

Résumé

Hyperammoniémies par déficit enzymatique du cycle de l'urée : place du benzoate de sodium dans la stratégie thérapeutique.

Les hyperammoniémies par déficit enzymatique du cycle de l'urée (UCD : Urea Cycle Disorders) sont des **maladies héréditaires rares du métabolisme**. **Six enzymes sont concernées** : 3 mitochondriales - OTC, NAGS, CPS-I – et 3 cytosoliques - ASS, ASL, ARGa.

En fonction du (des) déficit(s) enzymatique(s), le traitement (crise et entretien) fait appel à une prise en charge nutritionnelle, des épurateurs de l'ion ammonium (benzoate de sodium, phénylacétate et phénylbutyrate de sodium), un activateur du cycle de l'urée (l'acide carglumique), une épuration extra-rénale, une supplémentation en acides aminés devenus essentiels.

Le déficit le plus fréquent et le mieux décrit à ce jour est le déficit en OTC, qui obéit à un mode de transmission lié à l'X. Les 5 autres déficits (NAGS, CPS-I, ASS, ASL, ARGa) sont de transmission autosomique récessive. L'incidence de toutes les maladies dues à ces différents déficits a été estimée à 1 / 8200.

Les UCD peuvent se révéler à tout âge. La décompensation aiguë est caractérisée par des troubles digestifs, neurologiques et de la conscience pouvant aller jusqu'au coma. Le diagnostic biologique est réalisé par l'ammoniémie plasmatique, le dosage des acides aminés plasmatiques, de l'acide orotique urinaire, la chromatographie des acides organiques urinaires et le profil des acylcarnitines et, dans le cadre du diagnostic anténatal, par des techniques de biologie moléculaire et par la détermination d'activité enzymatique.

L'hyperammoniémie se définit par une augmentation de la concentration en ion ammonium plasmatique > 100 µmol/L chez le nouveau-né, et > 50 µmol/L chez l'enfant et l'adulte.

En France le traitement des hyperammoniémies par UCD consiste à administrer :

- **dans les formes aiguës en urgence le benzoate de sodium AP-HP, 1g/10 mL**, solution à diluer pour perfusion (préparation hospitalière de l'AGEPS). Est aussi utilisé l'AMMONUL® 10% 10% solution injectable (mélange équimolaire de phénylacétate de sodium et de benzoate de sodium), commercialisé aux USA et disponible avec une ATU nominative en France.

- **en relais de ce traitement d'urgence, un traitement *per os* de benzoate de sodium en gélules** (préparation magistrale) associé si nécessaire à l'AMMONAPS® comprimé 500 mg et granulé 940 mg/g (phénylbutyrate de sodium) dans le traitement au long cours.

Les traitements d'entretien au long cours associent à ces traitements épurateurs des mélanges d'acides aminés essentiels (L-arginine, citrulline, ornithine, L-carnitine).

- **Le CARBAGLU® (acide carglumique)** est le traitement spécifique des déficits en NAGS et de certains déficits en CPS.

La prise en charge des malades doit être réalisée par une équipe spécialisée pluridisciplinaire.

Une enquête d'usage sur le benzoate de sodium AP-HP 1 g/10 mL, solution injectable pour perfusion, a été menée en juin 2009.

Elle confirme l'intérêt pour ce médicament malgré la pauvreté d'études cliniques, mais **seule une enquête rétrospective** pourrait permettre d'évaluer le nombre de malades atteints d'UCD avec hyperammoniémie, et l'impact réel du benzoate de sodium. La **mise en œuvre d'études cliniques prospectives comparatives**, en France et en Europe, pourrait permettre de déterminer le rapport bénéfice / risque des différents médicaments disponibles, leur efficacité relative et l'intérêt de leur association.

Mots-clé: acide carginique, acides aminés essentiels, L-arginine, benzoate sodium, L-carnitine, citrulline, cycle de l'urée, hyperammoniémie, maladie métabolique, maladie rare, ornithine, phénylacétate sodium, phénylbutyrate sodium, préparation hospitalière, préparation magistrale.

ABSTRACT

Hyperammonemia by Urea Cycle Disorders: place of sodium benzoate in the therapeutic strategy

The hyperammonemia by Urea Cycle Disorders (UCD) due to enzyme deficiency are **rare hereditary metabolic diseases**. Six enzymes are involved: 3 mitochondrial - OTC, NAGS, CPSI – and 3 cytosolic - ASS, ASL, ARGa. Depending on the enzyme deficit, treatment uses a nutritional care, scrubbers ammonium ion, an activator of the urea cycle (carginique acid), a renal purification, an amino acids supplementation. The most common deficit is the OTC deficit, which follows a X-linked transmission. The five other deficits (NAGS, CPS-I, ASS, ASL, ARGa) are autosomal recessive. The incidence of all diseases caused by these deficits has been estimated at 1/8200. **The UCD may be at any age**. Acute decompensation is characterized by gastrointestinal and neurological troubles. The laboratory diagnosis is made by plasmatic ammonia, plasma amino acid analysis, and urinary orotic acid, chromatography of urinary organic acids and acylcarnitines profile and, as part of prenatal diagnosis by molecular biology techniques and the determination of enzyme activity. **Hyperammonemia is defined by** an increase in ammonium ion concentration in plasma > 100 micromol/L in neonates, and >50 micromol/L in children and adults.

In France the treatment of hyperammonemia with UCD is:

- **In acute cases sodium benzoate AP-HP 1g /10 mL solution for infusion** (hospital preparation of AGEPS). Also used the AMMONUL® 10% 10% injectable solution (equimolar mixture of sodium phenylacetate and sodium benzoate), marketed in the U.S. and available with an ATU registered in France.

- **To relay this emergency treatment, oral treatment** with sodium benzoate capsules combined if necessary to AMMONAPS® tablet 500 mg and 940 mg pellets / g (sodium phenylbutyrate). The maintenance treatment combines these ammonium scrubbers and mixtures of essential amino acids (L-arginine, citrulline, ornithine, L-carnitine).

The CARBAGLU® (carginic acid) is the specific treatment of NAGS deficiency and few deficits in CPS.

The management of patients should be performed by a specialized multidisciplinary team. A survey on the use of sodium benzoate, AP-HP 1 g/10 mL, was conducted in June 2009. It confirms the interest in this drug despite the poverty of clinical studies, but **only a retrospective survey** could help assess the number of patients with hyperammonemia by UCD, and the real impact of sodium benzoate. The implementation of **prospective comparative clinical studies in France and Europe**, could help to determine the risk / benefit ratio of different drugs available.

Key words: L-arginine, carginic acid, L-carnitine citrulline, hyperammonemia, metabolic disease, ornithine, orphan drug, rare disease, sodium benzoate, sodium phenylbutyrate, sodium phenylacetate, urea cycle disorders.

Curares et décurarisation : place du sugammadex dans la stratégie thérapeutique

Les curares sont utilisés pour faciliter l'intubation trachéale et l'immobilité du malade lors d'interventions chirurgicales. Ils permettent une relaxation des muscles striés en inhibant la transmission neuromusculaire. On distingue les curares dépolarisants (chlorure de suxaméthonium ou succinylcholine) et les curares non dépolarisants (atracurium, mivacurium, cisatracurium, vécuronium et rocuronium). Lors du monitoring de la curarisation et de la décurarisation du malade, si la décurarisation complète ne peut être affirmée, un anticholinestérasique peut être administré. Après la néostigmine, un nouveau décurarisant le sugammadex - BRIDION® est arrivé fin 2008 sur le marché européen et français.

[Le chlorure de suxaméthonium ou succinylcholine](#) est un ammonium quaternaire composé de deux molécules d'acétylcholine, il agit donc comme un agoniste du récepteur à l'acétylcholine. Il entraîne une dépolarisation prolongée de la membrane post-synaptique de la jonction neuromusculaire.

[Les curares non dépolarisants](#) sont des ammoniums quaternaires composés d'au moins un atome d'azote chargé positivement leur permettant de se fixer à une sous unité a des récepteurs nicotiniques de l'acétylcholine. Ils agissent comme antagonistes compétitifs de ces récepteurs selon la loi d'action de masse.

Les curares sont toujours associés à des anesthésiques et des analgésiques. Le choix du curare dépend de l'intervention et des caractéristiques du malade. [Le monitoring](#) pendant et après l'administration de curares est fortement recommandé. La curarisation résiduelle est l'absence de restauration complète de la force musculaire à la fin de l'intervention et après administration de curare. Elle peut contribuer à l'apparition d'une dépression respiratoire post-opératoire. Le délai de récupération est très variable selon le curare utilisé, le malade, les autres anesthésiques employés. Il est donc peu prévisible et le monitoring instrumental

de la curarisation est indispensable. [L'antagonisation de la curarisation est recommandée si la décurarisation complète ne peut être affirmée.](#) Elle a pour but d'accélérer la décurarisation lorsque celle-ci a déjà commencé. En France la néostigmine est utilisée pour la décurarisation de blocs modérés induits par des curares non dépolarisants. C'est un anticholinestérasique qui entraîne une augmentation de la concentration en acétylcholine au niveau de la fente synaptique, l'acétylcholine prenant alors la place des curares.

[Le sugammadex](#) (BRIDION®) est une gamma cyclodextrine qui a une forte affinité pour les curares stéroïdiens tels que le rocuronium mais également le vécuronium. Son indication est la décurarisation chez l'adulte après un bloc neuromusculaire induit par rocuronium ou vécuronium. La dose dépend du degré du bloc neuromusculaire à décurariser ; elle est indépendante du protocole anesthésique. Le sugammadex est administré en bolus IV unique.

[La néostigmine](#) a une efficacité limitée (impossibilité de lever un bloc profond, délai d'action long, ralentissement de l'effet thérapeutique lorsque l'anesthésie a été entretenue par des médicaments inhalatoires halogénés) et présente des effets indésirables tels que bradycardie, augmentation des résistances bronchiques, imposant l'administration simultanée de l'atropine.

[L'antagoniste idéal des curares non dépolarisants serait capable de reverser rapidement un bloc neuromusculaire, indépendamment de sa profondeur au moment de la décurarisation et de la technique d'anesthésie employée.](#) Le sugammadex est une réelle

innovation pharmacologique, son principal inconvénient est de n'agir que sur le rocuronium et le vécuronium.

Mots clés : acétylcholine, atracurium, cisatracurium, curare, décurarisant, mivacurium, néostigmine, rocuronium, sugammadex, suxaméthonium chlorure, succinylcholine, vécuronium.

ABSTRACT

Muscle relaxants are used to facilitate tracheal intubation and the immobility of the patient during surgery. They permit a relaxation of striated muscle due to the inhibition of the neuromuscular transmission. Two types could be distinguished: depolarizing muscle relaxants (suxamethonium chloride or succinylcholine) and nondepolarizing muscle relaxants (atracurium, mivacurium, cisatracurium, vecuronium and rocuronium). During the monitoring of neuromuscular blockade, if the complete reversal can not be stated, a cholinesterase inhibitor can be administered. After neostigmine, a new reversal agent sugammadex - BRIDION® arrived in 2008 on the European and French market.

[Suxamethonium chloride or succinylcholine](#) is a quaternary ammonium composed of two molecules of acetylcholine; it is acting as an agonist of the acetylcholine receptor. It causes a prolonged depolarization of the postsynaptic membrane of the neuromuscular junction.

[Nondepolarizing neuromuscular blocking agents](#) are quaternary ammonium composed at least of one nitrogen atom positively charged allowing them to bind to an alpha subunit of nicotinic acetylcholine receptors. They act as competitive antagonists of these receptors. Muscle relaxants are always associated with anesthetics and analgesics and have no effect on consciousness or pain perception. The choice of the neuromuscular blocking agent depends on the intervention and characteristics of the patient.

[Monitoring](#) during and after the administration of neuromuscular blocking agents is strongly recommended. The instrumental monitoring allows proper monitoring of neuromuscular blockade and reversal. The residual block is the lack of complete restoration

of muscle strength at the end of the intervention and after administration of muscle relaxants. It can contribute to the development of postoperative respiratory depression. It is unpredictable, and then an instrumental monitoring of neuromuscular blockade is essential. [The antagonism of neuromuscular blockade is recommended if complete reversal can not be affirmed.](#) It aims to accelerate the reversal when it has already begun. In France neostigmine used for reversal of block induced by moderate non-depolarizing muscle relaxants. It is a cholinesterase inhibitor which causes an increase in the concentration of acetylcholine at the synapse, acetylcholine then taking the place of muscle relaxants. [Sugammadex \(BRIDION®\)](#) is a gamma cyclodextrin which has a strong affinity for neuromuscular blocking drugs such as rocuronium but also vecuronium. The indication is the reversal in adults after a neuromuscular block induced by rocuronium or vecuronium. The dose depends on the degree of neuromuscular block and is independent of the anesthetic protocol. Sugammadex is administered single IV bolus.

Neostigmine has limited effectiveness and side effects such as bradycardia, increased bronchial resistance, requiring the simultaneous administration of atropine.

[The ideal antagonist of nondepolarizing neuromuscular blocking agents would be able to quickly reverse neuromuscular blockade, regardless of its depth and the anesthetic technique used.](#) Sugammadex is an effective drug innovation; its main drawback is to act only on rocuronium and vecuronium.

Key words: acetylcholine, atracurium, cisatracurium, mivacurium, muscle relaxant, neostigmine, reversal agent, rocuronium, sugammadex, suxamethonium chloride, succinylcholine, vecuronium.