

**CUIVRE SC AP-HP 4 mg - 1 mL, solution injectable
et HISTIDINE AP-HP 117,20 mg - 3 mL, solution injectable****Fiche d'utilisation pour les professionnels de santé****STATUT**

Préparations hospitalières (à utiliser en mélange)

CIPH (Code d'Identification des Préparations Hospitalières) :

- CUIVRE SC AP-HP 4 mg - 1 mL : 72137513
- HISTIDINE AP-HP 117,20 mg - 3 mL : 73834397

PRÉSENTATION**CUIVRE SC AP-HP 4 mg - 1 mL**

Solution bleu clair

Étui de 10 flacons en verre de type I de 4 mL remplis à 1 mL

HISTIDINE AP-HP 117,20 mg - 3 mL

Solution incolore

Étui de 10 ampoules (2 barquettes de 5 ampoules) en verre de type I de 5 mL remplies à 3 mL

PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

CUIVRE SC AP-HP 4 mg - 1 mL : pas de précaution particulière de conservation

HISTIDINE AP-HP 117,20 mg - 3 mL : conserver les ampoules dans l'emballage extérieur, à l'abri de la lumière

COMPOSITION**CUIVRE SC AP-HP 4 mg - 1 mL**

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

HISTIDINE AP-HP 117,20 mg - 3 mL

Histidine 117,20 mg (39,07 mg/mL)

Excipients : eau pour préparations injectables pour 3 mL

SOLUTION HYPOTONIQUE

Osmolarité calculée : 252 mOsmol/L

MELANGE CUIVRE-HISTIDINE HYPOTONIQUE

L'osmolarité ne peut être calculée compte tenu de la complexation attendue entre le cuivre et l'histidine.

pH de la solution de chlorure de cuivre compris entre 1,5 et 2,2

pH du mélange cuivre-histidine compris entre 6,0 et 7,0

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

Traitement de la maladie de Menkes

Le médicament est constitué par le mélange cuivre-histidine ; les deux préparations hospitalières sont à utiliser ensemble.

Remarque : il existe une préparation hospitalière « Cuivre IV AP-HP 4 mg/1 mL, solution à diluer pour perfusion » pour l'indication : Apport de cuivre chez les malades déplétés.

POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION

Posologie

En France, une enquête d'usage menée en 2016 chez les malades atteints de la maladie de Menkes a montré que les posologies de cuivre-histidine administré par voie sous-cutanée étaient comprises entre 200 et 1 000 microgrammes tous les jours, ou 2 à 3 fois par semaine (1). Le traitement doit être très précoce, dès le diagnostic posé (2).

Le type et la sévérité de la maladie déterminent la réponse au traitement par le cuivre. La posologie est à ajuster en fonction de la cuprémie et de la céruleoplasminémie et des marqueurs de toxicité, en particulier rénale (surveillance de la β 2-microglobuline urinaire) (3).

Quelques données issues de la littérature :

Pour maintenir la cuprémie dans les valeurs usuelles (10 à 22 μ mol/L, soit environ 6 à 14 microgrammes/L), (4) la dose recommandée de cuivre est :

- enfant < 1 an : administration de 250 microgrammes par voie sous-cutanée 2 fois par jour
- enfant > 1 an : administration de 250 microgrammes par voie sous-cutanée 1 fois par jour

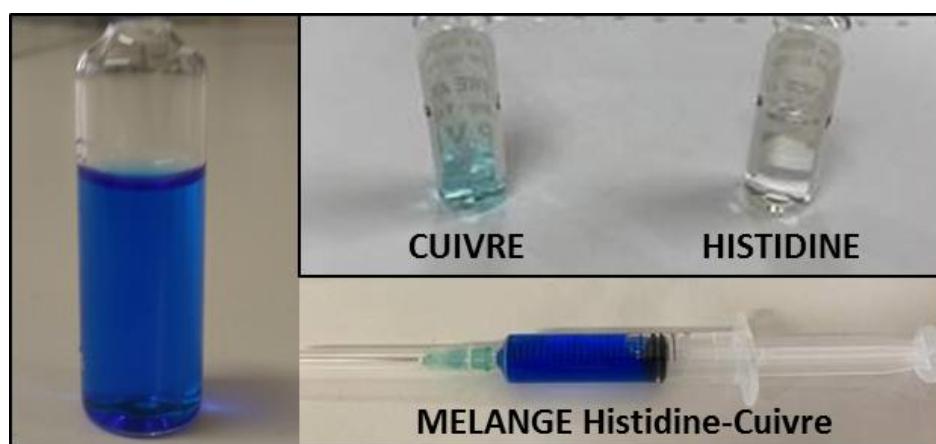
Malgré un traitement très précoce, quelques enfants ne présentent pas d'amélioration du fait de l'évolution naturelle de la maladie de Menkes (5).

Mode d'administration

Voie sous-cutanée. Mélanger 1 mL de cuivre et 3 mL d'histidine, le mélange ainsi obtenu est de couleur bleu vif (voir photos ci-dessous). Injecter immédiatement après mélange la quantité prescrite, à travers un filtre pour prévenir une contamination particulière.

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 μ m (réf. 17597-----K) Laboratoire Sartorius
- HP1002 Syringe Filter - polyéthersulfone (PES) 0,2 μ m (réf. HP1002) Laboratoire Pall Medical



CONTRE-INDICATIONS (6)

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

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

- 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 (7).
- La concentration sérique en cuivre doit être contrôlée régulièrement.

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

- Non évalué par le thésaurus des interactions médicamenteuses de l'ANSM (8)

GROSSESSE, ALLAITEMENT ET FERTILITÉ**Grossesse**

Il n'y a pas de donnée disponible concernant les effets du cuivre pendant la grossesse (9). Cependant le cuivre et l'histidine sont des éléments physiologiques administrés comme supplément pour pallier la carence en cuivre rencontrée dans la maladie de Menkes. Par conséquent, le cuivre et l'histidine peuvent être utilisés pendant la grossesse, si nécessaire.

Allaitements

Il n'y a pas de donnée disponible concernant les effets du cuivre et de l'histidine sur l'allaitement (6,10,11).

Fertilité

Il n'y a pas de donnée disponible concernant les effets du cuivre et de l'histidine sur la fertilité (6,10,11).

EFFETS SUR L'APTITUDE À CONDUIRE DES VÉHICULES ET À UTILISER DES MACHINES**Effets sur la vigilance**

Le cuivre et l'histidine ne figurent 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 (12,13).

Le cuivre et l'histidine entrent dans la composition de spécialités commercialisées (6,14). Ils n'ont aucun effet, ou ont un effet négligeable, sur la vigilance.

EFFETS INDÉSIRABLES (15)

- 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, lipodystrophie (liée à la voie SC), réaction inflammatoire

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 (16)

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 aigüe, 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 (17).
 - 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 (18).
- L'hémodialyse peut être efficace si elle est utilisée précocement.

PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

Propriétés pharmacodynamiques

- Classe et code ATC : non attribués
- Propriétés pharmacologiques

La maladie de Menkes ou *Kinky Hair Syndrom*, 'syndrome des cheveux en fil de fer', est une maladie rare due à un déficit en cuivre, de transmission récessive liée à l'X.

Elle fait l'objet d'un Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) depuis novembre 2024 (3).

Elle est due à des mutations du gène codant pour la protéine ATP7A, situé sur le chromosome X. La protéine ATP7A est impliquée à la fois dans l'absorption du cuivre au niveau gastro-intestinal et dans l'efflux de cuivre au niveau cellulaire. La perte de fonction associée à sa mutation entraîne une diminution de l'absorption gastro-intestinale du cuivre. Celui-ci s'accumule dans le cytosol au niveau des différents tissus de l'organisme, à l'exception du foie et du cerveau.

Le seul traitement à ce jour est symptomatique. Le cuivre n'étant pas absorbé par voie orale dans cette maladie, le traitement repose sur l'administration parentérale chronique de sel de cuivre exogène.

L'utilisation de cuivre-histidine est basée sur la découverte que ce complexe biologique est une forme naturelle de transport dans le sang.

Plusieurs cas de traitements sporadiques ont été initialement publiés, puis quelques cas d'utilisation à long terme. Des études observationnelles de cohorte ont montré qu'un traitement par cuivre-histidine (instauré dans les années 1970) améliorait de nombreux symptômes de la maladie de Menkes chez certains malades, alors que d'autres étaient réfractaires.

Bien que le taux d'ATP7A fonctionnel soit un important facteur de succès, un autre paramètre essentiel est la précocité d'instauration du traitement, tout retard pouvant résulter en désordres irréversibles du développement de l'enfant (19). Des études suggèrent que les injections de cuivre ne peuvent modifier la progression de la maladie que si elles sont débutées dès les premiers jours après la naissance (20). L'importance de débuter précocement le traitement a été confirmée dans la publication en 2019 de *guidelines* fondés sur des preuves (*evidence-based guidelines*) pour le diagnostic et le traitement de la maladie de Menkes (21).

Propriétés pharmacocinétiques (9,15,22,23)

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 céruleoplasmine (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.

L'histidine joue un rôle dans la pharmacocinétique du cuivre, participant à son absorption et sa distribution. La formation de complexes cuivre-histidine rend le cuivre biodisponible pour les cellules, facilitant son internalisation notamment dans les cellules hépatiques et cérébrales (24).

**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 d'usage : Cuivre 6 mg-1 mL/Histidine 117,20 mg - 3 mL AP-HP, solution injectable (RAP-0006). 2016.
2. Kaler SG. Inborn errors of copper metabolism. Handb Clin Neurol. 2013;113:1745-54.
3. HAS. Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS), Maladie de Menkes et autres maladies du métabolisme du cuivre, hors maladie de Wilson [Internet]. 2024 [cité 9 déc 2024]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/plugins/ModuleXitiKLEE/types/FileDocument/doXiti.jsp?id=p_3563442
4. Medscape. Copper : reference range, interpretation, collection and panels [Internet]. [cité 17 nov 2022]. Disponible sur: <https://emedicine.medscape.com/article/2087780-overview>
5. Kaler SG. ATP7A-related copper transport diseases - emerging concepts and future trends. Nat Rev Neurol. 2011;7(1):15-29.
6. 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>
7. Domellöf M, Szitanyi P, Simchowitz V, Franz A, Mimouni F, ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN working group on pediatric parenteral nutrition. ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN guidelines on pediatric parenteral nutrition: Iron and trace minerals. Clin Nutr Edinb Scotl. 2018;37(6 Pt B):2354-9.
8. ANSM. Thésaurus des interactions médicamenteuses [Internet]. 2023 [cité 5 mars 2024]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/documents/reference/thesaurus-des-interactions-medicamenteuses-1>
9. INRS. Cuivre et composés (Fiche toxicologique n°294) [Internet]. [cité 8 nov 2018]. Disponible sur: http://www.inrs.fr/publications/bdd/fichetox/fiche.html?refINRS=FICHETOX_294§ion=pathologieToxicologie#tab_toxiHomme

10. Micromedex®. Cuivre [Internet]. [cité 29 oct 2024]. Disponible sur: <https://www.micromedexsolutions.com/micromedex2/librarian/>
11. Micromedex®. Acides aminés [Internet]. [cité 29 oct 2024]. Disponible sur: <https://www.micromedexsolutions.com/micromedex2/librarian/>
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 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>
15. 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
16. Jin J, Mulesa L, Carrilero Rouillet M. Trace elements in parenteral nutrition: considerations for the prescribing clinician. *Nutrients*. 28 avr 2017;9(5):440.
17. Société Française de Médecine d'Urgence. Fiche Dimercaprol (BAL®) [Internet]. 2019 [cité 5 déc 2024]. Disponible sur: <https://www.sfmu.org/toxin/ANTIDOTE/DIMERCAP.HTM>
18. Société Française de Médecine d'Urgence. Fiche D-pénicillamine (Trolovol®) [Internet]. 2019 [cité 5 déc 2024]. Disponible sur: <https://www.sfmu.org/toxin/ANTIDOTE/DPENICIL.HTM>
19. Christodoulou J, Danks DM, Sarkar B, Baerlocher KE, Casey R, Horn N, et al. Early treatment of Menkes disease with parenteral copper-histidine: long-term follow-up of four treated patients. *Am J Med Genet*. 1998;76(2):154-64.
20. Kaler SG, Holmes CS, Goldstein DS, Tang J, Godwin SC, Donsante A, et al. Neonatal diagnosis and treatment of Menkes disease. *N Engl J Med*. 2008;358(6):605-14.
21. Vairo FPE, Chwal BC, Perini S, Ferreira MAP, de Freitas Lopes AC, Sauté JAM. A systematic review and evidence-based guideline for diagnosis and treatment of Menkes disease. *Mol Genet Metab*. 2019;126(1):6-13.
22. Altarelli M, Ben-Hamouda N, Schneider A, Berger MM. Copper deficiency: causes, manifestations, and treatment. *Nutr Clin Pract*. 2019;34(4):504-13.
23. Jaiser SR, Winston GP. Copper deficiency myelopathy. *J Neurol*. juin 2010;257(6):869-81.
24. Deschamps P, Kulkarni PP, Gautam-Basak M, Sarkar B. The saga of copper(II)-l-histidine. *Coord Chem Rev*. mai 2005;249(9-10):895-909.