

## UTILISATION DE L'INOSITOL EN NEONATOLOGIE

A compter du 03.12.2018, il a été décidé que l'Inositol **ne serait plus utilisé** en Néonatalogie aux HUG. Cette décision médicale repose sur les résultats d'une étude de 2018 qui ne montre pas d'effet bénéfique de l'inositol. Même si les conditions de cette étude étaient différentes de l'utilisation faite en néonatalogie aux HUG (durée d'utilisation très différente), l'administration d'inositol pose assez fréquemment problème en pratique car elle nécessite un volume liquidien important durant les premiers jours, ce qui réduit entre autres les apports nutritionnels. Il a donc été décidé de supprimer son utilisation.

### Présentation :



### **INOSITOL HUG 125 mg/2.5 mL (50mg/mL)**

- 1 mL contient 50 mg d'inositol (1x5 amp)
- Solution stérile isotonique
- Prix : env. 2.05 Frs (code article : 8214)
- Conserver à temp. ambiante (+15 à +25°C)

### Pratiques en Néonatalogie aux HUG

INDICATIONS POSOLOGIE RISQUES	PREPARATION STABILITE APRES DILUTION	MODE D'ADMINISTRATION	PARTICULARITES
Déficit en surfactant, prophylaxie d'un syndrome de détresse respiratoire Dose : 40 mg/kg 2x /jour pdt 5 jours (soit 80 mg/kg/j) 1 <sup>ère</sup> dose à administrer dans les 12h premières heures de vie	Mini-perfusion : dilution avec G5% A utiliser de suite  Diluer 2x la dose prescrite avec 4 mL de G5%. Purger la tubulure ad 2 mL.	IV lent sur 5 min (non dilué) Mini-perfusion sur 30 min	pH 5.9

→ Risques : Pas d'effets indésirables connus

### Données de la littérature

#### 1. Indication :

- Utilisé en prophylaxie chez les prématurés ayant un syndrome de détresse respiratoire dû à un déficit en surfactant.
- Utilisé éventuellement, selon taux sérique, chez les bébés ayant une pathologie broncho-pulmonaire chronique (ex. dysplasie broncho-pulmonaire).

## **2. Etudes cliniques, propriétés pharmacologiques et pharmacocinétiques :**

Le surfactant pulmonaire est un surfactant physiologique sécrété continuellement dans la lumière alvéolaire par les pneumocytes de type 2 du poumon mais éliminé en permanence ce qui implique un renouvellement constant, que le nouveau-né prématuré n'est pas en mesure d'assurer.

Le surfactant est composé de protéines (10%) et de lipides (90%), principalement de phospholipides.

L'inositol est un précurseur de différents phospholipides membranaires cellulaires augmentant la production de surfactant pulmonaire.

Le lait maternel et le colostrum sont riches en inositol alors que les laits artificiels en contiennent de faibles concentrations et que les préparations pour l'alimentation parentérale en sont dépourvues.

Peu d'études cliniques ont été réalisées sur l'utilisation de l'inositol chez le prématuré.

Une étude de pharmacocinétique de population a été réalisée aux USA sur l'administration d'inositol en dose unique (60 mg/kg IV vs 120 mg/kg IV en perfusion de 20 minutes) chez des prématurés de 23 à 29 sem à haut risque de rétinopathie. Les résultats montrent un volume de distribution de 0.5 L/kg, une production d'inositol endogène de 2.67 mg/kg/h et une demi-vie de 5.2h. L'excrétion rénale est très importante pendant les 12h premières heures, et pratiquement nulle après 48h dans les deux groupes. Aucun effet diurétique n'a été observé dans les groupes ni aucune différence dans la survenue d'effets indésirables. Une autre étude a été réalisée pour déterminer la dose optimale d'inositol à utiliser par voies IV et entérale pour une étude multicentrique de phase III (comparaison de 10, 40 ou 80 mg/kg/jour). Dans cette étude, des doses multiples de 80 mg/kg/jour n'étaient pas associés à des effets indésirables. Les paramètres pharmacocinétiques dans cette étude étaient les suivants : volume de distribution moyen 0.657 l/kg, clairance 0.058 l/kg/h, et demi-vie 7.90 h.

Selon une revue de la Collaboration Cochrane en 2015, basée sur cinq études randomisées contrôlées disponibles, l'administration d'inositol diminue de façon significative la mortalité et l'incidence de dysplasies broncho-pulmonaires, d'hémorragies intraventriculaires, de rétinopathies sans augmenter le risque de sepsis ou d'entérocolites nécrosantes chez les prématurés de moins de 37 semaines d'âge gestationnel et/ou de poids inférieur à 2.5 kg. Aucun effet indésirable grave n'a été rapporté.

Toutefois, dans une étude randomisée contrôlée récente en 2018, le risque de rétinopathies ou de décès n'étaient pas réduit chez des enfants prématurés de moins de 28 sem d'AG traités pendant 10 semaines avec 40 mg/kg 2x/jour. Une élévation de la mortalité a même été observée dans le groupe traité conduisant à l'arrêt précoce de l'étude. Différentes hypothèses ont été émises par les auteurs pour expliquer ce résultat, dont l'âge gestationnel très bas (moyenne 25.6 semaines), la durée du traitement (10 semaines) et le fait que d'autres traitements (surfactant, corticostéroïdes anténataux) désormais disponibles pourraient masquer l'effet bénéfique de l'inositol.

## **3. Posologie et précautions :**

La quantité d'inositol administrée devrait être identique à celle que l'on trouve dans le lait maternel. La dose préconisée est de **40 mg/kg 2x/jour à 12h d'intervalle pendant 5 jours** (soit 80 mg/kg/j) Un arrêt de traitement peut être nécessaire lors d'anurie ou d'insuffisance rénale.

Le cycle de 5 jours **peut être répété au 10<sup>ème</sup> et/ou au 20<sup>ème</sup> jour de vie si :**

- administration impossible avant (excès d'apports liquidiens par exemple)
- enfant toujours ventilé
- supplémentation d'oxygène toujours nécessaire

**RÉFÉRENCES :** Hallman M et al. M. Inositol supplementation in premature infants with respiratory distress syndrome. *New Engl J Med* 1992;326 :1233-9 / Howlett A, Ohlsson A, Plakkal N. Inositol in preterm infants at risk for or having respiratory distress syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Feb 4;(2):CD000366. doi: 10.1002/14651858.CD000366.pub3. / Phelps DL, Watterberg KL, Nolen TL et al. Effects of Myo-inositol on Type 1 Retinopathy of Prematurity Among Preterm Infants <28 Weeks' Gestational Age: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2018 Oct 23;320(16):1649-1658. doi: 10.1001/jama.2018.14996. / Single Dose Intravenous Inositol Pharmacokinetics in Preterm Infants. *NICHHD* 2006 et <http://clinicaltrials.gov/show/NCT00349726> / Multi Dose Inositol Pharmacokinetics and Outcomes in Premature Infants (INS-2)-Pilot Study <http://clinicaltrials.gov/show/NCT01030575> / Phelps DI et al. Pharmacokinetics and safety of a single intravenous dose of myo-inositol in preterm infants of 23-29 wk. *Pediatr Res* 2013;74:721-9 / Phelps DI et al. Safety and pharmacokinetics of multiple dose myo-inositol in preterm infants. *Pediatr Res* 2016;80:209-17 / Neonatal Formulary 7, 2015, BMJ Group et commentaires WEB (<http://www.neonatalformulary.com/>) / Base de données Assistance Pharmaceutique HUG