HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
16 mai 2018

glucose

GLUCOSE 5% LAVOISIER, solution pour perfusion

B/1 poche (PP) suremballée de 50 mL (CIP : 34009 301 313 5 0)
B/50 poches (PP) suremballées de 50 mL (CIP : 34009 550 487 7 0)
B/1 poche (PP) suremballée de 100 mL (CIP : 34009 301 313 6 7)
B/50 poches (PP) suremballées de 100 mL (CIP : 34009 550 487 8 7)
B/1 poche (PP) suremballée de 250 mL (CIP : 34009 301 313 7 4)
B/20 poches (PP) suremballées de 250 mL (CIP : 34009 550 487 9 4)
B/1 poche (PP) suremballée de 500 mL (CIP : 34009 301 313 9 8)
B/20 poches (PP) suremballées de 500 mL (CIP : 34009 550 488 0 0)
B/1 poche (PP) suremballée de 1 000 mL (CIP : 34009 301 314 0 4)
B/10 poches (PP) suremballées de 1 000 mL (CIP : 34009 550 488 1 7)

Laboratoires CHAIX ET DU MARAIS

Code ATC	**B05BA03 (autre additif pour solution intraveineuse)**
Motif de l'examen	**Inscription**
Listes concernées	**Sécurité Sociale** (CSS L.162-17) uniquement pour les boîtes de 1 poche. **Collectivités** (CSP L.5123-2)
Indications concernées	**« - Apport calorique glucidique : 200 kcal/L).** **- Prévention des déshydratations intra et extracellulaires.** **- Réhydratation lorsqu'il existe une perte d'eau supérieure à la perte en électrolytes.** **- Prophylaxie et traitement de la cétose dans les dénutritions.** **- Véhicule ou diluant pour apport thérapeutique en période préopératoire, peropératoire et postopératoire immédiate. »**

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale (procédure nationale) : 04/03/1998.
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I

02 CONTEXTE

Il s'agit de la mise à disposition de nouvelles présentations de la spécialté GLUCOSE 5% LAVOISIER, solution pour perfusion en poches de 50 mL, 100 mL, 250 mL, 500 mL et 1 000 mL. Ces poches en polypropylène (PP) sont destinés à remplacer les présentations en poches PVC. D'autres présentations en ampoules (verre) et flacons (verre et polyéthylène) et poches (PVC) sont déjà prises en charge.

Les propriétés pharmacodynamiques de cette solution sont celles du glucose, qui constitue la source principale d'énergie dans le métabolisme cellulaire. Le glucose est administré comme source d'hydrate de carbone en nutrition parentérale. GLUCOSE 5 % LAVOISIER fournit un apport calorique de 200 kcal/l. Par ailleurs, cette solution de glucose pour perfusion permet d'apporter un complément hydrique sans complément ionique.

GLUCOSE 5 % LAVOISIER est une solution isoosmotique, avec une osmolarité approximative de 278 mOsm/l. Pour rappel, les spécialités hypotoniques (GLUCOSE 5% , solution pour perfusion) sont suceptibles d'entraîner des complications neurologiques graves, voire des décès chez l'enfant en bas âge suite à une hyponatrémie de dilution[1]. La Commission a estimé qu'il n'y avait pas d'intérêt clinique d'une solution injectable hypotonique de glucose en pédiatrie en dehors de son utilisation comme véhicule pour apport thérapeutique du fait du risque d'hyponatrémie sévère, voire mortel[2].

Depuis, pour limiter ces risques, une point d'information a été diffusé sur le site internet de l'ANSM en juin 2017. L'ANSM rappelle que " les perfusions de solutés glucosés, quelle que soit leur concentration, et principalement le G5 du fait de son utilisation fréquente et parfois en quantité excessive, exposent à un risque d'hyponatrémie potentiellement grave voire fatale, en particulier chez l'enfant. Les solutés glucosés, notamment les solutés de G5, ne doivent pas être utilisés à des fins de substitution liquidienne sans apport approprié en électrolytes. En effet, en cas de perfusion prolongée et/ou abondante, l'apport liquidien (qui correspond à un apport en eau pure, en raison de la métabolisation rapide du glucose dans l'organisme) expose au risque de dilution des électrolytes sanguins, notamment du sodium.
L'ANSM souhaite donc alerter les professionnels de santé sur le risque de survenue d'une hyponatrémie grave en cas d'administration de solutés glucosés chez les populations à risque, et

[1] Cf. Avis de la CT du 08 février 2017 pour GLUCOSE 5% COOPER, solution pour perfusion.
Pas d'intérêt clinique d'une solution injectable hypotonique de glucose en pédiatrie en dehors de son utilisation comme véhicule pour apport thérapeutique du fait du risque d'hyponatrémie sévère, voire mortel.
[2] Cf. Mise au point sur le site internet de la HAS à l'occasion du renouvellement d'inscription de GLUCOSE COOPER 5 %, (glucose), Avis de la CT du 08 février 2017.

en particulier chez l'enfant. Une hyponatrémie aiguë peut être à l'origine d'une atteinte cérébrale (encéphalopathie) qui peut provoquer des complications neurologiques irréversibles voire fatales.
Avant toute prescription de soluté glucosé, il est important de respecter les mises en garde concernant :

- les risques d'hyponatrémie potentiellement fatale, d'hyperglycémie ou d'hypokaliémie,
- la population pédiatrique,
- la population gériatrique, susceptible de présenter des atteintes cardiaque, rénale ou hépatique,
- le mode d'administration, notamment au regard de la vitesse et du volume de perfusion,
- le risque d'extravasation (contrôle du cathéter),
- le risque de syndrome de renutrition chez les patients sévèrement dénutris.

Les solutés entraînant une hypotonicité physiologique font actuellement l'objet de discussions au niveau européen, qui pourront aboutir à une actualisation des documents d'information (RCP, notice et étiquetage)."

De plus, l'information du RCP de ces spécialités a été renforcé, après réévaluation par le PRAC (EMA) en juillet 2017[3].

La rubrique Posologie mentionne que « L'équilibre hydrique, le glucose sérique, le sodium sérique et d'autres électrolytes pourront faire l'objet d'une surveillance avant ou pendant l'administration, en particulier chez les patients présentant une libération non-osmotique excessive de la vasopressine (syndrome de sécrétion inappropriée de l'hormone antidiurétique, SIADH) et chez les patients traités concomitamment par des médicaments agonistes de la vasopressine, en raison du risque d'hyponatrémie. La surveillance du sodium sérique est particulièrement importante pour les solutés physiologiquement hypotoniques. »

La rubrique Mises en garde spéciales et précautions d'emploi précise que :

- GLUCOSE 5 % LAVOISIER, solution pour perfusion est une solution isotonique. Cependant, dans l'organisme, les solutions contenant du glucose peuvent devenir extrêmement hypotoniques sur le plan physiologique en raison de la métabolisation rapide du glucose (voir rubrique 4.2).
- GLUCOSE 5 % LAVOISIER, solution pour perfusion ne doit pas être utilisé à des fins de substitution liquidienne sans un apport en électrolytes approprié, en particulier dans les traitements de réhydratation, car son administration peut entraîner une diminution importante des électrolytes sériques (hyponatrémie et hypokaliémie graves) (voir rubriques 4.3 et 4.8), ainsi que la survenue d'effets indésirables tels que des lésions cérébrales ou des atteintes cardiaques.
- En fonction de la tonicité de la solution, du volume et de la vitesse de perfusion, ainsi que de l'état clinique sous-jacent du patient et de sa capacité à métaboliser le glucose, l'administration de glucose par voie intraveineuse peut entraîner des déséquilibres électrolytiques, dont le plus important est une hyponatrémie hypo-osmotique ou hyperosmotique.

<u>Hyponatrémie</u> :

- **Les patients présentant une libération non-osmotique de la vasopressine (ex. en cas d'affections aiguës, de douleur, de stress postopératoire, d'infections, de brûlures, et de pathologies du système nerveux central), les patients atteints de pathologies cardiaques, hépatiques et rénales ainsi que les patients exposés à des agonistes de**

[3] PRAC recommandations on signals. Intraveinous (IV) fluids containing electrolytes and/or carbohydrates – Hyponatraemia. Adopted at the 3-6 July 2017 PRAC meeting. EMA/PRAC/406987/2017.

la vasopressine (voir rubrique 4.5) encourent un risque particulièrement élevé d'hyponatrémie aiguë lié à la perfusion de solutés hypotoniques.

- **L'hyponatrémie aiguë peut conduire à une encéphalopathie hyponatrémique aiguë (œdème cérébral) caractérisée par des céphalées, des nausées, des convulsions, une léthargie et des vomissements. Les patients présentant un œdème cérébral encourent un risque particulièrement élevé de lésion cérébrale sévère, irréversible et engageant le pronostic vital.**

- **Les enfants, les femmes en âge de procréer et les patients présentant une compliance cérébrale réduite (ex. à la suite d'une méningite, de saignements intracrâniens ou d'une contusion cérébrale) encourent un risque particulièrement élevé d'œdème cérébral sévère et engageant le pronostic vital, dû à une hyponatrémie aiguë**.

Population pédiatrique

- Les nouveau-nés, en particulier les prématurés et ceux présentant un faible poids à la naissance, ont un risque élevé de développer une hypo- ou une hyperglycémie et nécessitent, de ce fait, une surveillance étroite pendant toute la durée du traitement par des solutions intraveineuses de glucose, afin d'assurer un contrôle glycémique approprié et d'éviter d'éventuels effets indésirables à long terme. L'hypoglycémie chez les nouveau-nés peut entraîner des convulsions, un coma, et des lésions cérébrales. L'hyperglycémie chez les nouveau-nés a été associée à des cas d'hémorragie intra-ventriculaire, d'infection bactérienne et fongique d'installation tardive, de rétinopathie du prématuré, d'entérocolite nécrosante, de dysplasie broncho-pulmonaire, d'hospitalisation prolongée et de décès.
- **Les enfants, les nourrissons et les nouveau-nés présentent un risque accru de développer une hyponatrémie hypoosmotique ainsi qu'une encéphalopathie hyponatrémique. Ainsi, les concentrations d'électrolytes plasmatiques doivent être étroitement surveillées dans la population pédiatrique.**
- **Une correction rapide de l'hyponatrémie hypoosmotique est potentiellement dangereuse (risque de complications neurologiques graves). La posologie, le taux et la durée d'administration doivent être déterminés par un médecin expérimenté**.
- Afin d'éviter une perfusion excessive de solutions intraveineuses potentiellement fatale chez le nouveau-né, une attention particulière doit être accordée au mode d'administration. Lors de l'utilisation d'un pousse-seringue pour l'administration de solutions ou de médicaments par voie intraveineuse à des nouveau-nés, la poche de liquide ne doit pas rester connectée à la seringue. Lors de l'utilisation d'une pompe pour perfusion, tous les clamps du set d'administration intraveineuse doivent être fermés avant de retirer le set d'administration ou avant d'éteindre la pompe. Ceci est nécessaire, que le set d'administration dispose ou non d'un dispositif anti-fuite. Le dispositif de perfusion intraveineuse et le matériel d'administration doivent être contrôlés régulièrement. »

Le RCP précise que à la rubrique Posologie que « **dans la population pédiatrique, le débit et le volume de perfusion dépendent de l'âge, du poids, de l'état métabolique et clinique du patient, du traitement associé, et doivent être déterminés par un médecin expérimenté**. »

A noter qu'en France, les conditions de prescription ont été modifiées, cette spécialité étant désormais inscrite sur la liste I des substances vénéneuses. L'étiquetage des conditionnements primaires a été modifié avec une mention signalant le risque d'hyponatrémie dans la population pédiatrique.

03 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

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

03.1 Service Médical Rendu

La Commission considère que le service médical rendu par GLUCOSE 5% LAVOISIER, solution pour perfusion est important dans les indications de l'AMM dans le cadre d'une utilisation conforme aux règles de bon usage tels que définis dans le RCP, notamment en pédiatrie.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux (uniquement pour les boîtes de 1 poche de 50, 100, 250, 500 et 1 000 mL) et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans les indications et aux posologies de l'AMM.

◗ Taux de remboursement proposé : 65%.

03.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Ces nouvelles présentations sont un complément de gamme qui n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux présentations déjà inscrites.

04 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

◗ Conditionnements

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon les indications, la posologie et la durée de traitement.