

Utilisation de solutions de gluconate de calcium ou de gluconate/glucoheptonate de calcium par voie parentérale

Information destinée aux pharmaciens hospitaliers

Recommandations de l'ANSM sur l'utilisation répétée et prolongée de solutions de gluconate de calcium ou de gluconate/glucoheptonate de calcium par voie parentérale chez les nouveau-nés prématurés, les patients présentant une fonction rénale immature et/ou altérée ainsi, que chaque fois que possible, chez les enfants de moins de 18 ans :

Afin de limiter l'exposition à l'aluminium pour ces patients, l'ANSM recommande de privilégier l'utilisation des solutions de gluconate/glucoheptonate de calcium conditionnées dans des récipients en matière plastique. La mise en œuvre de ces mesures sera progressive et devra prendre en compte les capacités organisationnelles des professionnels de santé et des structures de soins.

Madame, Monsieur,

Les solutions de gluconate/glucoheptonate de calcium pour usage parentéral sont principalement utilisées pour le traitement des hypocalcémies (traitement de courte durée) et la supplémentation en calcium dans le cadre de la nutrition parentérale (traitement de longue durée).

L'utilisation de solutions de gluconate/glucoheptonate de calcium par voie parentérale est associée dans la littérature à un apport en aluminium. Cet aluminium a deux origines : d'une part les matières premières utilisées pour la fabrication de ces solutions et d'autre part l'existence d'une interaction entre le gluconate/glucoheptonate de calcium et le verre, responsable d'un relargage d'aluminium. Ce relargage de l'aluminium à partir du verre est favorisé par le procédé de stérilisation à la chaleur, la durée et la température de stockage.

Les solutions de gluconate/glucoheptonate de calcium sont actuellement conditionnées soit dans des contenants en verre, soit dans des contenants en matière plastique (polyéthylène, polypropylène), de petits ou de grands volumes (10ml à 500ml) ; elles se présentent sous forme de spécialités autorisées ou sous forme de préparations hospitalières. Or des études ont démontré que les solutions conditionnées en flacons de matière plastique présentent des concentrations en aluminium inférieures à celles conditionnées dans des flacons en verre.

Minimiser l'exposition à l'aluminium chez les nouveau-nés prématurés et les patients présentant une fonction rénale immature et/ou altérée

L'accumulation d'aluminium dans l'organisme peut provoquer notamment des atteintes neurologiques et des troubles du métabolisme osseux lorsque ces solutions sont administrées par voie parentérale de manière chronique (nutrition parentérale notamment).

Ce risque est d'autant plus important chez les enfants du fait de leur besoin phosphocalcique et chez des patients avec une fonction rénale altérée ou immature (nouveau-nés prématurés, insuffisants rénaux).

Aux Etats-Unis, la FDA (Food and Drug Administration) précise que des doses d'aluminium supérieure à 4 à 5 $\mu\text{g/kg/jour}$ exposent à un risque d'accumulation et donc de toxicité (Code of Federal Regulation, 21CFR201.323). Les taux d'aluminium ne pouvant pas être réduits du fait de sa présence dans la matière première (cf. supra), la FDA a fait les préconisations suivantes :

- pour les solutions de nutrition parentérale conditionnées en volume supérieur à 100 mL, la FDA a fixé un seuil en aluminium inférieur ou égal à 25 $\mu\text{g/L}$ (soit 0.025 ppm) ;
- pour les solutions de nutrition parentérale conditionnées en petits volumes (inférieur à 100 mL), la concentration d'aluminium en $\mu\text{g/ml}$ à préemption doit être indiquée sur l'étiquette.

Au vu des normes proposées par la FDA, du positionnement de la MHRA (Medicines and Healthcare products Regulatory Agency du Royaume-Uni) en 2014, des données de la littérature¹ et en l'absence de normes européennes actuellement disponibles, l'ANSM publie la recommandation ci-dessus concernant l'utilisation des solutions de gluconate / glucoheptonate de calcium.

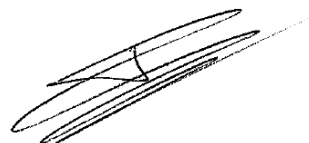
L'ANSM poursuit ses travaux afin de proposer des limites concernant la teneur en aluminium, en lien avec une méthode d'analyse validée, ainsi que des exigences au niveau de l'étiquetage et du conditionnement des spécialités et préparations. Elle prévoit d'engager le dispositif européen pour partager cette problématique avec les autres états membres.

L'ANSM rappelle qu'il convient de privilégier les spécialités pharmaceutiques de nutrition parentérale disposant d'une autorisation de mise sur le marché, compte tenu de leur sécurité de fabrication et des recommandations de l'IGAS².

Déclaration des effets indésirables

L'ANSM rappelle que les professionnels de santé doivent déclarer immédiatement tout effet indésirable suspecté d'être dû à un médicament dont ils ont connaissance au centre régional de pharmacovigilance dont ils dépendent géographiquement. Les patients et les associations agréées de patients peuvent également signaler tout effet indésirable à leur centre régional de pharmacovigilance. Pour plus d'information, consulter la rubrique « Déclarer un effet indésirable » sur le site Internet de l'ANSM : <http://ansm.sante.fr>.

Je vous prie de croire, Madame, Monsieur, en l'expression de mes salutations distinguées.



François HEBERT
Directeur général adjoint de l'ANSM

¹ : American Society for Clinical Nutrition et groupe de travail de l'American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (ASPEN) (1990) : niveaux de risque toxicologique relatifs à l'exposition à l'aluminium

-FDA : Regulations on Aluminium in Large and Small Volumes Parenterals used in Total Parenteral Nutrition,"Code of Federal Regulations (janvier 2000 révisées juin 2003, 21CFR201.323)

-United States Pharmacopeia_ USP 37: (1) Injections 35. General requirements for tests and assays. Aluminium in large-volume parenterals, small-volume parenterals, and pharmacy bulk packages used in total parenteral nutrition therapy

-MHRA - drug safety update - calcium gluconate injection in small-volume glass containers: new contra-indications due to aluminium exposure risk (11 décembre 2014) <https://www.gov.uk/search?q=TPN+and+aluminium>

² : Evaluation des pratiques en matière de nutrition parentérale pédiatrique. Rapport IGAS, janvier 2015

