

## CUIVRE IV AP-HP 4 mg - 1 mL Solution à diluer pour perfusion

### Fiche d'utilisation pour les professionnels de santé

#### STATUT

Préparation hospitalière

CIPH (Code d'Identification des Préparations Hospitalières) : 71133088

#### PRÉSENTATION

Flacon en verre de type I de 4 mL rempli à 1 mL – Étui de 10 flacons

Solution de couleur bleu clair

Remarque : Le numéro de lot inscrit sur les flacons diffère de celui inscrit sur l'étui.



#### PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

Pas de précaution particulière de conservation

#### COMPOSITION

Cuivre..... 4 mg (4 mg/mL)  
 (sous forme de chlorure de cuivre dihydraté).....10,7 mg  
 Excipients : acide chlorhydrique (pour ajustement à pH2),  
 eau pour préparations injectables ..... pour 1 mL

SOLUTION HYPOTONIQUE

Osmolarité calculée : 190 mOsmol/L

#### UTILISATION(S) THÉRAPEUTIQUE(S) DÉCLARÉE(S) A L'ANSM

Apport de cuivre chez les malades déplétés en cuivre, notamment :

- les brûlés sévères,
- dans certains cas de chirurgie digestive haute, de nutrition parentérale prolongée, d'épuration extra-rénale prolongée, d'altération sévère de l'absorption digestive ou d'une ingestion chronique excessive de zinc.

Remarque : Pour l'indication « traitement de la maladie de Menkes », il existe une préparation hospitalière associant le cuivre et l'histidine « CUIVRE 6 mg/1 mL - HISTIDINE 117,20 mg/3 mL AP-HP, solution injectable » en administration par voie sous-cutanée.

#### POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION

##### Posologie

##### Apport de cuivre chez les brûlés sévères

Les besoins de supplémentation en cuivre chez les brûlés sévères, dont la Surface Cutanée Brûlée (SCB) est > 20%, sont aujourd'hui bien admis. Ils ont fait l'objet de recommandations formalisées d'experts de l'ESPEN (1) et de l'ANFAR (2). Une supplémentation précoce, dans les 12h suivant la brûlure (3), permet une meilleure cicatrisation, une réduction de la peroxydation lipidique, une réduction des complications infectieuses et de la durée de séjour en soins intensifs (4-6).

La posologie de cuivre recommandée chez les grands brûlés est de 4 mg/j, en pratique entre 3 et 6 mg/j, administrés par voie intraveineuse.

La durée de la substitution intraveineuse est déterminée par la gravité de la brûlure (7) :

- SCB 20 - 40% : 7-8 jours
- SCB 40 - 60% : 14-15 jours
- SCB > 60% : 21-30 jours

Des dosages hebdomadaires de la cuprémie sont recommandés afin d'adapter au mieux la posologie et de prévenir les surdosages. Ils sont également nécessaires pour détecter un déficit éventuel après traitement (8).

En cas de brûlures sévères, chez l'adulte comme chez l'enfant, le cuivre, le sélénium et le zinc, sont perdus en grandes quantités par les exsudats cutanés tant que les plaies sont ouvertes (9).

Si classiquement, la nutrition entérale devrait être privilégiée à la voie parentérale, les doses requises sont supérieures à ce que la voie entérale peut efficacement absorber dans le cas des grands brûlés. De plus, il existe un antagonisme d'absorption entre le cuivre et le zinc (même transporteur membranaire) et la compétition qui s'établit entre les éléments traces délivrés en doses supra-nutritionnelles au niveau de la muqueuse intestinale est telle que seule la voie intraveineuse est possible (10).

Pour les autres situations de déplétion en cuivre, la supplémentation en cuivre ne doit être introduite qu'en cas de déficit en cuivre avéré par un dosage de la cuprémie. Elle doit être périodiquement réévaluée.

Quelques données de la littérature :

- En cas de déficit sévère suite à une chirurgie bariatrique : 2 à 4 mg/j par voie intraveineuse pendant 6 jours ou jusqu'à normalisation de la cuprémie (11).
- Pour les malade atteints du syndrome de grêle court, la HAS recommande une administration de 0,3 à 0,5 mg/jour (4,7 à 9,6 micromol/jour) de cuivre par voie intraveineuse pour un adulte pesant entre 60 et 70 kg ainsi qu'un dosage sérique tous les 6 à 12 mois (12).

A titre indicatif, la HAS recommande d'associer une supplémentation en cuivre à toute supplémentation en zinc par voie orale (à hauteur de 1 mg de cuivre per os pour 10 mg de zinc) (13).

### Mode d'administration

Voie intraveineuse.

Avant administration, la solution de cuivre doit être filtrée à travers un filtre de porosité  $\leq 0,2$  micromètre pour prévenir une contamination particulaire.

Les filtres suivants (non fournis) ont fait l'objet d'études de compatibilité avec la solution de cuivre AP-HP et sont recommandés :

- Minisart® NML Syringe Filter - acétate de cellulose 0,2  $\mu\text{m}$  (réf. 17597-----K) Laboratoire Sartorius
- HP1002 Syringe Filter - polyéthersulfone (PES) 0,2  $\mu\text{m}$  (réf. HP1002) Laboratoire Pall Medical

La solution de cuivre doit être diluée dans une solution limpide de chlorure de sodium à 0,9 % ou une solution de glucose à 5% (préférée dans les cas d'hypernatrémie) ; la dilution est réalisée soit dans des poches pour une administration en perfusion pendant 24 h, soit dans un volume de 20 à 100 mL pour une administration au pousse-seringue électrique pendant au moins 1 h (idéalement 6 h) (14).

### CONTRE-INDICATIONS (15)

- Hypersensibilité à l'un des constituants
- Cholestase prononcée en prenant toujours en compte les autres facteurs de perturbation hépatique
- Surcharge en cuivre dans la maladie de Wilson notamment

### MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS D'EMPLOI (15)

- La solution de cuivre doit être utilisée avec précaution en cas d'altération de la fonction hépatique, celle-ci pouvant perturber l'élimination biliaire du cuivre, conduisant à une accumulation et à un surdosage.
- La concentration sérique en cuivre doit être contrôlée régulièrement et la posologie adaptée en fonction de la cuprémie et de la céruléoplasminémie.

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

Non évalué par le thesaurus des interactions médicamenteuses de l'ANSM (16)

### GROSSESSE, ALLAITEMENT ET FERTILITÉ

#### Grossesse

Il n'y a pas de donnée disponible concernant les effets du cuivre pendant la grossesse (17).

Le cuivre est un élément physiologique administré comme supplément pour pallier la carence en cuivre.

Par conséquent, le cuivre peut être utilisé pendant la grossesse, en cas de brûlure grave ou de déficit sévère avéré.

#### Allaitement

Il n'y a pas de donnée disponible concernant les effets du cuivre sur l'allaitement (15,18).

#### Fertilité

Il n'y a pas de donnée disponible concernant les effets du cuivre sur la fertilité (15,18).

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

### Effets sur la vigilance

Le cuivre 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 (19,20).

Le cuivre entre dans la composition de spécialités commercialisées (15,21).

Il n'a aucun effet, ou a un effet négligeable, sur la vigilance.

## EFFETS INDÉSIRABLES (22)

- Troubles du métabolisme et de la nutrition : hypercholestérolémie
- Affections du système nerveux : atteinte neurologique
- Affections oculaires : photophobie
- Affections cardiaques : bradycardie
- Affections vasculaires : hémolyse, œdème périphérique
- Affections gastro-intestinales : douleur abdominale, goût métallique, selles bleues
- Affections hépatobiliaires : insuffisance hépatique
- Affections musculo-squelettiques et systémiques : hypotonie, retard de croissance
- Affections du rein et des voies urinaires : insuffisance rénale
- Troubles généraux et anomalies au site d'administration : douleur au point d'injection, réaction inflammatoire.

### Signaler tout effet indésirable

- au CRPV de rattachement
- ou à l'AGEPS : [infomed.pv@aphp.fr](mailto:infomed.pv@aphp.fr) - Tel : 01 46 69 90 63

## SURDOSAGE (23)

Plusieurs manifestations peuvent survenir en cas de surdosage. Sur le plan métabolique, un surdosage en cuivre s'apparente au tableau clinique de la maladie de Wilson.

Il y a dans un premier temps une accumulation de cuivre libre dans le foie et le sang, et dans un second temps dans d'autres organes, en particulier le cerveau et le rein.

- Manifestations aiguës : diarrhée, décès, insuffisance rénale aiguë, nécrose hépatique, vomissement
- Manifestations chroniques : cirrhose, insuffisance rénale, troubles neurologiques

### Conduite à tenir en cas de surdosage

- Arrêter le traitement.
- Déterminer la cuprémie.
- Envisager l'administration d'un chélateur.
  - En première intention, si la fonction rénale est conservée, le dimercaprol (dimercapto 2,3-propanol), commercialisé en France sous le nom de BAL® (British Anti-Lewisite), est utilisé. Ce donneur de thiols est le plus ancien des chélateurs de métaux et a une grande affinité pour l'arsenic, le mercure ou l'or, et forme avec ces derniers des composés stables, excrétés dans les urines (24).
  - La D-pénicillamine, commercialisée en France sous le nom de Trolovol®, est plutôt utilisée en deuxième intention pour le traitement de l'intoxication aiguë par les sels de cuivre (25).
- L'hémodialyse peut être efficace si elle est utilisée précocement.

## PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

### Propriétés pharmacodynamiques

- Classe et code ATC : non attribués

- Propriétés pharmacologiques

Le cuivre est essentiel à de nombreux processus métaboliques, notamment au fonctionnement de plusieurs enzymes cuprodépendantes situées dans le cytosol, la mitochondrie et l'appareil de Golgi.

### Cas particulier des brûlés sévères

Les malades dont la Surface Cutanée Brûlée (SCB) dépasse 20% souffrent de stress oxydatif et de réaction inflammatoire intenses ainsi que d'hyper métabolisme (réponse catabolique prolongée sur plusieurs mois) (26).

Cela se traduit, proportionnellement à la gravité de la brûlure (profondeur et étendue), par :

- des déficits en éléments traces (cuivre, fer, manganèse, sélénium et zinc) ;
- une capacité anti-oxydante diminuée ;
- une immunité diminuée ; les brûlés sévères sont particulièrement sujets à développer des complications infectieuses au niveau des poumons et des blessures (9).

Le cuivre, essentiel dans la synthèse du collagène et de l'élastine, est impliqué dans les processus de cicatrisation, d'immunité (la fonction des neutrophiles et la synthèse des immunoglobulines), et dans la défense antioxydante (cuivre-zinc superoxyde dismutase) ; la thérapie nutritionnelle chez les brûlés sévères est instaurée dès le début du traitement de réanimation (27).

Les sociétés savantes de langue française - Société Française d'Anesthésie-Réanimation (SFAR), Société Francophone de Nutrition Clinique (SFNEP), Société de Réanimation de langue Française (SRLF) - ont revu la thérapie nutritionnelle dans les brûlures majeures afin qu'elle soit intégrée dans les directives internationales en matière de nutrition (1). Parmi les éléments traces, trois se sont révélés particulièrement importants pour l'immunité et la cicatrisation des plaies chez l'adulte et l'enfant brûlés : le cuivre (Cu), le sélénium (Se) et le zinc (Zn) qui sont perdus en grande quantité avec les pertes exsudatives et les pertes persistantes tant que les zones brûlées n'ont pas cicatrisé (28).

### Au total, la nutrition artificielle du malade souffrant de brûlures majeures est une thérapie spécifique.

Les besoins nutritifs ne sont pas constants dans le temps, mais sont généralement sensiblement plus élevés que ceux des autres malades graves ; les formules prédictives en fonction du poids sont par conséquent inexactes. Les brûlés graves ont besoin d'une supplémentation précoce avec des quantités supra-nutritionnelles de zinc, cuivre et sélénium pour prévenir les complications liées à la carence (4). *Nota bene.* La compétition entre Cu et Zn pour l'absorption intestinale (transporteur de métallothionéine) rend l'administration entérale de doses de substitution de cuivre inefficace (29).

### Autres cas de malades déplétés en cuivre

Des déplétions sévères en cuivre peuvent être observées dans des cas de chirurgie digestive haute, de nutrition parentérale prolongée, d'épuration extra-rénale continue prolongée, d'altération sévère de l'absorption digestive ou d'une ingestion chronique excessive de zinc (30,31).

Concernant le zinc, il diminue, à forte concentration, l'absorption du cuivre par compétition au niveau des transporteurs des entérocytes. Des déplétions sévères en cuivre dues à l'utilisation de pâtes adhésives de prothèses dentaires enrichies en zinc ont été observées. Lorsqu'une déplétion sévère en cuivre est détectée, il est donc recommandé de déterminer les concentrations urinaire et sérique du zinc (32).

### **Propriétés pharmacocinétiques** (7,17,22,32)

Le cuivre est principalement absorbé au niveau du duodénum et de l'iléon, et dans une moindre mesure par l'estomac. Il est transporté par la circulation portale sous forme liée à l'albumine et à la transcupréine jusqu'au foie où il est incorporé à la céruléoplasmine (93 % du cuivre circulant) pour être finalement distribué à tous les tissus à partir du sang circulant.

Le cuivre ne s'accumule pas dans l'organisme, sauf en cas d'anomalies génétiques comme dans la maladie de Wilson (affection familiale rare, caractérisée par une accumulation de cuivre dans l'organisme, en particulier le foie, le cerveau et la cornée, responsable d'un tableau de cirrhose et de manifestations neurologiques).

L'excrétion est rapide, principalement par voie biliaire. Des quantités significatives de cuivre lié aux métalloprotéines contenues dans les cellules intestinales de la barrière en brosse sont éliminées par voie fécale ; de plus faibles quantités sont excrétées dans les urines (environ 3 %), la salive, la sueur et les phanères.

### **Demande d'information sur les médicaments de l'EP de l'AP-HP**

Téléphone : 01 46 69 90 63 ou courriel : [infomed.pv@aphp.fr](mailto:infomed.pv@aphp.fr)

### **RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES**

1. Rousseau AF, Losser MR, Ichai C, Berger MM. ESPEN endorsed recommendations: nutritional therapy in major burns. Clin Nutr Edinb Scotl. 2013;32(4):497-502.
2. Lefrant JY, Hurel D, Cano NJ, Ichai C, Preiser JC TF. Nutrition artificielle en réanimation. Guidelines for nutrition support in critically ill patient. Recommandations formalisées d'experts. Ann Fr Anesth Reanim. 2014;33:202-18.
3. SFAR, SFB, SFMU, ADARPEF. Prise en charge du brûlé grave à la phase aiguë chez l'adulte et l'enfant [Internet]. 2019 [cité 5 déc 2024]. Disponible sur: <https://sfar.org/download/rpp-prise-en-charge-du-brule-grave/?wpdmdl=24465&refresh=6751c52155c1b1733412129>
4. Berger MM, Eggimann P, Heyland DK, Chioléro RL, Revelly JP, Day A, et al. Reduction of nosocomial pneumonia after major burns by trace element supplementation: aggregation of two randomised trials. Crit Care. 2006;10(6):R153.
5. Berger MM, Baines M, Raffoul W, Benathan M, Chioloro RL, Reeves C, et al. Trace element supplementation after major burns modulates antioxidant status and clinical course by way of increased tissue trace element concentrations. Am J Clin Nutr. 2007;85(5):1293-300.

6. Berger MM, Shenkin A. Trace element requirements in critically ill burned patients. *J Trace Elem Med Biol.* 2007;21:44-8.
7. Altarelli M, Ben-Hamouda N, Schneider A, Berger MM. Copper deficiency: causes, manifestations, and treatment. *Nutr Clin Pract.* 2019;34(4):504-13.
8. Pantet O. Trace element repletion following severe burn injury: A dose-finding cohort study. *Clin Nutr.* 2019;38(1):246-51.
9. Berger MM, Cavadini C, Bart A, Mansourian R, Guinchard S, Bartholdi I, et al. Cutaneous copper and zinc losses in burns. *Burns J Int Soc Burn Inj.* 1992;18(5):373-80.
10. Duncan A, Talwar D, Morrison I. The predictive value of low plasma copper and high plasma zinc in detecting zinc-induced copper deficiency. *Ann Clin Biochem.* 2016;53(5):575-9.
11. Mechanick JI, Apovian C, Brethauer S, Garvey WT, Joffe AM, Kim J, et al. Clinical practice guidelines for the perioperative nutrition, metabolic, and nonsurgical support of patients undergoing bariatric procedures – 2019 update: cosponsored by American Association of Clinical Endocrinologists/American College of Endocrinology, The Obesity Society, American Society for Metabolic & Bariatric Surgery, Obesity Medicine Association, and American Society of Anesthesiologists. *Surg Obes Relat Dis.* 2020;16(2):175-247.
12. Centre de référence des maladies rares digestives (MaRDi), Hôpital Beaujon AP-HP. Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS), Syndrome du Grêle Court chez l'adulte [Internet]. 2021. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-10/pnds\\_syndrome\\_du\\_grele\\_court\\_chez\\_ladulte\\_vf.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-10/pnds_syndrome_du_grele_court_chez_ladulte_vf.pdf)
13. HAS. Obésité de l'adulte : prise en charge de 2e et 3e niveaux Partie II : pré et post-chirurgie bariatrique [Internet]. 2024. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3346001/fr/obesite-de-l-adulte-prise-en-charge-de-2e-et-3e-niveaux](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3346001/fr/obesite-de-l-adulte-prise-en-charge-de-2e-et-3e-niveaux)
14. AGEPS, Etablissement Pharmaceutique de l'AP-HP. Modalités d'utilisation d'une solution de Cuivre IV 6 mg/1 mL dans les déplétions sévères en cuivre (brûlés) (RAP-0020). 2018.
15. ANSM. RCP TRACUTIL, solution à diluer pour perfusion [Internet]. [cité 28 oct 2018]. Disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/extrait.php?specid=66369763>
16. ANSM. Thésaurus des interactions médicamenteuses [Internet]. 2023 [cité 5 mars 2024]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/documents/referance/thesaurus-des-interactions-medicamenteuses-1>
17. INRS. Cuivre et composés (Fiche toxicologique n°294) [http://www.inrs.fr/publications/bdd/fichetox/fiche.html?refINRS=FICHETOX\\_294&section=pathologieToxicologie#tab\\_toxiHomme](http://www.inrs.fr/publications/bdd/fichetox/fiche.html?refINRS=FICHETOX_294&section=pathologieToxicologie#tab_toxiHomme) (dernière consultation le 08/11/2018)..
18. Micromedex®. Cuivre [Internet]. [cité 29 oct 2024]. Disponible sur: <https://www.micromedexsolutions.com/micromedex2/librarian/>
19. 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. <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000019563838> (dernière consultation le 10/09/2018).

20. 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. <https://www.legifrance.gouv.fr/eli/arrete/2017/3/13/AFSP1708232A/jo/texte> (dernière consultation le 10/09/2018).
21. ANSM. RCP PEDIAVEN AP-HP Nouveau-né 2, solution pour perfusion [Internet]. [cité 28 oct 2024]. Disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/extrait.php?specid=63163224>
22. American Society for Parenteral and Enteral Nutrition A. Nutritioncare. 2023 [cité 5 déc 2024]. Practical Considerations for Parenteral Trace Elements (Copper, Selenium, Zinc). Disponible sur: [https://www.nutritioncare.org/uploadedFiles/Documents/Guidelines\\_and\\_Clinical\\_Resources/PN\\_Resources/PN-Trace-Element-Practice-Tool.pdf](https://www.nutritioncare.org/uploadedFiles/Documents/Guidelines_and_Clinical_Resources/PN_Resources/PN-Trace-Element-Practice-Tool.pdf)
23. Jin J, Mulesa L, Carrilero Rouillet M. Trace elements in parenteral nutrition: considerations for the prescribing clinician. *Nutrients*. 2017;9(5):440.
24. Société Française de Médecine d'Urgence. Fiche Dimercaprol (BAL®) [Internet]. 2019 [cité 5 déc 2024]. Disponible sur: <https://www.sfm.org/toxin/ANTIDOTE/DIMERCAP.HTM>
25. Société Française de Médecine d'Urgence. Fiche D-pénicillamine (Trolovol®) [Internet]. 2019 [cité 5 déc 2024]. Disponible sur: <https://www.sfm.org/toxin/ANTIDOTE/DPENICIL.HTM>
26. Moreira E. Update on metabolism and nutrition therapy in critically ill burned patients. *Med Intensiva*. 2009;42(5):306-16.
27. Charkiewicz AE. Is copper still safe for us? What do we know and what are the latest literature statements? *Curr Issues Mol Biol*. 2024;46(8):8441-63.
28. Jafari P, Thomas A, Haselbach D, Watfa W, Pantet O, Michetti M, et al. Trace element intakes should be revisited in burn nutrition protocols: a cohort study. *Clin Nutr*. 2018;37(3):958-64.
29. Einhorn V. Interaction and competition for intestinal absorption by zinc, iron, copper, and manganese at the intestinal mucus layer. *J Trace Elem Med Biol*. 2024;84:127459.
30. Shike M. Copper in Parenteral Nutrition. *Gastroenterology*. 2009;137(5).
31. Ben-Hamouda N, Charrière M, Voirol P, Berger MM. Massive copper and selenium losses cause life-threatening deficiencies during prolonged continuous renal replacement. *Nutrition*. 2017;34:71-5.
32. Jaiser SR, Winston GP. Copper deficiency myelopathy. *J Neurol*. 2010;257(6):869-81.