BENZOATE DE SODIUM AP-HP 1 g – 10 mL
solution à diluer pour perfusion

Fiche d'utilisation pour les Professionnels de Santé

STATUT
Préparation hospitalière
CIPH (Code d'Identification des Préparations Hospitalières) : 76374470

PRÉSENTATION
Ampoule en verre à 1 g - 10 mL - Étui de 10 ampoules

PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION
Pas de précaution particulière de conservation

COMPOSITION
Benzoate de sodium ..... 1 g (100 mg/mL)
Excipients : hydroxyde de sodium et acide chlorhydrique (pour ajustement de pH), eau pour préparations injectables ..... pour 10 mL

Apports :
Benzoate = 0,7 mmol/mL
Sodium = 0,7 mmol/mL

SOLUTION HYPERTONIQUE
Osmolarité calculée = 1388 mOsmol/L

UTILISATION(S) THÉRAPEUTIQUE(S) DÉCLARÉE(S) A L'ANSM
- Traitement des crises d'hyperammoniémie par déficit enzymatique congénital du cycle de l'urée.
- Traitement des crises d'hyperammoniémie par déficit enzymatique congénital du cycle de Krebs (1).

POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION
Le benzoate de sodium administré par voie intraveineuse est réservé à des situations d'urgence : traitement des crises d'hyperammoniémie par déficit enzymatique congénital du cycle de l'urée ou du cycle de Krebs. La durée du traitement par administration en perfusion intraveineuse est fonction de l'état clinique du malade, généralement de 2 à 8 jours en pédiatrie.

Posologie
• La majorité des auteurs indique une posologie comprise entre 250 et 500 mg/kg/j selon 2 modes d'administration (2–6) :
- soit une dose de charge de 250 à 500 mg/kg sur un temps de perfusion IV relativement limité (1h30 à 2h) suivie d'une dose d'entretien de 250 à 500 mg/kg/j en perfusion IV continue sur 24h ;
- soit d'emblée une perfusion IV de 250 à 500 mg/kg/j.

• En ce qui concerne le traitement des crises d'hyperammoniémie par déficit enzymatique congénital du cycle de Krebs la posologie recommandée est comprise entre 100 et 250 mg/kg/j.

• Il existe une association benzoate de sodium/phénylacétate de sodium pour le traitement des déficits en carbamylphosphate synthétase (CPS), ornithine transcarbamylase (OTC), argininosuccinate synthétase (ASS) et argininosuccinate lyase (ASL) (7,8).
La posologie en benzoate de sodium dans cette association est la suivante :

- en fonction du poids chez l'enfant de moins de 20 kg : 250 mg/kg tant en dose de charge (en perfusion de 90 à 120 min) qu'en traitement d'entretien (perfusion sur 24 h) ;
- chez l'adulte et l'enfant de plus de 20 kg, le calcul se fait en fonction de la surface corporelle : 5,5 g/m^2 pour la dose de charge (en perfusion de 90 à 120 min) et pour la dose d'entretien (perfusion sur 24 h).

L'administration des doses de charge et d'entretien doit s'accompagner d'une administration de chlorhydrate d'arginine à 10 %. La perfusion doit être poursuivie jusqu'à obtenir une normalisation de la concentration plasmatique en ammoniaque, ou bien lorsque l'utilisation de la voie orale peut être envisagée pour l'administration d'autres traitements, en relais (7–9).

Mode d'administration

- A diluer avant administration, ne pas administrer pur. La dilution peut être effectuée dans une solution de glucose 5 % ou 10 %, afin de minimiser le catabolisme des protéines endogènes (apport calorique) ou dans du chlorure de sodium à 0,9 %. La dilution doit être réalisée de façon à obtenir une concentration en benzoate de sodium entre 20 et 50 mg/mL. La préparation diluée est à utiliser immédiatement après dilution (3,10,11).
- Lors de la préparation de la perfusion, éviter les projections sur la peau en raison d'un potentiel risque d'urticaire de contact.

CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à l'un des constituants
- Hypersensibilité aux dérivés salicylés (risque d'allergie croisée par analogie structurale)

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

SOLUTION HYPERTONIQUE : A diluer avant emploi

- Une seule dose de charge
- Surveiller l'équilibre acido-basique, le bilan hydro-électrolytique et la fonction hépatique
- A utiliser avec précaution chez l'insuffisant hépatique et/ou l'insuffisant rénal
- Ce médicament contient 161 mg de sodium par ampoule. Cela équivaut à 3,2% de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé de sodium pour un adulte. Chez les malades souffrant d'insuffisance cardiaque ou rénale, tenir compte de l'apport sodé :
  0,7 mmol/mL = 16,1 mg/mL de sodium-élément (soit 7 mmol = 161 mg de sodium-élément par ampoule de benzoate de sodium AP-HP 1 g - 10 mL) (12).
- Déterminer soigneusement le rapport bénéfices/risques avant toute prescription de benzoate de sodium chez les nouveau-nés (jusqu'à 4 semaines) car le benzoate peut accroître le risque d'ictère pour les raisons suivantes :
  - l'immaturité hépatique limite la métabolisation du benzoate de sodium.
  - dans le plasma, le benzoate de sodium se lie à l'albumine, ce qui entraîne un déplacement de la liaison albumine-bilirubine responsable d'une diffusion de la bilirubine libre vers les espaces extravasculaires : risque de toxicité de la bilirubine chez les nouveau-nés (jusqu'à 4 semaines) traités par benzoate de sodium (12).

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

- **Non évalué dans le thésaurus des interactions médicamenteuses de l'ANSM** (13)
- **Quelques données supplémentaires**
  - Glucocorticoïdes (sauf hydrocortisone en traitement substitutif) : risque d'augmentation du catabolisme protidique avec augmentation de l'ammoniémie (14).
  - Acide valproïque et halopéridol : risque d'hyperammoniémie par inhibition du N-acétylglutamate, un co-facteur de la carbamyl phosphate synthétase (7,14).
  - Probénécide : altération du transport rénal de nombreux composés organiques dont l'acide aminohippurique, donc altération de l'excrétion rénale de phénylacétylglutamine et hippurate (7).

- Certains antibiotiques, tels que la pénicilline, peuvent entrer en compétition avec l'hippurate pour la sécrétion active au niveau des tubules rénaux et donc diminuer l'efficacité du traitement (7).

GROSSESSE, ALLAITEMENT ET FERTILITE

Grossesse

La sécurité d'emploi de ce médicament au cours de la grossesse n'a pas été établie. L'évaluation des données animales expérimentales a montré des effets sur la reproduction, notamment des effets sur le développement de l'embryon et du fœtus. Néanmoins les données non cliniques *in vitro* et *in vivo* varient ce qui ne permet pas actuellement d'établir un profil de sécurité avec certitude. Par conséquent, ce médicament ne doit pas être utilisé chez l'adolescente ou la femme en âge de procréer, et sans contraception efficace, ni chez la femme enceinte, sauf en l'absence d'alternative thérapeutique.

Allaitement

L'excrétion de benzoate de sodium ou de ses métabolites dans le lait maternel n'a pas été étudiée chez l'Homme et par conséquent, l'utilisation du benzoate de sodium au cours de l'allaitement est déconseillée.

Fertilité

Le benzoate de sodium a largement été étudié pour son statut de conservateur alimentaire. Les résultats indiquent que le benzoate de sodium n'est ni mutagène ni cancérogène et n'altère pas la fertilité.

EFFETS SUR L'APTITUDE À CONDUIRE DES VÉHICULES ET À UTILISER DES MACHINES

Effets sur la vigilance

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

EFFETS INDÉSIRABLES

La toxicité du benzoate de sodium est proche de celle des salicylates du fait de leur similarité de structure.

- Affections psychiatriques : anorexie
- Affections du système nerveux : coma, convulsion, somnolence, vertige
- Troubles du métabolisme et de la nutrition : acidose métabolique, glycosurie, hyperglycémie, hypocalcémie, hypokaliémie, irritabilité et perte de l'appétit par stimulation de l'absorption du tryptophane et du renouvellement de la sérotonine cérébrale
- Affections gastro-intestinales : nausée, vomissement
- Affections du rein et des voies urinaires : dysfonction tubulaire rénale
- Troubles généraux et anomalies au site d'administration : réaction au point d'injection, urticaire de contact

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 métaboliques : acidose lactique, acidose métabolique, augmentation de la bilirubine libre sanguine par déplacement de la liaison bilirubine-albumine ; hypernatrémie entrainant une

hyperosmolarité, hypocalcémie et hypokaliémie après ingestion d'une grande quantité de benzoate de sodium (1 g/kg/j)
- Manifestations générales : œdème cérébral
- Manifestations neurologiques : coma, convulsion
- Manifestations cardiaques : collapsus cardiovasculaire, hypotension
- Manifestations gastro-intestinales : douleur gastrique, nausée et vomissement

Conduite à tenir en cas de surdosage
Arrêter le traitement.
Instaurer un suivi de la fonction cardiaque, de la bilirubinémie et de l'ionogramme sanguin.
Si nécessaire, envisager une hémodialyse.

PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

Propriétés pharmacodynamiques

- Classe et code ATC : A-Voies digestives et métabolisme. A16AX-Divers médicaments des voies digestives et du métabolisme. A16AX11
- Propriétés pharmacologiques

- Le benzoate de sodium existe à l'état naturel dans les plantes et les fruits. Le benzoate monosodique est utilisé comme conservateur alimentaire, en particulier aux Etats-Unis, à des taux variant entre 0,05 et 0,1 %.

- Le cycle de l'urée (*cf.* figure 1) est la voie métabolique qui permet d'éliminer de l'organisme les excès d'azote d'origines endogène et exogène par détoxification de l'ammoniaque en urée. Ce cycle de l'urée est constitué de 6 enzymes dont :
  . 3 sont mitochondriales : N-acétylglutamate synthétase (NAGS), carbamylphosphate synthétase 1 (CPS1), ornithine transcarbamylase (OTC) ;
  . 3 sont cytosoliques : argininosuccinate synthétase (ASS), argininosuccinate lyase (ASL), arginase.

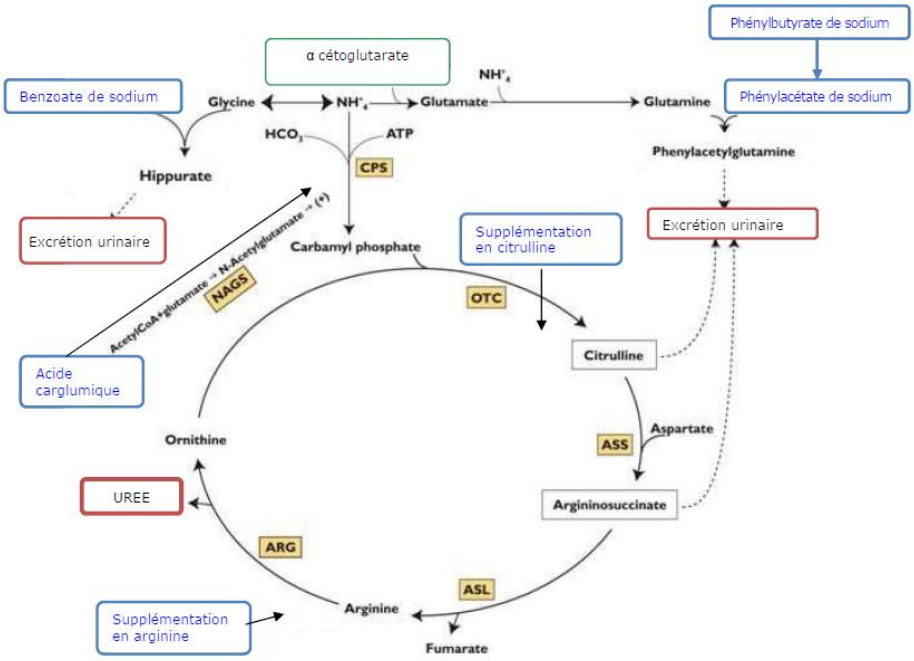


Figure 1 : Sites et mécanismes d'action des médicaments utilisés dans le traitement des crises d'hyperammoniémie par déficit enzymatique congénital du cycle de l'urée (17)

NAGS = N-acétylglutamate synthétase ; CPS = carbamylphosphate synthétase ; OTC = ornithine transcarbamylase ; ASS = arginosuccinate synthétase ; ASL = arginosuccinate lyase ; ARG = arginase

- Les défauts de fonctionnement du cycle de l'urée peuvent être d'origine acquise ou héréditaire et entraînent une accumulation d'ammoniaque. Parmi les déficits primitifs du cycle de l'urée, les déficits en OTC sont les plus fréquents.
- Les hyperammoniémies congénitales par déficit du cycle de l'urée sont des affections métaboliques pouvant entraîner des séquelles neurologiques, voire le décès du malade si le diagnostic n'est pas posé rapidement (tableau clinique non spécifique : nausées, vomissements, troubles de la personnalité, ataxie, convulsions, altérations de la conscience, voire coma) et si un traitement spécifique n'est pas rapidement mis en place (18).

- Il y a une crise de décompensation aiguë grave lorsque l'ammoniémie est supérieure à 100 µmol/L chez le nouveau–né et à 50 µmol/L chez l'adulte. Le traitement de la crise est basé sur des épurateurs de l'ion ammonium administrés par voie injectable. Une épuration extra-rénale s'ajoute souvent au traitement médicamenteux (19).

Le benzoate de sodium se conjugue avec la glycine pour former de l'hippurate. Cette conversion est réalisée essentiellement au niveau du foie et du rein grâce à la glycine N-acyltransférase. Pour une mole d'hippurate excrétée, une mole d'azote est éliminée. Ce mécanisme permet de réduire les concentrations de glycine dans le cadre de l'hyperglycinémie (20).

Propriétés pharmacocinétiques

Quelques données issues de la littérature :

- La concentration sérique du benzoate de sodium variait de 2,1 à 16 mmol/L chez 4 nouveau-nés traités à la posologie de 460 mg/kg/j soit 3,5 mmol/kg/j en 4 administrations.

- La grande variabilité interindividuelle du métabolisme du benzoate de sodium chez les nouveau-nés et les nourrissons s'explique par l'immaturité des systèmes d'acylation dans le foie et le rein ; entre la naissance et l'âge de 7 mois, l'activité mitochondriale de la glycine N-acyltransférase hépatique varie entre 5 et 40 %, l'activité complète étant atteinte vers l'âge de 18 mois.

- Pharmacocinétique du benzoate de sodium administré par voie intraveineuse chez des malades plus âgés (ayant une intolérance à la lysine) : le pic plasmatique de benzoate de sodium était atteint 2 heures après le début d'une perfusion de 2 mmol/kg soit 262 mg/kg avec une demi-vie d'élimination de 273 minutes ; le taux plasmatique moyen de benzoate à la fin de la perfusion de 90 minutes était de 6 mmol/L (5,2 à 7,0 mmol/L) ; moins de 2 % du benzoate de sodium administré était excrété sous forme inchangée dans les urines de 24 heures.

Quelques données concernant les insuffisants rénaux et hépatiques :

- La clairance rénale pour les métabolites du benzoate est nécessaire, donc chez les malades atteints d'insuffisance rénale chronique, un monitoring doit être installé (5).

- Chez les malades atteints d'insuffisance hépatique, la conversion du benzoate en hippurate est légèrement prolongée, ce qui suggère que la capacité de la voie métabolique du benzoate est sensiblement réduite dans cette population de malades.

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. Filière de santé Maladies Rares G2M. Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) - Aciduries organiques [Internet]. 2020. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2020-07/20200703_pnds_ao_version_final_002.pdf

2. De Lonlay P, Sandrine D, Valayannopoulos V, Depondt E. Prise en charge médicale et diététique des maladies héréditaires du métabolisme. Springer-Verlag; 2013. 487 p.

3. Hôpitaux Universitaires Genève. Guide d'administration des médicaments injectables en pédiatrie / néonat [Internet]. 2005 [cité 21 déc 2018]. Disponible sur: https://pharmacie.hug-ge.ch/infomedic/utilismedic/ped_admin_medic_inj.pdf

4. British Inherited Metabolic Disease Group. Hyperammonaemia due to transport defects [Internet]. 2008 [cité 21 déc 2018]. Disponible sur: http://www.bimdg.org.uk/store/guidelines/ER-HHH-LPI-v4_474932_09092016.pdf

5. British Inherited Metabolic Disease Group. Undiagnosed Hyperammonaemia, diagnosis and immediate management [Internet]. 2008 [cité 21 déc 2018]. Disponible sur: http://www.bimdg.org.uk/store/guidelines/Hyperammonaemiaand_manage_2016_415469_09092016.pdf

6. Filière de santé Maladies Rares G2M. Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS)- Déficit en MCAD [Internet]. 2021. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-09/pnds_faod_texte_vf11-07-21.pdf

7. FDA. RCP AMMONUL® 10%/10%, poudre et solvant pour solution injectable [Internet]. [cité 6 sept 2018]. Disponible sur: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2005/020645lbl.pdf

8. Micromedex®Sodium benzoate [Internet]. [cité 17 déc 2018]. Disponible sur: https://www.micromedexsolutions.com/micromedex

9. Filière de santé Maladies Rares G2M. Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) - Déficits du cycle de l'urée [Internet]. 2021. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-06/pnds_ucd_vf.pdf

10. Husson MC, Schiff M, Fouilhoux A, Cano A, Dobbelaere D. Efficacy and safety of i.v. sodium benzoate in urea cycle disorders: a multicentre retrospective study. Orphanet J Rare Dis. 2016;11(127).

11. Roy S, Rieutord A, Bourdon O, Brion F. Stratégie thérapeutique pour la prise en charge des hyperammoniémies. J Pharm Clin. 2002;21(3):155‑60.

12. EP de l'AP-HP DARPeM. Excipients in the labelling and package leaflet of medicinal products for human use de la Commission Européenne. 2019.

13. ANSM. Thésaurus des interactions médicamenteuses Index des classes pharmaco-thérapeutiques [Internet]. 2020 [cité 12 févr 2021]. Disponible sur: www.ansm.sante.fr

14. EMA. RCP PHEBURANE® 483 mg/g granules [Internet]. [cité 6 sept 2018]. Disponible sur: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002500/WC500147373.pdf

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

17. Ndri H, Husson MC, Valayannopoulos V, Guffon N. Hyperammoniémies par déficit enzymatique du cycle de l'urée : place du benzoate de sodium dans la stratégie thérapeutique. Dossier CNHIM. 2010;31(3):5‑42.

18. Nassogne M, Heron B, Touati G, Rabier D, Saudubray J. Indications et interprétation du dosage de l'ammoniémie : à propos d'une série de 219 déficits du cycle de l'urée.

19. Bachmann C. Treatment of congenital hyperammonemias. Enzyme. 1984;32(1):56‑64.

20. Ichikawa K, Inami Y, Kaneko K. Seventeen-year long-term survival of a case of neonatal nonketotic hyperglycinemia. Pediatr Int. 2020;62(9):1111‑3.