

MODIFICATION DU PROFIL DES ACIDES AMINÉS SANGUINS AU COURS DE TRAITEMENT PAR L-ASPARAGINASE

- EXPERIENCE CHEZ 9 PATIENTS EN PEDIATRIE -

H. Cadart, C. Catoire, F. Burde, M. Mouttalib, M. Legrand

Pôle Pharmacie-Pharmacovigilance – CHU Reims – Avenue du général Koenig - 51092 REIMS Cedex

INTRODUCTION

La L-asparaginase (KIDROLASE®, ERWINASE®) est une enzyme utilisée dans le traitement des leucémies aiguës lymphoblastiques.

Le mode d'action de la L-asparaginase (Figure n°1) perturbe le cycle de l'urée (Figure n°2) par saturation en ions ammonium et absence d'asparagine.

D'éventuels effets indésirables peuvent en découler : hyperammoniémies biologiques parfois associées à des signes cliniques (léthargie, vomissements, hyperventilation et encéphalopathie, laquelle peut évoluer en coma et décès).

Figure n°1 : Mécanisme d'action de la L-asparaginase

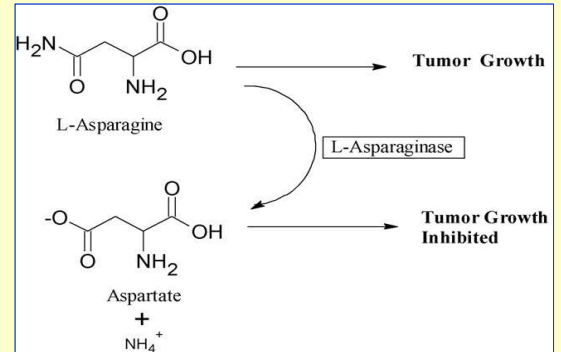
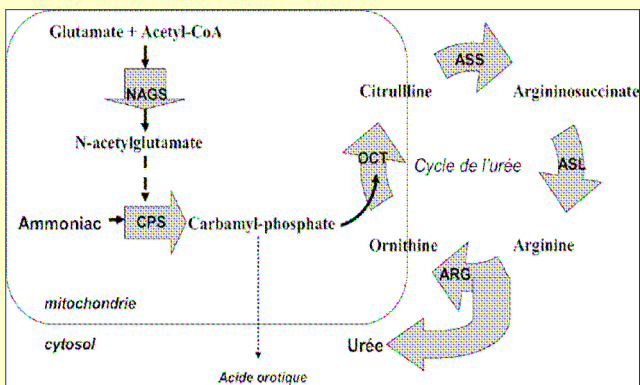


Figure n°2 : Cycle de l'urée



MATERIEL et METHODES

- Etude rétrospective réalisée sur 36 mois (d'avril 2008 à avril 2011)
- Analyse des résultats des chromatographies des acides aminés sanguins (CAA) réalisées chez des enfants traités par L-asparaginase au CHU de Reims.
- 9 patients ont été inclus dans cette étude
- Recueil des données sur les éventuels signes cliniques associés
- Corrélation aux résultats biologiques

RESULTATS

Les dosages des acides aminés sanguins des patients de l'étude sont résumés ci-contre.

Parallèlement, nous avons relevé parmi les 9 patients de l'étude :

- 6 réactions à l'administration de L-asparaginase,
- 2 développements de signes cliniques caractéristiques d'une hyperammoniémie
- 5 épisodes de vomissements.

Tableau n°1 : Résultats des dosages des acides aminés sanguins des patients de l'étude :

Patients	Glu n=10-340 µmol/l	Asn n=20-95 µmol/l	Gln n=14-800 µmol/l	Phe n=30-100 µmol/l	Arg n=30-120 µmol/l	Leu n=70-160 µmol/l	Ile n=35-100 µmol/l	Val n=120-300 µmol/l	Citrulline n=20-60 µmol/l
n°1	389	0	303	246	80	298	149	489	15
n°2	504	0	35	42	45	84	53	174	15
n°3	229	0	273	68	35	141	76	247	12
n°4	1231	0	0	74	28	165	87	323	9
n°5	116	0	690	103	63	202	60	369	17
n°6	555	0	346	797	23	305	108	621	16
n°7	284	0	280	66	34	123	59	275	27
n°8	140	0	395	111	51	75	177	371	28
n°9	246	0	442	221	32	228	97	419	13

DISCUSSION / CONCLUSION

- Le profil modifié des acides aminés sanguins chez certains patients met en évidence une saturation du cycle de l'urée et laisse supposer une hyperammoniémie biologique bien qu'asymptomatique. L'augmentation de la phénylalanine retrouvée pourrait par ailleurs être un facteur aggravant des hyperammoniémies et favoriser l'apparition de signes neurologiques¹.
- Une surveillance biologique (CAA et ammoniémie) systématique lors de chaque cure de L-asparaginase pour tout enfant traité pourrait être un élément important de dépistage afin de prévenir l'apparition de signes neurologiques.
- Une étude prospective a été instaurée afin d'approfondir les connaissances concernant l'évolution de l'ammoniémie et du profil des acides aminés sanguins au cours des cures de L-asparaginase et rechercher des hypothèses permettant d'expliquer l'augmentation des acides aminés branchés.

¹ H. Sudour. Acute metabolic encephalopathy in two patients treated with asparaginase and ondasetron American Journal of Hematology. Volume 86, March 2011, Issue 3, Pages 323-325.