ARGININE (chlorhydrate) AP-HP 6,25 % (m/V) solution pour perfusion

Fiche d'utilisation pour les professionnels de santé

STATUT

Préparation hospitalière
CIPH (Code d'Identification des Préparations Hospitalières) : 79129782

PRÉSENTATION

Flacon en verre de 500 mL rempli à 400 mL – Carton de 12 flacons

PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

Pas de précaution particulière de conservation
Flacon à usage unique : ne pas utiliser le contenu d'un flacon déjà entamé. Toute solution inutilisée restant dans le flacon après perfusion de la quantité prescrite doit être jetée.

COMPOSITION

Chlorhydrate d'arginine .....25 g (62,5 g/L)
Excipients :
hydroxyde de sodium pour ajustement de pH à 7, eau pour préparations injectables ..... pour 400 mL

SOLUTION HYPERTONIQUE
Osmolarité calculée = 593 mOsmol/L

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

- Test dynamique d'exploration de la fonction somatotrope (test de stimulation de l'hormone de croissance ou *growth hormone GH, en anglais*)
- Traitement des crises d'hyperammoniémie par déficit enzymatique congénital du cycle de l'urée
- Traitement d'urgence du *pseudo-stroke* de *MELAS (Mitochondrial Encephalomyopathy, Lactic Acidosis, and Stroke-like episodes*)

POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION

La posologie est déterminée par le prescripteur en fonction de l'utilisation et des paramètres cliniques et biologiques du malade.

Posologie

Quelques données issues de la littérature :

- Test de la fonction somatotrope chez l'enfant et l'adulte :
  - En France, une enquête d'usage menée en 2018 a confirmé la posologie suivante : perfusion intraveineuse lente de 500 mg de chlorhydrate d'arginine/kg (max. 25 g) (1)
  - Aux USA, la posologie pour cette utilisation est de 30 g IV en perfusion sur 30 minutes, avec un maximum de 30 g (2).

- Traitement des crises d'hyperammoniémie par déficit enzymatique du cycle de l'urée :
  - Enfant :

- En France, une enquête d'usage menée en 2018 a montré que les posologies d'arginine étaient comprises entre 50 et 400 mg/kg/j. La posologie de 200 mg/kg/j est la plus communément utilisée (1).
- Deux groupes d'experts britanniques et européens recommandent les protocoles suivants : une éventuelle dose de charge de 200 à 400 mg de chlorhydrate d'arginine/kg sur un temps de perfusion intraveineuse relativement limité (1h30 à 2h) suivie d'une dose d'entretien, systématique, de 200 à 600 mg de chlorhydrate d'arginine/kg/j en perfusion intraveineuse continue sur 24h (3–6) .

  - Adulte :

- En France, une enquête d'usage en 2018 a montré une utilisation à la posologie de 6 g/j. Certains centres utilisent l'arginine à la posologie de 200 à 400 mg/kg/jour (max.) (1).

- Les protocoles suivants sont publiés par des équipes britanniques (3) :
  - hyperammoniémie aigue, voie intraveineuse : dose de charge jusqu'à 600 mg/kg intraveineuse en 90 min toutes pathologies confondues ; plus spécifiquement 100 mg/kg dans les déficits en CPS/OTC, jusque 400 mg/kg dans les déficits en ASS/ASL. Puis dose d'entretien à la même posologie que la dose de charge, mais répartie sur 24h ;
  - hyperammoniémie chronique :< 20 kg : 100 à 300 mg/kg/j ; > 20 kg : 2,5 à 6 g /m²/j maximum 6 g /j.

• Traitement d'urgence du *pseudo-stroke* de *MELAS* (1,7):
Dose de charge de 0,5 g de chlorhydrate d'arginine/kg en perfusion intraveineuse instaurée dès que possible et idéalement dans les 3 heures après le début des symptômes.
Une dose d'entretien est ensuite administrée à la posologie de 0,5 g de chlorhydrate d'arginine/kg en perfusion continue sur 24 heures, pendant 3 à 5 jours (fonction de l'état clinique du malade, l'ouverture du champ visuel étant un signe d'amélioration).

Mode d'administration

SOLUTION HYPERTONIQUE À INJECTER LENTEMENT
Ne pas avaler
Voie intraveineuse, administrer en perfusion intraveineuse lente
La stérilité du flacon n'est plus garantie après sa première ouverture. Il s'agit d'un flacon à usage unique (même dans le cadre de protocole journalier avec plusieurs administrations).

CONTRE-INDICATIONS (8,9)

- Hypersensibilité à l'un des constituants
- Acidose
- Hyperargininémie en cas de trouble métabolique héréditaire grave dû à un déficit en arginase (10)
- Hyperkaliémie
- Insuffisance rénale sévère

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

- En cas de mélange avec une solution de glucose hypertonique, qui peut être ajoutée uniquement dans le cadre du traitement des hyperammoniémies (pour diminuer le catabolisme protéique par apport calorique), l'osmolarité de la solution perfusée augmente de façon non négligeable. En conséquence, il est nécessaire de considérer globalement l'osmolarité du mélange afin de prendre les précautions nécessaires (surveillance clinique, vitesse de perfusion encore plus lente). En outre, du fait du risque d'apparition d'une diurèse osmotique indésirable, il convient de supplémenter éventuellement par l'apport parentéral en insuline à partir des données de la surveillance de la glycosurie, de l'acétonurie, et de la glycémie (en particulier chez le diabétique).
- Le chlorhydrate d'arginine en solution ayant un effet acidifiant, il convient de surveiller l'équilibre acido-basique et la kaliémie lors de son utilisation en perfusion.
- La perfusion sera réalisée sous surveillance afin de prévenir tout risque d'extravasation du médicament pouvant provoquer des nécroses.
- Le chlorhydrate d'arginine en solution doit être utilisé avec précaution dans les cas suivants :
  - Altération de la fonction rénale (teneur élevée en azote métabolisable) ou anurie (surveillance de l'urée et de la créatinine) une hémodialyse est envisageable,
  - Déséquilibre hydro-électrolytique : le chlorhydrate d'arginine apporte une quantité non négligeable d'ions chlorure,
  - Antécédents cardiaques (risque potentiel de décès),
  - Chez l'enfant : en cas de surdosage, risque d'acidose métabolique hyperchlorémique, d'œdème cérébral, voire de décès.

- Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par flacon, c'est-à-dire qu'il est essentiellement "sans sodium" (le sodium est apporté par l'hydroxyde de sodium pour ajustement de pH).
- Il est recommandé de respecter la posologie afin d'éviter les troubles du métabolisme des acides aminés (3,8,9).

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

• **Non évalué dans le thésaurus des interactions médicamenteuses de l'ANSM** (11)

• **Quelques données supplémentaires** (8)

+ Diurétiques épargneurs de potassium (amiloride, canrénoate de potassium, éplérénone, spironolactone, triamtérène) : risque d'hyperkaliémie potentiellement fatale, notamment chez les malades souffrant de défaillances hépatiques. Même si la prise du diurétique épargneur de potassium a lieu deux à trois jours avant celle d'arginine, les concentrations plasmatiques de potassium doivent être contrôlées au début du traitement par l'arginine.

+ Médicaments hypotenseurs : en raison de l'action hypotensive de l'arginine, une interaction avec d'autres agents hypotenseurs est possible, avec potentialisation des effets hypotenseurs.

GROSSESSE, ALLAITEMENT ET FERTILITÉ

Grossesse

Les études de reproduction chez l'animal n'ont pas montré de risque chez le fœtus. En clinique, aucun effet malformatif ou fœtotoxique n'est apparu à ce jour. Toutefois, le suivi de grossesses exposées est insuffisant pour exclure tout risque. En conséquence, ce médicament ne sera administré au cours de la grossesse que si nécessaire (3,8,9).

Allaitement

Il est préférable d'éviter d'allaiter lors d'un traitement par ce médicament (3,8,9).

Fertilité

Il n'y a pas de donnée disponible exploitable concernant les effets de l'arginine sur la fertilité (3,8,9).

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

Effets sur la vigilance

L'arginine ne figure pas dans l'une et/ou l'autre liste(s) mentionnée(s) dans les arrêtés du 8 août 2008 et/ou du 13 mars 2017 relatifs à l'apposition d'un pictogramme sur le conditionnement extérieur de certains médicaments et produits (12,13).
L'arginine entre dans la composition de spécialités commercialisées (14).
Elle n'a aucun effet, ou a un effet négligeable, sur la vigilance.

EFFETS INDÉSIRABLES

- Affections du système sanguin et du système lymphatique : thrombocytopénie
- Affections du système immunitaire : anaphylaxie
- Affections endocriniennes : augmentation des taux d'hormone de croissance, glucagon, insuline et prolactine
- Troubles du métabolisme et de la nutrition : déséquilibre des acides aminés, hyperkaliémie, en particulier chez des malades en insuffisance hépatique et/ou rénale et chez les malades diabétiques ; hyperglycémie chez le malade diabétique ; hypophosphatémie
- Affections du système nerveux : céphalée, engourdissement
- Affections cardiaques : hypotension artérielle consécutive à une vasodilatation périphérique
- Affections vasculaires : thrombophlébite (au moment de la perfusion de la solution)
- Affections gastro-intestinales : diarrhée, douleur abdominale, nausée, vomissement
- Affections de la peau et du tissu sous-cutané : flush cutané, nécrose cutanée en cas d'extravasation (en cas de perfusion trop rapide)

- Affections du rein et des voies urinaires : altération de la fonction rénale notamment dans le cas d'une insuffisance rénale préexistante
- Troubles généraux et anomalies au site d'administration : augmentation de la température corporelle, irritation veineuse locale, rougeur et œdème au point d'injection (2,8,9).

Signalez tout effet indésirable
- au CRPV de rattachement
- ou à l'EP de l'AP-HP : infomed.pv@aphp.fr - Tel : 01 46 69 90 63

SURDOSAGE

Plusieurs manifestations peuvent survenir en cas de surdosage.
- Manifestations électrolytiques : acidose métabolique hyperchlorémique, hyperkaliémie
- Manifestations générales : œdème cérébral et décès

Conduite à tenir en cas de surdosage
- Arrêt du traitement
- Rétablir l'équilibre acido-basique / corriger l'acidose métabolique et l'hyperkaliémie (8).

PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

Propriétés pharmacodynamiques

• Classe et code ATC :
B- Sang et organes hématopoiétiques. B05XB-Acides aminés. B05XB01

• Propriétés pharmacologiques (3,8,9)

* *Généralités sur l'arginine*

L'arginine fait partie des acides aminés dits semi-essentiels (conditionnellement essentiels). L'organisme adulte peut synthétiser lui-même ces acides aminés, mais leur synthèse est insuffisante dans certaines circonstances (croissance, convalescence ou certaines maladies) et doit être complétée par l'alimentation. L'arginine est un précurseur de l'oxyde nitrique, qui a des propriétés vasodilatatrices, d'inhibition de l'agrégation plaquettaire, et de modulation des processus immunologiques et de la perméabilité épithéliale.

***** *Exploration de la fonction somatotrope*

L'arginine stimule aussi la libération de l'hormone de croissance du fait de son action sur l'hypothalamus. Cette propriété justifie l'utilisation thérapeutique 'Test dynamique d'exploration de la fonction somatotrope (15).

** Traitement des hyperammoniémies*

- L'arginine est un composant essentiel du cycle de l'urée. Le cycle de l'urée est la voie métabolique qui permet d'éliminer de l'organisme les excès d'azote d'origine endogène ou exogène par détoxification de l'ammoniaque en urée (3,16). L'ammoniaque est formé par la désamination oxydative des acides aminés (et d'autres amines) et est fixé au niveau des mitochondries dans le cycle de l'urée. Il est conjugué à l'acide aminé ornithine pour former la citrulline, qui est ensuite conjuguée à l'aspartate dans le cytoplasme à travers plusieurs étapes jusqu'à obtention de l'arginine, qui est ensuite hydrolysée par l'enzyme arginase en urée et ornithine, qui est à nouveau renvoyée dans les mitochondries pour perpétuer le cycle (*Cf.* figure 1).
- L'arginine, acide aminé qui est donc synthétisé à partir de la citrulline, est un acide aminé essentiel chez l'enfant ; sa carence entraîne une hyperammoniémie et des troubles de la croissance. L'une des causes de sa carence peut être l'hypocitrullinémie.
- Les hyperammoniémies congénitales par déficit du cycle de l'urée sont des affections métaboliques pouvant entraîner des séquelles neurologiques voire le décès du malade si le diagnostic n'est pas établi rapidement (tableau clinique non spécifique : nausées, vomissements, troubles de la personnalité, ataxie, convulsions, altérations de la conscience voire coma) et si un traitement

spécifique n'est pas mis en place. L'ammoniaque est toxique pour toutes les cellules et notamment pour les cellules nerveuses à partir d'un certain seuil de concentration (N = 15 à 50 µmoles/L en artériel) (10).

- Les défauts de fonctionnement du cycle de l'urée peuvent être d'origine acquise ou héréditaire. Six enzymes différentes sont impliquées dans le cycle et leur déficience produit six types de troubles du cycle de l'urée *(Cf.* figure 1) : NAGSD ou N-acétylglutamate synthase deficiency, CPS1D ou carbamylphosphate synthétase 1 deficiency, OTCD ou ornithine transcarbamylase deficiency, ASSD ou argininosuccinate synthase deficiency (citrullinémie de type I), ASLD ou argininosuccinate lyase deficiency et ARG1D ou arginase deficiency. Les manifestations cliniques sont d'autant plus importantes que le déficit concerne les enzymes en début de cycle ;
  - le transport défectueux des produits intermédiaires du cycle de l'urée (ornithine, citrulline) ;
  - les désordres du métabolisme des acides organiques.

Figure 1

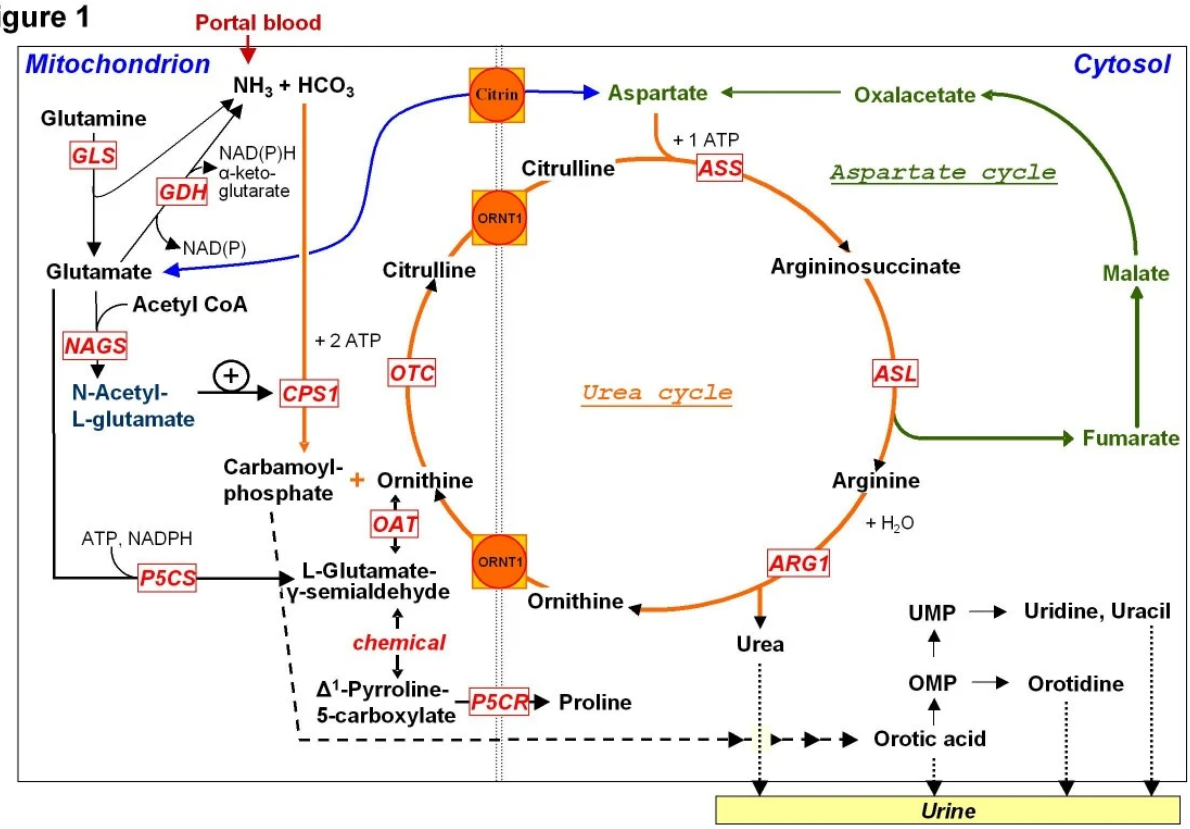


Figure 1. Le cycle de l'urée et voies métaboliques associées

CPS, carbamoyl phosphate synthétase ; OTC, ornithine transcarbamylase ; ASS, arginosuccinate synthase ; ASL, arginosucccinate lyase; ARG, arginase ; NAGS, N-acétyl glutamate synthase ; GDH, glutamate dehydrogenase; GLS, glutaminase; NAD(P), nicotinamide adenine dinucleotide (phosphate); OAT, ornithine aminotransferase; OMP, orotidine monophosphate; P5CR, pyrroline-5-carboxylate reductase; P5CS, Δ1-pyrroline-5-carboxylate synthetase; UMP, uridine monophosphate.

***** *Pseudo-stroke* de *MELAS*

Une anomalie de la vasodilatation, notamment un déficit en oxyde nitrique (NO) au niveau des artères cérébrales est proposée comme explication physiopathologique au cours du syndrome de MELAS. Le déficit en NO altère la circulation sanguine et contribue à différentes complications telles que des épisodes *stroke-like*, des myopathies, une acidose lactique.

L'arginine intervient dans plusieurs voies métaboliques dont la synthèse du NO, puissant vasodilatateur. Une supplémentation des précurseurs du NO, tels que l'apport en arginine ou citrulline, augmente la production de NO dans les tissus de l'endothélium vasculaire, les neurones et les macrophages. Cette supplémentation aurait un effet thérapeutique bénéfique dans le syndrome de *MELAS* (17,18).

Propriétés pharmacocinétiques

Quelques données issues de la littérature :

- L'arginine est une substance physiologiquement présente dans le corps humain, ce qui rend bien sûr difficile la réalisation d'études pharmacocinétiques. Les taux plasmatiques physiologiques normaux d'arginine sont de l'ordre de 15 à 40 µmol/l. Après une perfusion de courte durée (30 min), l'arginine atteint des taux plasmatiques maximaux à la fin de la perfusion, de 3 à 30 g selon la dose totale administrée, soit 800 à 8 000 µmol/l. A la fin de la perfusion, les taux plasmatiques chutent brutalement avec un t ½α d'environ 15 min, puis la baisse des taux ralentit avec une demi-vie terminale de t½β d'environ 4 h.

- La clairance (paramètre de l'étape d'élimination) varie légèrement en fonction du modèle pharmacocinétique et du compartiment utilisé, allant d'environ 30 à 70 litres/heure, avec un volume de distribution d'environ 20 à 30 litres.
- Pour rappel l'arginine fait partie de plusieurs cycles métaboliques : le cycle de l'urée (détoxification de l'ammoniac et formation d'urée), le cycle du citrate (via le 2-oxoglutarate) et le cycle de la citrulline (formation de NO). L'arginine est un acide aminé métabolisé dans le foie par hydrolyse enzymatique (arginase) du groupement guanidine. Il en résulte la formation d'urée et d'ornithine (*Cf*. fig 1). L'ornithine, qui est ensuite convertie par transamination en acide glutamique, qui entre ensuite dans le cycle de Krebs sous la forme de 2-oxoglutarate et peut être utilisée pour la production de glucose.
- La clairance (paramètre de l'étape d'élimination) varie légèrement en fonction du modèle pharmacocinétique et du compartiment utilisé, allant d'environ 30 à 70 litres/heure, avec un volume de distribution d'environ 20 à 30 litres. La clairance rénale de l'arginine après une administration IV est biphasique. L'élimination initiale rapide par le rein est suivie d'une phase d'élimination non rénale plus lente ; Environ 1/6 de la dose d'arginine administrée est excrétée dans l'urine. Le médicament traverse la barrière placentaire (8).

Pour toute demande d'information sur nos médicaments,
contactez notre service d'information médicale InfoMed : 01 46 69 90 63 ou infomed.pv@aphp.fr

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. AGEPS, Etablissement Pharmaceutique de l'AP-HP. Enquête sur l'utilisation de 4 préparations hospitalières AP-HP arginine, citrulline, isoleucine, valine. 2018.

2. Micromedex®. Arginine [Internet]. [cité 24 avr 2023]. Disponible sur: https://www.micromedexsolutions.com/micromedex2/librarian/PFDefaultActionId/evidencexpert.DoIntegratedSearch?navitem=topHome&isToolPage=true#

3. Häberle J, Boddaert N, Burlina A, Chakrapani A, Dixon M, Huemer M, et al. Suggested guidelines for the diagnosis and management of urea cycle disorders. Orphanet J Rare Dis. mai 2012;7(1):32.

4. British Inherited Metabolic Disease Group. Hyperammonaemia : urea cycle disorders - Citrullinaemia and Argininosuccinic aciduria (Children) [Internet]. 2008 [cité 18 mai 2022]. Disponible sur: https://bimdg.org.uk/store/guidelines/ER-UCD2-v4_819161_09092016.pdf

5. British Inherited Metabolic Disease Group. Hyperammonaemia : urea cycle disorders OTC and CPS deficiencies (Children) [Internet]. 2016 [cité 18 mai 2022]. Disponible sur: http://www.bimdg.org.uk/store/guidelines/ER-UCD1-v4_852010_09092016.pdf

6. British Inherited Metabolic Disease Group. Hyperammonemia due to transport defects HHH & LPI (Children) [Internet]. 2008 [cité 4 sept 2023]. Disponible sur: https://bimdg.org.uk/store/guidelines/ER-HHH-LPI-v5_221725_15042017.pdf

7. Koenig MK, Emrick L, Karaa A, Korson M, Scaglia F, Parikh S, et al. Recommendations for the Management of Strokelike Episodes in Patients With Mitochondrial Encephalomyopathy, Lactic Acidosis, and Strokelike Episodes. JAMA Neurol. 2016;73(5):591‑4.

8. EMA. RCP Ardeaelytosol conc. Chlorure de L-arginine 21% concentré, solution pour perfusion [Internet]. [cité 4 sept 2023]. Disponible sur: https://mediately.co/cz/drugs/9bcp88omTz3ZCnGE60vWrPklDa0/ardeaelytosol-conc-l-argininchlorid-21-koncentrat-pro-infuzni-roztok

9. EMA. RCP L-Arginin-Hydrochlorid 21 % Braun (AAC). 2014.

10. De Lonlay P, Dubois S, Valayannopoulos V, Depondt E, Ottolenghi C, Rabier D. Prise en charge médicale et diététique des maladies héréditaires du métabolisme. 2013.

11. ANSM. Thésaurus des interactions médicamenteuses [Internet]. 2020 [cité 22 juin 2023]. Disponible sur: https://ansm.sante.fr/documents/reference/thesaurus-des-interactions-medicamenteuses-1

12. 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 [Internet]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/loda/id/JORFTEXT000019563838/

13. 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 [Internet]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/eli/arrete/2017/3/13/AFSP1708232A/jo/texte

14. ANSM. RCP ARGININE VEYRON, solution buvable en ampoule [Internet]. [cité 18 mai 2022]. Disponible sur: http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/frames.php?specid=62885889&typedoc=R&ref=R0257175.htm

15. Toogood A. Growth Hormone Tests: Are They All the Same? Horm Res Paediatr. 2007;68(5):66‑7.

16. Brusilow SW, Danney M, Waber LJ, Batshaw M, Burton B, Levitsky L, et al. Treatment of Episodic Hyperammonemia in Children with Inborn Errors of Urea Synthesis. N Engl J Med.1984;310(25):1630‑4.

17. El-Hattab AW, Almannai M, Scaglia fernando. Arginine and citrulline for the treatment of MELAS syndrome. J Inborn Errors Metab Screen. 2017;1-5.

18. Koga Y, povalko n, Nishioka J, Yatsuga S, Matsuishi T. Molecular pathology of MELAS and l-arginine effects. Biochim Biophys Acta. 2012;1820(5):608‑14.