clinique et biologique du malade, en particulier la natrémie et l'état d'hydratation

Utilisation comme antidote (2-4)

La dose recommandée est de 100 à 200 mL de lactate de sodium en perfusion intraveineuse lente.

La dose est éventuellement renouvelée jusqu'à 750 mL de solution, en évaluant l'affinement du complexe QRS.

Pour prévenir la survenue d'une hypokaliémie, il est recommandé de co-administrer du chlorure de potassium (1 g /250 mL en 1h).

Compte tenu de l'utilisation thérapeutique du produit (défaillance vitale), l'administration de la solution de LACTATE DE SODIUM AP-HP 11,2 % (m/V) est réalisée sous le contrôle d'un médecin prescripteur spécialisé en médecine d'urgence/réanimation, qui évalue le rapport bénéfice/risque lié à l'utilisation de ce médicament dans un contexte d'urgence (cf. ANNEXE).

Utilisation comme solution de remplissage vasculaire en réanimation notamment dans les situations cliniques suivantes :

Quelques données issues de la littérature (ces données ne sont pas des recommandations. Dans chaque situation, il convient de se reporter aux protocoles recommandés par les autorités de santé, les sociétés savantes ou les groupes d'experts, le cas échéant) :

- une étude dans le choc septique : administration en bolus intraveineux de 5 mL/kg pendant 10 min. Un second bolus peut être nécessaire. Si le choc perdure, administration d'un médicament inotrope voire une catécholamine. La dose d'entretien en lactate de sodium molaire est de 1 mL/kg/h pendant 12 h, puis relais par un mélange glucose 2,25 %/NaCl 0,45 %. Une antibiothérapie est administrée dans la première heure suivant l'apparition du choc septique (5) ;
- une étude en post-chirurgie cardiaque : le jour suivant la chirurgie (14 à 16 h après), administration d'une solution de lactate de sodium à 11,3 % (m/v) pendant 15 min, par voie veineuse centrale. La dose administrée est de 2,5 mL/kg (6) ;
- une étude chez les grands brûlés : lors de la première heure de traitement, administration d'une solution de lactate de sodium contenant 250 mEq/L de sodium et 120 mEq/L de lactate, à la dose de 0,5 mL/kg/% de surface corporelle.
Le traitement est évalué selon les résultats de la diurèse, mesurée toutes les heures (volume attendu de 0,5 à 1 mL/kg/h). Si le volume urinaire diffère du volume théorique attendu, alors le volume de solution administrée est réajusté en conséquence.
Une surveillance régulière est assurée lors des 24 premières heures de traitement. Si les valeurs d'hématocrite, d'hémoglobine plasmatique, et d'osmolalité urinaire sont supérieures aux valeurs usuelles, un relais vers des solutions de remplissage isotoniques est réalisé (7) ;
- une étude dans les traumatismes crâniens : administration d'une solution contenant du lactate de sodium semi-molaire (504 mmol/L de sodium + 504 mmol/L de lactate) à la dose de 1,5 mL/kg en 15 minutes. En cas d'inefficacité 15 minutes après la fin de la perfusion, administration de mannitol 20 % à la dose de 1,5 mL/kg (8) ;
- une étude dans le syndrome de choc lié à la dengue : chez l'enfant, administration d'un bolus de lactate de sodium à 5 mL/kg en 15 minutes. En cas d'inefficacité, administration d'un second bolus à la même dose. Une dose d'entretien en lactate de sodium à la dose de 1 mL/kg/h pendant 12 heures est alors administrée. Si un nouveau choc est observé dans les 12 heures suivant le traitement du premier choc, le protocole initial d'administration est renouvelé (9).

Quelques données de posologie utilisée à l'hôpital issues de notre enquête d'utilisation (10) :

- Pour la correction d'une acidose métabolique et la restauration de l'état circulatoire en contexte de choc : entre 150 et 250 ml de lactate de sodium 11,2 %
- Chez le patient cérébrolésé en cas d'hyperchlorémie ou d'hypertension intracrânienne, pour augmenter rapidement la natrémie dans le cadre d'une osmothérapie : entre 150 ml et 250 ml de lactate de sodium 11,2 %.

Mode d'administration

Utilisation en nutrition parentérale

Solution utilisée par les PUI pour fabriquer des mélanges de nutrition parentérale. Ces mélanges sont ensuite administrés par perfusion intraveineuse lente.

Utilisation comme antidote

Voie intraveineuse centrale en perfusion lente

Utilisation comme solution de remplissage vasculaire en réanimation

Voie intraveineuse centrale en perfusion lente

CONTRE-INDICATIONS (11)

- Hypersensibilité à l'un des constituants
- Hypernatrémie
- Hyperhydratation à prédominance extracellulaire, hypervolémie (12)
- Situations dans lesquelles les concentrations de lactate sont augmentées (choc, insuffisance cardiaque congestive décompensée, alcalose respiratoire) ou son utilisation diminuée (anoxie) (13)
- Alcalose métabolique

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS D'EMPLOI**Mises en garde**

- SOLUTION HYPERTONIQUE : à diluer ou utiliser avec précaution compte tenu de l'osmolarité très élevée (1998 mOsm/L)
- Contient de l'aluminium à une concentration inférieure à 1,7 µg/mL (cf. ANNEXE)

Précautions d'emploi

- Tenir compte de l'apport en sodium
- Réaliser des contrôles fréquents de l'ionogramme et de l'équilibre acido-basique sanguin, les ions lactates pouvant provoquer une alcalose métabolique

INTERACTIONS AVEC D'AUTRES MEDICAMENTS ET AUTRES FORMES D'INTERACTIONS

Le lactate de sodium qui est métabolisé en bicarbonate, est un alcalinisant urinaire. Des interactions médicamenteuses sont liées à cette propriété.

- **Évalué dans le thesaurus des interactions médicamenteuses de l'ANSM (14)**

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi

- + Hydroquinidine : augmentation des concentrations plasmatiques de l'hydroquinidine et risque de surdosage (diminution de l'excrétion rénale de l'hydroquinidine par alcalinisation des urines). Surveillance clinique, ECG et éventuellement contrôle des concentrations de l'hydroquinidine ; si besoin, adaptation de la posologie pendant le traitement alcalinisant et après son arrêt.
- + Lithium : risque de baisse de l'efficacité du lithium par augmentation de son élimination rénale par les sels de sodium. Eviter les surcharges sodées et tenir compte de la présence de sodium dans certains médicaments comme les antiacides.
- + Quinidine : augmentation des concentrations plasmatiques de la quinidine et risque de surdosage (diminution de l'excrétion rénale de la quinidine par alcalinisation des urines). Surveillance clinique, ECG et éventuellement contrôle de la quinidinémie ; si besoin, adaptation de la posologie pendant le traitement alcalinisant et après son arrêt.

GROSSESSE et ALLAITEMENT**Grossesse**

Ce médicament peut être administré pendant la grossesse, si nécessaire (11).

Allaitement

Ce médicament peut être administré pendant l'allaitement, si nécessaire (11).

EFFETS SUR L'APTITUDE À CONDUIRE DES VÉHICULES ET À UTILISER DES MACHINES**Effets sur la vigilance**

Le lactate de sodium ne figure pas dans les listes mentionnées dans les arrêtés du 8 août 2008 et du 13 mars 2017 relatifs à l'apposition d'un pictogramme sur le conditionnement extérieur de certains médicaments et produits (15,16).

Le lactate de sodium n'entre pas dans la composition de spécialités commercialisées. Ses effets sur la vigilance n'ont pas été évalués.

EFFETS INDÉSIRABLES

- Troubles du métabolisme et de la nutrition : alcalose métabolique, hypernatrémie, hypokaliémie
- Troubles généraux et anomalies au site d'administration : douleur au point d'injection, nécrose, réaction inflammatoire, risque d'extravasation, risque d'œdème dû à une surcharge hydrosodée en cas de mauvaises conditions d'utilisation ou de débit d'administration trop rapide (11).

Signalez tout effet indésirable

- au CRPV de rattachement
- ou à l'EP de l'AP-HP : infomed.pv@aphp.fr - Tel : 01 46 69 90 63

SURDOSAGE

Plusieurs manifestations peuvent survenir en cas de surdosage.

Manifestations cardio-vasculaires : hypervolémie, hypertension

Conduite à tenir en cas de surdosage

Traiter les signes cliniques en milieu spécialisé.

Si nécessaire effectuer une épuration extrarénale (11).

PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

Propriétés pharmacodynamiques

- Classe et code ATC : B-Sang et organes hématopoïétiques. B05BB- Solutions modifiant le bilan électrolytique. B05BB01
- Les propriétés pharmacologiques sont celles de ses composants.

L'ion lactate est un anion tampon précurseur de bicarbonate, participant ainsi à la régulation de l'équilibre acidobasique. Cette transformation peut être altérée en cas d'insuffisance hépatocellulaire.

En cas d'excès d'apport d'ions lactates, une alcalose métabolique peut en résulter.

En cas de blocage du métabolisme du lactate (acidose lactique de type B), l'apport de lactate aboutit à une accumulation de cet anion dans le sang.

En revanche, lors de la correction d'un état de choc hypovolémique (avec acidose lactique de type A), l'amélioration des conditions circulatoires, et donc de la perfusion hépatique, permet de rétablir un métabolisme normal du lactate, ce qui corrige le processus (11).

Antidote

Le lactate de sodium corrige les troubles de la conduction entraînés par l'intoxication. Il a une action directe sur le courant sodique à la phase initiale du potentiel d'action des cellules myocardiques : il améliore l'entrée du sodium pendant la phase 0 du potentiel d'action, entraînant ainsi une réduction de la durée des complexes QRS.

Propriétés pharmacocinétiques

Cette solution diffuse dans le secteur extracellulaire dont le volume est augmenté d'autant.

L'ion lactate est rapidement métabolisé par le foie où il est converti en pyruvate, utilisé dans le cycle de Krebs avec production de bicarbonate (11).

Pour toute demande d'information sur nos médicaments,

contactez notre service d'information médicale InfoMed : 01 46 69 90 63 ou infomed.pv@aphp.fr

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Jochum F, Moltu SJ, Senterre T, Nomayo A, Goulet O, Iacobelli S, et al. ESPGHAN/ESPEN/ESPR guidelines on pediatric parenteral nutrition: Fluid and electrolytes. *Clinical Nutrition*. 2018;
2. Danel V, Tournoud C, Lheureux P, Saviuc P, Hantson P, Baert A, et al. *Antidotes*. EMC. 2007.
3. Lapostolle F. *Antidotes*. EMC. 2023.
4. ANSM. CHLORURE DE POTASSIUM, injectable à diluer [Internet]. [cité 11 oct 2023]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/dossiers-thematiques/prevenir-les-erreurs-avec-le-chlorure-de-potassium-injectable>.
5. Junarsa NC, Somasetia DH, Sambas DR. Impact of hyperosmolar sodium-lactate resuscitation on lactate clearance in pediatric severe sepsis. *American Journal of Epidemiology and Infectious Disease*. 2015;3(4):76-9.
6. Mustafa I, Leverve XM. Metabolic and hemodynamic effects of hypertonic solutions: Sodium-lactate versus sodium chloride infusion in postoperative patients. *Shock*. 2002;18(4):306-10.
7. Belba MK, Petrela EY, Belba GP. Comparison of hypertonic vs isotonic fluids during resuscitation of severely burned patients. *Am J Emerg Med*. 2009;27(9):1091-6.
8. Ichai C, Armando G, Orban JC, Berthier F, Rami L, Samat-Long C, et al. Sodium lactate versus mannitol in the treatment of intracranial hypertensive episodes in severe traumatic brain-injured patients. *Intensive Care Med*. 2009;35(3):471-9.
9. Somasetia DH, Setiati TE, Sjahrodji AM, Idjradinata PS, Setiabudi D, Roth H, et al. Early resuscitation of dengue shock syndrome in children with hyperosmolar sodium-lactate: A randomized single-blind clinical trial of efficacy and safety. *Crit Care*. 2014;18(5):466.
10. DARPeM EP de l'AP-HP. Rapport d'enquête : Lactate de sodium AP-HP 11,2%, solution pour perfusion. 2022.
11. ANSM. RCP RINGER LACTATE® B. BRAUN, solution pour perfusion en poche [Internet]. [cité 22 mars 2022]. Disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0266083.htm>
12. ANSM. RCP RINGER LACTATE LAVOISIER, solution pour perfusion. [Internet]. [cité 22 mars 2022]. Disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0308763.htm>
13. Micromedex®. Lactate de sodium [Internet]. [cité 11 oct 2023] Disponible sur: https://www.micromedexsolutions.com/micromedex2/librarian/CS/85AC62/ND_PR/evidencexpert/ND_P/evidencexpert/DOPLICATIONSHIELDSYNC/8A4EE6/ND_PG/evidencexpert/ND_B/evidencexpert/ND_AppProduct/evidencexpert/ND_T/evidencexpert/PFActionId/evidencexpert.DolntegratedSearch?SearchTerm=sodium%20lactate&UserSearchTerm=sodium%20lactate&SearchFilter=filterNone&navitem=searchALL#
14. ANSM. Thésaurus des interactions médicamenteuses Index des classes pharmacothérapeutiques [Internet]. 2020 [cité 12 févr 2021]. Disponible sur: www.ansm.sante.fr
15. Ministère de la Santé et des Solidarités. Arrêté du 8 août 2008 pris pour l'application de l'article R.5121-139 du code de la santé publique et relatif à l'apposition d'un pictogramme sur le conditionnement extérieur de certains médicaments et produits [Internet]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/loda/id/JORFTEXT000019563838/>
16. Ministère de la Santé et des Solidarités. Arrêté du 13 mars 2017 modifiant l'arrêté du 8 août 2008 pris pour l'application de l'article R.5121-139 du code de la santé publique et relatif à l'apposition d'un pictogramme sur le conditionnement extérieur de certains médicaments et produits [Internet]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/eli/arrete/2017/3/13/AFSP1708232A/jo/texte>

ANNEXE

**Risques associés à la teneur en aluminium observée dans la solution
LACTATE DE SODIUM AP-HP 11,2 % (m/V) lorsque cette préparation est
utilisée pour la réalisation de mélanges de nutrition parentérale
(apport de sodium, sans apport de chlorure, dans les mélanges de nutrition parentérale)**

Les analyses d'interactions contenant-contenu entreprises par l'EP de l'AP-HP pour ses différentes solutions injectables conditionnées en ampoules ou flacons de verre, ont mis en évidence que la solution pour perfusion LACTATE DE SODIUM AP-HP 11,2 % (m/V) contient de l'aluminium à une teneur significative au regard d'un risque de toxicité lors d'un usage pour administration parentérale prolongée et notamment chez des patients à fonction rénale altérée ou immature.

Le risque de toxicité par apport d'aluminium, initialement mis en évidence pour les solutés de dialyse de grand volume utilisés en chronique, suscite de nouvelles investigations pour les solutions utilisées en nutrition parentérale, et notamment dans le domaine pédiatrique compte tenu des facteurs de comorbidité. Quelques éléments d'information et de réflexion sur ce risque sont résumés ci-après.

Les données dont nous disposons à ce jour sur un nombre limité de lots de solutions de Lactate de sodium 11,2 % (m/V) étudiés au cours du temps montrent que la présence d'aluminium dans la solution est attestée à la libération des lots de solution à un niveau de l'ordre de 0,3 à 0,4 microgrammes d'Al/mL. La concentration en aluminium à libération provient majoritairement de l'interaction entre la solution de lactate de sodium et le verre lors de la stérilisation à la chaleur, interaction qui se poursuit au cours du temps à température ambiante, mais selon une cinétique moindre, qui est elle-même fonction de la température de conservation.

Enfin, les publications rappellent aussi que les malades peuvent être exposés à d'autres sources d'aluminium, notamment les solutions de gluconate de calcium et de phosphates inorganiques, les solutions concentrées de glucose conditionnées en flacons de verre et les dispositifs d'administration.

Différents travaux internationaux concluent à des zones de risque de toxicité en fonction de l'apport quotidien en aluminium par la voie parentérale. Bien qu'il n'y ait pas de consensus international établi, **il est admis qu'un apport parentéral dépassant 4 à 5 microgrammes/kg/jour constitue un seuil de risque pour les malades ayant une fonction rénale altérée, notamment les nouveau-nés prématurés, les insuffisants rénaux, les malades âgés, les femmes enceintes, les malades atteints de brûlures^{1,2,3}**. La toxicité porte sur le SNC et le squelette. Dans le code fédéral américain, il est indiqué qu'une accumulation tissulaire pourrait se produire à des niveaux d'administration même inférieurs à ce seuil de 4 à 5 microgrammes/kg/jour. Dans la littérature médicale, certains auteurs considèrent que, chez le nouveau-né prématuré, une quantité même inférieure à 2 microgrammes /kg/jour peut être toxique².

Compte tenu de ces différents éléments de connaissance quant à l'apport d'aluminium par la solution de lactate de sodium et des évaluations de risque proposées au niveau international, **il est recommandé de tenir compte de la présence d'aluminium lors de la prescription et de la fabrication des mélanges de nutrition parentérale en fonction des différents constituants susceptibles d'apporter de l'aluminium en quantité significative.**

Il n'est pas possible actuellement de proposer une évaluation générale du rapport bénéfices-risques des solutions de nutrition parentérale contenant du lactate de sodium. Cette évaluation ne peut se faire qu'individuellement, pour chaque malade, en tenant compte de :

- la situation clinique : âge, état de la fonction rénale,
- la quantité d'aluminium apportée par la solution de lactate de sodium AP-HP 11,2 % (m/V). Celle-ci **est inférieure à 1,7 microgrammes/mL** (cette concentration est la valeur maximale observée à la péremption fixée à dix-huit mois).
- la durée d'exposition à cette source d'aluminium,
- les alternatives éventuelles :
 - remplacement total ou partiel du lactate de sodium par du chlorure de sodium ; à titre informatif, dans nos solutions pour perfusion de Chlorure de sodium AP-HP 20 % (m/V) et Chlorure de sodium AP-HP 7,5 % (m/V), la teneur en aluminium est inférieure à la limite de détection ;
 - possibilité de prescrire des poches de nutrition parentérale ayant une autorisation de mise sur le marché (AMM) – Privilégier le recours à des poches ayant l'AMM compte tenu de leur sécurité de fabrication est une recommandation de l'IGAS dans son rapport n°2014-168R de janvier 2015 « Evaluation des pratiques en matière de nutrition parentérale pédiatrique ».

1. FDA - CFR - Code of Federal Regulations Title 21.

2. Hernandez-Sanchez A *et al.* Aluminium in parenteral nutrition: a systematic review. Eur J Clin Nutr 2013;67, 230-8.

3. Corkins MR. Aluminium Effects in Infants and Children. AAP Committee on nutrition. Pediatrics 2019;144(6):e20193148.