



## FACTEURS DE RISQUE D'HYPERAMMONIÉMIE SOUS ASPARAGINASE

M.GALLIN<sup>1</sup>, L.DAMAJ<sup>2</sup>, V.GANDEMER<sup>3</sup>, C.BENDAVID<sup>1</sup>, C.MOREAU<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Laboratoire de Biochimie Toxicologie, CHU Pontchaillou, Rennes

<sup>2</sup>Service de pédiatrie-unité de neuropédiatrie génétique-maladies métaboliques, Hôpital Sud, Rennes

<sup>3</sup>Service d'oncohématologie pédiatrique, Hôpital Sud, Rennes



### INTRODUCTION

L'asparaginase est une molécule clé dans le traitement des leucémies aiguës lymphoblastiques. Elle a permis d'améliorer les taux de réponse aux chimiothérapies. Cependant, une disparité des valeurs d'ammoniémie ainsi qu'une hétérogénéité clinique devant une concentration similaire d'ammoniémie est observée chez des patients traités par asparaginase, sans pour autant fournir d'explication objective. (1-3)

### OBJECTIF

Le but de ce travail est d'identifier des facteurs de risque de développer une hyperammoniémie sous asparaginase et son caractère symptomatique.

### MATERIEL ET METHODE

Etude de cohorte monocentrique rétrospective au CHU de Rennes entre janvier 2016 et juillet 2022. L'étude a été portée sur trois asparaginases (L-asparaginase, PEG-asparaginase, Erwinase crisantaspase). La cohorte comprend cinquante-trois patients âgés de 1 à 67 ans avec un sexe ratio de 1,04. Les données cliniques et biologiques ont été colligées par extraction de données à la recherche de signes d'hyperammoniémie. Les valeurs du bilan hépatique et rénal contemporains à l'ammoniémie ont été relevés.

### CONCLUSION

L'activité glutaminase de l'asparaginase semble jouer un rôle important dans le développement d'une hyperammoniémie (4). En effet, la L-asparaginase extraite d'*Erwinia chrysanthemi* a la plus grande activité glutaminase et 100% des patients traités par cette asparaginase dans notre cohorte ont développé une hyperammoniémie. Selon les résultats de l'étude de cohorte rétrospective, il n'a pas été mis en évidence de facteurs de risque cliniques ou biologiques d'hyperammoniémie sous asparaginase. En revanche, la question de l'impact du pré analytique se pose. (5) Une étude prospective avec un recueil plus exhaustif de données cliniques et biologiques et une maîtrise parfaite du pré analytique pour le dosage de l'ammoniémie semblent nécessaires pour comprendre ces hyperammoniémies sous asparaginase.

- Leonard JV, Kay JD. Acute encephalopathy and hyperammonaemia complicating treatment of acute lymphoblastic leukaemia with asparaginase. *Lancet*. 18 janv 1986;1(8473):162-3.
- Czogała M, Balwiercz W, Sztęfko K, Rogatko I. Clinical Utility of Ammonia Concentration as a Diagnostic Test in Monitoring of the Treatment with L-Asparaginase in Children with Acute Lymphoblastic Leukemia. *Biomed Res Int*. 2014;2014:945860.
- Tong WH, Pieters R, Sluis IM van der. Ammonia Levels Should Not Be Used as a Surrogate Marker of Levels of Asparaginase Activity in Acute Lymphoblastic Leukemia Patients. *Pediatric Blood & Cancer*. 1 mars 2016;63(3):564-5.
- Parmentier JH, Maggi M, Tarasco E, Scotti C, Avramis VI, Mittelman SD. Glutaminase Activity Determines Cytotoxicity of L-Asparaginases on Most Leukemia Cell Lines. *Leuk Res*. juill 2015;39(7):757-62.
- Laterza OF, Gerhardt G, Sokoll LJ. Measurement of Plasma Ammonia Is Affected in Patients Receiving Asparaginase Therapy. *Clinical Chemistry*. 1 oct 2003;49(10):1710-1.

### RESULTATS

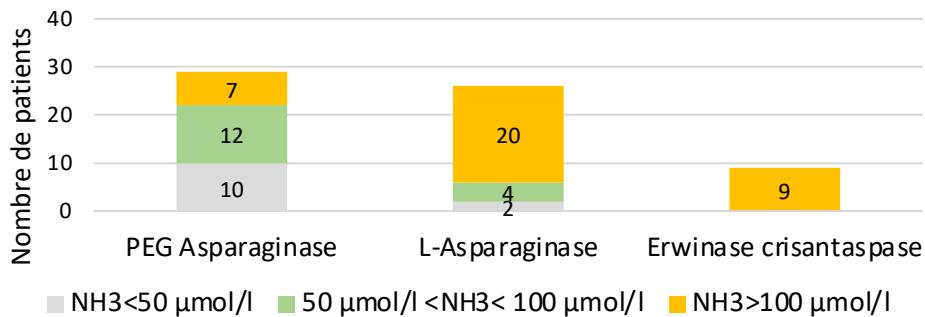


Figure 1: Proportion d'hyperammoniémie pour chaque asparaginase

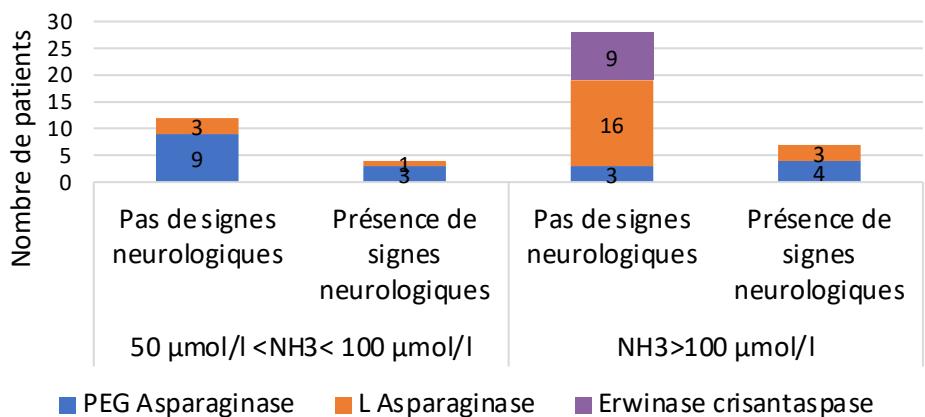


Figure 2: Ammoniémie et signes cliniques en fonction de l'asparaginase administrée

Aucun patient ne présentait d'insuffisance rénale que ce soit dans le groupe avec ou sans signes cliniques. Il n'a pas été découvert de corrélation entre l'altération du bilan hépatique et l'apparition d'une hyperammoniémie ou d'une symptomatologie neurologique.