

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr **KIDROLASE®**
(L-asparaginase)

Poudre pour injection 10,000 UI /flacon

Antileucémique

Jazz Pharmaceuticals France SAS
69006 Lyon
France

N° de contrôle : 209464

Distributeur canadien :
CGF Pharmatech
3516 Griffith
Montreal, Québec H4T 1A7

Date de révision:
18 décembre 2017

Version 3.0

Date d'approbation :
19 décembre 2017

TABLE DES MATIERES

Partie I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTE	<u>Page</u>
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET UTILISATIONS CLINIQUES	3
CONTRE-INDICATIONS	3
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	4
EFFETS INDÉSIRABLES	6
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	8
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	10
SURDOSAGE	11
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	11
STABILITÉ ET CONDITIONS DE CONSERVATION	12
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	12
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	13
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	13
TOXICOLOGIE	14
TÉRATOGENICITÉ	16
RÉFÉRENCES	17

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

Pr **KIDROLASE®**

(L-asparaginase)

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique et concentration	Ingrédients non médicamenteux cliniquement importants
Injection intramusculaire ou intraveineuse (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION)	10 000 Unités Internationales par flacon	Glycine et hydroxyde de sodium

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

KIDROLASE® (L-asparaginase) est principalement indiquée comme traitement d'induction de la rémission chez les patients atteints de leucémie lymphoblastique aiguë. Des rémissions ont également été obtenues dans des cas de leucémies myéloblastiques et myélomonocytaires aiguës, bien que celles-ci soient moins sensibles à l'action de l'enzyme. La L-asparaginase a parfois donné des résultats favorables dans certains cas de lymphosarcomes, de réticulosarcomes, de maladie de Hodgkin, de leucémies lymphoïdes chroniques et de mélanosarcomes.

CONTRE-INDICATIONS

Les patients ayant une hypersensibilité à la L-asparaginase ou à l'un des composants de KIDROLASE® ; une réaction d'hypersensibilité en cours de traitement contre-indique la poursuite de celui-ci.

Les patients ayant une insuffisance hépatique, pancréatite.

Les femmes enceintes ou qui allaitent : la L-asparaginase possède une activité embryotoxique et tératogène chez l'animal et, par conséquent, elle ne doit pas être utilisée chez la femme enceinte ou allaitant.

Les patients ayant été récemment vaccinés contre la fièvre jaune.

Les patients traités avec de la phénytoïne (voir INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES)

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

DES RÉACTIONS ALLERGIQUES PEUVENT SURVENIR AU COURS D'UN TRAITEMENT PAR KIDROLASE® (L-ASPARAGINASE), TOUT SPÉCIALEMENT CHEZ LES PATIENTS AYANT DES ANTÉCÉDENTS D'HYPERSENSIBILITÉ AUX AUTRES FORMES DE L-ASPARAGINASE.

CONSIDÉRANT QUE L'ON NE PEUT EN PRÉVOIR LES EFFETS INDÉSIRABLES, KIDROLASE® NE DEVRAIT ÊTRE ADMINISTRÉ QUE PAR UN MÉDECIN EXPÉRIMENTÉ EN CHIMIOTHÉRAPIE DU CANCER ET UNIQUEMENT DANS UN ENVIRONNEMENT OÙ L'ON A SOUS LA MAIN TOUS LES ÉQUIPEMENTS DE RÉANIMATION NÉCESSAIRES.

KIDROLASE® EXERCE UN EFFET INDÉSIRABLE SUR LA FONCTION HÉPATIQUE DE CERTAINS PATIENTS. UN TRAITEMENT PAR KIDROLASE® PEUT AGGRAVER UNE ATTEINTE HÉPATIQUE PRÉEXISTANTE CAUSÉE PAR UNE THÉRAPIE PRÉALABLE OU PAR UNE MALADIE SOUS-JACENTE. POUR CHAQUE PATIENT, LE MÉDECIN DEVRA PESER SOIGNEUSEMENT LES BÉNÉFICES ESCOMPTÉS CONTRE LE RISQUE DE TOXICITÉ.

Généralités

KIDROLASE® (L-asparaginase) peut être utilisé comme traitement d'entretien ou de réinduction ; toutefois, s'il survient une rechute au cours d'un traitement d'entretien avec Kidrolase®, il est préférable d'utiliser un autre agent pour le traitement de réinduction.

La L-asparaginase peut provoquer des phénomènes allergiques. Comme la sensibilité des patients ne peut être déterminée avec certitude à l'aide de l'intradermoréaction, des réactions ayant été notées après une cuti-réaction négative et vice-versa et que ces phénomènes régressent rapidement sous corticothérapie intraveineuse, il est préférable d'administrer des corticostéroïdes pendant 1 ou 2 jours avant un traitement de réinduction. Au moment de l'injection, on doit aussi disposer du matériel nécessaire pour traiter les chocs anaphylactiques. Lors de l'administration intermittente de la L-asparaginase, il est

recommandé d'utiliser la voie I.M., car l'administration par voie I.V. a provoqué 3 fois plus de réactions anaphylactiques que l'administration par voie I.M.

Au début du traitement, il est nécessaire de surveiller le taux d'acide urique dans le sang et, au besoin, d'administrer de l'allopurinol aussi longtemps que nécessaire.

Des contrôles hépatiques réguliers seront effectués pendant toute la durée du traitement ainsi que des contrôles de la formule sanguine.

Systeme endocrinien et métabolisme

Un traitement par KIDROLASE® peut aggraver le diabète chez le diabétique insulino-dépendant.

En raison de l'hyperglycémie qui a été notée chez certains patients, il faudra apporter une attention particulière à l'évolution de la glycémie au cours du traitement et particulièrement chez les diabétiques instables.

L'amylasémie doit aussi être contrôlée au cours du traitement. Le traitement devra être arrêté en cas d'augmentation des taux d'amylase.

Hématologique

Des thromboses cérébrales et des hémorragies ont été observées chez des patients traités par KIDROLASE®. Chez certains de ces patients, ces événements peuvent être attribués à des troubles de la coagulation tels qu'une augmentation du temps de prothrombine (PT) et du temps de thromboplastine activé (aPTT), une hypofibrinogénémie, une diminution de l'antithrombine III, du plasminogène et d'autres facteurs de coagulation (VII, IX, X, et VIII).

Des tests de coagulation (aPTT, KPTT, dosage du fibrinogène et de l'AT III) doivent être effectués avant le traitement et avant chaque injection de KIDROLASE® (L-asparaginase). Un traitement substitutif doit être effectué si le fibrinogène est inférieur à 1g/litre ou si l'AT III est inférieure à 60%. S'il n'est pas possible de remonter le taux de fibrinogène ou le taux d'AT III, il est préférable d'interrompre temporairement le traitement et de ne le reprendre qu'après le retour à la normale des paramètres biologiques.

Neurologique

Des thromboses cérébrales ont été observées chez des patients traités par KIDROLASE® (voir partie **Hématologique** ci-dessus).

La leucoencéphalopathie postérieure réversible (LEPR) est une complication rare des traitements par asparaginase lors qu'utilisée de façon concomitante avec des immunosuppresseurs. Les symptômes de la LEPR incluent : tension artérielle élevée, convulsions, céphalées, état mental altéré, troubles visuels aigus (principalement une cécité corticale ou une hémianopsie homonyme). Les symptômes peuvent être non spécifiques et le diagnostic doit être confirmé par des procédures radiologiques. La responsabilité des asparaginases, d'un traitement concomitant ou des affections sous-jacentes dans la survenue de la LEPR n'est pas définie. Le traitement consiste en une prise en charge symptomatique, incluant toute mesure généralement utilisée dans la prise en charge des convulsions. Une interruption de KIDROLASE® peut s'avérer nécessaire si une LEPR est suspectée ou diagnostiquée. Il convient de solliciter l'avis d'un expert médical.

Populations particulières

Femmes enceintes – Voir CONTRE-INDICATIONS

Femmes qui allaitent – Voir CONTRE-INDICATIONS

Surveillance et tests de laboratoires – Voir GÉNÉRALITÉS et HÉMATOLOGIE

EFFETS INDÉSIRABLES

Les essais cliniques pour KIDROLASE® (L-asparaginase) ont été réalisés avant 1970 et certaines sous-population de patients ayant participé à ces essais pourraient être différentes des patients chez lesquels KIDROLASE® est utilisé aujourd'hui. De plus, certains médicaments de la chimiothérapie pourraient être différents de ceux administrés actuellement, et les taux de survie auraient été très différents pour certaines sous-populations de patients chez lesquels les essais cliniques ont été conduits. Tous ces facteurs auraient eu une influence sur le profil des effets indésirables. Aussi, le profil d'effets indésirables observé au cours de ces études pourrait différer de ce qui serait observé actuellement dans un essai

clinique récent, incluant la fréquence de ces effets indésirables. Cependant, les informations suivantes représentent la meilleure analyse possible des effets indésirables observés au cours des 35 années d'expérience clinique avec KIDROLASE®.

Les réactions d'hypersensibilité sont les plus fréquentes et incluent des réactions à type d'urticaire, œdème laryngé, bronchospasme, hypotension voire de véritables chocs anaphylactiques. Si ces réactions se produisent, le traitement devra être immédiatement arrêté (voir CONTRE-INDICATIONS).

Les effets indésirables d'ordre clinique ou biologique notés au cours des essais cliniques avec la L-asparaginase peuvent se classer de la façon suivante :

- Réactions allergiques

On a pu observer dans la demi-heure ou l'heure qui suit une injection de L-asparaginase, l'apparition de réactions d'hypersensibilité qui se traduisent par une manifestation cutanée, de l'œdème ou, chez un petit nombre de patients par une réaction anaphylactique. Celle-ci peut se manifester dès la première injection, mais elle se produit surtout entre la 5^{ème} et 9^{ème} dose.

- Troubles digestifs

Des nausées et vomissements apparaissent généralement en début de traitement. Ils peuvent être dus à une action directe du médicament, ou être secondaires à une élévation de l'azotémie et de l'uricémie. Ces effets indésirables sont assez fréquents mais leur intensité nécessite rarement l'arrêt du traitement.

Plus rarement, on a noté de la diarrhée avec syndrome douloureux abdominal sans que ne soit retrouvée de cause précise pour expliquer ce phénomène.

Quelques rares cas de perforations digestives sont survenus, sans qu'il soit possible d'établir exactement la contribution de la L-asparaginase dans ces accidents.

- Altération des fonctions hépatiques

Les anomalies du fonctionnement de la fonction hépatique sont assez fréquentes et peuvent même parfois nécessiter l'interruption du traitement. Les plus caractéristiques sont l'hypocholestérolémie, l'hypoalbuminémie, l'élévation des phosphatases alcalines et des transaminases ALT (SGOT). Une faible augmentation des transaminases AST (SGPT) et une augmentation des bêta et gammaglobulines à l'électrophorèse des

protéines ont également été notées. Une hépatite cholestatique ou une atteinte hépatocellulaire avec ou sans stéatose ont aussi été signalées. Cependant, si l'hépatotoxicité de la L-asparaginase est le plus souvent modérée et régressive, elle peut néanmoins, en de rares occasions, déclencher chez ces malades souvent en assez mauvais état de santé, un ictère dont la gravité peut conduire au décès.

Afin de prévenir ces effets indésirables, il est recommandé d'effectuer au moins 1 fois par semaine, au cours d'un traitement à la L-asparaginase, des tests des fonctions hépatiques et, en cas d'altérations importantes, d'interrompre l'administration du médicament.

De plus, avant de procéder à un traitement de réinduction de KIDROLASE®, il y a lieu de vérifier la fonction hépatique pour éviter de donner de la L-asparaginase à un patient présentant un bilan anormal.

- Inhibition de la synthèse protéique et désordres métaboliques

- Trouble de la coagulation à type d'allongement du temps de prothrombine et du temps de thromboplastine avec une hypofibrinogénémie, une diminution de l'antithrombine III, du plasminogène et des autres facteurs (VII, IX, X et VIII) ; ces troubles peuvent être à l'origine de complications hémorragiques et thrombotiques. Devant les troubles de coagulation au cours du traitement à la L-asparaginase, les fonctions hémostatiques doivent être contrôlées périodiquement,
- Hypoalbuminémie,
- Diminution du taux d'insuline sérique avec hyperglycémie,
- Hypertriglycéridémie et hypercholestérolémie,
- Hyperammoniémie, parfois associée à des signes cliniques d'encéphalopathie métabolique tels que des troubles de la conscience avec confusion, stupeur ou coma, et résultant d'une production excessive d'ammoniac par action de KIDROLASE® sur l'asparagine et la glutamine endogènes.

- Risques hématologiques

- La L-asparaginase ne provoque qu'exceptionnellement une aplasie médullaire et sa toxicité hématologique n'est pas augmentée lors de son utilisation en association avec d'autres antileucémiques, ce qui ne dispense pas d'exercer les contrôles sanguins et médullaires habituels.

- Autres effets indésirables
 - Assez rarement, troubles du système nerveux central qui apparaissent surtout chez les adultes et qui consistent en une dépression légère associée à des troubles de la personnalité, une désorientation, un délire, des convulsions et un pseudoparkinsonisme ;
 - Dans de rares cas, une leucoencéphalopathie postérieure réversible est observée au cours de traitements à base d'asparaginase ;
 - Insuffisance rénale ;
 - Septicémies au cours de la période d'aplasie médullaire ;
 - Fièvre attribuable soit à la maladie elle-même, soit au traitement ;
 - Plus rarement, perte de poids, hyperglycémie, pancréatite aiguë pouvant être fatale, et difficultés respiratoires avec sensation de pression rétrosternale ;
 - Thrombose cérébrale ;
 - Aménorrhée, azoospermie.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Interactions médicament-médicament

Interactions communes à tous les cytotoxiques :

En raison de l'augmentation du risque thrombotique lors des affections tumorales, le recours à un traitement anticoagulant est fréquent. La grande variabilité intra-individuelle de la coagulabilité au cours de ces affections, à laquelle s'ajoute l'éventualité d'une interaction entre les anticoagulants oraux et la chimiothérapie anticancéreuse, imposent, s'il est décidé de traiter le patient par anticoagulants oraux, d'augmenter la fréquence des contrôles de l'INR (ou PT).

Contre-indiquées :

- Vaccin contre la fièvre jaune ; risque de maladie vaccinale généralisée mortelle.
- Phénytoïne, fosphénytoïne : risque de survenue de convulsions par diminution de l'absorption digestive de la phénytoïne par le cytotoxique, ou bien risque de majoration de la toxicité ou de perte d'efficacité du cytotoxique par augmentation de son métabolisme hépatique.

Associations déconseillées :

- Vaccins vivants atténués (autre que fièvre jaune) : risque de maladie vaccinale généralisée éventuellement mortelle. Ce risque est majoré chez les sujets déjà immunodéprimés par la maladie sous-jacente. Utiliser un vaccin inactivé lorsqu'il existe (poliomyélite).

Associations nécessitant des précautions d'emploi :

- Phénytoïne (en cas de traitement antérieur à la chimiothérapie) : chez les patients ayant déjà reçu de la phénytoïne, l'association temporaire d'une benzodiazépine anticonvulsivante sera considérée afin d'éviter le risque de survenue de convulsions causé par diminution de l'absorption digestive de la phénytoïne par le cytotoxique.
- Les immunosuppresseurs tels que cyclosporine, tacrolimus, sirolimus peuvent entraîner une immunodépression excessive avec risque de lymphoprolifération.

Interactions médicament-aliment et médicament-herbes médicinales n'ont pas été étudiées.

Effets du médicament sur les essais de laboratoire : Aucune observation

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

KIDROLASE® (L-asparaginase) doit être administrée par voie intramusculaire, ou par voie intraveineuse dans la tubulure d'une perfusion en marche d'un soluté glucosé isotonique ou d'un sérum physiologique ne contenant pas d'agent de conservation.

Dissoudre l'enzyme à l'aide de 4 mL d'eau stérile pour injection (par flacon dosé à 10 000 Unités Internationales). Remuer doucement en tournant sans agiter brusquement.

- **Administration quotidienne**

L'administration quotidienne constitue la méthode la plus usuelle et la moins susceptible de provoquer des effets indésirables. La posologie varie de 200 à 1000 U.I./kg par jour pendant 28 jours consécutifs. Après cette période, si l'on a obtenue une rémission complète, un traitement d'entretien est institué, sinon le traitement d'induction peut être poursuivi pendant 14 jours supplémentaires.

- **Administration Intermittente**

La L-asparaginase peut aussi être administrée de façon intermittente à raison de 3 injections par semaine pendant 4 semaines selon le schéma posologique suivant :

- 400 U.I./kg les lundi et mercredi,
- 600 U.I./kg le vendredi

Après cette période, le traitement d'entretien est institué si le patient est en rémission complète, sinon le traitement peut être poursuivi pendant 14 jours supplémentaires.

Lors de l'administration intermittente de la L-asparaginase, il est recommandé d'utiliser la voie I.M., car l'administration par voie I.V. a provoqué 3 fois plus de réactions anaphylactiques que l'administration par voie I.M.

- Polychimiothérapie

Lorsque la L-asparaginase est utilisée en polychimiothérapie, les doses utilisées demeurent les mêmes que celles déjà mentionnées.

N.B. : le choix des doses et du mode de traitement est fait en fonction des circonstances particulières à chaque cas.

SURDOSAGE

Deux cas accidentels de surdosage ont été rapportés chez des enfants ayant reçu une injection correspondant à 10 fois la dose journalière normale. Aucun signe clinique n'a été observé mais, dans un cas, il y a eu augmentation des taux d'acide aspartique et d'acide glutamique dans le sang.

Une surveillance étroite de l'hyperammoniémie doit être mise en place chez les patients recevant accidentellement un surdosage de L-asparaginase et, en cas de survenue, un traitement approprié est administré.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

La L-asparaginase exerce une activité antitumorale directement liée à son action catalytique sur l'hydrolyse de la L-asparagine extracellulaire en acide L-aspartique et en ammoniaque.

Cette action s'exerce sur certaines cellules néoplasiques incapables de synthétiser la L-asparagine nécessaire à leur croissance et qui doivent faire appel à la L-asparagine extracellulaire pour assurer leur développement.

A fortes doses, la L-asparaginase exerce aussi un effet immunosuppresseur marqué qui a été mesuré lors de plusieurs tests *in vivo* et *in vitro*. Cet effet inhibiteur affecte aussi bien l'immunité hormonale que cellulaire.

STABILITÉ ET CONDITIONS DE CONSERVATION

A l'état de poudre, le produit, conservé dans un flacon non ouvert, est stable pendant environ 24 mois à la température de 2°C à 8°C.

KIDROLASE® (L-asparaginase) ne contient pas de conservateur. **La reconstitution doit être réalisée sous conditions strictes d'asepsie.** Le produit reconstitué, s'il n'est pas conservé au réfrigérateur, doit être utilisé immédiatement (dans les 3 heures). Si le produit n'est pas utilisé immédiatement, il doit être conservé au réfrigérateur (de 2°C à 8°C) et utilisé dans les 72 heures.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Flacons de 10 000 Unités Internationales.

Excipients : glycine et hydroxyde de sodium.

PARTIE II: RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

La L-asparaginase ou L-asparagine-amido-hydrolase EC 3.5.1.1. type EC 2 est une enzyme à caractère protéinique, isolée d'*Escherichia coli*, dont la constitution n'est pas encore bien connue.

Elle a un poids moléculaire d'environ 139 000 et se présente sous forme d'une poudre blanche, faiblement hygroscopique, pratiquement insoluble dans le méthanol, l'acétone, l'éther et le chloroforme mais soluble dans l'eau. Les titrages enzymatiques indiquent que la L-asparaginase a une activité voisine de 200 unités/mg.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

- Pharmacologie générale

La L-asparaginase n'a pas d'action bien définie sur les principales fonctions de l'organisme. Chez le chien anesthésié au pentobarbital, la L-asparaginase, administrée par voie I.V. à la dose de 5 000 U/kg, ne produit aucun effet sur l'ECG, le rythme cardiaque, la tension artérielle, le système respiratoire ou le système nerveux autonome.

De plus, chez la souris, 5 injections (tous les 2 jours et demi) de 12 000 U/kg par voie I.V. n'ont provoqué aucun changement significatif du thromboélastogramme et du nombre des thrombocytes.

- Activité antitumorale

L'activité de la L-asparaginase a été étudiée sur diverses tumeurs, lymphosarcomes ou leucémies de l'animal. Une étude portant sur 109 leucémies de la souris a démontré que les leucémies induites par rayons-X ou spontanées sont particulièrement sensibles à la L-asparaginase, tandis que les leucémies viro-induites ou causées par des agents chimiques n'y sont que peu ou pas sensibles.

D'autre part, des essais effectués sur 2 tumeurs sensibles, la leucémie EARAD-1 et la leucosarcomatose C₅₇B1/Rho, ont démontré que l'activité de la L-asparaginase varie avec le nombre de cellules tumorales greffées.

De plus, dans la leucémie EARAD-1, on a pu démontrer que l'activité antitumorale de l'enzyme dépend de la dose injectée, mais qu'elle n'est pas influencée par la voie parentérale utilisée.

- Activité immunosuppressive

La L-asparaginase exerce, dans plusieurs tests *in vivo* et *in vitro*, un effet inhibiteur marqué sur les manifestations de l'immunité humorale (production d'anticorps) et de l'immunité cellulaire (transformation blastique des lymphocytes). Sur certaines autres réactions immunitaires où la participation des 2 systèmes immunologiques est possible, la L-asparaginase a une activité variable ; elle ne prolonge pas, chez la souris, le temps de survie d'une homogreffe de peau mais semble empêcher le rejet d'une leucémie non histocompatible. Elle a un effet inhibiteur marqué, chez le rat, sur 2 pathologies qui ressemblent fort aux maladies auto-immunitaires : l'arthrite induite par adjuvant et l'encéphalomyélite allergique expérimentale.

- Activité antivirale

On a pu mesurer un effet antiviral de la L-asparaginase sur 3 virus à ADN : le virus de la vaccine, le virus myxoma et l'Herpès simplex. Cet effet semble lié à une action de l'enzyme sur une réaction cellulaire dépendante de la L-asparagine et essentielle à la réplication de la molécule d'ADN.

TOXICOLOGIE

- Toxicité aiguë

La toxicité aiguë de la L-asparaginase administrée par voie intraveineuse est relativement faible chez la souris et le rat puisque, chez ces 2 espèces, sa DL₅₀ est supérieure à 200 000 U/kg ; chez le chat et le chien, sa DL₅₀ est voisine de 50 000 U/kg alors que, chez le lapin, la DL₅₀ de l'enzyme est de l'ordre de 800 U/kg. La toxicité élevée de la L-asparaginase chez le lapin est probablement due à un besoin plus prononcé de cette espèce en L-asparagine, plutôt qu'à un effet toxique direct de l'enzyme.

- Toxicité subaiguë

Chez la souris, la DL₅₀ subaiguë de la L-asparaginase administrée par voie I.V. durant 5 jours consécutifs est d'environ 300 000 U/kg par voie I.V. par jour. L'enzyme provoque, à la dose quotidienne de 25 000 U/kg par voie I.V. un amaigrissement qui est plus ou moins normalisé après l'arrêt du traitement.

Deux études de toxicité subaiguë ont été effectuées chez le rat. Dans la première, des doses de 200, 800 and 3 000 U/kg par jour ont été administrées par voie I.P. durant 14 semaines. La L-asparaginase n'a causé la mort d'aucun animal, mais on a observé, au niveau du foie, une stéatose périportale légère, sans rapport avec la dose administrée ; chez quelques animaux, des altérations des cellules épithéliales des tubes séminifères et une hypertrophie du cortex du thymus, avec prolifération des grands et moyens thymocytes et diminution du nombre des petits thymocytes ont été notées. Dans la seconde étude, des doses quotidiennes de 0, 200, 1000 et 5000 U/kg ont été administrées par voie I.P. durant un mois. La seule différence observée par rapport aux animaux témoins a été un retard de la croissance pondérale aux 2 plus fortes doses.

Chez le lapin, les DL₅₀ subaiguës calculées 7 et 20 jours après la fin d'un traitement de 5 jours avec la L-asparaginase sont respectivement de 1150 et de 760 U/kg par voie I.V. par jour.

L'administration I.V. de L-asparaginase à un chien à raison de 10 000 U/kg par jour, pendant 9 jours consécutifs, a entraîné une anorexie, une perte de poids, de la salivation, des vomissements. La présence de sang dans les selles et une diminution momentanée des globules rouges a aussi été observée.

Par contre, chez 6 chiens traités aux doses de 0, 200, 800 ou 3000 U/Kg administrées par voie I.V., 5 jours par semaine pendant 13 semaines, on n'a observé aucune modification de l'hémogramme ni des principales constantes urinaires. Les animaux recevant les plus fortes doses ont eu des vomissements quelques heures après l'injection. A l'autopsie, une atrophie du thymus a été observée et, dans le foie d'un chien qui a reçu la plus forte dose, une surcharge graisseuse légère et diffuse des hépatocytes a pu être observée.

Chez le singe, cinq injections de 800 ou 1200 U/Kg ont été administrées pendant 4 semaines. A la fin de la première semaine de traitement, une diminution du poids accompagnée, chez les animaux traités à la plus faible dose, d'une diminution du nombre de réticulocytes, du taux de l'hématocrite et du cholestérol sérique ont été observés. Une augmentation passagère de la rétention du BSP et du taux de transaminase SGOT a aussi été observée. En fin de traitement, le nombre de thrombocytes était élevé et il y avait une surcharge graisseuse des cellules hépatiques.

TÉRATOGENICITÉ

La recherche de l'activité tératogène a été effectuée chez la lapine et chez la rate ; chez ces 2 espèces, la L-asparaginase a été administrée par voie I.V. au cours de la gestation (aux 8^{ème} et 9^{ème} jours pour la lapine, du 6^{ème} au 15^{ème} jour pour la rate).

Ces essais montrent que :

- chez la lapine gestante, la L-asparaginase possède des activités embryotoxique et tératogène significatives dès l'administration de la dose quotidienne de 50 U/kg par voie I.V.;
- chez la rate gestante, une dose journalière de 300 U/kg par voie I.V. démontre une activité embryotoxique assez claire alors que l'effet tératogène est observé à une dose quotidienne de 1000 U/kg par voie I.V.

RÉFÉRENCES

1. SOBIN LH, KIDD JG
Alterations in protein and nucleic acid. Metabolism of lymphoma 6C3HED-OG cells in mice given guinea pig serum.
J Exp Med 1966, Jan 1; 123(1):55-74
2. ADAMSON RH, FABRO S
Antitumor activity and other biologic properties of L-asparaginase (NSC-109229) - A review.
Cancer Chemother Rep 1968 Oct; (Pt 1) 52(6): 617-626
3. BOIRON M, JACQUILLAT CL, WEIL M *et al.*
L-asparaginase.
Presse Med 1968 Nov 16; 76(44):2099-2101
4. MATHE G, AMIEL JL, SCHWARZENBERG L, *et al.*
Essai de traitement de la leucémie aiguë lymphoblastique par la L-asparaginase.
Presse Med 1969 Mar 14; 77(18):461-463
5. HASKELL CM, CANELLOS, GP, LEVENTHAL BG, *et al.*
L-asparaginase toxicity.
Cancer Res 1969 Apr; 29(4): 974-975
6. BEARD MEJ, CROWTHER D, GALTON DAG, *et al.*
L-asparaginase in treatment of acute leukemia and lymphosarcoma.
Br Med J 1970 Jan 34; 1(690):191-195
7. BURGIO GR, ASTALDI A Jr, KRC I, *et al.*
L-asparaginase and inhibition of the lymphocyte immune reaction.
Farmaco (Sci) 1970 Feb; 25(2):85-95
8. BURCHENAL JH, KARNOFSKY DA
Clinical evaluation of L-asparaginase.
Cancer 1970 Feb; 25(2):241-243
9. CLARKSON B, KRAKOFF I, BURCHENAL J, *et al.*
Clinical results of treatment with *E.coli* L-asparaginase in adults with leukemia, lymphoma, and solid tumors.
Cancer 1970 Feb; 25(2):279-305
10. TALLAL L, TAN C, OETTGEN H, *et al.*
E.coli L-asparaginase in the treatment of leukemia and solid tumors in 131 children.
Cancer 1970 Feb; 25(2):306-320
11. WHITECAR JP, BODEY GP, HARRIS JE, *et al.*
L-asparaginase (current concepts)
N Engl J Med 1970 Mar 26; 282(13): 732-734
12. MARAL R, GUYONNET JC, JULOU L, *et al.*
Studies on the immunosuppressive activity of L-asparaginase.
Recent Results Cancer Res 1970; 33:160-169

13. HO DHW, CARTER CJK, FREI E III
Clinical pharmacologic studies of L-asparaginase.
Clin Pharmacol Ther 1970 May-Jun; 11(3):408-417
14. ADAMSON RH, FABRO S, HAHN MA, *et al.*
Evaluation of the embryotoxic activity of L-asparaginase.
Arch Intern Pharmacodyn 1970; 186:310-320
15. HOLLAND JF, GLIDEWELL O, OHNUMA T
Clinical and laboratory studies with *E.coli* asparaginase.
Colloques Internationaux C.N.R.S. 197, Symposium International sur la L-asparaginase
Paris 28-29-30 Novembre 1970; 267-271
16. BERNARD J, BOIRON M, JACQUILLAT CL, *et al.*
L-asparaginase in acute leukemia - A study of 300 cases.
Colloques Internationaux C.N.R.S. 197, Symposium International sur la L-asparaginase
Paris 28-29-30 Novembre 1970; 281-285
17. PRATT CB, CHOI SI, HOLTON CP
Low-dosage asparaginase treatment of childhood acute lymphocytic leukemia.
Am J Dis Child 1971 May; 121:406-409
18. CAPIZZI RL, BERTINO JR, SKEEL RT, *et al.*
L-asparaginase: clinical, biochemical, pharmacological and immunological studies.
Ann Intern Med 1971; 74: 893-901
19. JAFFE N, TRAGGIS D, DAS L, *et al.*
Comparison of daily and twice-weekly schedule of L-asparaginase in childhood leukemia.
Pediatrics 1971 Apr; 49(4): 590-595
20. ORTEGA JA, FINKLESTEIN JZ, ERTEL I, *et al.*
Effective combination treatment of advanced acute lymphocytic leukemia with cytosine
arabioside (NSC-63878) and L-asparaginase (NSC-109229).
Cancer Chemother Rep 1972 Jun; (Pt 1) 56(3):363-368
21. SHAPIRO AD, CLARKE SL, CHRISTIAN JM, ODOM LF, HATHAWAY WE.
Thrombosis in children receiving L-asparaginase. Determining patients at risk.
Am. J. Pediatr. Hematol. Oncol. 1993 15(4):400-405
22. CETIN M, YETGIN S, KARA A, TUNCER AM, GUNAY M, GUMRUK F,
GURGEY, A.
Hyperglycemia, ketoacidosis and other complications of L-asparaginase in children with acute
Lymphoblastic leukemia.
J. Med. 1994 25(3-4):219-229
23. MITCHELL LG, SUTOR AH, ANDREW M.
Hemostasis in childhood acute lymphoblastic leukemia; coagulopathy induced by disease and
treatment.
Semin. Thromb. Hemost. 1995 21(4):390-401
24. PARSONS SK, SKAPEK SX, KUHLMAN C, GELBER RD, NEUFELD EJ, BRUNZELL JD,
SALLAN SE, RIFAI N.

Asparaginase-associated lipid abnormalities in children with acute Lymphoblastic leukemia (ALL).

Proc. Annu. Meet. Soc. Clin. Oncol. 1995 14:A1037

25. KEUNG YK, RIZK R, WU XY, COBOS E.
Drug-induced hypertriglyceridemia with and without pancreatitis.
South. Med. J. 1999 92:912-914
26. DOLOY A, ROY S, DJOUSSA KAMBOU S, LEGRAND F, BRION F, RIEUTORD A.
The use of sodium benzoate in a ten-fold overdose of asparaginase.
Paediatr. Perinat. Drug Ther. 2002 5(2):59-64