

Haute Autorité de santé
COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

2 mars 2005

Suite à la demande du ministre chargé de la santé et de la sécurité sociale, la Commission réexamine les spécialités :

ARGININE GLUCOSE VEYRON, solution injectable pour perfusion

**Flacons de 400 ml (solution d'arginine) et 100 mL (solution de glucose)
(Code CIP : 300 629-1)***

L-arginine base dihydratée + glucose anhydre

ARGININE VEYRON 1 g/5 ml, solution injectable IV en ampoule

Boîte de 10 ampoules de 5 ml (Code CIP : 300 632-2) **

L-arginine base dihydratée

Ces spécialités ont changé d'exploitant :

l'ancien exploitant était : Laboratoires VEYRON FROMENT

le nouvel exploitant est : Pierre Fabre Medicament

Conditions actuelles de prise en charge :

***Sécurité sociale 35%**

****Sécurité sociale 35% + Collectivités**

Motif de la demande : réévaluation du service médical rendu

Direction de l'évaluation des actes et des produits de santé

1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1 Principes actifs

ARGININE GLUCOSE VEYRON, solution injectable pour perfusion :
L-arginine base dihydratée + glucose anhydre

ARGININE VEYRON 1g/5mL, solution injectable IV :
L-arginine base dihydratée

1.2 Indications thérapeutiques remboursables

- Utilisé dans l'encéphalopathie hépatique.

(NB : des essais cliniques contrôlés ont pu mettre en évidence une diminution de l'ammoniémie, mais non des améliorations cliniques au cours de l'encéphalopathie hépatique)

- Correction des états d'alcalose métabolique.

2. DONNEES DISPONIBLES

2.1 Efficacité

Dans l'ensemble des indications, aucune donnée clinique n'a été fournie par le laboratoire.

La consultation des bases de données Micromedex (1974-2004), Cochrane, Embase et Medline (1951-2004) n'a pas permis d'obtenir des données pertinentes concernant l'efficacité de ces spécialités dans ces indications et d'en évaluer la quantité d'effet.

2.1. Effets indésirables

En cas de surdosage, risque d'acidose et d'hyperkaliémie.

3. SERVICE MEDICAL RENDU

3.1. Encéphalopathie hépatique

3.1.1 Caractère habituel de gravité de l'affection traitée

L'encéphalopathie hépatique est généralement due à une hyperammoniémie.

L'encéphalopathie hépatique est un syndrome neuropsychiatrique complexe caractérisé par des troubles de la conscience et du comportement, des modifications de la personnalité, des signes neurologiques variés et un astérisis (interruption brusque et brève du tonus musculaire).

Chez les malades atteints d'encéphalopathie hépatique aiguë, les déficits neurologiques sont souvent réversibles lors de la correction des facteurs étiologiques sous-jacents et/ou de l'amélioration de la fonction hépatique.

Chez les malades atteints d'encéphalopathie hépatique chronique, les déficits peuvent être progressifs et irréversibles.

Un œdème cérébral est fréquemment présent, aussi bien dans les formes aiguës que chroniques, et peut entraîner un coma et la mort.

3.1.2 Rapport efficacité/effets indésirables

Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement à visée symptomatique.

En l'absence de donnée disponible pertinente (cf. 2.1), l'efficacité de ces spécialités est non établie dans cette indication.

L'administration de ces spécialités ne semble pas exposer à des effets indésirables sévères et/ou fréquents.

Le rapport efficacité /effet indésirable est non établi dans cette indication.

3.1.3 Place dans la stratégie thérapeutique

Le traitement de l'encéphalopathie hépatique repose sur l'association :

- de l'élimination ou du traitement des facteurs étiologiques.
- de l'abaissement de l'ammoniémie et de la concentration sanguine des autres produits neurotoxiques :
 - L'apport protéique doit être réduit, ce qui permet de diminuer la production de substances neurotoxiques d'origine protéique.

- L'administration de lactulose diminue le pH colique et réduit ainsi la production et l'absorption des substances neurotoxiques. Le lactulose est le principal traitement utilisé dans les encéphalopathies chroniques. Son efficacité a été établie dans des études contrôlées¹.

En conclusion, en l'absence de recommandation préconisant l'emploi de ces spécialités, ARGININE GLUCOSE VEYRON et ARGININE VEYRON 1g/5ml n'ont pas de place dans la prise en charge de cette pathologie.

3.1.4 Intérêt en termes de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité de cette affection ;
- d'une efficacité non établie de la spécialité ;
- d'une absence de place établie dans la stratégie thérapeutique ;

ARGININE GLUCOSE VEYRON, solution injectable pour perfusion et ARGININE VEYRON 1g/5mL, solution injectable IV n'ont pas d'intérêt en termes de santé publique.

3.1.5 Conclusion

Le service médical rendu par ARGININE GLUCOSE VEYRON, solution injectable pour perfusion et ARGININE VEYRON 1 g/5 ml, solution injectable IV en ampoule est insuffisant dans cette indication.

1 Treatment of Hepatic Encephalopathy. S.M. Riordan, R. Williams. N Engl J Med 1997;337:473-479

3.2. Correction des états d'alcalose métabolique :

3.2.1 Caractère habituel de gravité de l'affection traitée

Les alcaloses métaboliques n'entraînent ni signes cliniques ni symptômes spécifiques. Une alcalose grave peut provoquer apathie, confusion et stupeur. En cas d'hypocalcémie, le développement rapide d'une alcalose peut conduire à une tétanie.

3.2.2 Rapport efficacité/effets indésirables

Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement à visée symptomatique.

En l'absence de donnée disponible pertinente (cf. 2.1), l'efficacité de ces spécialités est non établie dans cette indication.

L'administration de ces spécialités ne semble pas exposer à des effets indésirables sévères et/ou fréquents.

Le rapport efficacité /effet indésirable est non établi dans cette indication.

3.2.3 Place dans la stratégie thérapeutique

Chaque fois qu'il est possible, le traitement étiologique des alcaloses métaboliques est indispensable.

Le traitement symptomatique des alcaloses métaboliques vise à reconstituer le capital en chlore de l'organisme à l'aide de chlorure de sodium ou de chlorure de calcium. Dans les cas où l'alcalose métabolique est accompagnée d'une déplétion potassique, une solution à base de chlorure de potassium est administrée.

L'acétazolamide (DIAMOX) est indiqué dans la correction de certains états d'alcalose métabolique.

Dans les cas d'alcalose métabolique sévère, des précurseurs de l'acide chlorhydrique comme le chlorhydrate d'arginine peuvent être utilisés pour corriger l'alcalose plus rapidement.¹

En conclusion, ARGININE GLUCOSE VEYRON et ARGININE VEYRON 1g/5ml ont une place marginale dans la prise en charge de cette pathologie.

1 Management of Life-Threatening Alkaloses. H.J. Adrogué, N.E. Madias. N Engl J Med 1998;338:107-111

3.2.4 Intérêt en termes de santé publique

Compte tenu :

de l'absence de caractère majeur de gravité de ce symptôme lorsqu'il est isolé;
d'une efficacité non établie de la spécialité ;
d'une place marginale dans la stratégie thérapeutique ;

ARGININE GLUCOSE VEYRON, solution injectable pour perfusion et ARGININE VEYRON 1g/5mL, solution injectable IV ne présentent pas d'intérêt en termes de santé publique.

3.2.5 Conclusion

Le service médical rendu par ARGININE GLUCOSE VEYRON, solution injectable pour perfusion et ARGININE VEYRON 1 g/5 ml, solution injectable IV en ampoule est insuffisant dans cette indication.

3.3 Recommandations de la Commission de la Transparence

Le service médical rendu par ARGININE GLUCOSE VEYRON et ARGININE VEYRON 1g/5mL, est insuffisant dans l'ensemble de leurs indications.