VALINE AP-HP 50 mg
gélule
Fiche d'utilisation pour les professionnels de santé

STATUT
Préparation hospitalière
CIPH (Code d'Identification des Préparations Hospitalières) : 76227837

PRÉSENTATION
Gélule à 50 mg, taille n°3 (volume : 0,3 cm^3 / taille : 16 mm) de couleurs bleue et blanche (1)
Boite de 90 gélules

PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION
Conserver les gélules dans leur plaquette, à l'abri de la lumière, et à une température ne dépassant pas 25 °C

COMPOSITION
Valine ..... 50 mg
Excipients : amidon de maïs prégélatinisé, cellulose microcristalline, silice colloïdale anhydre, stéarate de magnésium ..... pour une gélule
Enveloppe de la gélule : ..... dioxyde de titane, érythrosine, gélatine, indigotine

UTILISATION(S) THÉRAPEUTIQUE(S) DÉCLARÉE(S) A L'ANSM
- Traitement de la leucinose en phase de décompensation et en phase chronique
- Traitement des aciduries organiques (acidémie propionique et acidémie méthylmalonique)

POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION
Posologie
Leucinose
Phase de décompensation
Un apport en valine et en isoleucine doit systématiquement être associé dès le début du traitement d'une décompensation aiguë de leucinose.
La dose initiale journalière en valine pour un traitement de décompensation aiguë de leucinose, correspond à la moitié de la dose habituelle en leucine du malade dans son régime quotidien (hors décompensation) ; elle doit être régulièrement réévaluée selon les concentrations plasmatiques en leucine, valine et isoleucine mesurées au minimum chaque jour (2).
Le Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) publié en 2021 préconise pour la supplémentation en valine (3) :
- 100 mg x 4/ jour en pédiatrie
- 200 mg x 4/jour chez l'adulte.

Une étude observationnelle a mis en évidence l'utilisation des posologies suivantes (4) :
- 50 à 800 mg/j en pédiatrie
- 200 à 1200 mg/j chez l'adulte.

Enfin, une enquête d'usage menée en 2018 auprès de plusieurs centres hospitaliers français a mis en évidence l'utilisation des posologies suivantes en isoleucine dans le traitement des décompensations de leucinose (5) :
- 5 à 20 mg/kg/j en pédiatrie
- 600 à 1200 mg/j chez l'adulte, en 4 prises par jour maximum.

Durant la phase de décompensation, la concentration plasmatique en valine doit être maintenue entre à 200 µmol/L et 400 µmol/L (soit environ entre 2,5 et 5 mg/100 mL) (3).

Phase chronique
La dose généralement utilisée est de 50 mg de valine + 50 mg d'isoleucine chez le nouveau-né et le nourrisson, et de 100 mg à partir de 2 ans (2,3).

Aciduries organiques
Des malades nécessitant des régimes hypoprotidiques particulièrement stricts peuvent se carencer en certains acides aminés essentiels (valine, isoleucine notamment). Ils développent alors des symptômes tels que lésions cutanées, alopécies, chéilites. En prévention de ces carences, les doses mentionnées dans l'enquête 2018 s'échelonnent entre 150 et 400 mg/j (5). Elles doivent être adaptées à chaque situation clinique ainsi qu'en fonction des concentrations plasmatiques mesurées par chromatographie de ces acides aminés.

Mode d'administration
Voie orale

CONTRE-INDICATIONS
- Hypersensibilité à l'un des constituants
- Oligo-anurie (6)

MISES EN GARDE ET PRECAUTIONS D'EMPLOI
Lors des épisodes de décompensation, le traitement doit être suivi et la posologie adaptée en fonction des concentrations plasmatiques de valine (Cf. "Posologie"). A noter qu'un épisode de décompensation peut constituer une urgence vitale (3).

INTERACTIONS AVEC D'AUTRES MÉDICAMENTS ET AUTRES FORMES D'INTERACTIONS
- **Non évalué dans le thesaurus des interactions médicamenteuses de l'ANSM** (7)

Associations déconseillées
Les topiques gastro-intestinaux (8), y compris les anti-acides d'action locale, associés ou non, diminuent la résorption digestive de certains autres médicaments ingérés simultanément. Par mesure de précaution, il convient de prendre ces topiques à distance de tout autre médicament (plus de 2 heures, si possible). Il existe différentes grandes classes de topiques gastro-intestinaux :
- Les adsorbants de l'acidité gastrique : charbon activé, charbon végétal officinal
- Les pansements gastro-intestinaux : argiles et apparentés (diosmectite, monmectite), la povidone (crospovidone) et les alginates
- Les anti-acides d'action locale : gel d'hydroxyde d'aluminium et de carbonate de magnésium codesséchés, hydroxyde d'aluminium, hydroxyde de magnésium, oxyde d'aluminium, phosphate d'aluminium, hydrotalcite, magaldrate, kaolin lourd, trisilicate de magnésium
- Le lanthane

GROSSESSE, ALLAITEMENT ET FERTILITÉ (9)
Grossesse
Il n'existe pas de donnée mettant en évidence un effet tératogène ou fœtotoxique de la valine chez l'animal. En clinique, aucun effet malformatif ou fœtotoxique particulier n'a été décrit.
Dans les conditions recommandées d'utilisation, ce médicament peut être prescrit pendant la grossesse.

Allaitement
Il n'y a pas de donnée disponible concernant les effets de la valine chez le nouveau-né pendant l'allaitement.

Fertilité
Il n'y a pas de donnée disponible concernant les effets de la valine sur la fertilité.

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

Effets sur la vigilance

La valine 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 (10,11).
La valine entre dans la composition de spécialités commercialisées (12).
Elle n'a aucun effet, ou a un effet négligeable, sur la vigilance.

EFFETS INDÉSIRABLES

- Troubles du métabolisme et de la nutrition : déséquilibre des acides aminés (13).

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, liées à une exacerbation des effets indésirables.
Aucun cas de surdosage n'a été décrit.

Conduite à tenir en cas de surdosage
Adapter le traitement

PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

Propriétés pharmacodynamiques

- Classe et code ATC : non attribués
- La leucinose est une maladie métabolique héréditaire du métabolisme des acides aminés ramifiés (leucine, isoleucine, valine). Elle est transmise sur un mode récessif autosomique et comprend plusieurs formes cliniques plus ou moins sévères, liées à un déficit enzymatique.

Un apport contrôlé en valine et isoleucine doit systématiquement être associé dès le début du traitement d'une décompensation aiguë de leucinose, quel que soit :
  - le degré de gravité de la crise ;
  - le recours ou non à une épuration exogène (dialyse, hémofiltration) ou endogène.

L'apport systématique en ces deux acides aminés ramifiés, en même temps que l'apport exogène en acides aminés non ramifiés, permet d'éviter une carence liée au redémarrage de l'anabolisme protéique. Cette carence prolongerait, voire aggraverait, la décompensation métabolique. Cet apport n'est pas toxique.

Le traitement au long cours consiste en un régime strictement limité en acides aminés ramifiés (qui sont par ailleurs des acides aminés essentiels). Certains malades, notamment en pédiatrie, nécessitent des apports supplémentaires en valine et isoleucine en régime de croisière, en plus du régime hypoprotidique (3).
La prise en charge de la leucinose décompensée repose donc dans un premier temps par l'élimination des acides aminés ramifiés, associée à une nutrition hypercalorique. Elle consiste ensuite en un régime strict à vie lors de la phase chronique (3).

- Les aciduries organiques (acidémie propionique et acidémie méthylmalonique) résultent d'un bloc enzymatique sur la voie de dégradation de 4 acides aminés essentiels : valine, isoleucine, méthionine, thréonine (14) (cf. fig 1 et 2).

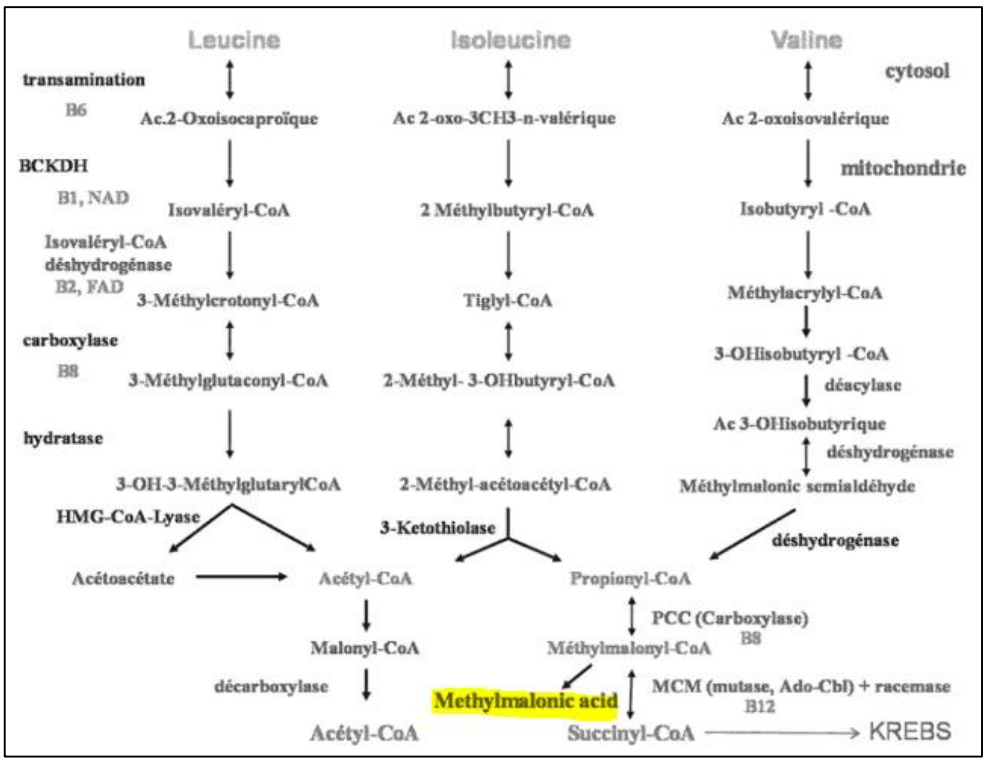


Figure 1. Métabolisme de la leucine, isoleucine et valine (14)

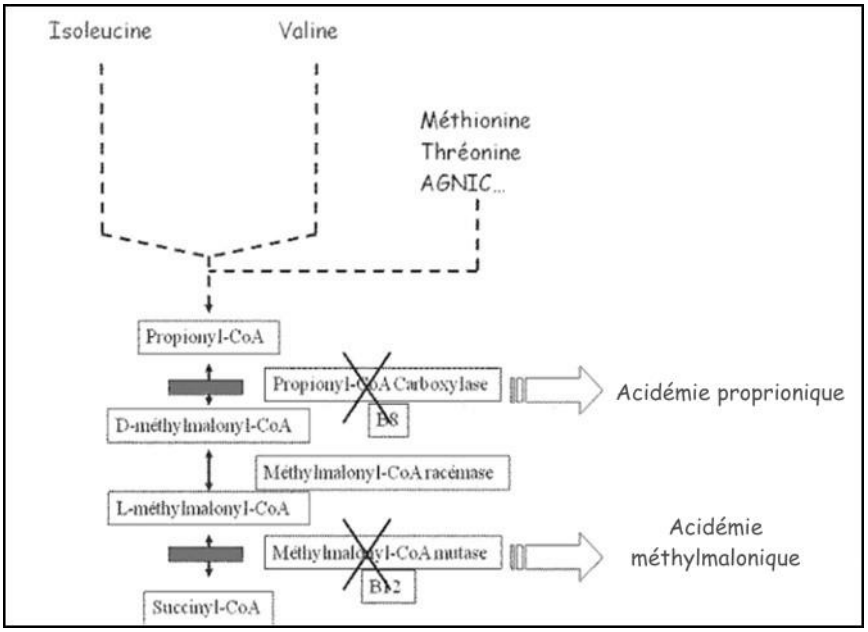


Figure 2. Métabolisme de l'isoleucine et de la valine (14)

Il s'agit de maladies métaboliques héréditaires caractérisées par un déficit des enzymes, respectivement propionyl-CoA-carboxylase et méthylmalonyl-CoA-mutase, qui interviennent dans les dernières étapes de transformation de la valine, de l'isoleucine, de la méthionine et de la thréonine.
L'accumulation dans l'organisme des métabolites situés en amont du bloc enzymatique (principalement acide propionique, méthylmalonique, et leurs dérivés CoA, méthylcitrate, 3-OH-propionate, propionylglycine, propionylcarnitine) réalise un tableau d'intoxication endogène. Non seulement la toxicité s'exerce sur de nombreux organes (cerveau, foie, rein, coeur, peau, système hématopoiétique), mais elle entraîne de surcroît un dysfonctionnement profond et ubiquitaire du métabolisme mitochondrial.

Bien que les signes cliniques ne soient pas spécifiques, et bien que les patients puissent présenter des symptômes aigus ou chroniques à tout âge, certains des symptômes sont évocateurs telle que l'acidocétose associée à une atteinte neurologique.

Il existe 3 modes de présentations cliniques. La forme la plus fréquente et la plus classique est la forme néonatale liée à un déficit enzymatique sévère. Le nouveau-né délivré de sa mère accumule les toxiques en amont de son déficit enzymatique. Le jeûne lié à la naissance entraîne un catabolisme protidique qui accélère l'intoxication endogène. Dans cette forme classique, les symptômes se manifestent en période néonatale après un intervalle libre de quelques jours, par une dégradation clinique globale, des vomissements, une déshydratation, une perte de poids, une atteinte neurologique avec le plus souvent une hypotonie axiale et/ou une hypertonie périphérique, une irritabilité, une léthargie qui progresse vers le coma. Lors de cette présentation clinique, les explorations biologiques montrent une acidose métabolique sévère associée à une cétose, un trou anionique élevé et/ou une hyperammoniémie et/ou une hyperlactatémie. Une atteinte hématologique (pancytopénie) est fréquente, ainsi qu'une hypocalcémie.

Les complications à long terme sont essentiellement neurologiques, rénales avec une insuffisance rénale chronique en particulier chez les patients atteints d'acidémie méthylmalonique, et cardiaques (principalement cardiomyopathie) chez les patients atteints d'acidémie propionique (3).

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. ANSM. Taille des capsules à enveloppe dure (gélules) [Internet]. 2017 [cité 18 janv 2023]. Disponible sur: https://ansm.sante.fr/uploads/2020/10/22/taille-des-capsules-a-enveloppe-dure-gelules.pdf

2. De Lonlay P, Sandrine D, Valayannopoulos V, Depondt E. Leucinose. In: Prise en charge médicale et diététique des maladies héréditaires du métabolisme. Springer-Verlag; 2013. p. 107-26.

3. Filière nationale de santé MHM (Maladies rares Héréditaires du Métaoblisme). Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) Leucinose [Internet]. 2021. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-05/pnds_msud_vf.docx.pdf

4. Alili JM, Martin C, Grisel C, Husson MC. Episodes aigus de décompensation de leucinose : place d'un mélange d'acides aminés en perfusion. Dossier CNHIM. 2016;XXXVII(1).

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

6. Micromedex®. Branched Chain Aminoacids (BCAA). 2024.

7. ANSM. Thésaurus des interactions médicamenteuses [Internet]. 2023 [cité 5 mars 2024]. Disponible sur: https://ansm.sante.fr/documents/reference/thesaurus-des-interactions-medicamenteuses-1

8. Faure S. Topiques gastro-intestinaux. Actualités Pharmaceutiques. 2015;54(550):57-61.

9. AGEPS, Etablissement Pharmaceutique de l'AP-HP. Décret n°2017-550 « Pictogramme femme enceinte » : Impact sur l'étiquetage des préparations hospitalières de l'EP de l'AP-HP. 2018.

10. 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/

11. 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

12. ANSM. RCP PEDIAVEN AP-HP Nouveau-né 2, solution pour perfusion [Internet]. [cité 10 janv 2023]. Disponible sur: http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/extrait.php?specid=63163224

13. AGEPS, Etablissement Pharmaceutique de l'AP-HP. Oral permitted daily exposure limit monograph for valine. 2017.

14. De Lonlay P, Sandrine D, Valayannopoulos V, Depondt E. Aciduries organiques. In: Prise en charge médicale et diététique des maladies héréditaires du métabolisme. Springer-Verlag; 2013. p. 127-50.