

Source : EMA/EPAR [Ceprothin](#)

### Indications AMM

- Purpura fulminans et les nécroses cutanées induites par la coumarine chez les patients atteints de déficit congénital sévère en protéine C

**AMM européenne**

■ 15/07/2001

**Avis HAS/CT**

■ [21/11/2001](#)

**SMR important** Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement curatif ou préventif à court terme. Le rapport efficacité/effets indésirables dans cette indication est important. Traitement de 1ère intention (en curatif) ou médicament de recours (en prophylaxie à court terme).

**ASMR I majeure** par rapport au plasma frais congelé (en particulier à cause du risque de surcharge volémique).

**Agrément aux collectivités**

■ [30/01/2002](#)

**Inscription liste en sus**

■ [10/05/2005](#)

- Prophylaxie à court terme chez les patients atteints de déficit congénital sévère en protéine C lorsque l'une ou plusieurs des conditions suivantes sont présentes :
  - Lors d'opération chirurgicale ou de traitement invasif imminent
  - À l'instauration d'un traitement par la coumarine
  - Lorsque le traitement par la coumarine est insuffisant
  - Lorsque le traitement par la coumarine est impossible

**AMM européenne**

■ 15/07/2001

**Avis HAS/CT**

■ [21/11/2001](#)

**SMR important** Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement curatif ou préventif à court terme. Le rapport efficacité/effets indésirables dans cette indication est important. Traitement de 1ère intention (en curatif) ou médicament de recours (en prophylaxie à court terme).

**ASMR I majeure** par rapport au plasma frais congelé (en particulier à cause du risque de surcharge volémique).

**Agrément aux collectivités**

■ [30/01/2002](#)

**Inscription liste en sus**

■ [10/05/2005](#)

### Situation hors AMM pour laquelle l'insuffisance des données ne permet pas d'évaluer le rapport bénéfice/risque

- Correction du déficit en protéine C lié au traitement par la L-asparaginase lorsque le taux de protéine C < 60% chez l'adulte et < 55% chez l'enfant

**SITUATION CLINIQUE HORS REFERENTIEL** ■ RBU 04/2008

**Il n'y a pas eu d'étude réalisée pour démontrer l'intérêt de la protéine C lors du traitement par la L-asparaginase. En revanche, la diminution des facteurs anticoagulants notamment la protéine C induite par la L-asparaginase est établie.**

Les LAL (Leucémies Aigües Lymphoblastiques) sont nettement plus fréquentes chez l'enfant avec une incidence annuelle de trois à quatre nouveaux cas pour 100 000 enfants et adolescents de moins de 16 ans. Il existe cependant un second pic de fréquence de LAL après 60 ans. Les LAL de l'enfant représentent la forme la plus fréquente des cancers de l'enfant (30-35%). Les chances de guérison sont actuellement de 75-80%.

**Trois types de L-asparaginase sont utilisées en thérapeutique** (deux obtenues à partir de cultures d'*Escherichia coli*, l'autre d'*Erwinia carotovora*). Les effets indésirables résident notamment dans les

troubles de la coagulation fréquents : hypofibrinémie, abaissement des facteurs de la coagulation, thrombopénie, diminution de l'antithrombine III. La diminution des facteurs de la coagulation touche surtout les facteurs V et VIII, plus rarement les facteurs VII, IX et X, et est liée à une réduction de la synthèse protéique. Elle nécessite une surveillance en raison du risque hémorragique.

**Pertinence scientifique** : Bezeaud A et al, 1986 ; Castaman G et al, 1993 ; Mall V et al, 1999 ; Risseeuw-Appel IM et al, 1994 ; Ruud E et al, 2006 ; Saito M et al, 1989 ; Vigano D'Angelo S et al, 1990.

## Références

- Bezeaud A, Drouet L, Leverger G, Griffin GH, Guillin MC. Effect of L-asparaginase therapy for acute lymphoblastic leukaemia on plasma vitamin K- dependent coagulation factors and inhibitors. *J Pediatr.* 1986 May;108(5 Pt 1):698-701.
- Castaman G, Rodeghiero F. Erwinia- and E.coli-derived L-asparaginase have similar effects on hemostasis. Pilot study in 10 patients with acute lymphoblastic leukaemia. *Haematologica.* 1993 Nov-Dec;78(6 Suppl 2):57-60.
- Mall V, Thomas KB, Sauter S, Niemeyer CM, Sutor AH. Effects of glucocorticoïdes, E.Coli and Erwinia L-Asparaginase on hemostatic proteins in children with acute lymphoblastic leukaemia. *Klin Pädiatr.* 1999 Jul-Aug;211(4):205-10.
- Risseeuw-Appel IM, Dekker I, Hop WC, Hahlen K. Minimal effects of E. coli and Erwinia asparaginase on the coagulation system in childhood acute lymphoblastic leukaemia. *Med Pediatr Oncol.* 1994;23(4):335-43.
- Ruud E, Holmstrom H, de Lange C, Natvig S, Albertsen BK, Wesenberg F. Thrombotic effects of asparaginase in two acute lymphoblastic leukaemia protocols (NOPHO ALL-1992 versus NOPHO ALL-2000): a single-institution study.: *Pediatr Hematol Oncol.* 2006 Apr-May;23(3):207-16.
- Saito M, Asakura H, Jokaji , Uotani C, Kumabashiri I, Ito K, Matsuda T. Changes in haemostatic and fibrinolytic proteins receiving L-asparaginase therapy.: *Am J Hematol.* 1989 Sep;32(1):20-3.
- Vigano D'Angelo S, Gugliotta L, Mattioli Belmonte M, Cascione ML, Pattarini E, D'Angelo A. L-asparaginase treatment reduces the anticoagulant potential of the protein C system without affecting vitamin K-dependent carboxylation. *Thromb Res.* 1990 Sep 15; 59(6):985-94.