



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

8 février 2017

Date d'examen par la Commission : 25 janvier 2017

glucose (monohydraté)

GLUCOSE COOPER 5 POUR CENT, solution injectable (IV)

1 flacon en verre de 250 ml (CIP : 34009 351 245 6 2)

1 flacon en verre de 500 ml (CIP : 34009 351 246 2 3)

1 flacon en verre de 1 000 ml (CIP : 34009 351 247 9 1)

Laboratoire COOPERATION PHARMACEUTIQUE FRANCAISE

Code ATC	B05BA03 (apport glucidique)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indications concernées	- « Réhydratation lorsqu'il existe une perte d'eau supérieure à la perte en chlorure de sodium et autres osmoles. - Préventions des déshydratations intra et extracellulaires. - Véhicule pour apport thérapeutique en période préopératoire, peropératoire et postopératoire immédiate. - Prophylaxie et traitement de la cétose dans les dénutritions. »

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale : 05/03/1998 (procédure nationale)
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Non soumis à prescription médicale.
Classification ATC	2016 B Sang et organes hématopoïétiques B05 Substituts du sang et solutions de perfusion B05B Solution intraveineuses B05BA Solution pour nutrition parentérale B05BA03 Hydrate de carbone

02 CONTEXTE

Examen de la spécialité réinscrite sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 31/12/2011.

Dans son dernier avis de renouvellement du 30/11/2011, la Commission a considéré que le service médical rendu de GLUCOSE COOPER 5 POUR CENT était important dans les indications de l'AMM.

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indications thérapeutiques

- « Réhydratation lorsqu'il existe une perte d'eau supérieure à la perte en chlorure de sodium et autres osmoles.
- Prévention des déshydratations intra et extracellulaires.
- Véhicule pour apport thérapeutique en période préopératoire, peropératoire et postopératoire immédiate.
- Prophylaxie et traitement de la cétose dans les dénutritions. »

03.2 Posologie

Cf. RCP.

04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

04.1 Efficacité

Le laboratoire n'a fourni aucune nouvelle donnée clinique d'efficacité.

Autres données : plusieurs essais randomisés ont montré que la survenue d'une hyponatrémie significative était moins fréquente et moins sévère quand des solutés isotoniques étaient utilisés par comparaison à des solutés hypotoniques^{1,2,3}.

04.2 Tolérance

► Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance (PSUR couvrant la période du 1^{er} octobre 2007 au 31 juillet 2012).

► Aucune modification de RCP n'est survenue depuis l'avis précédent.

► Le profil de tolérance connu de cette spécialité est néanmoins modifié. L'ANSM informe la Commission de la Transparence que la rédaction de l'AMM est en cours de révision. (cf. rubrique ci-après 04.4 sur le risque de complications liées à l'hyponatrémie induite par l'administration de solutions hypotoniques chez l'enfant).

04.3 Données de prescription

Selon les données IMS (cumul mobile annuel printemps 2016), GLUCOSE COOPER 5 POUR CENT n'est pas suffisamment prescrit en ville pour figurer dans ce panel.

Les données d'utilisation de la spécialité prescrite à l'hôpital et selon les indications AMM n'ont pas été présentées par le laboratoire.

04.4 Stratégie thérapeutique

Les données acquises de la science sur les maladies ou états concernés (cétose de jeûne, déshydratations sévères) et leurs modalités de prise en charge ont également été prises en compte.

Depuis la dernière évaluation par la Commission du 30 novembre 2011, la place de GLUCOSE COOPER 5 POUR CENT, solution injectable dans la stratégie thérapeutique est modifiée compte tenu de la prise en compte des données disponibles et des recommandations récentes (cf. ci-dessous) visant à prévenir le risque d'hyponatrémie aiguë chez l'enfant suite à l'administration de solutés hypotoniques.

L'hyponatrémie est définie par une concentration en sodium inférieure à 135 mmol/L. Il s'agit du trouble électrolytique le plus fréquent chez les patients hospitalisés. Il affecterait entre 15 et 30% des patients hospitalisés, adultes et enfants.

¹ Neville KA, Verge CF, Rosenberg AR, O'Meara MW, Walker JL. Isotonic is better than hypotonic saline for intravenous rehydration of children with gastroenteritis: a prospective randomized study. Arch Dis Child 2006; 91:226-32

² Choong K, Arora S, Cheng Ji, et al. Hypotonic vs isotonic maintenance fluids after surgery for children: A randomized controlled trial. Pediatrics 2011; 128:857-66.

³ Rey C et al. Hypotonic vs isotonic maintenance fluids in critically ill children: a multicenter prospective randomized study. Acta Paediatr 2011; 100:1138-43.

Plusieurs études ont suggéré fortement que ce trouble est en rapport avec l'administration de solutés hypotoniques chez des patients hospitalisés et ayant une hypersécrétion d'hormone antidiurétique (ADH)^{4,5,6,7,8}. Les hyponatrémies aiguës (dite de dilution) peuvent provoquer des encéphalopathies à l'origine, chez l'enfant et chez les patients en hypoxie par exemple, de complications neurologiques irréversibles et du décès. La prévention des encéphalopathies hyponatrémiques est difficile dans la mesure où les symptômes ne sont pas spécifiques et ne sont identifiées qu'une fois les complications déjà survenues⁹.

Des données de prescription des solutions hypotoniques sont disponibles. En 2006, une étude sur les pratiques de perfusion périopératoire au Royaume-Uni a montré qu'au moment de l'étude, des solutions hypotoniques seules étaient prescrites dans 75% des cas par les anesthésistes répondant à l'étude. La prescription émanait de praticiens exerçant en centre hospitalier général ou ayant une activité pédiatrique occasionnelle¹⁰.

Compte tenu de l'existence de recommandations datant des années 50 et plus récentes^{11,12}, encore favorables à l'administration chez l'enfant de solutions hypotoniques, des pratiques constatées encore en 2006 mais de l'accumulation de données établissant l'existence d'une association forte entre la survenue d'encéphalopathies par hyponatrémie chez l'enfant et la prescription de solutions hypotoniques, plusieurs autorités médicales internationales au Royaume-Uni (National Patient Safety Agency au Royaume-Uni¹³), au Canada (Institute for Safe Medication Practices au Canada¹⁴) et aux USA¹⁵ ont décidé de rappeler aux praticiens concernés les dangers liés à l'administration de solutions hypotoniques chez l'enfant et ont encouragé l'actualisation des recommandations de bon usage des solutés massifs IV en pédiatrie.

Des recommandations dans ces pays ont également été actualisées récemment au Canada en 2013¹⁶, le NICE au Royaume-Uni en décembre 2015¹⁷ ainsi que très récemment en Allemagne en 2017¹⁸.

Aucune ne préconise l'utilisation de solutions hypotoniques chez l'enfant dans un contexte chirurgical.

⁴ Arieff AI, Ayus JC, Fraser CL. Hyponatraemia and death or permanent brain damage in healthy children. *BMJ* 1992;304:1218-1222.

⁵ Halberthal M, Halperin ML, Bohn D. Lesson of the week: acute hyponatraemia in children admitted to hospital: retrospective analysis of factors contributing to its development and resolution. *BMJ* 2001;322:780-782.

⁶ Moritz ML, Ayus JC. Prevention of hospital-acquired hyponatremia: a case for using isotonic saline. *Pediatrics* 2003;111:227-230.

⁷ Hoorn EJ et al. Acute hyponatremia related to intravenous fluid administration in hospitalized children: an observational study. *Pediatrics* 2004;113:1279-1284.

⁸ Hanna S, Tibby SM, Durward A, Murdoch IA. Incidence of hyponatraemia and hyponatraemic seizures in severe respiratory syncytial virus bronchiolitis. *Acta Paediatr* 2003 ;92:430-434.

⁹ Moritz M, Ayus JC. Maintenance Intravenous Fluids in Acutely Ill Patients. *N Engl J Med* 2015;373:1350-60.

¹⁰ Way C et al. Perioperative fluid therapy in children: a survey of current prescribing practice. *Br J Anaesth* 2006;97:371-9.

¹¹ Padhi S, Bullock I, Li L, Stroud M. Intravenous fluid therapy for adults in hospital: summary of NICE guidance. *BMJ* 2013; 347: f7073.

¹² Shafiee MA, Bohn D, Hoorn EJ, Halperin ML. How to select optimal maintenance intravenous fluid therapy. *QJM* 2003; 96: 601-10.

¹³ National Patient Safety Agency (NPSA). Patient safety alert: reducing the risk of hyponatraemia when administering intravenous infusions to children. 2007.

¹⁴ Hospital-acquired acute hyponatremia: two reports of pediatric deaths. *ISMP Canada Safety Bulletin* 2009; 9: 1-4. 34.

¹⁵ Plain D5W or hypotonic saline solutions post-op could result in acute hyponatremia and death in healthy children. *ISMP Medication Safety Alert* 2009; 7: 1-4.

¹⁶ Jeremy N Friedman ; Société canadienne de Pédiatrie, Comité de soins aigus. Point de pratique. Le risque d'hyponatrémie aiguë chez les enfants et les adolescents hospitalisés sous soluté intraveineux d'entretien *Paediatr Child Health* 2013;18:105-107.

¹⁷ IV fluids in children Intravenous fluid therapy in children and young people in hospital. NICE Guideline NG29 Methods, evidence and recommendations, December 2015.

¹⁸ Sümpelmann R et al. Perioperative intravenous fluid therapy in children: guidelines from the Association of the Scientific Medical Societies in Germany. *Pediatric Anesthesia* 2017;27:10-18.

Place du GLUCOSE COOPER 5 POUR CENT, solution injectable (IV) dans les indications de l'AMM :

- pour la « réhydratation lorsqu'il existe une perte d'eau supérieure à la perte en chlorure de sodium et autres osmoles et pour la « préventions des déshydratations extracellulaires. », l'administration d'un soluté injectable de glucose à 5%, hypotonique, expose à un risque d'hyponatrémie aiguë, en pédiatrie avec des complications neurologiques graves pouvant entraîner le décès du patient. Une solution isotonique (donc apport en chlorure de sodium) est nécessaire, sachant qu'existent aussi des solutions polyioniques isotoniques et prêtes à l'emploi. L'utilisation du G5% comme « garde-veine » en pédiatrie devrait être proscrit. Chez l'adulte, ce risque est négligeable.
- pour la prophylaxie et le traitement de la cétose, notamment chez l'enfant, le glucose 5% en solution injectable occupe une place limitée dans la stratégie thérapeutique. L'alimentation orale voire par nutrition entérale à débit constant apporte davantage de calories. Quand la voie orale est impossible, il faut la remplacer par une nutrition parentérale.
- le glucose 5% en solution injectable garde une place importante en tant que véhicule pour l'apport de nombreux médicaments administrés par voie parentérale sachant que les solutions à base de chlorure de sodium sont également utilisées dans cette indication.

05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que les conclusions de son avis précédent du 30 novembre 2011 sont modifiées.

05.1 Service Médical Rendu

► Les affections concernées par cette spécialité (cétose de jeûne, déshydratations sévères) peuvent engager le pronostic vital du patient immédiatement ou par suite de complications.

► Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement à visée préventive et/ou curative selon les indications AMM.

► Le rapport efficacité/effets indésirables d'une solution parentérale hypotonique de glucose à 5% reste important. La solution perfusée doit être isotonique (et iso-osmolaire) pour éviter la survenue de complications neurologiques graves, tout particulièrement chez l'enfant.

► Il s'agit d'un traitement de 1^{ère} intention :

- Pour la réhydratation et la prévention des déshydratations

Pour la « réhydratation lorsqu'il existe une perte d'eau supérieure à la perte en chlorure de sodium et autres osmoles et pour la « préventions des déshydratations extracellulaires. », l'administration d'un soluté injectable de glucose à 5%, hypotonique, expose à un risque d'hyponatrémie aiguë, en pédiatrie avec des complications neurologiques graves pouvant entraîner le décès du patient. Une solution isotonique (comportant donc un apport en chlorure de sodium) est nécessaire, sachant qu'existent aussi des solutions polyioniques isotoniques et prêtes à l'emploi. L'utilisation du G5% comme « garde-veine » en pédiatrie devrait être proscrit. Chez l'adulte, le risque de complications neurologiques est négligeable.

- Pour la prophylaxie et le traitement de la cétose

Notamment chez l'enfant, le glucose 5% en solution injectable occupe une place limitée dans la stratégie thérapeutique. L'alimentation orale voire par nutrition entérale à débit constant apporte davantage de calories. Quand la voie orale est impossible, il faut la remplacer par une nutrition parentérale.

- Comme véhicule pour apport thérapeutique

Le glucose 5% en solution injectable garde une place importante en tant que véhicule pour l'apport de nombreux médicaments administrés par voie parentérale sachant que les solutions à base de chlorure de sodium sont également utilisées dans cette indication.

▮ Il existe des alternatives médicamenteuses sauf pour l'apport par voie parentérale de certains médicaments qui doivent être mis en solution dans une solution de glucose à 5%.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par GLUCOSE COOPER 5 pour CENT, solution injectable (IV) reste important dans les indications de l'AMM.

05.2 Recommandations de la Commission

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans les indications de l'AMM.

▮ **Taux de remboursement proposé : 65%**

▮ **Conditionnements :**

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

▮ **Autre recommandation de bon usage :**

Compte tenu des données de la littérature disponibles chez l'enfant sur les risques graves d'accidents neurologiques liés à l'administration de solutés injectable hypotoniques, et tenant compte des mesures prises par plusieurs pays pour lutter contre le mésusage (Lettre aux professionnels de santé, rédaction ou actualisation de recommandations de bon usage des solutés intraveineux chez l'enfant), la Commission souhaite communiquer aux professionnels de santé une information leur rappelant d'éviter la prescription de ces solutés chez l'enfant.

La Commission suggère également que l'ANSM adresse une lettre aux professionnels de santé.