

Académie d'Orléans –Tours  
Université François-Rabelais

# FACULTE DE MEDECINE DE TOURS

Année 2011-2012

N°

Thèse  
pour le  
DOCTORAT EN MEDECINE  
Diplôme d'Etat

Par

*Cécile AUVIN*  
*Née le 22 Juin 1984 à CARHAIX (29)*

Présentée et soutenue publiquement le 27 Mars 2012.

## TITRE

« Les pancréatites aiguës secondaires à l'Asparaginase dans le protocole de traitement des leucémies aiguës lymphoblastiques de l'enfant (protocole FRALLE 2000 A) ».

## Jury

Président de Jury : Monsieur le Professeur Philippe COLOMBAT  
Membres du jury : Monsieur le Professeur François LABARTHE  
Monsieur le Professeur Hubert LARDY  
Madame le Docteur Pascale BLOUIN  
Madame le Docteur Stéphanie WILLOT

UNIVERSITE FRANCOIS RABELAIS  
**FACULTE DE MEDECINE DE TOURS**

**DOYEN**

**Professeur Dominique PERROTIN**

**VICE-DOYEN**

Professeur Daniel ALISON

**ASSESSEURS**

Professeur Christian ANDRES, Recherche  
Docteur Brigitte ARBEILLE, Moyens  
Professeur Christian BINET, Formation Médicale Continue  
Professeur Laurent BRUNEREAU, Pédagogie  
Professeur Patrice DIOT, Recherche clinique

**SECRETAIRE GENERALE**

Madame Fanny BOBLETER

\*\*\*\*\*

**DOYENS HONORAIRES**

Professeur Emile ARON (†) – 1962-1966  
*Directeur de l'Ecole de Médecine - 1947-1962*  
Professeur Georges DESBUQUOIS (†)- 1966-1972  
Professeur André GOUAZÉ - 1972-1994  
Professeur Jean-Claude ROLLAND – 1994-2004

**PROFESSEURS EMERITES**

Professeur Alain AUTRET  
Professeur Jean-Claude BESNARD  
Professeur Patrick CHOUTET  
Professeur Guy GINIES  
Professeur Olivier LE FLOCH  
Professeur Chantal MAURAGE  
Professeur Léandre POURCELOT  
Professeur Michel ROBERT  
Professeur Jean-Claude ROLLAND

**PROFESSEURS HONORAIRES**

MM. Ph. ANTHONIOZ - A. AUDURIER – Ph. BAGROS - G. BALLON – P.BARDOS-  
J.BARSOTTI - A. BENATRE - Ch. BERGER –J. BRIZON - Mme M. BROCHIER - Ph.  
BURDIN - L. CASTELLANI - J.P. FAUCHIER - B. GRENIER – M. JAN –P. JOBARD - J.-  
P. LAMAGNERE - F. LAMISSE – J. LANSAC - J. LAUGIER - G. LELORD - G. LEROY -  
Y. LHUINTRE - M. MAILLET - Mlle C. MERCIER - E/H. METMAN - J. MOLINE - Cl.  
MORAINE - H. MOURAY - J.P. MUH - J. MURAT - Mme T. PLANIOL - Ph. RAYNAUD  
- Ch. ROSSAZZA - Ph. ROULEAU - A. SAINDELLE - J.J. SANTINI - D. SAUVAGE -  
M.J. THARANNE - J. THOUVENOT - B. TOUMIEUX - J. WEILL.

## PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

MM.	ALISON Daniel	Radiologie et Imagerie médicale
	ANDRES Christian	Biochimie et Biologie moléculaire
	ARBEILLE Philippe	Biophysique et Médecine nucléaire
	AUPART Michel	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
Mme clinique	AUTRET-LECA Elisabeth	Pharmacologie fondamentale ; Pharmacologie
MM.	BABUTY Dominique	Cardiologie
Mmes	BARILLOT Isabelle	Cancérologie ; Radiothérapie
	BARTHELEMY Catherine	Physiologie
MM.	BAULIEU Jean-Louis	Biophysique et Médecine nucléaire
	BERNARD Louis	Maladies infectieuses ; maladies tropicales
	BEUTTER Patrice	Oto-Rhino-Laryngologie
	BINET Christian	Hématologie ; Transfusion
	BODY Gilles	Gynécologie et Obstétrique
	BONNARD Christian	Chirurgie infantile
	BONNET Pierre	Physiologie
Mme	BONNET-BRILHAULT Frédérique	
MM.	BOUGNOUX Philippe	Cancérologie ; Radiothérapie
	BRUNEREAU Laurent	Radiologie et Imagerie médicale
	BUCHLER Matthias	Néphrologie
	CALAIS Gilles	Cancérologie ; Radiothérapie
	CAMUS Vincent	Psychiatrie d'adultes
	CHANDENIER Jacques	Parasitologie et Mycologie
	CHANTEPIE Alain	Pédiatrie
	CHARBONNIER Bernard	Cardiologie
	COLOMBAT Philippe	Hématologie ; Transfusion
	CONSTANS Thierry	Médecine interne ; Gériatrie et Biologie du
vieillessement		
	CORCIA Philippe	Neurologie
	COSNAY Pierre	Cardiologie
	COTTIER Jean-Philippe	Radiologie et Imagerie médicale
	COUET Charles	Nutrition
	DANQUECHIN DORVAL Etienne	
	DE LA LANDE DE CALAN Loïc	Chirurgie digestive
	DE TOFFOL Bertrand	Neurologie
	DEQUIN Pierre-François	Thérapeutique ; médecine d'urgence
	DESTRIEUX Christophe	Anatomie
	DIOT Patrice	Pneumologie
	DU BOUEXIC de PINIEUX Gonzague	
	DUMONT Pascal	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
	FAUCHIER Laurent	Cardiologie
	FAVARD Luc	Chirurgie orthopédique et traumatologique
	FETISSOF Franck	Anatomie et Cytologie pathologiques
	FOUQUET Bernard	Médecine physique et de Réadaptation
	FRANCOIS Patrick	Neurochirurgie
	FUSCIARDI Jacques	Anesthésiologie et Réanimation chirurgicale ;
médecine d'urgence		
	GAILLARD Philippe	Psychiatrie d'Adultes
	GOGA Dominique	Chirurgie maxillo-faciale et Stomatologie
	GOUDEAU Alain	Bactériologie -Virologie ; Hygiène hospitalière

	GOUPILLE Philippe	Rhumatologie
	GRUEL Yves	Hématologie ; Transfusion
	GUILMOT Jean-Louis	Chirurgie vasculaire ; Médecine vasculaire
	GUYETANT Serge	Anatomie et Cytologie pathologiques
	HAILLOT Olivier	Urologie
	HALIMI Jean-Michel	Thérapeutique ; médecine d'urgence (Néphrologie et Immunologie clinique)
	HERAULT Olivier	Hématologie ; transfusion
	HERBRETEAU Denis	Radiologie et Imagerie médicale
Mme	HOMMET Caroline	Médecine interne, Gériatrie et Biologie du
vieillessement		
MM.	HUTEN Noël	Chirurgie générale
	LABARTHE François	Pédiatrie
	LAFFON Marc	Anesthésiologie et Réanimation chirurgicale ;
médecine d'urgence		
	LANSON Yves	Urologie
	LARDY Hubert	Chirurgie infantile
	LASFARGUES Gérard	Médecine et Santé au Travail
	LEBRANCHU Yvon	Immunologie
	LECOMTE Pierre	Endocrinologie et Maladies métaboliques
	LECOMTE Thierry	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
	LEMARIE Etienne	Pneumologie
	LESCANNE Emmanuel	Oto-Rhino-Laryngologie
	LINASSIER Claude	Cancérologie ; Radiothérapie
	LORETTE Gérard	Dermato-Vénéréologie
	MACHET Laurent	Dermato-Vénéréologie
	MAILLOT François	Médecine Interne
	MARCHAND Michel	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
	MARRET Henri	Gynécologie et Obstétrique
	MULLEMAN Denis	Rhumatologie
	NIVET Hubert	Néphrologie
	PAGES Jean-Christophe	Biochimie et biologie moléculaire
	PAINTAUD Gilles	Pharmacologie fondamentale, Pharmacologie
clinique		
	PATAT Frédéric	Biophysique et Médecine nucléaire
	PERROTIN Dominique	Réanimation médicale ; médecine d'urgence
	PERROTIN Franck	Gynécologie et Obstétrique
	PISELLA Pierre-Jean	Ophthalmologie
	QUENTIN Roland	Bactériologie-Virologie ; Hygiène hospitalière
	RICHARD-LENOBLE Dominique	Parasitologie et Mycologie
	ROBIER Alain	Oto-Rhino-Laryngologie
	ROINGEARD Philippe	Biologie cellulaire
	ROSSET Philippe	Chirurgie orthopédique et traumatologique
	ROYERE Dominique	Biologie et Médecine du développement et de la
		Reproduction
	RUSCH Emmanuel	Epidémiologie, Economie de la Santé et
		Prévention
	SALAME Ephrem	Chirurgie digestive
	SALIBA Elie	Biologie et Médecine du développement et de la
Reproduction		
Mme	SANTIAGO-RIBEIRO Maria	Biophysique et Médecine Nucléaire

SIRINELLI Dominique	Radiologie et Imagerie médicale
THOMAS-CASTELNAU Pierre	Pédiatrie
TOUTAIN Annick	Génétique
VAILLANT Loïc	Dermato-Vénéréologie
VELUT Stéphane	Anatomie
WATIER Hervé	Immunologie.

## **PROFESSEUR DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE**

Mme LEHR-DRYLEWICZ Anne-Marie Médecine Générale

## **PROFESSEURS ASSOCIES**

MM. HUAS Dominique Médecine Générale  
LEBEAU Jean-Pierre Médecine Générale  
MALLET Donatien Soins palliatifs  
POTIER Alain Médecine Générale

## **MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS**

Mme	ARBEILLE Brigitte	Biologie cellulaire
M.	BARON Christophe	Immunologie
Mme	BAULIEU Françoise	Biophysique et Médecine nucléaire
M.	BERTRAND Philippe	Biostatistiques, Informatique médicale et Technologies de Communication
Mme	BLANCHARD-LAUMONIER Emmanuelle	Biologie cellulaire
M	BOISSINOT Eric	Physiologie
MM.	BRILHAULT Jean	Chirurgie orthopédique et traumatologique
	CORTESE Samuele	Pédopsychiatrie
Mmes	DUFOUR Diane	Biophysique et Médecine nucléaire
	EDER Véronique	Biophysique et Médecine nucléaire
	FOUQUET-BERGEMER Anne-Marie	
	GAUDY-GRAFFIN Catherine	Bactériologie - Virologie ; Hygiène hospitalière
M.	GIRAUDEAU Bruno	Biostatistiques, Informatique médicale et Technologies de Communication
Mme	GOUILLEUX Valérie	Immunologie
MM.	GUERIF Fabrice	Biologie et Médecine du développement et de la reproduction
	GYAN Emmanuel	Hématologie, transfusion
M.	HOARAU Cyrille	Immunologie
M.	HOURIOUX Christophe	Biologie cellulaire
Mme	LARTIGUE Marie-Frédérique	Bactériologie-Virologie ; Hygiène hospitalière
Mmes	LE GUELLEC Chantal	Pharmacologie fondamentale ; Pharmacologie clinique
	MACHET Marie-Christine	Anatomie et Cytologie pathologiques
MM.	MARCHAND-ADAM Sylvain	Pneumologie

	MEREGHETTI Laurent	Bactériologie-Virologie ; Hygiène hospitalière
M.M	PIVER Eric	Biochimie et biologie moléculaire
Mme	SAINT-MARTIN Pauline	Médecine légale et Droit de la santé
M.	VOURC'H Patrick	Biochimie et Biologie moléculaire

### **MAITRES DE CONFERENCES**

Mlle	BOIRON Michèle	Sciences du Médicament
	ESNARD Annick	Biologie cellulaire
M.	LEMOINE Maël	Philosophie
Mlle	MONJAUZE Cécile	Sciences du langage - Orthophonie
M.	PATIENT Romuald	Biologie cellulaire

### **MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE**

M.	ROBERT Jean	Médecine Générale
----	-------------	-------------------

### **CHERCHEURS C.N.R.S. - INSERM**

MM.	BIGOT Yves	Directeur de Recherche CNRS – UMR CNRS
6239		
	BOUAKAZ Ayache	Chargé de Recherche INSERM – UMR CNRS-
	INSERM 930	
Mmes	BRUNEAU Nicole	Chargée de Recherche INSERM – UMR CNRS-
	INSERM 930	
	CHALON Sylvie	Directeur de Recherche INSERM – UMR CNRS-
	INSERM 930	
MM.	COURTY Yves	Chargé de Recherche CNRS – U 618
	GAUDRAY Patrick	Directeur de Recherche CNRS – UMR CNRS
6239		
	GOUILLEUX Fabrice	Directeur de Recherche CNRS – UMR CNRS
6239		
Mmes	GOMOT Marie	Chargée de Recherche INSERM – UMR CNRS-
	INSERM 930	
	HEUZE-VOURCH Nathalie	Chargée de Recherche INSERM – U 618
MM.	LAUMONNIER Frédéric	Chargé de Recherche INSERM - UMR CNRS-
	INSERM 930	
	LE PAPE Alain	Directeur de Recherche CNRS – U 618
Mmes	MARTINEAU Joëlle	Chargée de Recherche INSERM – UMR CNRS-
	INSERM 930	
	POULIN Ghislaine	Chargée de Recherche CNRS – UMR CNRS-
	INSERM 930	

### **CHARGES D'ENSEIGNEMENT**

#### ***Pour l'Ecole d'Orthophonie***

Mme	DELORE Claire	Orthophoniste
M	GOUIN Jean-Marie	Praticien Hospitalier
M.	MONDON Karl	Praticien Hospitalier
Mme	PERRIER Danièle	Orthophoniste

***Pour l'Ecole d'Orthoptie***

Mme LALA Emmanuelle  
M. MAJZOUB Samuel

Praticien Hospitalier  
Praticien Hospitalier

***Pour l'Ethique Médicale***

Mme BIRMELE Béatrice

Praticien Hospitalier

## Remerciements

À Monsieur Le Professeur Philippe COLOMBAT,

Vous m'avez accueillie dans votre service au début de mon internat. Ce premier stage m'a fait découvrir l'Onco-Hématologie Pédiatrique et m'a rapidement donné l'envie de travailler dans cette spécialité

Vous me faites l'honneur de présider ma thèse, et de m'accorder votre confiance dans votre service : je vous en suis très reconnaissante et je m'efforcerais d'être à la hauteur.

À Monsieur Le Professeur François Labarthe,

Je te remercie d'avoir accepté d'évaluer mon travail.

J'ai passé 6 mois dans ton service, qui ont pour moi été très formateur grâce à ta disponibilité et ton envie de nous faire apprendre.

C'est promis j'essaierais d'être meilleure pédiatre que je ne suis secrétaire d'ophtalmo !

À Monsieur Le Professeur Hubert Lardy,

Je vous remercie d'avoir bien voulu juger mon travail et de faire partie de mon jury. Je serais très heureuse de devoir travailler en collaboration avec vous prochainement.

À Madame le Docteur Stéphanie Willot,

Je suis très heureuse que tu aies pu participer à mon jury de thèse. Travailler avec toi en pédiatrie reste un très bon souvenir de mon internat.

À Pascale,

Il me faudrait plusieurs pages pour te remercier ! Merci de m'avoir encadrée dans ce travail avec autant de disponibilité, de gentillesse, de conseils précieux, de rapidité, et d'encre rose ! Merci de m'accorder ta confiance pour le poste de chef de clinique et d'avoir adapter l'organisation du service au vu des derniers événements dans ma vie. Merci pour les messages d'encouragement lors de mon stage à Paris !

Je suis ravie de pouvoir travailler avec toi en tant que collègue après avoir été ton interne.

À Anne,

Un grand merci pour ta patience et ta gentillesse ; je me souviendrais toujours de mon premier jour où tu prenais le temps de m'expliquer chaque patient et chaque chimiothérapie. J'avais l'impression d'apprendre une nouvelle langue ! Merci pour tout ce que tu m'as appris. J'espère avoir la même humanité et la même disponibilité que toi avec les patients.

À Marine,

Pour tous les stages passés ensemble entre rires, bavardages, cafés, pleurs, débriefing, et j'en oublie ! J'aurais bien aimé finir cet internat avec toi à Paris, c'est dommage de s'être loupées. En tout cas, j'espère que tu as oublié notre première rencontre, qui s'est (étonnement !) transformé en une vraie amitié

À Nadine,

Même si nous ne sommes pas de la même promotion, nous avons passé beaucoup de temps ensemble et j'espère que ça n'est pas fini ! Pour râler et rigoler encore longtemps avec toi !



A mes co-internes de promotion : Julie, Marie, Nathalie et Guillaume.

Et à tous les autres internes, chefs de cliniques, ou médecins avec qui j'ai eu l'occasion de travailler et de passer plus de temps qu'à la maison ! Laure, Aurélie, Magalie, Cécilia, Sandra, Wadih, Géraldine, Antoine, Nicolas, Karine, Anne, Marion, Zoha, ...

A mes co-internes parisiennes : Marie, Léa, Mathilde, et Marion,

Et chefs de clinique du service d'Hématologie de Robet Debré : Fred, Julie, Mony et Elisa.  
Sans qui ce stage n'aurait pas été ce qu'il a été

C'était, passionnant, enrichissant, dur, éprouvant, fatigant... heureusement que vous étiez là et que nous avons été un groupe de filles soudées ! Je suis partie triste de ne pas continuer à travailler avec vous. Je suis ravie que nous arrivions encore à nous voir, même ponctuellement.

À tous les médecins du service d'Hématologie de l'Hôpital Robert Debré et au Pr Baruchel, pour tout ce qu'ils m'ont appris pendant ces 6 mois.

Au Docteur Marie-Françoise Auclerc de l'Hôpital Saint Louis à Paris, « Mme Fralle 2000 », pour sa bonne humeur et pour tous les renseignements qu'elle m'a transmis. Un grand merci.

Enfin,

A Gaspard, Ambre, Mickael, Noé, Sébastien, Sharon, Camille, ... et tous les autres...

Tous ces enfants que j'ai croisé durant mon internat et qui ont su me conforter dans l'idée que je faisais le métier que me plaisait vraiment.

À Gildas,

C'est difficile d'écrire quelque chose sur la personne qu'on aime et avec qui on partage sa vie... Merci tout simplement d'être toujours auprès de moi, de m'avoir suivie à Tours, d'avoir accepté que je parte 6 mois à Paris, d'être aussi attentionné avec moi, et d'avoir supporté mes angoisses au moment de la rédaction de cette thèse. J'ai hâte de vivre avec toi le futur événement qui nous attend ... qui sera sans doute le plus palpitant et le plus passionnant que ce tout que l'on a vécu jusqu'à présent !

À ma fille,

Qui a bien voulu rester sage dans mon ventre pendant que je rédigeais cette thèse ! Tu as le droit d'arriver maintenant ! (Et j'ai hâte de te voir ...)

À mes parents,

Merci d'avoir toujours cru en moi et de m'avoir toujours entourée et encouragée durant toutes ces années, même dans ce domaine que vous connaissez peu. J'aime me rappeler du regard fier que vous avez eu sur moi les quelques fois où vous m'avez vu habillée en médecin avec ma blouse et mon stéthoscope. J'ai toujours autant besoin de votre présence à mes côtés.

À ma sœur,

Merci pour cette complicité que nous avons, et tous ces moments passés ensemble ( trop rares à mon goût !) qui me font toujours m'évader et penser à autre chose qu'au travail.

À mes grands-parents,

Je sais que vous auriez été mes premiers admirateurs pour ce grand jour, tellement fiers sans forcément tout bien comprendre. J'aurais aimé que vous soyez là. Je pense souvent à vous.

À Audrey, Gabrielle et Charlotte

Vous symbolisez pour toujours mes années d'externat, années d'amitié riches et pleines de souvenirs. Je sais que je pourrais toujours compter sur vous, malgré la distance. Charlotte, je suis tellement contente que tu aies poursuivi ton parcours à Tours, j'aurais loupé une amitié de plus en plus importante pour moi.

À François,

Merci d'avoir attendu pour soutenir ta thèse, j'avais peur d'être ridicule après toi ! Je sais que tu attends beaucoup des remerciements dans une thèse, mais je suis plus pédiatre que romancière... Sache que de meilleur ami de Gildas, tu es rapidement devenu la même chose pour moi.

À Julien, en espérant que je reste la pédiatre la plus drôle et sympa que tu connaisses !

À Audrey, Youenn, Ronan, Clothilde, Maela, Yves, Dorothée, Cédric, Noémie,...

Nos amitiés ont souvent commencé par des moments festifs dans l'internat d'Orléans, je suis heureuse qu'elles se soient poursuivies et renforcées à Tours. J'espère pouvoir continuer un bout de route avec vous.

## **TABLES DES MATIÈRES**

<b>RESUMÉ</b>	<b>p12</b>
<b>INTRODUCTION</b>	<b>p13</b>
<b>GÉNÉRALITÉS</b>	<b>p14</b>
I. Pancréatites aiguës de l'enfant	p14
1. Étiologies	
2. Tableau clinique	
3. Biologie	
4. Examens radiologiques	
5. Score de gravité	
6. Complications	
7. Traitement	
II. Physiopathologie des pancréatites aiguës	p23
III. Spécificité des pancréatites aiguës médicamenteuses	p26
1. Imputabilité intrinsèque	
2. Imputabilité extrinsèque	
IV. L'Asparaginase	p30
1. Mécanisme d'action	p30
2. Effets indésirables	p32
a. Réaction d'hypersensibilité	
b. Thromboses	
c. Intolérance glucidique	
d. Métabolisme lipidique	
e. Atteinte hépatique	
f. Atteinte pancréatique	
V. Rappel sur les leucémies aiguës lymphoblastiques de l'enfant	p35
VI. Schéma général du protocole de traitement FRALLE 2000 A	p38
<b>MATÉRIEL ET MÉTHODES</b>	<b>p39</b>
<b>RÉSULTATS</b>	<b>p42</b>
1) Population	
2) Circonstances de survenue	
3) Signes cliniques	
4) Signes biologiques	
5) Imagerie	
6) Complications	
7) Prise en charge	
8) Évolution	
<b>DISCUSSION</b>	<b>p52</b>
<b>CONCLUSION</b>	<b>p62</b>
<b>RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES</b>	<b>p63</b>

## **RESUME :**

L'Asparaginase, médicament cytotoxique utilisé dans le traitement des leucémies aiguës lymphoblastiques (LAL) de l'enfant, est l'un des médicaments les plus souvent en cause dans les pancréatites aiguës (PA) toxiques. Les formes sévères sont rares, responsables de complications systémiques et/ou locales.

**Matériel et Méthodes :** Nous avons étudiés rétrospectivement les cas de PA sévères secondaires à l'Asparaginase chez les enfants traités pour une LAL de la lignée B inclus dans le protocole FRALLE 2000 A pour en préciser les circonstances de survenue, les signes diagnostiques, les complications associées et la thérapeutique.

**Résultats :** Douze patients avec une PA sévère sur les 1202 enfants traités dans le FRALLE 2000 A (1%) ont été inclus dans notre étude. La majorité des PA survenait en phase d'induction du protocole avec des signes cliniques et biologiques typiques. Cinq patients ont présentés des complications systémiques sévères. La thérapeutique reposait sur la mise au repos digestif, la nutrition parentérale, des antalgiques adaptés et une antibiothérapie intraveineuse à large spectre. Aucune complication locale n'a été retrouvée. Deux patientes sont décédées directement des suites de la PA. Trois patients sur six de nouveau traités par Asparaginase ont présenté une deuxième PA, de grade 3, d'évolution favorable.

**Conclusion :** Nous n'avons pas retrouvé d'élément prédictif à la survenue de cette toxicité. Les différentes observations évoquent une probable susceptibilité génétique. La réutilisation de l'Asparaginase après PA n'est pas proscrite : elle doit être réévaluée individuellement du fait de l'intérêt thérapeutique majeur de l'Asparaginase dans les LAL de l'enfant.

**Mots clés :** *Pancréatite ; Asparaginase ; Leucémies.*

## INTRODUCTION

Bien que les pancréatites aiguës (PA) de l'enfant soient plutôt rares, leur incidence a augmenté ces dix dernières années [1]. La plupart de ces PA évoluent favorablement ; cependant il existe des formes sévères pouvant mettre en jeu le pronostic vital. Les étiologies des PA de l'enfant sont différentes de celles de l'adulte [2] ; les PA médicamenteuses représenteraient 12% des PA de l'enfant. L'Asparaginase, médicament cytotoxique très largement utilisé en hématologie pédiatrique dans le traitement des leucémies aiguës lymphoblastiques (LAL), est l'un des médicaments les plus souvent en cause dans les PA toxiques.

La sévérité des PA secondaires à l'Asparaginase est très variable allant d'une augmentation isolée des enzymes pancréatiques jusqu'à une forme sévère avec complications locales et/ou systémiques. Dans la majorité des cas, il s'agit de PA œdémateuses d'évolution rapidement favorable. Plus rarement, il s'agit de PA sévères, parfois nécrotiques. Les facteurs favorisant ces PA secondaires à l'Asparaginase et les facteurs prédictifs de la sévérité de la PA sont peu connus ; il n'existe actuellement pas de recommandations bien définies concernant leur prise en charge médico-chirurgicale. Dans la littérature, peu d'études sont retrouvées à propos de ces PA secondaires à l'Asparaginase, certaines concernant seulement un nombre restreint de patients.

Notre étude rétrospective a pour objectif de constituer un groupe homogène d'enfants ayant eu cette complication : nous nous sommes intéressés aux enfants traités selon le protocole FRALLE 2000 A pour une LAL standard de la lignée B, ayant présenté une PA sévère. Nous avons repris de façon rétrospective les enfants ayant présenté ce type de toxicité, afin d'en préciser les circonstances de survenue, le tableau clinique en corrélation avec les signes biologiques et radiologiques, ainsi que la prise en charge thérapeutique, et les risques évolutifs.

## **GENERALITES :**

### ***I. Les pancréatites aiguës de l'enfant***

Les PA sont moins fréquentes chez l'enfant que chez l'adulte, mais elles ne sont pas exceptionnelles. Les études pédiatriques sont rares et beaucoup d'éléments de prise en charge reposent sur des études prospectives adultes. L'incidence des PA a augmenté de façon significative ces dix dernières années : elle est ainsi estimée entre 2 et 13 nouveaux cas par an, pour 100 000 enfants [3]. Cette récente augmentation de l'incidence est associée à un plus grand nombre de formes idiopathiques et de PA associées à des maladies systémiques. Il n'est pas bien déterminé si cette augmentation d'incidence est réelle ou simplement liée à une meilleure qualité diagnostique, autant clinique que paraclinique, avec une réalisation plus systématique des dosages des enzymes pancréatiques chez l'enfant [1,3]. L'âge moyen de survenue des PA chez l'enfant est 10 ans. Il ne semble pas y avoir de prédominance de sexe.

La majorité des PA de l'enfant, contrairement à celles de l'adulte, ont une évolution favorable. Les PA graves, définies par l'existence d'une défaillance d'organes et/ou par la survenue d'une complication locale à type de nécrose, d'abcès ou de pseudo kyste, existent néanmoins chez l'enfant. Selon les séries, le pourcentage de PA sévères se situe entre 15 et 25% des PA [4,5]. Les PA sévères surviennent plutôt chez des grands enfants et adolescents, et sont le plus souvent des PA traumatiques ou entrent dans le cadre de maladies systémiques. Le taux de mortalité varie selon les études : il se situe en moyenne entre 2 et 10% [1,2,4]. Dans l'étude de Kandula et al, dont le travail porte sur les PA chez les nourrissons et enfants de moins de 3 ans, ce taux est à 8% [6]. Les décès surviennent rarement des suites des complications directes des PA mais plutôt en raison de co-morbidités associées (maladies systémiques, néoplasies, anomalies congénitales associées).

#### *1. Étiologies:*

Leurs étiologies sont multiples. Chez l'adulte, la majorité des PA sont d'origine biliaire (1/3) ou alcoolique (1/3).

Chez l'enfant, la PA d'origine alcoolique n'existe pas, et la PA d'origine biliaire reste moins fréquente que chez l'adulte. Il faut néanmoins l'évoquer devant tout tableau de PA

et éliminer une lithiase biliaire de façon systématique par une échographie abdominale. Les principales causes de PA chez l'enfant sont post-traumatiques et les maladies systémiques [1, 2,6,7]. Les pourcentages varient selon les séries (figure 1, d'après Benifla et al., qui rapportent une série de 589 enfants ayant présenté une PA [2] ).

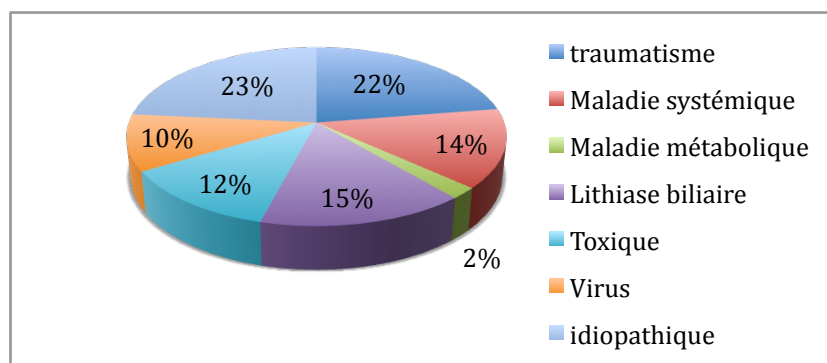


Figure 1. Pourcentage des différentes étiologies de PA de l'enfant d'après Benifla et al, "Acute pancreatitis in childhood : analysis of literature data" [2].

Dans la plupart des séries, les pancréatites traumatiques représentent la première cause de PA chez l'enfant (20 à 25% des cas). Le pancréas est plus facilement lésé que chez l'adulte : il est moins protégé par le peu de graisse qui l'entoure. Ainsi, il peut être facilement comprimé contre le rachis, entraînant une contusion, une lacération ou une fracture avec plaie de la voie excrétrice. Le diagnostic est facile quand le contexte traumatique est connu ; ce diagnostic est à évoquer même devant certains traumatismes d'intensité modérée. Dans ce contexte, l'évolution se fait fréquemment vers la constitution de pseudo kystes.

Les maladies inflammatoires (à l'origine de 15% environ des PA de l'enfant) comme le Lupus Erythémateux Disséminé, la maladie de Kawasaki, le Purpura rhumatoïde, le Syndrome Hémolytique et Urémique, la maladie de Crohn peuvent donner des atteintes pancréatiques. Ces PA sont souvent sévères et d'évolution défavorable. Néanmoins, notamment dans les maladies inflammatoires de l'intestin, la PA ne constitue que très rarement l'entrée dans la maladie. Lorsque le contexte de maladie inflammatoire est connu, cela permet d'orienter plus rapidement les investigations vers une PA.

Les anomalies congénitales du pancréas représentent environ 15% des causes de PA de l'enfant : canal biliopancréatique commun, pancreas divisum, pancreas annulaire.

Les pancréatites toxiques existent aussi chez l'enfant (12% environ des PA): les corticoïdes, le valproate de sodium, l'azathioprine, l'asparaginase, et plus récemment les antirétroviraux sont les traitements les plus souvent mis en cause. Malgré la présence dans la littérature de nombreux cas décrits, le rôle des corticoïdes a toujours été difficile à évaluer. Il semble que les patients décrits et traités par stéroïdes ont de nombreuses co-morbidités et traitements associés remettant en doute l'étiologie principale de la PA. Ils agissent probablement comme co-facteur dans le mécanisme de pancréatotoxicité.

Les PA d'origine infectieuse (10% des PA selon les séries) sont essentiellement virales : virus des oreillons (Paramyxovirus), EBV, CMV, VHA, VHB, Influenza A et B, Coxsackie virus. Il peut s'agir également d'infections bactériennes (mycoplasme, légionellose) ou parasitaires (ascaris), mais elles sont moins fréquentes que les infections virales. De nombreux autres agents pathogènes peuvent être à l'origine de PA. Ces PA infectieuses sont probablement sous diagnostiquées car elles ne sont pas toujours recherchées.

Les autres causes de PA en pédiatrie restent plus rares : métaboliques (due à une hyperparathyroïdie, hypertriglycémie, glycogénose type IA), génétiques (Pancréatite Héritaire récidivante, responsable de PA à répétition ou de pancréatite chronique). Les recherches d'ordre génétique ne doivent pas se faire lors d'un premier épisode de PA mais lors de poussées récidivantes sans cause retrouvée. La PA est une manifestation rare de la mucoviscidose, exceptionnellement révélatrice ; elle survient en l'absence d'insuffisance pancréatique, plus volontiers chez l'adulte jeune que chez l'enfant.

Enfin, les PA idiopathiques représentent 15 à 31% des cas selon les séries [1,2,4-7].

## *2. Tableau clinique:*

Chez l'adulte, le premier symptôme est la douleur abdominale : elle est transfixiante, violente et elle s'aggrave progressivement en quelques heures. Elle irradie classiquement dans le dos en inhibant la respiration. Elle s'associe à des vomissements. La position antalgique en chien de fusil est caractéristique. A l'examen clinique, on note une défense abdominale (diffuse ou localisée à l'épigastre). Il peut exister des ecchymoses péri ombilicales (signe de Cullen) ou des flancs (infiltrat sanguin rétro péritonéal : signe de Grey Turner).



Chez l'enfant, les signes cliniques sont globalement comparables à ceux retrouvés chez l'adulte. La douleur abdominale est présente de façon quasi systématique. Les principales localisations de la douleur sont épigastrique, péri ombilical ou au niveau de l'hypocondre droit. Le tableau douloureux est d'apparition brutale et augmente en intensité pendant les premières heures. L'irradiation dorsale de la douleur est plus rare. Nausées et vomissements sont très fréquents (75% cas) [8]. A l'examen clinique, une fièvre peut être retrouvée, souvent peu élevée ( $<38,5^{\circ}\text{C}$ ) et il existe en général une sensibilité épigastrique lors de la palpation ainsi qu'une distension abdominale.

Chez le nourrisson, le tableau douloureux abdominal est souvent plus frustré, ainsi une irritabilité ou une anorexie isolée peuvent être les seuls éléments retrouvés dans l'histoire clinique [6, 8].

Dans les formes plus sévères, on retrouve des signes d'iléus, avec parfois une défense à la palpation abdominale. Une dyspnée est fréquemment retrouvée dans les PA sévères, secondaire à un épanchement pleural [4]. Des signes hémodynamiques peuvent être présents dès le début du tableau clinique (signes de choc) mais ceux-ci surviennent en général en cours d'évolution.

### *3. Biologie :*

Le dosage de la lipasémie a une valeur diagnostique supérieure à celle de l'amylasémie (meilleures sensibilité et spécificité) : on note une élévation de la lipase à plus de 3 fois la normale (3N) dans 100% des cas. Un taux de 3N est considéré comme valeur seuil significative pour ces deux enzymes. Le taux de lipase ou d'amylase n'est pas corrélé à la sévérité de la PA [5]. La normalisation des taux enzymatiques est en général retardée par rapport à l'amélioration clinique ; la lipasémie décroît plus lentement que l'amylasémie lors de la guérison.

### *4. Examens radiologiques :*

L'échographie abdominale reste l'examen radiologique de référence pour confirmer le diagnostic de PA chez l'enfant [2]. Elle évalue la taille, le contour, l'échogénicité du pancréas, et l'aspect des canaux biliaires et pancréatiques. Le pancréas est oedématisé et hétérogène ; l'échographie peut authentifier la présence de coulées de nécrose, d'abcès,

d'épanchement intra péritonéal. Elle recherche la présence de lithiasse biliaire. Elle est réalisée en 1<sup>ère</sup> intention devant sa bonne sensibilité, notamment chez le nourrisson, où la réalisation en pratique d'un scanner est souvent plus compliquée (nécessité d'une sédation) et où la dose d'irradiation corporelle doit être prise en compte chez l'enfant.

Le scanner abdominal reste un examen de seconde intention en pédiatrie : soit l'échographie n'a pas permis d'établir de diagnostic avec certitude, soit il nécessaire d'évaluer l'étendue des lésions dans les PA sévères (pour être informatif, le scanner doit être réalisé au moins 48h après le début des signes cliniques). Il fournit une bonne évaluation des lésions pancréatiques (nécroses) et des coulées péri pancréatiques [4]. Le score radiologique de Balthazar permet d'établir une valeur pronostique (tableau I). Le scanner permettra également dans les PA graves avec lésions étendues, un suivi radiologique de ces lésions. Le scanner est donc indiqué chez les enfants avec un tableau de PA sévère, ou d'évolution non favorable ou inhabituelle. Dans les PA traumatiques, il est réalisé plus couramment afin d'évaluer l'atteinte des autres organes intra abdominaux.

*Tableau I. Score de Balthazar*

Stade A : Pancréas normal
Stade B : élargissement de la glande
Stade C : infiltration de la graisse péri pancréatique
Stade D : une coulée de nécrose
Stade E : > 1 coulée de nécrose au sein du pancréas ou infection d'une coulée de nécrose



Figure 2. Scanner de pancréatite aigue sévère secondaire à l'Asparaginase chez un adolescent. Le pancréas est volumineux et oedémateux. Présence d'une coulée de pancréatite. Stade D de classification de Balthazar

La cholangiopancréatographie endoscopique rétrograde (CPRE) est utile pour l'évaluation de l'arbre pancréato-biliaire lors d'une suspicion de lésions structurales congénitales ou acquises (en général suite à des récurrences de PA). En pratique, la CPRE diagnostique est réalisée chez l'enfant dans le cas de pancréatite sans étiologie précise (les PA qui ne régressent pas dans un intervalle de 4 à 6 semaines, qui récidivent, ou qui se manifestent par des élévations persistantes des enzymes pancréatiques).

La cholangiopancréatographie par résonance magnétique (CPRM) est un moyen diagnostique plus récent qui permet comme la cholangiopancréatographie, une évaluation de l'arbre bilio-pancréatique.

La radiographie standard n'est pas utile en pratique : l'abdomen sans préparation (ASP) n'apporte que des informations indirectes, telles une anse digestive sentinelle, des signes d'iléus paralytique ou d'ascite. Une radiographie du thorax peut montrer les signes d'une complication de la PA, comme un épanchement pleural.

#### 5. Score de gravité :

La gravité des PA de l'adulte est évaluée initialement par des scores clinico-biologiques, score de Ranson (tableau II) ou score de Glasgow modifié, qui n'ont pas été validés chez l'enfant. Le score de Ranson n'est pas applicable en pédiatrie car, d'une part il inclut des paramètres inadéquats comme l'âge supérieur à 55 ans ou une séquestration liquidienne supérieure à 6 litres, et d'autre part des valeurs biologiques dont les normes sont différentes chez l'enfant. Dans la population pédiatrique, ces scores ont une sensibilité de 51,8% et une valeur prédictive négative à 83% [5].

*Tableau II. Score de Ranson (1 point par item).*

<i>A l'admission ou au moment du diagnostic</i>	<i>Durant les 48 premières heures</i>
Age > 55 ans	Baisse hématicrite > 10%
Globules blancs > 16 G /L	Ascension urée sanguine > 1,8 mmol/L
Glycémie > 11 mmol/L (sauf diabète)	Calcémie < 2mmol/L
LDH > 350 U /L	PaO <sub>2</sub> < 60 mmHg
ASAT > 250 U/L (6N)	Déficit en bases > 4 mmol/L
	Séquestration liquidienne estimée > 6L

DeBanto et al [9] ont élaboré un score, le PAPS (Pediatric acute Pancreatitis Severity Score), afin d'être plus adapté aux PA de l'enfant, pour évaluer précocement leur éventuelle sévérité et adapter au mieux la surveillance médicale nécessaire (nécessité d'une hospitalisation en soins intensifs, bilans sanguins rapprochés). Les critères de ce score sont énumérés dans le tableau III. Un point est attribué pour chaque critère présent. Un score supérieur à 3 est prédictif d'une PA sévère.

*Tableau III. Score de sévérité pédiatrique selon De Banto et Al. [9]*

<b>Admission</b>	<b>A 48h d'évolution</b>
Age < 7ans	Calcium < 8,3mg/dl
Poids < 23kg	Albumine < 2,6 g/dl
Leucocytes > 18,5x10 <sup>9</sup> /l	Séquestration de liquide > 75ml/kg/48h
LDH > 2000 UI/l	Augmentation urée sanguine > 5mg/dl

Lautz et al. [5] ont comparé les trois scores (Ranson, Glasgow et PAPS) dans une étude portant sur 211 enfants avec un diagnostic de PA entre 2000 et 2009. Cette étude a démontré que le score pédiatrique a une sensibilité et une valeur prédictive négative (VPN) limitées, proche de celles du score de Ranson et de Glasgow.

Un score clinico-biologique pour la population pédiatrique n'a donc pas encore été validé. Il semble que les paramètres les plus prédictifs d'une PA sévère chez l'enfant soit : la leucocytose initiale élevée, l'augmentation de l'urée sanguine et l'hypocalcémie à 48h d'évolution [5].

#### *6. Complications :*

Les complications peuvent être locales ou systémiques.

Les complications locales sont les coulées de nécrose avec le risque majeur d'infections, les abcès et les pseudokystes. Des pseudokystes peuvent apparaître secondairement (d'où la nécessité d'une surveillance régulière par imagerie). Leur fréquence de survenue est variable selon les séries ; ils sont plus fréquemment retrouvés dans les PA post-traumatiques [10].

Les complications systémiques peuvent être secondaire à une infection de coulées de nécrose responsable d'un sepsis. Cette infection de nécrose résulte de translocation bactérienne et représente la complication locale la plus sévère, d'autant plus qu'elle survient précocement. Elle nécessite une prise en charge chirurgicale urgente.

De façon précoce, pendant les deux premières semaines d'évolution, peuvent survenir une défaillance multiviscérale, secondaire à la réponse inflammatoire systémique, avec défaillance circulatoire, respiratoire, insuffisance rénale fonctionnelle ou organique, CIVD, et acidose métabolique.

A plus long terme, les insuffisances pancréatiques exocrines ou endocrines secondaires à une PA sont rares en pédiatrie.

#### *7. Traitement :*

La prise en charge thérapeutique des PA de l'enfant présente peu de différences par rapport à celles de l'adulte mais leur relative bénignité et leur jeune âge exigent une attitude la plus conservatrice possible.

La prise en charge est la plupart du temps purement symptomatique : mise à jeun, antalgiques adaptés, support nutritionnel, antibiothérapie selon la gravité du tableau clinique. L'antibiothérapie probabiliste n'est pas recommandée chez l'enfant, mais uniquement s'il existe une infection documentée.

À la phase initiale de la PA, il existe fréquemment un iléus réflexe responsable d'une intolérance digestive qui nécessite une mise à jeun, voire une aspiration gastrique (celle-ci n'est pas systématique).

La prise en charge nutritionnelle a acquis beaucoup d'importance dans les stratégies de traitement de la PA, mais ses modalités restent encore très débattues, notamment dans le choix entre nutrition entérale et parentérale. Dans les formes bénignes de PA, de guérison spontanée et rapide, la reprise d'une alimentation orale est la plupart du temps possible avant la fin de la première semaine d'évolution par un régime pauvre en graisse. Un support nutritionnel n'est pas préconisé dans ces cas-là vu le faible risque de dénutrition et de complications. Une hydratation intraveineuse avec correction d'éventuels troubles hydro électrolytiques suffit.

Pour ceux ayant une PA grave, la durée du jeûne, la probabilité de développer des complications, et l'importance du stress métabolique justifient l'instauration d'un support nutritionnel, une fois la période d'instabilité hémodynamique passée. Les besoins énergétiques sont d'autant plus élevés que la PA est grave, qu'il existe des complications septiques et des co-morbidités associées. L'hypercatabolisme et l'hypermétabolisme, ainsi que les apports oraux réduits induisent une dénutrition qui, en l'absence de support nutritionnel équilibré, peut aggraver la morbidité et la mortalité.

La littérature pédiatrique ne fait que rarement mention de l'aspect nutritionnel du traitement de la PA. Les études rétrospectives mentionnent les périodes de jeûne initial (2-4 jours en moyenne) et l'utilisation exclusive de la nutrition parentérale dans les PA sévères ou compliquées. Un article de revue de la littérature sur 18 études pédiatriques indique que la nutrition parentérale est utilisée en moyenne chez 28% des patients [2].

L'intérêt de la nutrition parentérale repose sur deux bénéfices potentiels: la préservation de l'état nutritionnel du patient et la mise au repos du tube digestif et du pancréas. La nutrition entérale n'est mentionnée dans aucune des études analysées [2].

La nutrition entérale comporte des avantages par rapport à la nutrition parentérale, notamment en ce qui concerne les complications infectieuses et métaboliques, son influence positive sur le syndrome inflammatoire systémique et sur le système immunitaire, le maintien de la fonction intestinale et son coût. La nutrition entérale est réalisable à un stade précoce des PA sévères avec une bonne tolérance. Elle permet en outre un support nutritionnel plus court et une meilleure tolérance à la réintroduction d'une alimentation per os [11].

Les indications chirurgicales sont rares chez l'enfant; l'urgence chirurgicale est représentée par la PA nécrosante avec un risque vital. En cas de nécrose massive surinfectée, il y a nécessité de nécrosectomie, lavage et drainage. Les autres indications chirurgicales ne se font pas en contexte d'urgence et comprennent les lithiases biliaires ou les complications locales persistantes malgré un traitement conservateur (pseudokystes, ascite). La prise en charge chirurgicale dépend aussi de l'étiologie de la PA, notamment dans les PA traumatiques où une simple surveillance est plus facilement préconisée que pour les PA non traumatiques [12,13].

## ***II. Physiopathologie des PA :***

Les PA sont dues à une activation inappropriée de la sécrétion des enzymes pancréatiques à l'intérieur du pancréas conduisant à son autodigestion. Le déroulement d'une PA consiste en trois étapes distinctes [14]:

- une phase d'initiation après exposition du pancréas à des stimuli pancréatotoxiques
- une phase de constitution et d'amplification de la PA
- une phase de réparation.

Les enzymes du suc pancréatique sont présentes sous forme inactive dans la cellule acinaire. Elles deviennent actives uniquement dans la lumière intestinale lorsque le trypsinogène est activé en trypsine par l'entérokinase. Le trypsinogène peut être activé en trypsine par différentes voies : par l'entérokinase, par la trypsine elle-même et par la cathepsine B (enzyme lysosomiale intra-acinaire). La trypsine exerce donc un phénomène d'auto-amplification en activant elle-même le trypsinogène (figure 3).

L'activation du trypsinogène en trypsine constitue l'étape clé de la PA (réaction en cascade), la trypsine étant la seule enzyme activant les autres précurseurs enzymatiques. Les enzymes activés provoquent œdème et nécrose tissulaire, et altèrent les parois vasculaires. La lipase entraîne une nécrose lipidique péri pancréatique.

Cette première étape, essentielle, est contrôlée par deux mécanismes protecteurs :

- Inhibition de la trypsine par le PSTI (Pancreatic Secretory Trypsin Inhibitor)
- Rétro-contrôle négatif de la trypsine, qui prévient une activation supplémentaire du trypsinogène.

En l'absence d'agression, le niveau d'auto activation est maintenu grâce aux deux rétrocontrôles négatifs. Cependant cette capacité inhibitrice peut rapidement être dépassée, exposant au risque de PA.

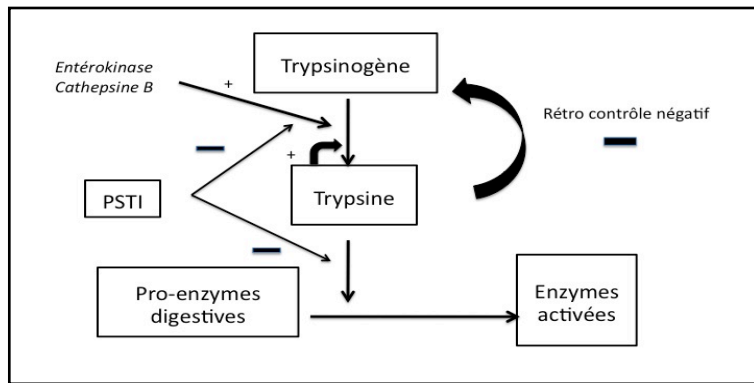


Figure 3.  
Physiopathologie de la PA.  
Phase de stimulation.

La théorie sur l'action des différents toxiques serait que ces stimuli pancréatotoxiques fragiliseraient les membranes des granules de zymogène et entraîneraient l'activation intra-acinaire et prématurée du trypsinogène en trypsine active.

Tous les facteurs responsables d'une diminution du flux sanguin ou de l'oxygénation pancréatique représentent des stimuli pancreatotoxiques. C'est le cas notamment dans les traumatismes avec lésions directes du parenchyme pancréatique ou avec mauvaise perfusion tissulaire secondaire. Dans le cadre des maladies inflammatoires, ce sont des phénomènes immunologiques qui sont mis en cause. Des facteurs mécaniques, entraînant une stagnation des sécrétions pancréatiques, jouent un rôle déclencheur en cas de PA alcoolique, de maladie obstructive biliaire, héréditaire ou acquise et de certains examens invasifs, tels que la CPRE.

La 2<sup>ème</sup> phase est la phase d'amplification : elle a un mécanisme proche de la réponse inflammatoire systémique ou SIRS « systemic inflammatory response syndrome » (visible notamment dans les sepsis) [15]. Lors d'une PA, la cellule acineuse produit en grande quantité des cytokines favorisant le développement et l'extension de l'inflammation et de la nécrose, responsables des complications locales ou à distance:  $TNF\alpha$ , Interleukine 1, PAF (facteur d'activation plaquettaire). La sévérité ultime de la PA semble résulter d'un déséquilibre entre ces cytokines pro-inflammatoires et les cytokines anti-inflammatoires (IL-10, IL-11). La réponse inflammatoire est ainsi excessive.

Les cytokines pro-inflammatoires agissent comme un signal de recrutement des cellules inflammatoires : neutrophiles, macrophages et lymphocytes (cellules non présentes à l'état basal dans le pancréas) [16]. Ces cellules activées libèrent leurs produits de synthèse dans le pancréas : radicaux libres, élastase, cytokines qui intensifient



l'inflammation du pancréas et amplifient la réponse inflammatoire systémique avec rapidement une atteinte multiviscérale.

L'immunité est altérée par les cytokines produites au cours de la PA, responsable d'une plus grande sensibilité aux infections systémiques. Son altération au niveau intestinal contribue à la translocation de bactéries et d'endotoxines (majorée également par l'hypomotilité intestinale secondaire à l'iléus réflexe). Les tissus nécrotiques pancréatiques sont contaminés par des agents infectieux, des Bacilles Gram négatifs le plus souvent.

La sévérité de la PA est également déterminée par la nature de la réponse acinaire : à savoir nécrose versus apoptose [17]. Dans le cadre de la nécrose, la cellule meurt avec libération de ses constituants, ceci entraînant une infiltration de cellules inflammatoires. Contrairement à la nécrose, l'apoptose est une mort cellulaire programmée qui peut participer à la réaction de défense. Les cellules qui meurent par apoptose sont phagocytées par les macrophages ou les autres cellules adjacentes. Il n'y a aucun signal pro-inflammatoire. L'apoptose est donc une réponse favorable de la cellule acinaire face à une agression.

Ainsi, si « l'agression pancréatique » reste modérée, la ligne de défense mise en place est suffisante pour assurer une restitution ad integrum du parenchyme. Si cette agression se prolonge ou s'amplifie, l'apoptose sera induite pour permettre une élimination, sans inflammation associée, des cellules altérées. Enfin, si l'agression est trop intense, la ligne de défense est dépassée et la nécrose s'installe, associée à un mécanisme d'inflammation localisé puis généralisé.

La dernière étape constitue la phase de réparation : phase de fibrose faisant suite à la nécrose. Cette fibrose ne se développe qu'à la suite de nécrose étendue. Elle débute par une prolifération transitoire de fibroblastes puis de cellules acinaires. En cas d'inflammation persistante ou de nécrose très étendue, les médiateurs de la réparation cellulaire sont produits en trop grande quantité, responsables d'une production importante de matrice extracellulaire, occasionnant une fibrose extensive.

### ***III. Spécificité des pancréatites aiguës médicamenteuses :***

Les PA médicamenteuses sont rares chez l'adulte mais plus fréquentes chez l'enfant. Dans les 2 populations, son incidence est actuellement en augmentation avec plus de 260 médicaments incriminés. On note une prépondérance féminine. Peu d'études ont été réalisées spécifiquement sur les PA induites par les médicaments. Celles qui ont été réalisées chez l'adulte rapportent une incidence de PA médicamenteuses entre 0.3 et 5.3% des PA [18-20]. Elles semblent être plus fréquentes chez l'enfant, proportionnellement aux autres causes de PA : une récente étude retrouve un taux de 25% de PA médicamenteuses [21].

Deux mécanismes sont évoqués dans la physiopathologie des PA médicamenteuses [22]:

- effet direct du médicament ou de l'un de ses métabolites sur le pancréas par un effet toxique (à dose thérapeutique ou par surdosage) ou par un effet immunoallergique.
- Effet indirect du médicament : plusieurs causes sont évoquées comme l'hypertriglycéridémie, l'hypercalcémie, le spasme du sphincter d'Oddi (opiacés), l'angio-oedème, l'ischémie (diurétiques), la thrombose (œstrogènes), l'hyperviscosité du suc pancréatique (diurétiques, stéroïdes).

Aucun critère sémiologique n'est formellement spécifique d'une PA médicamenteuse. Si ce n'est le contexte de survenue, rien ne permet de distinguer sur le plan clinique, biologique ou morphologique, une PA médicamenteuse d'une PA d'une autre origine.

Classiquement, les PA médicamenteuses sont volontiers de type œdémateuses et d'évolution relativement limitée dans le temps, si la prise du médicament incriminé a pu être suspendue. La fréquence des formes nécrotico-hémorragiques est évaluée entre 10 et 15% avec un taux de mortalité plus élevé, lié principalement au terrain sous-jacent (immunodépression, cancer) [19,22].

Il est donc apparu nécessaire, en pharmacovigilance, d'établir un score évaluant la relation de cause-à-effet entre un traitement médicamenteux et un évènement indésirable. Celui-ci combine une imputabilité intrinsèque, basée sur des critères

chronologiques et sémiologiques, et une imputabilité extrinsèque basée sur des critères bibliographiques [23].

### *1. Imputabilité intrinsèque :*

La chronologie des symptômes par rapport à la prise du médicament (tableau IV) est un critère majeur d'imputabilité du traitement face à une éventuelle pancréatotoxicité. Ainsi le délai d'apparition de la PA par rapport à la prise du médicament est un élément fondamental. Plus ce délai est court, plus l'imputabilité du médicament est probable. Lorsque cette toxicité est secondaire à un effet cumulatif, le délai peut être prolongé (parfois de plusieurs mois, rendant le diagnostic étiologique plus difficile). La résolution de la PA à l'arrêt du traitement est un élément significatif à rechercher ; les signes cliniques (douleur abdominale, vomissements) s'amendant en général plus rapidement que la normalisation biologique des enzymes pancréatiques.

Une PA nécrotico-hémorragique peut évoluer pour son propre compte avec détérioration de l'état clinique, indépendamment de l'arrêt du médicament (médié par la réponse inflammatoire systémique).

Enfin, la récurrence de PA après réintroduction du médicament en cause représente l'élément d'imputabilité majeur ; ceci ne doit néanmoins pas être un test diagnostique. La reprise du médicament doit être évaluée selon les bénéfices-risques de chaque patient au vu de la pathologie traitée et de l'intensité de la PA. La réintroduction d'un médicament suspect du déclenchement de PA, justifié par son intérêt thérapeutique majeur, doit se faire sous surveillance clinique et biologique étroite.

L'influence d'une association médicamenteuse, et notamment d'un inducteur enzymatique comme dans les hépatites médicamenteuses, n'est pas démontrée dans le pancréas.

Le 2<sup>nd</sup> élément fondamental dans la démarche diagnostique, avant d'évoquer une PA médicamenteuse est d'éliminer les autres causes de PA. L'imagerie doit être réalisée de façon systématique afin d'éliminer une lithiasse biliaire, des anomalies des voies biliaires ou du pancréas. Les PA génétiques ou auto-immunes sont à évoquer selon le contexte : autres manifestations auto-immunes associées ou PA à répétition. Enfin, chez l'enfant, la

cause infectieuse doit être écartée avant d'établir le diagnostic de PA médicamenteuse (virale ou bactérienne).

Biologiquement, une hyper éosinophilie, bien que rarement retrouvée, peut orienter vers une cause médicamenteuse. Il n'est actuellement pas envisageable de réaliser une ponction biopsie pancréatique afin d'obtenir des éléments histologiques en faveur d'une origine médicamenteuse. Lorsqu'un mécanisme toxique dose-dépendant est connu dans la littérature (didanosine, trétinoïne), il est indispensable d'effectuer un dosage sérique du médicament qui peut alors être considéré comme un examen spécifique fiable (tableau V).

Ainsi les données chronologiques et sémiologiques définissent un score d'imputabilité intrinsèque (tableau VI) pour un médicament donné (utile pour la standardisation du recueil d'informations des centres de pharmacovigilance).

Tableau IV,V et VI d'après Delcenserie. Quels sont les critères d'imputabilité d'une pancréatite aiguë à un médicament? [23].

Tableau IV. Imputabilité chronologique de la pancréatotoxicité des médicaments en fonction du délai d'apparition, de l'évolution et de la réadministration.

Arrêt du médicament	Délai d'apparition de la PA						
	Très suggestif			compatible		Incompatible	
	Réadministration du médicament						
	R+	R0	R-	R+	R0	R-	
Evolution suggestive	C3	C3	C1	C3	C3	C1	C0
Evolution compatible	C3	C2	C1	C3	C2	C1	C0
Evolution non suggestive	C1	C1	C1	C1	C1	C1	C0

R+ : récurrence à la réadministration du médicament. R0 : pas de réadministration ou réadministration interprétable. R- : pas de récurrence à la réadministration du médicament. C0 : improbable. C1 : douteuse. C2 : plausible. C3 : chronologie vraisemblable.

Tableau V. Critères sémiologiques de pancréatite médicamenteuse.

Sémiologie	Evocatrice			Non évocatrice		
	Examen complémentaire spécifique					
	L+	L0	L-	L+	L0	L-
Pas d'autre cause	S3	S3	S1	S3	S2	S1
Autre cause possible ou non recherchée	S3	S2	S1	S3	S1	S1

L+ : concentration sérique du médicament élevée. L- : concentration normale. L0 : examen non réalisé. Imputabilité sémiologique S1 : douteux, S2 : probable, S3 : probable.

Tableau VI. Imputabilité intrinsèque des pancréatites aiguës médicamenteuses en fonction des critères chronologiques et sémiologiques.

Chronologie	Sémiologie		
	S1	S2	S3
C0	I0	I0	I0
C1	I1	I1	I2
C2	I1	I2	I3
C3	I3	I3	I4

L'imputabilité intrinsèque est très vraisemblable (I4), vraisemblable (I3), plausible (I2), douteuse (I1) ou paraissant exclue (I0).

## *2. Imputabilité extrinsèque :*

Le dernier élément pour affiner le diagnostic de PA est la concordance des données individuelles du patient avec les données de la littérature : l'imputabilité extrinsèque. Il existe depuis 1985 une base de données informatisée française des effets secondaires pancréatiques des médicaments, nommée *Pancreatox*. La première mise à jour effectuée en 2001, recense 261 principes actifs incriminables basés sur 1115 références.

Une cotation de la bibliographie à partir de la classification du fichier *Pancreatox* peut être proposée (B0 : absence de cas dans la littérature ; B1 : pancréatites biologiques rapportées ; B2 : PA rapportées sans réintroduction positive ; B3 : pancréatotoxicité bien établie avec existence de cas de PA avec réintroduction positive). La consultation de ces sources pourra donc confirmer une éventuelle suspicion du praticien. Dans le cas contraire, une déclaration d'un nouvel effet secondaire est à effectuer auprès d'un centre de pharmacovigilance.

Il existe des manifestations cliniquement silencieuses définies par le terme de «pancréatites biologiques », se traduisant par une élévation sérique isolée de l'amylase et/ou de la lipase. La signification réelle de ces anomalies purement biologiques en terme de pancréatotoxicité n'est pas clairement établie et la conduite à tenir vis à vis de la poursuite ou non d'une thérapeutique médicamenteuse dans ce contexte n'est pas codifiée. Elle dépend du contexte et du médicament mis en cause.

## **IV. L'ASPARAGINASE**

L'Asparaginase, médicament cytotoxique, est utilisée dans la plupart des protocoles internationaux de traitement des leucémies aiguës lymphoblastiques (LAL) de l'enfant. Découverte dans les années 70, elle a permis d'obtenir une rémission complète dans 60% des cas ; elle a ensuite, en association avec d'autres drogues, amélioré nettement le taux de guérison [24]. La survie globale à 5 ans des enfants traités actuellement pour LAL (tous risques confondus) est proche de 80%. Elle est très hétérogène selon les groupes pronostiques (de 55% à 95%).

### 1. Mécanisme d'action

L'Asparaginase agit en hydrolysant l'asparagine en acide aspartique et ammoniacque. Les cellules leucémiques sont incapables de produire de novo l'asparagine, indispensable pour la vie cellulaire. Les blastes doivent donc utiliser l'asparagine extracellulaire. Celle-ci étant hydrolysée par l'Asparaginase, cette carence en asparagine entraîne la destruction sélective des cellules leucémiques (Figure 4).

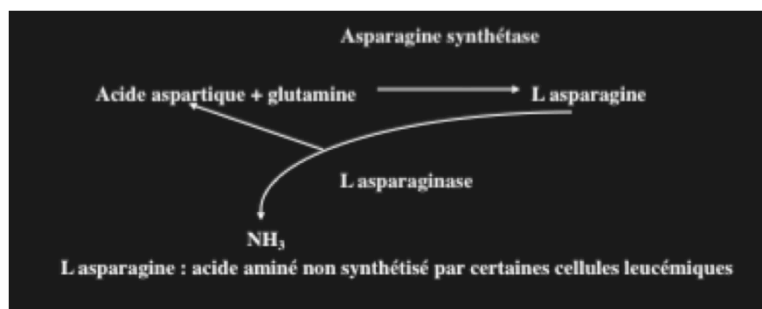


Figure 4. Mécanisme d'action de l'Asparaginase.

L'asparaginase utilisée provient de deux sources bactériennes :

- *Escherichia Coli* qui donne l'Asparaginase native (ou Kidrolase®) et la PEG-Asparaginase (ou Oncaspar®), spécialité où la L-asparaginase est combinée à du polyéthylène-glycol
- *Erwinia Chrysanthemi*, pour la spécialité Erwiniase®.

Il existe des différences significatives entre les trois spécialités, en termes de pharmacocinétique, pharmacodynamique (tableau VII), et de réaction immunologique [25]. La PEG-Asparaginase aurait un potentiel allergisant moins important que les autres formes.

Tableau VII. Pharmacocinétique des différentes formes d'Asparaginase ; traduit d'après « Comparative pharmacokinetic studies of three asparaginase preparations » Asselin et al. J Clin Oncol. 1993 [25].

	L-Asparaginase native	PEG-Asparaginase	Erwiniase
<b>Demi-vie (jours)</b>	1,44± 0,35	5,73± 3,24	0,65± 0,13
<b>Pic de concentration</b>	24h	72-96h	24-48h

En France, dans le protocole FRALLE 2000 A (protocole de traitement des LAL de l'enfant), la Kidrolase® est la spécialité utilisée en première intention.

Les cellules saines sont également sensibles à l'action de l'Asparaginase, de façon moindre cependant ; il y a une diminution voir une inhibition de la synthèse de certaines protéines comme l'albumine, l'insuline, et des facteurs de coagulation. L'asparaginase est peu myélotoxique, mais est responsable de nombreuses autres toxicités [26].

## *2. Effets indésirables :*

### *a. Réactions d'hypersensibilité*

En premier lieu, l'Asparaginase est responsable de réaction d'hypersensibilité [27,28] (10 à 30% des cas selon les séries), dont la gravité est extrêmement variable : réaction pouvant aller d'une urticaire, au bronchospasme, voire jusqu'au choc anaphylactique. Ces réactions allergiques surviennent rarement lors de la phase d'induction mais plutôt en phase d'intensification, le patient s'étant immunisé lors de ses premières injections d'Asparaginase. Le traitement concomitant par Vincristine et Prednisone, et des intervalles courts entre les injections d'Asparaginase diminueraient le risque de réactions allergiques [27].

Ces manifestations allergiques à l'Asparaginase témoignent de la présence d'anticorps anti-asparaginase : ceci engendre donc une diminution de la demi-vie sanguine de l'Asparaginase, avec une activité plus faible, responsable d'une moins bonne déplétion en Asparagine dans le sang. Au total, l'effet allergique est donc le témoin d'une réduction de l'effet anti-leucémique attendu. Il est donc recommandé après un accident allergique, de remplacer l'Asparaginase native par l'Erwiniase®, mieux tolérée. Malgré cette diminution de l'effet anti-leucémique théorique, il n'a pas été démontré de différence sur la survie à long terme chez les patients ayant eu une réaction d'hypersensibilité à l'Asparaginase [28].

### *b. Thromboses :*

Le risque de thrombose est classique chez les enfants traités pour néoplasies. Les enfants de plus de 10 ans et ceux traités pour une LAL sont les populations les plus à risque [29]. Le traitement par L-Asparaginase est l'un des facteurs responsable d'une



augmentation du risque d'accidents thromboemboliques chez les enfants traités pour une LAL.

Les accidents thromboemboliques comprennent les thromboses des voies veineuses centrales mais également les thromboses du système nerveux central (à évoquer de façon systématique devant toute manifestation neurologique chez un enfant traité par Asparaginase). Le taux de thromboses chez ces enfants varie de 1 à 36% selon les séries [30,31]. L'incidence moyenne est de 5% [32]. Les mécanismes responsables de l'accident thrombotique sont multifactoriels associant les traitements (l'Asparaginase associée aux corticostéroïdes), l'action pro coagulante des blastes et les facteurs héréditaires de thrombophilie : une série retrouve ainsi que 30% des enfants ayant présenté une thrombose étaient porteurs d'au moins un facteur génétique de prédisposition [32]. Ceci incite à rechercher, de façon systématique, dès l'inclusion des enfants traités pour une LAL, les facteurs de risque héréditaires reconnus comme thrombogènes afin de mieux cibler les enfants les plus à risque et de prévenir les accidents thrombotiques.

L'Asparaginase modifie le système hémostatique en diminuant la synthèse des facteurs coagulants (fibrinogène, facteurs II, IX et X) et des facteurs anticoagulants (l'antithrombine et le plasminogène, protéine C, protéine S). Malgré une baisse d'activité dans les deux fonctions, anticoagulante et pro coagulante, le système hémostatique tend vers un état d'hypercoagulabilité sous traitement par Asparaginase [33].

En pratique, il est recommandé de réaliser un bilan d'hémostase complet avant chaque injection d'Asparaginase : un TP inférieur à 50%, et une hypofibrinémie inférieure à 0,5g/l doivent faire décaler l'administration d'Asparaginase jusqu'à ce que les conditions requises soient de nouveau présentes. Une baisse d'Antithrombine III est fréquente mais ne contre-indique pas le traitement ; elle nécessite par contre une supplémentation en Aclotine® si son seuil est inférieur à 60%.

### *c. Intolérance glucidique :*

L'intolérance glucidique survient chez 11 à 19% des patients traités par Asparaginase [26]. Cette hyperglycémie est due à une diminution de la synthèse d'insuline et de ses récepteurs, et une hyperglucagonémie. Elle est le plus souvent notée lorsque

l'Asparaginase est associée à des corticoïdes à forte dose (en phase d'induction des LAL). Les décompensations acidocétosiques sont extrêmement rares. Le recours à l'insulinothérapie n'est pas systématique, et le traitement par Asparaginase ne doit pas être suspendu [34].

*d. Métabolisme lipidique :*

L'Asparaginase modifie le métabolisme lipidique entraînant une hypertriglycémie et une hypercholestérolémie [35]. Les mécanismes en cause ne sont pas encore bien connus ; certains suggèrent une diminution de l'activité de la lipoprotéine lipase, responsable d'une diminution de la clairance des lipides. Ces troubles métaboliques peuvent être à l'origine de PA, et de thromboses, notamment du système nerveux central. Les recommandations thérapeutiques ne sont pas protocolisées et sont à évaluer selon chaque cas.

*e. Atteinte hépatique :*

Des perturbations du bilan hépatique sont souvent rapportées lors d'un traitement par Asparaginase, à type de cytolysse (prédominant sur les ALAT), cholestase (plus rare), augmentation des phosphatases alcalines. Elles régressent spontanément 2 à 3 semaines après la fin du traitement. Ces perturbations sont néanmoins difficiles à imputer au seul traitement par Asparaginase, du fait des nombreux autres traitements associés pouvant être aussi à l'origine d'une certaine hépatotoxicité.

*f. Atteinte pancréatique :*

L'Asparaginase est l'un des médicaments les plus souvent en cause dans les PA d'origine iatrogène. Son imputabilité est bien établie du fait de l'existence de cas de PA avec réintroduction positive.

Les PA symptomatiques, graves secondaires à l'Asparaginase sont d'une façon générale, plutôt rares. Dans la plupart des cas, l'évolution est favorable (forme œdémateuse). Il existe néanmoins un certain nombre de cas avec des complications systémiques ou locales (nécrose, abcès, pseudo-kystes). Le taux de mortalité est évalué entre 0 et 5%, selon les séries [36-40].

L'Asparaginase est donc à l'origine de PA, effet toxique grave, pouvant aller jusqu'à mettre en jeu le pronostic vital mais dont l'utilisation s'avère être indispensable dans la thérapeutique des LAL de l'enfant pour obtenir une rémission complète puis une guérison. Les différentes études réalisées n'ont pas permis de définir clairement des facteurs prédisposant ou d'éléments prédictifs nous permettant d'élaborer une prévention face à ces PA, ainsi qu'une conduite à tenir pour leur prise en charge.

#### ***V. Rappel sur les leucémies aiguës lymphoblastiques de l'enfant.***

Les LAL sont le plus fréquent des cancers de l'enfant et représentent près de 25% de l'ensemble des pathologies malignes entre 0 et 15 ans. Parmi les leucémies de l'enfant, 80 à 85% sont des LAL (plus fréquentes que les leucémies aiguës myéloblastiques). Il existe un pic d'incidence chez les enfants entre 2 et 5 ans de LAL dites communes.

Ces dernières années, d'importants progrès ont été réalisés dans la classification des LAL, permettant une prise en charge thérapeutique de mieux en mieux adaptée aux facteurs pronostiques initiaux et à la sensibilité des cellules leucémiques aux traitements. Cette stratification permet d'intensifier le traitement pour les formes à risque élevé sans surtraiter les formes de bon pronostic.

Les LAL sont caractérisées par analyse cytologique, cytochimique, immunophénotypique, et par étude cytogénétique complétée par la biologie moléculaire. Par la suite, la réponse au traitement représente un élément pronostique majeur complétant les données précédentes : évaluation de la corticosensibilité à J8 (<1000 blastes/mm<sup>3</sup> sur frottis sanguin), de la chiomiosensibilité à J21 (<5% de blaste sur le myélogramme), et de l'obtention de la rémission complète cytologique en fin d'induction.

Ainsi le groupe A du protocole FRALLE 2000 concerne le traitement des LAL de la lignée B, de risque standard : il s'agit d'enfants, entre 1 et 10 ans, dont la leucocytose initiale est inférieure à 50 000/mm<sup>3</sup>, et ne présentant pas d'anomalie cytogénétique ou moléculaire de mauvais pronostic (comme t(9;22), t(4;11), hypodiploïdie, réarrangement du gène MLL).

Ces enfants sont traités selon le protocole FRALLE 2000A, comprenant plusieurs phases de traitement.

La phase d'induction vise à obtenir la rémission complète (clinique et cytologique) ; elle comprend des corticoïdes à forte dose (Prednisone 60mg/m<sup>2</sup>/jour de J1 à J8 puis Dexaméthasone 6mg/m<sup>2</sup>/jour de J1 à J28) et de la chimiothérapie comportant de la Vincristine et de l'Asparaginase. Pour les formes de risque standard, le bénéfice des anthracyclines reste incertain : il a donc été décidé, dans ce protocole, de randomiser deux injections de Daunorubicine, à J22 et J29, à la dose de 40 mg/m<sup>2</sup>/injection pour les patients chimiosensibles (groupe A1), afin d'étudier l'éventuelle absence de traitement par anthracyclines dans ce groupe de patients. La daunorubicine est prévue de manière systématique pour les patients chimiorésistants (groupes A2 et A3).

Cette phase d'induction est suivie de phases de consolidation et d'intensification comportant des chimiothérapies administrée de façon séquentielle. Les principales drogues utilisées sont le Methotrexate, la Vincristine, le Purinethol, l'Aracytine, et l'Asparaginase. Les corticoïdes sont réutilisés sur des durées variables selon les différentes phases. L'Asparaginase est administrée dans les phases d'induction, d'intensification n°1 et n°2 (résumé dans le schéma global).

La prévention de l'atteinte méningée repose sur la chimiothérapie systémique intensive (l'Asparaginase assure une déplétion en asparagine du LCR) et sur des injections de chimiothérapie intra-thécale. L'irradiation cérébrale n'est pas indiquée dans ce groupe de patient.

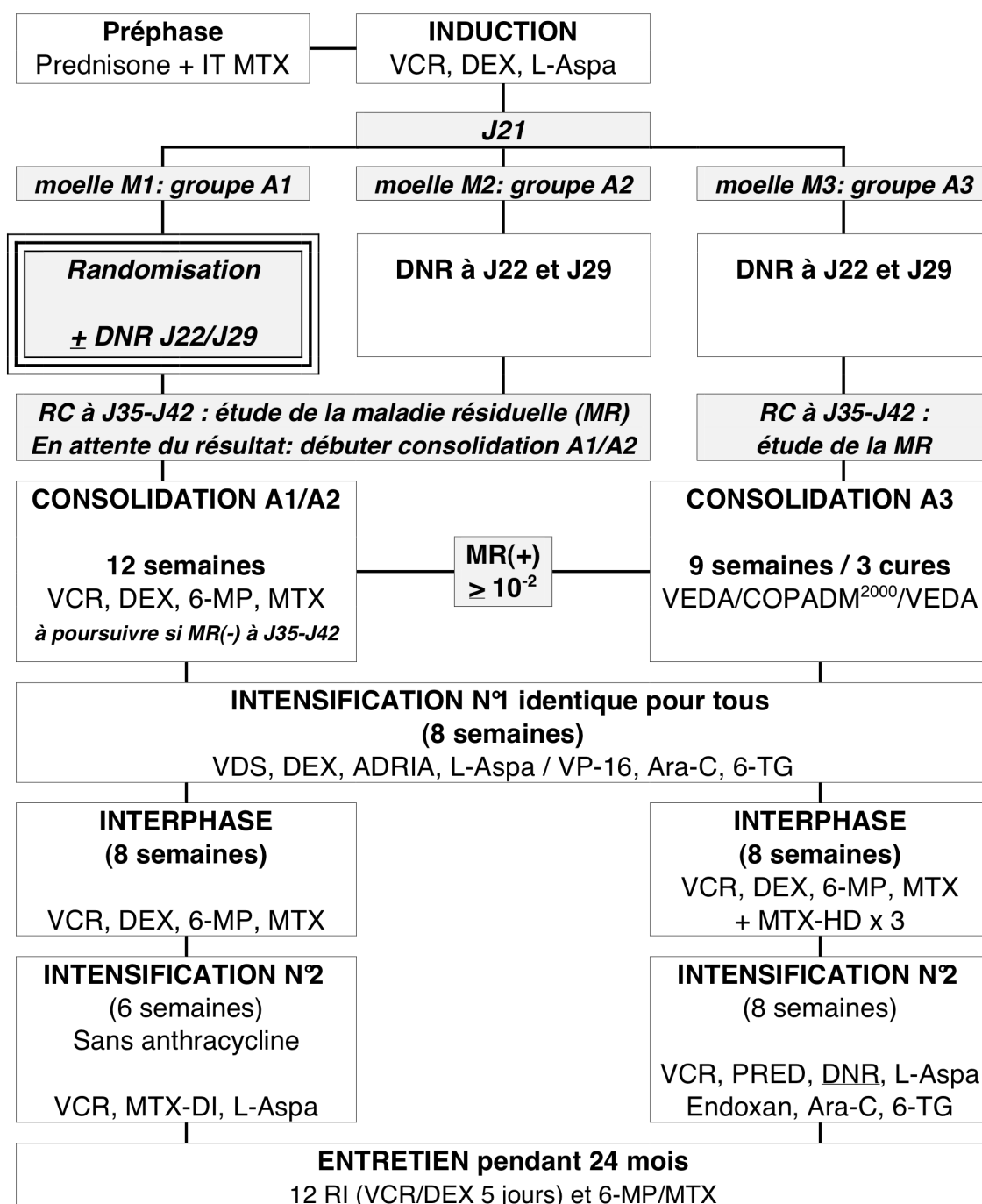
La première phase correspond à un traitement intensif d'une durée de 9 mois environ ; elle est suivie d'un traitement d'entretien de 18 à 24 mois. Il n'y a pas d'indication de greffe de moelle osseuse dans ce protocole hormis en cas de chimiorésistance avérée.

Les résultats du protocole précédent (FRALLE 93) retrouvaient pour ce groupe de patients un taux de rémission complète à 99,5%, une EFS (Event Free Survival ou survie sans événement) à 5 ans à 83±4% et une survie globale à 5 ans à 93±3%.

Les premiers résultats du FRALLE 2000 A retrouve une survie globale à 95,4%.

C'est principalement dans ce groupe de malades qui va, dans la majorité des cas, guérir que le taux de morbidité ou de mortalité iatrogène doit encore être amélioré, avec une diminution des toxicités liées aux traitements (toxicité immédiate ou à séquelles à long terme) et une poursuite de l'amélioration des soins de support.

## Schéma général de traitement du protocole FRALLE 2000 A



## MATÉRIEL ET MÉTHODES :

Nous avons étudiés, rétrospectivement, tous les cas de PA sévères (de grade 3 ou 4) secondaires à l'Asparaginase chez les enfants traités pour une LAL de la lignée B inclus dans le protocole FRALLE 2000 A.

Entre Décembre 2000 et Juin 2010, 1202 enfants ont été inclus dans le protocole FRALLE 2000 A pour une LAL de la lignée B, de risque standard, dans des services d'Hématologie pédiatrique en France. Ces enfants ont été inclus et enregistrés après informations et consentement des parents dans les centres participants à l'étude.

La PA était définie par une douleur abdominale aiguë ou autre signe clinique concordant avec le diagnostic, associée à une élévation de la lipasémie et/ou de l'amylasémie à plus de trois fois la normale. Le grade de la PA était établi selon la classification du CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) (tableau VIII). Le grade 3 correspondait à des douleurs abdominales associées ou non à des vomissements, nécessitant une prise en charge médicale (antalgiques, support nutritionnel). Le grade 4 correspondait à une PA avec complications systémiques, mettant en jeu le pronostic vital.

*Tableau VIII. Grades de PA médicamenteuses. D'après CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events).*

Adverse Event	1	2	3	4	5
Pancreatitis	.	Enzyme elevation or radiologic findings only	Sévère pain ; vomiting ; médical intervention indicated (analgesia, nutritional support)	Life-threatening conséquences ; urgent intervention indicated	Death

La responsabilité de l'Asparaginase était établie sur les critères d'imputabilité intrinsèques et extrinsèques expliqués au 1er chapitre. N'était pris en compte, ni les PA médicamenteuses secondaires à un autre traitement que l'Asparaginase, ni les PA relevant d'une autre étiologie.

Dans le protocole FRALLE 2000 A, les injections d'Asparaginase avaient lieu lors des phases d'induction et d'intensification n°1 et n°2. L'Asparaginase utilisée était la

Kidrolase®. En cas d'allergie à la Kidrolase®, les enfants recevaient de l'Erwiniase® (dose réadaptée, comportant deux injections à 3 jours d'intervalle).

Posologie des Asparaginases:

Phase d'induction: 6000 U/m<sup>2</sup>/injection, 9 injections entre J10 et J26

Phase d'intensification n°1: 6000 U/m<sup>2</sup>/injection, 6 injections entre J3 et J15

Phase d'intensification n°2: 20 000 U/m<sup>2</sup>/injection, à J2, J11, J21 et J31

Les dossiers ont été sélectionnés suite aux déclarations d'évènements toxiques ou d'évènements indésirables graves faites au responsable national du protocole, par les médecins d'hématologie prenant en charge l'enfant. Nous avons étudiés ces dossiers en les consultant sur place dans les différents centres en France.

Les données médicales de ces observations étaient donc collectées rétrospectivement à partir des dossiers cliniques originaux. Ces données médicales incluaient :

- les données démographiques de l'enfant,
- ses antécédents personnels et familiaux,
- les caractéristiques initiales de la maladie et sa sensibilité au traitement (corticosenibilité, chimiosensibilité, rémission complète)
- les circonstances de survenue de la PA : la phase du protocole et le jour précis au sein de cette phase, le délai après la dernière injection d'Asparaginase, le type d'Asparaginase utilisée,
- les signes cliniques de PA,
- les signes biologiques de PA : les pics de lipase (norme < 200UI/l) et d'amylase (norme < 120 UI/l) et le dosage de la CRP à 48h d'évolution



- les signes radiologiques de PA : le type d'examen radiologique pratiqué, précision sur le score de Balthazar si un scanner abdominal était réalisé.
- les signes de gravité : survenue ou non de complications locales (abcès, pseudokystes, fistules ou hémorragies) ou complications systémiques (état de choc, insuffisance rénale, détresse respiratoire, insuffisance hépatique, CIVD). Aucun score clinico-biologique de gravité n'était calculé devant l'absence de score validé en pédiatrie.
- la prise en charge : durée du jeûne, prescription d'une antibiothérapie, nombre de jours d'hospitalisation en réanimation, nombre de jours de nutrition parentérale, utilisation ou non de morphiniques, les autres traitements associés (comme l'insuline ou la somatostatine) et une éventuelle prise en charge chirurgicale.
- l'évolution à plus long terme : reprise ou non d'un traitement par Asparaginase, responsable ou non d'une récurrence de PA. Les doses cumulées totales d'Asparaginase reçues au cours du protocole étaient relevées. L'évolution plus spécifique de la leucémie aiguë était prise en compte pour chaque patient avec l'état actuel du patient (vivant, rechute, décès).

## **RÉSULTATS :**

### ***1. Population :***

Parmi les 1202 enfants inclus dans le protocole FRALLE 2000 A pour une LAL de la lignée B de risque standard, 12 ont présentés au moins un épisode de PA, de grade 3 ou 4, secondaire à l'Asparaginase (soit 1% des enfants traités). Ces enfants étaient suivis dans 7 centres différents en France. L'âge médian au moment du diagnostic de leucémie aiguë était de 5,5 ans (minimum : 13 mois et maximum : 9,5 ans). Ceci correspond également à l'âge médian de survenue de la PA. Ces épisodes concernaient 7 filles et 5 garçons.

Aucun antécédent personnel ou familial de pathologie pancréatique ou biliaire n'était noté.

Tous les patients avaient une LAL de la lignée B corticosensible à J8 et chimiosensible à J21, à l'exception d'une patiente non évaluable car décédée avant J21. Trois patients étaient randomisés avec Daunorubicine. Deux patientes sont décédées avant la fin de l'induction. La rémission complète était obtenue chez les 10 enfants vivants en fin d'induction.

### ***2. Circonstances de survenue :***

#### *a. Phase de traitement :*

La majorité des premiers épisodes de PA ont eu lieu lors de la phase d'induction (10 PA sur les 12). Lors de cette phase, tous les enfants étaient traités protocolairement par corticoïdes à forte dose (Dexaméthasone à la dose quotidienne de 6mg/m<sup>2</sup>) associés à l'Asparaginase.

Deux premiers épisodes de PA sont survenus plus tardivement, en phase d'intensification n°1 pour un enfant, et en phase d'intensification n°2 pour un autre. En phase d'intensification n°1, l'enfant recevait également des corticoïdes à forte dose (Dexaméthasone 10mg/m<sup>2</sup>/jour) associés à l'Asparaginase, alors qu'en intensification n°2, le patient recevait uniquement l'Asparaginase sans corticoïde.

Pour tous les patients, l'Asparaginase utilisée lors du premier épisode de PA était la Kidrolase®. La voie d'injection intraveineuse était la voie la plus utilisée ; dans 3 cas, l'injection a eu lieu par voie intra-musculaire. Les circonstances de survenue sont résumées dans le tableau IX.

Tableau IX. *Circonstances de survenue des PA secondaires à l'Asparaginase.*

<i>Patient</i>	<i>Grade de la PA</i>	<i>Phase du protocole</i>	<i>Nombres de doses consécutives</i>	<i>Dose cumulée (UI/m2)</i>	<i>Délai de survenue (jours)</i>	<i>Aplasie</i>
1	3	Induction	5	22800	0,5	Non
2	3	Induction	8	23200	4	Oui
3	4	Induction	8	48000	4	Oui
4	3	Induction	1	7680	2	Non
5	4	Induction	5	28800	0,1	Oui
6	3	Induction	9	43200	4	Non
7	3	Induction	8	30800	2	Non
8	3	Induction	4	12800	5	Oui
9	3	Intensification n°2	1	12400	2	Non
10	3	Intensification n°1	5	36000	2	Oui
11	4	Induction	2	8000	2	Non
12	4	Induction	3	17000	2	Oui

Le nombre de doses consécutives correspondait au nombre d'injections d'Asparaginase consécutives reçues avant l'épisode de PA, seulement dans la phase en cours du protocole. La dose cumulée équivalait à la dose cumulée totale reçue avant la PA dans la phase en cours du protocole. Le délai de survenue était le délai qui séparait la dernière administration d'Asparaginase des signes cliniques de PA.

#### *b. Délai d'apparition de la PA :*

La médiane du nombre de doses consécutives d'asparaginase reçues avant l'apparition des PA était de 5 (1 à 9 doses). Le délai médian entre l'apparition des signes cliniques de PA et la dernière injection d'Asparaginase était de 2 jours. Seuls deux épisodes de PA étaient survenus de manière très précoce par rapport à la dernière injection d'Asparaginase (tableau clinique très sévère apparu dans les 3 heures qui ont suivi l'injection pour un patient et dans les 12 heures pour un autre).

### *c. Signes d'intolérance à l'Asparaginase :*

Trois patients avaient présentés préalablement à l'épisode de PA des signes d'intolérance à l'Asparaginase :

- Deux patients avaient eu leurs injections d'Asparaginase décalée de plusieurs jours du fait d'anomalies du bilan de l'hémostase (fibrinogène inférieur à 0,5g /l) ;
- Une patiente avait présenté une réaction allergique modérée à type de réaction cutanée sans changement de type d'Asparaginase par la suite.

Aucune thrombose veineuse, ni intolérance glucidique n'ont été diagnostiquées au préalable dans ce groupe de 12 patients.

### **3. Signes cliniques :**

La douleur abdominale était présente au diagnostic chez tous les enfants. Elle était de localisation variable (hypogastre, hypocondre droit), intense et précédait l'apparition de signes biologiques dans 75% cas.

Les signes cliniques associés aux douleurs abdominales étaient variés, les plus fréquents étant la fièvre et les nausées/vomissements (tableau X).

<b><i>Signes Cliniques</i></b>	<b><i>Nombre de cas</i></b>
Fièvre	6
Nausée/vomissement	6
Anorexie	4
Pâleur	2
Ictère	1
Douleur lombaire	1
Douleur Thoracique	1
Détresse respiratoire	1

*Tableau X. Signes cliniques associés aux douleurs abdominales.*

### **4. Signes biologiques :**

Les deux enzymes pancréatiques étaient toutes les 2 élevées dans la majorité des cas (10 cas sur 12). Le pic biologique était atteint en moyenne dans les 48h qui suivaient le

début des signes cliniques avec des pics médians de lipase et d'amylase respectivement de 1007 UI/l (maximum à 5407 UI/l) et de 426 UI/l (maximum à 1451 UI/l). Une lipasémie normale avec une amylasémie augmentée à plus de 3 fois la normale était retrouvée chez 2 patients qui présentaient un tableau clinique et radiologique typique de PA et qui ont donc été inclus dans l'étude malgré la normalité du taux de lipasémie. Chez 3 patients, des élévations enzymatiques modérées (à moins de 3N) étaient retrouvées dans les 48h qui précédaient la PA clinique.

Le dosage de la CRP à 48h était réalisé très fréquemment en pratique courante (ce marqueur est reconnu comme un marqueur de PA sévère chez l'adulte); sa médiane était de 50mg/l.

## **5. Imagerie :**

### *a. Echographie abdominale :*

Une échographie abdominale a été réalisée chez 8 enfants. Chez 7 d'entre eux, le pancréas était augmenté de volume, homogène, d'aspect œdémateux, avec un épanchement péri pancréatique, signant le diagnostic de PA. Chez le 8<sup>ème</sup> enfant (âgé de 13mois), l'échographie abdominale n'était pas contributive, le pancréas étant mal visualisé.

### *b. Scanner Abdominal :*

Un scanner abdominal était réalisé chez 7 enfants, soit en complément de l'échographie abdominale (4 cas), soit en 1<sup>ère</sup> intention (3 cas de PA avec un tableau initial sévère). Le scanner permettait de mieux visualiser la présence ou non de signes de complications locales notamment des plages de nécrose qui n'étaient pas retrouvées à l'échographie.

Le score de Balthazar (score radiologique) était utilisé dans l'évaluation de la sévérité de l'atteinte initiale : 3 cas étaient de grade B (élargissement focal ou diffus du pancréas) et 2 cas de grade C (Pancréas hétérogène associé à une densification de la graisse péri-pancréatique) (tableau XI).

*Tableau XI. Atteinte radiologique visible au TDM.*

Score de Balthazar	Nombre de cas
A	0
B	3
C	2
D	1
E	1

Un enfant n'a eu aucun examen radiologique lors de son premier épisode de PA ; ceci devant la résolution rapide de ses douleurs abdominales et de la normalisation très précoce des enzymes pancréatiques.

Aucun enfant n'a eu d'IRM ou d'autre examen de type cholangiographie rétrograde.

Des imageries de contrôle ont été réalisées chez 4 enfants, dans un délai de 10 jours environ après le début de la PA :

- Une enfant avait une échographie abdominale normale ; elle était réalisée avant reprise d'un traitement par Asparaginase afin de s'assurer de la normalité du pancréas.
- Chez 2 autres enfants qui présentaient des lésions de nécrose au scanner initial, un contrôle confirmait l'évolution favorable de la PA avec une régression des coulées de nécrose mais persistance d'un pancréas oedématié et hétérogène.
- Chez une patiente, une lithiase de la voie biliaire était retrouvée à l'échographie et au scanner de contrôle ; celle-ci n'avait pas été diagnostiquée sur l'imagerie initiale.

## **6. Complications :**

### *a. Complications locales :*

Les complications locales (kystes, fistules, hémorragies) étaient rares : une seule patiente a présenté une infection de ces coulées de nécrose (complication locale responsable rapidement d'une défaillance multi-viscérale). Aucun patient n'a présenté de pseudokyste.

*b. Complications systémiques :*

Cinq patients ont présentés des complications systémiques : insuffisance rénale, CIVD, insuffisance hépatique, détresse respiratoire, et/ou état de choc. Dans tous les cas, les tableaux cliniques sévères associaient plusieurs atteintes simultanées.

Les troubles hydro électrolytiques étaient fréquents : une hyponatrémie sévère était retrouvée dans 4 cas, responsable de convulsions chez 2 patientes.

**7. Prise en charge :**

*a. Repos digestif et support nutritionnel :*

Le repos digestif complet a été préconisé chez 10 des patients suivis (83%); la durée moyenne de la mise à jeun était de 4 jours, avec un maximum à 10 jours. Une aspiration digestive a été réalisée chez 4 de ces 10 patients. Seuls 2 patients sur les 12 ont eu une poursuite de l'alimentation, par un régime sans graisse.

Six patients (42%) ont reçus un support nutritionnel par nutrition parentérale ; sa durée moyenne était de 5,5 jours. Aucun patient n'a reçu de nutrition entérale (Tableau XII).

*b. Antalgiques :*

Tous les patients ont reçu des antalgiques adaptés à l'intensité de leur douleur. Des antalgiques de niveau 2 (Nalbuphine) étaient administrés chez 5 patients sur les 12 (41%) ; 3 patients sur les 12 ont reçus des morphiniques (25%). Du spasfon® était souvent mis en traitements associés.

*c. Antibiothérapie :*

Une antibiothérapie a été prescrite chez 9 patients sur les 12 (75%) : soit celle-ci était débuté préalablement à l'épisode de PA du fait du contexte d'aplasie fébrile (5 patients), soit elle était mise en place de façon probabiliste et à large spectre devant l'épisode de PA (4 patients). Lorsque la PA survenait alors que l'enfant était déjà traité par antibiotiques pour aplasie fébrile, le spectre d'antibiothérapie était élargi (chez 4

enfants). L'antibiothérapie a été poursuivie jusqu'à sortie d'aplasie et résolution de l'épisode de PA.

*d. Protocole de traitement des LA :*

Les corticoïdes étaient interrompus lorsque le diagnostic de PA était confirmé. Ils n'étaient pas systématiquement repris dans la phase du protocole en cours (induction ou intensification n°1). Les doses de corticoïdes des phases suivantes étaient souvent diminuées. Deux enfants n'ont pas reçu la corticothérapie prévue en consolidation. L'une d'elle n'a reçue de la dexaméthasone qu'à partir du traitement d'entretien.

*e. Traitements associés :*

Deux enfants ont été traités par facteurs de croissance granulocytaire G-CSF lors de l'épisode de PA, afin de permettre une sortie d'aplasie plus rapide.

Aucun enfant n'a nécessité d'insulinothérapie ; aucun enfant n'a été traité par analogue de la somatostatine.

*f. Chirurgie :*

Une prise en charge chirurgicale était nécessaire pour une patiente dont le diagnostic de lithiase de la voie biliaire avait été fait radiologiquement. Une cholécystectomie sous coelioscopie était réalisée deux mois après l'épisode de PA, sans complication postopératoire.



Tableau XII. Caractéristiques et prise en charge des différents patients ayant présenté une PA secondaire à l'Asparaginase dans le protocole FRALLE 2000 A.

Patient	Age (années)	Pic de lipase (UI/l)	Pic d'amylase (UI/l)	CRP H48 (mg/l)	Score de Balthazar	Complication systémique	Séjour en réanimation (jours)	Durée de nutrition parentérale (jours)	Palier supérieur des antalgiques utilisés	Morphiniques (durée en nombre de jours)	Etat actuel	Durée de suivi depuis fin traitement (année)
1	5	1520	53	22,6	-	Non	0	0	1	0	Vivant	10
2	1	676	40	40	B	Non	0	7	2	0	Vivant	7
3	6	569	1391		E	Oui	1	1	3	1	Décès (PA)	0
4	9	532	690	60	-	Non	0	14	3	11	Décès (rechute de LAL)	0
5	7,5	2092	1451		C	Oui	1	0	2	0	Décès (PA)	0
6	6,5	20	282		-	Non	0	0	1	0	Vivant	6
7	3,5	814	147	40	B	Oui	0	0	1	0	Vivant	5
8	2	19	715	3,5	B	Non	0	0	1	0	Vivant	4
9	3	1200	144		-	Non	0	0	2	0	Vivant	1
10	9,5	5407	502	247	-	Non	0	10	2	0	Vivant	1
11	5	1209	1131	313	C	Oui	3	10	3	2	Vivant	0
12	7	1800	350	200	D	Oui	2	25	2	0	Vivant	0

## **8. Evolution :**

### *a. Décès :*

Deux patientes sont décédées en 24h de PA fulminantes avec une défaillance multiviscérale survenant dans les quelques heures qui suivaient le début des douleurs abdominales. L'état hémodynamique s'était rapidement détérioré dans les deux cas, ne répondant pas aux mesures réanimatoires mises en places (remplissage vasculaire, catécholamines). Ces évolutions fatales étaient liées à une infection généralisée associée, car on retrouvait dans un cas des signes d'infection des coulées de nécrose, et dans l'autre cas, les hémocultures prélevées se sont avérées être positives à *Bacillus Cereus* (Bacille Gram positif).

Un décès est survenu à distance de la PA chez une enfant âgée de 9,5 ans au diagnostic, des suites de l'évolution de la leucémie (rechute médullaire, 4 ans après le diagnostic initial).

### *b. Séquelles à long terme :*

A long terme, aucun patient n'a souffert de signe d'insuffisance pancréatique exocrine ou endocrine. L'épisode de PA n'a pas provoqué de perte de poids majeure : pas de signe de dénutrition retrouvé chez ces enfants 1 mois après la PA (authentifié par le calcul de l'indice de Waterloo 1 mois après la PA qui restait supérieur à 80% chez tous ces patients).

### *c. Reprise d'un traitement par Asparaginase :*

Six patients sur les 10 vivants ont été de nouveau traité par Asparaginase (spécialité Kidrolase®, sauf pour un cas où la PEG-Asparaginase a été utilisée), comme le prévoyait le protocole, en l'absence de signe clinique de PA, et après normalisation des examens biologiques et radiologiques.

Trois sur les 6 patients à nouveau traités par Asparaginase ont présenté un deuxième épisode de PA, de grade 3, d'évolution favorable après prise en charge médicale, ne nécessitant pas d'hospitalisation en réanimation. Aucun décès n'est survenu après ces deuxièmes épisodes de PA. Ces patients n'ont pas reçu de doses supplémentaires d'Asparaginase après ce deuxième épisode de PA.

Des anomalies biologiques à type d'élévation isolée des enzymes pancréatiques ont été détectées chez les 3 autres patients retraités par Asparaginase, sans aucune symptomatologie associée (PA de grade 2).

Globalement, aucun des 12 enfants inclus dans notre étude n'a reçu la dose d'Asparaginase cumulée totale prévue par le protocole (Résumé dans le tableau XIII).

*Tableau XIII. Doses d'Asparaginase reçue selon les phases du protocole FRALLLE 2000 A.*

<i>Patient</i>	<i>Nombre de doses d'Asparaginase (au total)</i>	<i>Dose cumulée en Induction (UI/m2)</i>	<i>Dose cumulée en intensification n°1 (UI /m2)</i>	<i>Dose cumulée en intensification n°2 (UI/m2)</i>	<i>Dose cumulée totale (UI /m2)</i>	<i>Pourcentage de dose théorique (%)</i>
<b>Dose théorique prévu</b>	19	54000	36000	80000	170000	
1	13	28800	28800	20000	77600	45,6
2	16	23200	17400	20000	60600	35,6
3	8	48000	0 (décédée)	0 (décédée)	48000	28,2
4	8	61600	0	0	61600	36,2
5	5	28800	0 (décédée)	0 (décédée)	28800	16,9
6	18	43200	24000	76800	144000	84,7
7	12	30800	15200	0	46000	27
8	13	19200	19800	12760	51760	30,4
9	16	34020	22400	12400	68820	40,5
10	14	65880	36000	0	101880	59,9
11	3	8000	6600	0	14600	8,6
12	3	18000	0	0	18000	10,6
Moyenne	10,7	34125	14183	11830	60138	35,4

#### *d. Suivi :*

Actuellement, 9 des enfants inclus dans notre étude sont vivants. Le délai médian de suivi est de 7 ans à partir du diagnostic de LA (2-10 ans) ; deux enfants étaient encore en cours de traitement d'entretien au moment de la réalisation de notre étude (Janvier 2012).

## **DISCUSSION**

### ***1. Incidence***

Dans notre étude, l'incidence des PA de grade 3 ou 4, secondaires à l'Asparaginase, est de 1%. Dans les études précédentes, cette incidence est très variable selon les protocoles, mais est globalement comprise entre 2 et 19% [36,37,39-44]. Cette variation peut s'expliquer par la définition inhomogène selon les articles du terme de "pancréatites aiguës secondaires à l'Asparaginase", allant d'une augmentation isolée des enzymes pancréatiques à des tableaux cliniques de PA nécrosantes ou compliquées pouvant aller jusqu'au décès. Le taux de mortalité est également très différent selon les séries, en moyenne entre 0 et 5% [36-38,40-43]. Seule l'étude de Land et al. [39] retrouvait un taux de mortalité élevé (20%), probablement car il s'agit d'une petite série, concernant des patients traités pour une rechute de LA (état clinique sous-jacent plus fragile). Notre taux de mortalité secondaire aux PA est plus élevé que d'habitude, évalué à 16%. Ceci est possiblement dû au fait qu'il s'agit d'une petite série et qu'elle incluait uniquement les PA sévères de grade 3 ou 4 ; en dehors des 2 décès décrits, les autres cas de PA ont tous évolué favorablement, en quelques jours, grâce à une prise en charge adaptée.

### ***2. Facteurs de prédisposition***

Les PA sévères à l'Asparaginase seraient plus sévères et plus fréquentes chez les adolescents ou les grands enfants [36-38,40,41,44], et plus particulièrement chez les adolescentes. En effet, la demi-vie et l'activité de l'Asparaginase seraient augmentées par la présence d'œstrogènes [40]. Nous n'avons, par définition, pas pu retrouver ce critère puisque nous n'avons inclus que les enfants traités selon le groupe A du protocole FRALLE 2000 : ceci concernait donc que les enfants de moins de 10 ans. Néanmoins, les 2 patientes décédées dans le contexte de PA étaient âgées de 6 et 7,5 ans : des âges supérieures à la moyenne des patients inclus.

Nous n'avons pas retrouvé de facteur prédisposant dans l'histoire de ces patients ; aucun antécédent personnel ou familial de pathologie biliaire ou pancréatique n'a été retrouvé dans les dossiers médicaux. Les dosages lipidiques (cholestérolémie et triglycéridémie)

ont été réalisés chez un seul patient (dont les taux étaient normaux avant le début de la chimiothérapie mais non recontrôlés par la suite). Dans l'étude de Cohen et al. [35], les taux de triglycérides et cholestérol ont été dosés chez 65 enfants traités par Asparaginase, avant et pendant le traitement : ces taux étaient significativement augmentés sous Asparaginase. Seul l'un de ces patients a présenté une thrombose du système nerveux central ; aucun cas de PA n'a été décrit. Un dosage initial avant toute chimiothérapie puis un suivi régulier des taux sanguins en cours de traitement permettraient de dépister les enfants à risque de dyslipidémie et donc à risque éventuel de PA. Des mesures hygiéno-diététiques pourraient ainsi être mises en place afin de normaliser les taux de triglycérides chez les enfants concernés et de minimiser le risque théorique de PA.

### ***3. Type d'Asparaginase***

L'Asparaginase sous forme de Kidrolase® est responsable de la plupart des cas publiés de PA sévères dans les différentes séries, et de la totalité des cas de notre étude. Un des patients a fait une deuxième PA après avoir été traité par PEG-Asparaginase. Dans la littérature, des cas de PA sont décrits pour les 3 formulations d'Asparaginase, sans que des différences significatives soient retrouvées en terme de pancréatotoxicité [42,44,45] ; seulement deux études retrouvent une plus grande fréquence de PA chez les patients traités par PEG-Asparaginase comparativement à ceux traités par Asparaginase native [36,46]. Le délai de survenue d'une PA après traitement par PEG-Asparaginase peut être très long (jusqu'à 44 jours) du fait de la demi-vie de la PEG-Asparaginase qui est d'environ 6 jours [36]. Il semble que la forme Erwiniase soit la moins pancréatotoxique : Eden et al. [47] ne retrouvent aucun cas de PA sur 275 patients traités. Ceci pourrait s'expliquer par une moindre déplétion en stock d'Asparagine.

### ***4. Phase de chimiothérapie***

Dans notre étude, 83% des PA ont eu lieu en phase d'induction du protocole FRALLE 2000 A : la survenue de PA dans les premières semaines de traitement est retrouvée dans la majorité des études [37,41]. Par ailleurs, il ne semble pas exister de dose minimale toxique dans la mesure où la PA survient aussi bien de façon précoce (4 cas après 1 à 4 doses) que de façon plus tardive (6 cas après 5 à 9 doses). Cette observation

suggère donc que dans le cadre des PA, la toxicité de l'Asparaginase est probablement liée à une prédisposition individuelle plutôt qu'à un effet de toxicité cumulative.

La chronologie des événements dans les PA décrites ici, retrouve une période de latence en moyenne de 2 jours entre la dernière dose d'Asparaginase et l'apparition des premiers signes cliniques ; ce délai pourrait correspondre au temps d'action de l'Asparaginase sur le pancréas. Dans deux cas, ce délai est extrêmement court (quelques heures) avec un tableau clinique grave conduisant aux décès des 2 patientes : ceci est également en faveur d'une susceptibilité individuelle au traitement par Asparaginase, plus marquée chez ces 2 patientes.

La réponse aux chimiothérapies est souvent variable d'un individu à l'autre. Bien qu'il existe des doses standardisées, on remarque en pratique courante de nombreux effets indésirables, parfois graves, survenant uniquement chez certains patients. La prédiction de la réponse aux agents anticancéreux chez un individu représente actuellement un enjeu important, notamment en pédiatrie [48]. Des facteurs génétiques affectant le métabolisme et le transport des médicaments sont en partie responsables de différences notables en termes de toxicité ou au contraire d'inefficacité thérapeutique. La pharmacogénétique étudie les mécanismes d'origine génétique intervenant dans la réponse thérapeutique avec la perspective d'une individualisation des traitements. En pratique, des méthodes de phénotypage et de génotypage permettent de déterminer le statut métabolique d'un individu, pour un médicament donné. Les méthodes de phénotypage reposent sur la mesure directe de l'activité enzymatique. Chaque individu est ainsi classé en « métaboliseur rapide » ou « métaboliseur lent ». Le génotypage analyse spécifiquement les gènes codant pour différentes enzymes impliquées dans le métabolisme des médicaments ; certains sont analysés en routine, avant de débuter une chimiothérapie.

Par exemple, les enfants traités pour une LAL reçoivent, du Purinethol® ou 6-Mercaptopurine (6-MP) qui peut être à l'origine d'une myélotoxicité avec hypoplasie sévère. Actuellement, la recherche de mutations (plus de 20 mutations sont connues) sur le gène directement impliqué dans le métabolisme du 6-MP, le Thiopurine S-Methyl Transférase (TPMT), est réalisée avant de débuter un traitement chez les enfants concernés ; si une mutation est retrouvée, le risque de myélotoxicité est important du

fait de la diminution de l'activité TPMT, responsable d'accumulation des métabolites : les doses médicamenteuses sont donc adaptées selon ces résultats.

Dans le cas de l'Asparaginase, aucune mutation génétique n'a été encore formellement identifiée comme à l'origine de la toxicité pancréatique. Cependant, il semble que plusieurs gènes soient responsables d'une plus grande susceptibilité individuelle aux PA, toutes étiologies confondues :

- Des mutations du gène *CFTR* (Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator), impliqué dans la mucoviscidose, sont considérées comme des facteurs prédisposant aux pancréatites, même en l'absence de mucoviscidose patente. Il s'agit alors le plus souvent de sujets hétérozygotes composites, ayant une mutation majeure et une mutation mineure ou deux mutations mineures du gène *CFTR* [49].
- Les mutations du gène *SPINK1* (Serine Protease Inhibitor Kazal type 1, appelé également PSTI pour Pancreatic Secretory Trypsin Inhibitor) sont également probablement impliquées. En effet une mutation de ce gène était retrouvée chez des malades ayant une pancréatite, à une fréquence supérieure à celle observée dans la population générale [50]: selon les études, 6 à 40% des patients ayant une PA idiopathiques sont porteurs de cette mutation à l'état homo- ou hétérozygote. L'altération de *SPINK1* n'est pas à elle seule la cause de la pancréatite, mais est un facteur favorisant en présence d'autres facteurs, environnementaux (alcool, médicaments) et/ou génétiques (notamment autres mutations associées : *CFTR* et *PRSS1*) [50].
- Les mutations du gène du trypsinogène cationique (Protease Serine 1, *PRSS1*), sont responsables des pancréatites héréditaires de transmission autosomique dominante, avec une pénétrance de 80 %. La prévalence des mutations *PRSS1* est faible dans les PA idiopathiques [51].

Ces mutations génétiques sont-elles à l'origine d'une susceptibilité individuelle aux PA secondaires à l'Asparaginase ? Aucune étude ne porte spécifiquement sur la question. Aucune recherche n'a été réalisée sur la présence ou non d'un polymorphisme génétique chez ces patients. Nous pourrions nous inspirer d'une étude réalisée chez des patients infectés par le VIH, qui ont présenté une PA médicamenteuse secondaire à la prise

d'antirétroviraux : 40% de ces patients avait une mutation retrouvée pour le gène CFTR ou SPINK-1 (différence significative en comparaison avec les patients VIH+ indemnes de PA,  $p=0,011$ ) [52]. Ce polymorphisme génétique pourrait ainsi aider à une surveillance plus étroite des malades connus comme à risque de faire une PA secondaire à l'Asparaginase, ou pourrait induire une adaptation des doses d'Asparaginase dans les protocoles de chimiothérapie pour les patients à risque.

## **6. Tableau clinique et biologique**

Le diagnostic de PA est posé relativement facilement : les signes cliniques étaient typiques avec des douleurs abdominales dans 100% cas permettant d'orienter rapidement le diagnostic. Les enfants traités par chimiothérapie pour une LAL ont de nombreuses autres raisons de souffrir de douleurs abdominales : syndrome occlusif secondaire à la Vincristine, colite infectieuse du neutropénique, infections de type pneumopathie ou pyélonéphrite, troubles du transit secondaires aux traitements.

Néanmoins, le contexte de traitement par Asparaginase sensibilise les hématologues : ainsi dans le protocole FRALLE 2000 A, tous les patients ont eu une surveillance biologique des enzymes pancréatiques en cours de chimiothérapie et pour certains, de façon plus rapprochée au moment de l'apparition des douleurs abdominales. Dans notre série, 25% des patients ayant eu une PA secondaire à l'Asparaginase, avait eu une élévation enzymatique isolée qui précédaient les signes cliniques : les injections prévues d'Asparaginase étaient donc suspendues dans ce contexte. Malgré cela, la survenue de la PA n'était pas évitée par probable déclenchement du mécanisme d'autodigestion pancréatique avec une autonomisation secondaire du processus, malgré la suspension du traitement par Asparaginase. Cette surveillance systématique des enzymes pancréatiques paraît néanmoins utile, permettant peut être d'éviter des PA de sévérité plus importante. Ceci n'est pas retrouvé dans toutes les études : Laugel et al. [38] ont ainsi noté que l'élévation enzymatique était retardée de plusieurs dizaines d'heures par rapport au début des signes cliniques.

Dans notre étude, les pics enzymatiques étaient décalés de 48h par rapport au début du tableau clinique : la répétition des dosages permet donc d'objectiver une augmentation secondaire qui ne laisse que peu de doute au diagnostic. De plus, le degré d'élévation des



pics enzymatiques et le dosage de la CRP ne reflètent pas la sévérité de la PA, en accord avec les études précédentes [37,40].

## ***6. Examens radiologiques***

Notre série confirme que l'échographie est un examen facile et utile : 85% des échographies réalisées retrouvaient une anomalie en faveur du diagnostic de PA. Elle est donc à réaliser en priorité dès le diagnostic de PA évoqué, et à répéter pour suivre l'évolution des lésions. Néanmoins, elle n'est pas toujours contributive et doit être complétée par un scanner si besoin. Par ailleurs, le scanner abdominal est complémentaire notamment dans les PA sévères: il permet de mieux évaluer les PA sévères avec une évaluation précise de la nécrose parenchymateuse et des lésions extra pancréatiques. Le score de Balthazar est corrélé à la sévérité de la PA et représente un facteur pronostic fiable : dans notre étude, les patients avec un score C, D ou E ont tous présenté des complications systémiques et ont tous nécessité une prise en charge en réanimation.

## ***7. Scores pronostiques***

Aucun score clinico-biologique n'a été réalisé dans notre série, dans la mesure où aucun n'est validé chez l'enfant. Le score pronostique de Ranson a été calculé dans la série de Laugel et al. [38], retrouvant des résultats très différents pour des situations comparables entre elles, avec des valeurs non corrélées au degré de sévérité des PA. Les paramètres décrits comme prédictif d'une PA sévère chez l'enfant ne sont pas applicables dans notre série ; en effet, la leucocytose initiale n'est pas représentative car la majorité des enfants sont en aplasie (secondaire à la LAL ou par myélotoxicité des chimiothérapies) ; l'hypocalcémie n'est pas non plus un élément déterminant, car elle est la plupart du temps abaissée, avant l'épisode de PA, du fait de l'hypoalbuminémie fréquente sous Asparaginase : la calcémie corrigée pourrait être prise en compte.

## **8. Prise en charge**

### *a. Nutritionnelle*

La prise en charge de ces patients repose avant tout sur la mise au repos du tube digestif. La nutrition parentérale est préconisée dans les PA sévères, dont la durée de jeûne risque d'être prolongée. Ce support nutritionnel n'est retrouvé que chez un tiers des patients de notre série : ceci s'explique par le fait que deux des PA les plus sévères ont évolué rapidement vers le décès sans qu'une nutrition parentérale puisse être débutée.

La prise en charge nutritionnelle apparaît comme primordiale, dans la mesure où les patients traités pour une néoplasie sont à risque majeur de dénutrition, la PA étant un facteur de risque supplémentaire. Aucun cas de dénutrition avérée n'a été retrouvé 1 mois après l'épisode de PA : cette évaluation était peut-être trop précoce et aurait méritée d'être réalisée plus à distance. Néanmoins, les patients traités selon le groupe A du protocole FRALLE 2000 sont rarement sujets à une perte de poids pathologique mais plutôt à une prise pondérale du fait de la corticothérapie prolongée et à forte dose, responsable d'une hyperphagie et d'une rétention hydro-sodée.

### *b. Antibiothérapie*

L'antibiothérapie à large spectre était le plus souvent instaurée dès le diagnostic de PA sévère posé, contrairement aux recommandations en pédiatrie où l'antibiothérapie doit être débutée dans les PA seulement après confirmation d'une infection de nécrose. Ces recommandations ne sont pas applicables chez les enfants immunodéprimés, neutropéniques, en phase d'induction d'une LAL, où toute infection peut être gravissime. Ceci se confirme dans notre étude où les deux patientes décédées des suites de leur PA avaient des éléments en faveur d'une infection systémique (signe d'infection de coulées de nécrose sur le scanner pour l'une, et hémocultures positives pour l'autre). Il nous semble donc primordial que dans cette population à risque d'infection grave, les antibiotiques soient débutés de façon préventive, au début de la PA.

### *c. Chirurgie*

Une seule enfant a été traitée chirurgicalement, par cholécystectomie pour une lithiase biliaire. La cholécystectomie réalisée était probablement à visée préventive afin d'éviter toute survenue de nouvelle PA, y compris d'origine biliaire. L'origine médicamenteuse de l'épisode de PA sévère reste établie dans la mesure où la lithiase biliaire n'était pas retrouvée lors des imageries faites en phase aigue de la PA, ni lors du bilan d'imagerie au diagnostic de la LAL.

L'évolution favorable grâce à une prise en charge médicale des PA sévères dues à l'Asparaginase est retrouvée dans d'autres séries [37,38]. Seule l'infection des coulées de nécrose est une indication chirurgicale en urgence en pédiatrie mais qui reste peu fréquente. Dans notre série, la seule enfant ayant eu une infection de coulée de nécrose a évolué de façon fulminante. Aucune prise en charge chirurgicale n'a pu être organisée avant la survenue brutale du décès.

### **9. Autres traitements pancréatotoxiques**

La responsabilité de l'Asparaginase dans notre série était bien confirmée par les critères d'imputabilité utilisée habituellement en pharmacovigilance. Cependant, ces enfants recevaient en même temps d'autres traitements pancréatotoxiques, comme les corticoïdes (Dexaméthasone) et le Bactrim® (donné tout au long de la chimiothérapie en prévention de la pneumocystose). Dans une étude rétrospective portant sur 254 enfants traités par Asparaginase, Knoderer et al. [36] ont retrouvé un risque accru de PA secondaire à l'Asparaginase chez les patients qui recevaient de façon concomitante de la Daunorubicine et/ou Prednisone, alors que le risque était abaissé chez les patients traités par Dexaméthasone. Dans notre série, les corticoïdes étaient arrêtés dès le diagnostic de PA suspecté et aucun enfant n'a présenté de nouvel épisode de PA au moment de leur reprise. Par ailleurs, seuls 3 patients sur les 12 avaient reçu de la Daunorubicine (au moins une dose) au moment de l'épisode de PA (25%). Le Bactrim® était poursuivi de façon identique tout au long du protocole (pendant ou après la PA) sans que sa responsabilité vis-à-vis d'une pancréatotoxicité soit évoquée. Un rôle adjuvant de ces traitements dans la toxicité pancréatique de l'Asparaginase n'est cependant pas à exclure [40,42].

## ***10. Complications secondaires :***

A plus long terme, notre étude n'a pas retrouvé de séquelle secondaire à ces épisodes de PA : absence d'insuffisance pancréatique exocrine ou endocrine. Aucun cas de pseudokyste n'a été décrit dans notre série contrairement aux études antérieures qui retrouvaient un taux élevé de pseudokystes entre 10 et 63% [36-38,41]. Dans la littérature, aucune étude n'a été réalisée afin d'étudier parmi ces enfants les facteurs de risque de développer ce type de complication locale. Seules des observations isolées sont retrouvées. Leur prise en charge chirurgicale n'est pas indiquée initialement ; elle est indiquée en cas de complications ou d'augmentation de la taille des lésions, nécessitant une surveillance rapprochée parfois sur plusieurs mois [52].

## ***11. Poursuite de la chimiothérapie***

Dans le protocole FRALLE 2000A, la survenue d'une PA ne contre-indique pas la réutilisation de l'Asparaginase par la suite ; la décision de la reprise de l'Asparaginase est laissée au praticien prenant en charge l'enfant, après évaluation du rapport bénéfice/risque. Tous les patients re-traités par Asparaginase ont présenté un deuxième épisode de PA : 50% de PA de grade 3 et 50% de PA de grade 2. Toutes ont eu une évolution rapidement favorable. Ce taux élevé de récurrence de PA après reprise de l'Asparaginase est en accord avec d'autres études : Kearney et al. [37] retrouvent un taux de récurrence de 63% chez les patients retraités par Asparaginase avec une évolution favorable, sans complication (sauf pour un patient sur les 10 qui a développé un pseudo kyste). Cette réintroduction de l'Asparaginase malgré l'antécédent de PA a permis de faire un certain nombre de doses d'Asparaginase supplémentaires sans que cela ait de complications graves sur l'état clinique du patient.

Le nombre total de doses d'Asparaginase reçues et par conséquent la dose cumulée totale d'Asparaginase ont été retrouvés comme des facteurs pronostiques sur l'EFS [37,44]. Dans notre étude, la dose cumulée moyenne d'Asparaginase chez les enfants ayant eu une PA secondaire à l'Asparaginase était nettement inférieure à celle prévue par le protocole. Il paraît donc important de tenter de reprendre un traitement par Asparaginase chez les enfants ayant eu une PA (PA sans risque vital initialement, soit de

grade 3) afin d'optimiser la dose cumulée totale d'Asparaginase qui semble être un facteur pronostique sur l'évolution de la maladie.

L'intolérance à l'Asparaginase est connue comme un facteur pronostique sur l'évolution de la leucémie (selon la dose minimale reçue), toutes toxicités confondues (hypersensibilité, pancréatites, accident thromboemboliques) : Silvermann et al. ont démontré dans leur série portant sur 377 enfants traités pour une LAL, que l'EFS à 5 ans était significativement différente entre ceux ayant présenté une toxicité à l'Asparaginase, les empêchant de recevoir une certaine dose limite d'Asparaginase, et ceux ayant toléré toutes, ou pratiquement, les doses prévues par le protocole: EFS à 5ans 73% versus 90% ( $p < 0,01$ ) [44]. Est-ce que la PA secondaire à l'Asparaginase représente spécifiquement un facteur pronostique ? Les précédentes études ne l'ont pas démontré, en raison du trop faible nombre de patients. Notre étude est également limitée avec un faible nombre d'enfants à l'inclusion et un recul qui n'est pas encore suffisant sur l'évolution à plus long terme (2 patients sont actuellement en fin de traitement d'entretien).

Kearney et al [37] ont retrouvé un risque de rechute significativement plus important dans le groupe d'enfants ayant eu une PA secondaire à l'Asparaginase (29% versus 14%, avec  $p = 0,04$ ). Dans notre série, une enfant sur les 12 inclus a présenté une rechute médullaire 4 ans après le diagnostic de LAL. Cette enfant n'avait pas été retraitée par Asparaginase dans les deux phases d'intensification ; de plus, elle avait un âge limite au diagnostic (9ans et 5mois) : cette patiente aurait nécessité de recevoir au moins toutes ses doses d'Asparaginase, voire d'être traitée dans le groupe B du protocole FRALLE 2000 du fait de l'âge limite (groupe plus à risque recevant une chimiothérapie plus intensive). Elle a donc probablement été sous-traitée.

## CONCLUSION

L'Asparaginase est à l'origine de nombreux effets indésirables dont la PA : effet toxique grave, peu fréquent, pouvant mettre en jeu le pronostic vital des patients. Malgré cela, l'utilisation de l'Asparaginase s'avère primordiale dans la thérapeutique des LAL de l'enfant pour obtenir une rémission complète puis une guérison. Les PA secondaires à l'Asparaginase augmentent notablement la morbidité chez les patients traités pour une LAL dans le protocole FRALLE 2000 A avec nécessité d'une nutrition parentérale, de traitements antalgiques allant parfois jusqu'aux morphiniques, et d'un allongement du temps d'hospitalisation avec risque de transfert en réanimation. Ceci contraste avec la relative bonne tolérance des traitements de ce groupe de patient, dit de bas risque, où les phases de chimiothérapie sont normalement relativement bien tolérées, avec peu de complications et une durée d'hospitalisation limitée par rapport aux autres groupes de traitement (FRALLE 2000 B ou T). Aucun facteur prédictif n'a été retrouvé afin de déterminer les patients les plus à risque de faire ce genre de toxicité. Des études à visée génétique pourraient être réalisées afin de mettre en évidence une éventuelle prédisposition génétique aux PA secondaires à l'Asparaginase. Ces connaissances en pharmacogénétique permettraient par la suite d'individualiser les doses ou les schémas d'injection d'Asparaginase, et de minimiser les potentiels risques de complications secondaires. La réutilisation de l'Asparaginase après un épisode de PA ne doit pas être proscrite. Sa reprise doit être évaluée individuellement, pour chaque patient, selon la sévérité du premier épisode de PA avec d'un côté le risque important de récurrence d'un épisode de PA, et de l'autre l'effet thérapeutique majeur de cette chimiothérapie sur l'évolution de la maladie.

## Références Bibliographiques

- [1] Nydegger A, Heine RG, Ranuh R et al. Changing incidence of acute pancreatitis: 10-year experience at the Royal Children's Hospital, Melbourne. *J Gastroenterol Hepatol*. 2007 Aug ;22(8) :1313-6.
- [2] Benifla M, Weizman Z. Acute pancreatitis in childhood: analysis of literature data. *J Clin Gastroenterol*, 2003 Aug ;37(2) :169-72.
- [3] Morinville VD, Barmada MM, Lowe ME. Increasing incidence of acute pancreatitis at an American pediatric tertiary care center : is greater among physicians responsible ? *Pancreas*, 2010 Jan ;39(1):5-8.
- [4] Yi-Jung Chang, Hsun-Chin Chao, Man-Shan Kong, et al. Acute pancreatitis in children. *Acta Paediatr*. 2011 May;100(5):740-4
- [5] Lautz TB, Chin AC, Radhakrishnan J. Acute pancreatitis in children : spectrum of disease and predictors of severity. *J Pediatr Surg*. 2011 Jun;46(6):1144-9.
- [6] Kandula L, Lowe ME. Etiology and outcome of acute pancreatitis in infants and toddlers. *J Pediatr*. 2008 Jan;152(1):106-10, 110.e1. Epub 2007 Oct 24.
- [7] Werlin SL, Kugathasan S, Frautschy BC. Pancreatitis in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2003 Nov;37(5):591-5.
- [8] Park A., Latif S., et al. A comparison of presentation and management trends in acute pancreatitis between infants/toddlers and older children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2010 August;51(2): 167–170
- [9] DeBanto JR, Goday PS, Pedroso MR, et al. Acute pancreatitis in children. *Am J Gastroenterol* 2002;97:1726–1731.
- [10] Ford EG, Hardin WD Jr, Mahour GH, Woolley MM. Pseudocysts of the pancreas in children. *Am Surg*, 1990 Jun ;56(6) :384-7.
- [11] Gupta R, Patel K, Calder PC, Yaqoob P, Primrose JN. A randomised clinical trial of total enteral and total parenteral nutritional support on metabolic, inflammatory and oxidative markers in patients with predicted severe acute pancreatitis (APACHE II  $\geq$  6). *Pancreatology* 2003; 3: 406-413.
- [12] Teh SH, Pham TH, and al. Pancreatic pseudocyst in children : the impact of management strategies on outcome. *J Pediatr Surg*. 2006 Nov;41(11):1889-93
- [13] Paul M., Mooney D. The management of pancreatic injuries in children : operate or observe. *Journal of Pediatric Surgery* ;Volume 46, Issue 6 , Pages 1140-1143, June 2011

- [14] Frossard JL, Hadengue A. Pancréatite aiguë : nouvelles données physiopathologiques. *Gastroenterol Clin Biol* 2001 ; 25 :164-176
- [15] Kingsnorth A. Role of cytokines and their inhibitors in acute pancreatitis. *Gut* 1997; 40: 1-4
- [16] Gea-Sorli S, Closa D. Role of macrophages in the progression of acute pancreatitis. *World J Gastrointest Pharmacol Ther.* 2010 Oct 6;1(5):107-11
- [17] Bhatia M. Apoptosis versus necrosis in acute pancreatitis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2004 Feb;286(2):G189-96.
- [18]. Andersen V, Sonne J, Andersen M. Spontaneous reports on drug-induced pancreatitis in Denmark from 1968 to 1999. *Eur J Clin Pharmacol.* 2001 Sep;57(6-7):517-21.
- [19] Lankisch PG, Droge M, Gottesleben F. Drug induced acute pancreatitis: incidence and severity. *Gut.* 1995 Oct;37(4):565-7
- [20] Barreto S, Tiong L, Williams R. Drug-Induced Acute Pancreatitis in a Cohort of 328 Patients. A Single-Centre Experience from Australia. *JOP. J Pancreas (Online)* 2011 Nov 10; 12(6):581-585.
- [21] Bai HX, Ma MH, Orabi AI, et al. Novel characterization of drug-associated pancreatitis in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2011 Oct ;53(4) :423-8.
- [22] Nguyen-Tang T, Negrin DS, Vonlaufen A, Frossard JL. Drug-induced pancreatitis. *Revue médicale suisse.* 2007 Sep 5 ;3(123) :1942,1944-7.
- [23] Delcenserie R. Quels sont les critères d'imputabilité d'une pancréatite aiguë à un médicament ? *Gastroenterol Clin Biol* 2001 ; 25 : 1S18-1S21.
- [24] Jaffe N, Traggis D, Das L, et al. L-asparaginase in the treatment of neoplastic diseases in children. *Cancer Res.* 1971 Jul;31 (7):942-9.
- [25] Asselin BL, Whittin JC, Coppola DJ, and al. Comparative pharmacokinetic studies of three asparaginase preparations. *J Clin Oncol.* 1993 Sep ;11(9) :1780-6.
- [26] Raetz E and Salzer WL. Tolerability and efficacy of L-Asparaginase therapy in pediatric patients with acute lymphoblastic leukemia. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2010 Oct ;32(7):554-63.
- [27] Evans WE, Tsiatis A, Rivera G, et al. Anaphylactoid reactions to Escherichia Coli and Erwinia asparaginase in children with leukemia and lymphoma. *Cancer.* 1982 Apr 1;49 :1378-1383.
- [28] Woo M, Hak L, Storm MC, et al. Hypersensitivity or development of antibodies to asparaginase does not impact treatment outcome of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Journal of Clinical Oncology.* 2000 Apr ;18(7): pp 1525-1532



- [29] Athale U, Siciliana S, Thabane L, et al. Epidemiology and clinical risk factors predisposing to thromboembolism in children with cancer. *Pediatr Blood Cancer*. 2008 ;51 :792-797
- [30] Payne JH, Vora AJ. Thrombosis and acute lymphoblastic leukaemia. *Br J Haematol*, 2007 Aug ; 138(4):430-45.
- [31] Athale UH, Chan AK. Thrombosis in children with acute lymphoblastic leukemia: part I. Epidemiology of thrombosis in children with acute lymphoblastic leukemia. *Thromb Res*, 2003 ;111(3) :125-31.
- [32] Caruso V, Iacoviello L, et al. Thrombotic complications in childhood acute lymphoblastic leukemia: a meta-analysis of 17 prospective studies comprising 1752 pediatric patients. *Blood* 2006 Oct 1;108(7):2216-22
- [33] Appel IM, Hop WC, et al. L-Asparaginase and the effect of age on coagulation and fibrinolysis in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Thromb Haemost.*, 2008 Aug ;100(2) :330-7.
- [34] Roberson JR, Raju S, Shelso J, et al. Diabetic ketoacidosis during therapy for pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer*. 2008 ;50:1207-1212.
- [35] Cohen H, Bielorai B, et al. Conservative treatment of L-asparaginase-associated lipid abnormalities in children with acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer*. 2010 ; 54(5) :703-6.
- [36] Knoderer HM, Robarge J, Flockhart DA. Predicting asparaginase – associated pancreatitis. *Pediatr Blood Cancer* 2007 ;49 :634-639.
- [37] Kearney SL, Dahlberg SE, Levy DE, et al. Clinical course and outcome in children with acute lymphoblastic leukemia and asparaginase-associated pancreatitis. *Pediatr Blood Cancer*. 2009 Aug ;53(2) :162-7.
- [38] Laugel V, Escande B, Entz-Werle N, et al. Pancréatites aiguës sévères à l'asparaginase chez l'enfant : étude rétrospective multicentrique. *Archives de pédiatrie*. 12 (2005) 34-41
- [39] Land VJ, Sutow WW, Fernbach DJ, Lane DM, Williams TE. Toxicity of L-Asparaginase in children with advanced leukemia. *Cancer* 1972 ; 30 :339-47.
- [40] Weetman RM, Baehner RL. Latent onset of clinical pancreatitis in children receiving L-asparaginase therapy. *Cancer* 1974 ;34 :780-5.
- [41] Alvarez OA, Zimmerman G. Pegaspargase-induced pancreatitis. *Med Pediatr Oncol* 2000 ;24 :200-205
- [42] Sahu S, Saika S, et al. L-asparaginase (Leunase) induced pancreatitis in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Hematol Oncol* 1998 Nov-Dec ; 15(6):533-8

- [43] Flores-Calderon J, Exiga-González E, et al. Acute pancreatitis in children with acute lymphoblastic leukemia treated with L-asparaginase. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2009 Oct;31(10):790-3.
- [44] Silverman LB, Gelber RD, et al. Improved outcome for children with acute lymphoblastic leukemia : results of Dana-Farber Consortium Protocol 91-01. *Blood.* 2001 ; 97 : 1211-1218.
- [45] Duval M, Suclu S, Fertser A, et al. Comparison of Escherichia coli-asparaginase with Erwinia-asparaginase in the treatment of childhood lymphoid malignancies: results of a randomized European Organisation for Research and Treatment of Cancer-Children's Leukemia Group phase 3 trial. *Blood.* 2002 Apr 15 ;99(8):2734-9.
- [46] Avramis VI, Sencer S, Periclou AP, et al. A randomized comparison of native Escherichia coli asparaginase and polyethylene glycol conjugated asparaginase for treatment of children with newly diagnosed standard-risk acute lymphoblastic leukemia: a Children's Cancer Group study. *Blood,* 2002 Mar 15 ;99(6):1986-94.
- [47] Eden OB, Shaw MP, Lilleyman JS, Richards S. Non-randomised study comparing toxicity of Escherichia coli and Erwinia asparaginase in children with leukaemia. *Med Pediatr Oncol.* 1990 ;18(6);497-502.
- [48] Colin JD Ross, Henk Visscher, S Rod Rassekh et al. Pharmacogenomics of serious adverse drug reactions in pediatric oncology. *J Popul Ther Clin Pharmacol* 2011 Vol 18 (1):e134-151
- [49] Cohn JA, Friedman KJ, Noone PG, et al. Relation between mutations of the cystic fibrosis gene and idiopathic pancreatitis. *N Engl J Med* 1998 ; 339 :653-658.
- [50] Whitcomb D. How to think about SPINK and pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2002;97 :1085-1088.
- [51] Teich N, Hoffmeister A, Keim V. Mutations of cationic trypsinogen in chronic pancreatitis. *Lancet* 1999 Oct 9;354(9186):1302.
- [52] Felley C, Morris M, Wonkam A, et al. The rôle of CFTR and SPINK-1 mutations in pancreatic disorders in HIV-positive patients : a case-control study. *AIDS* 2004, 18 :1521-1527
- [53] Spraker HL, Spyridis GP, Pui CH, Howard SC. Conservative management of pancreatic pseudocysts in children with acute lymphoblastic leukemia. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2009 ; 31(12):957-959.

Académie d'Orléans – Tours

Université François-Rabelais

## **Faculté de Médecine de TOURS**

**AUVIN Cécile**

**Thèse n°**

67 pages – 13 tableaux – 4 figures

### **Résumé :**

L'Asparaginase, médicament cytotoxique utilisé dans le traitement des leucémies aigues lymphoblastiques (LAL) de l'enfant, est l'un des médicaments les plus souvent en cause dans les pancréatites aigues (PA) toxiques. Les formes sévères sont rares, responsables de complications systémiques et/ou locales.

**Matériel et Méthodes :** Nous avons étudiés rétrospectivement les cas de PA sévères secondaires à l'Asparaginase chez les enfants traités pour une LAL de la lignée B inclus dans le protocole FRALLE 2000 A pour en préciser les circonstances de survenue, les signes diagnostiques, les complications associées et la thérapeutique.

**Résultats :** Douze patients avec une PA sévère sur les 1202 enfants traités dans le FRALLE 2000 A (1%) ont été inclus dans notre étude. La majorité des PA survenait en phase d'induction du protocole avec des signes cliniques et biologiques typiques. Cinq patients ont présentés des complications systémiques sévères. La thérapeutique reposait sur la mise au repos digestif, la nutrition parentérale, des antalgiques adaptés et une antibiothérapie intraveineuse à large spectre. Aucune complication locale n'a été retrouvée. Deux patientes sont décédées directement des suites de la PA. Trois patients sur six de nouveau traités par Asparaginase ont présenté une deuxième PA, de grade 3, d'évolution favorable.

**Conclusion :** Nous n'avons pas retrouvé d'élément prédictif à la survenue de cette toxicité. Les différentes observations évoquent une probable susceptibilité génétique. La réutilisation de l'Asparaginase après PA n'est pas proscrite : elle doit être réévaluée individuellement du fait de l'intérêt thérapeutique majeur de l'Asparaginase dans les LAL de l'enfant.

**Mots clés :** Pancréatite ; Asparaginase ; Leucémies

**Jury :**  
Président : Monsieur le Professeur Philippe COLOMBAT  
Membres : Monsieur le Professeur François LABARTHE  
Monsieur le Professeur Hubert LARDY  
Madame le Docteur Pascale BLOUIN  
Madame le Docteur Stéphanie WILLOT

**Date de la soutenance :** Mardi 27 Mars 2012