

THÈSE

POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE SPÉCIALITÉ BIOLOGIE MÉDICALE

Présentée et soutenue publiquement

par

Alexandre STAMBOULI

le 17 septembre 2024

Métabolisme de l'ammoniac et de la glutamine : étude d'un cas de décompensation de myélome multiple par encéphalopathie hyperammonémique

Directeur de thèse

Docteur Frédérique SABOURDY

JURY

Monsieur le Professeur Jérôme AUSSEIL

Madame le Professeur Jill CORRE

Monsieur le Docteur Julien MAQUET

Madame le Docteur Frédérique SABOURDY

Madame le Docteur Céline GUILBEAU-FRUGIER

Président

Assesseur

Assesseur

Suppléant

Membre invité

FACULTÉ DE SANTÉ
Département de Médecine, Maïeutique et Paramédical
Doyen - Directeur: Pr Thomas GEERAERTS

Tableau du personnel Hospitalo-Universitaire de médecine
2023-2024

Professeurs Honoraires

Doyen Honoraire	M. CHAP Hugues	Professeur Honoraire	M. GERAUD Gilles
Doyen Honoraire	M. GUIRAUD-CHAUMEIL Bernard	Professeur Honoraire	M. GHISOLFI Jacques
Doyen Honoraire	M. PUEL Pierre	Professeur Honoraire	M. GLOCK Yves
Doyen Honoraire	M. ROUGE Daniel	Professeur Honoraire	M. GOUZI Jean-Louis
Doyen Honoraire	M. SERRANO Elie	Professeur Honoraire	M. GRAND Alain
Doyen Honoraire	M. VINEL Jean-Pierre	Professeur Honoraire	M. HOFF Jean
Professeur Honoraire	M. ABBAL Michel	Professeur Honoraire	M. JOFFRE Francis
Professeur Honoraire	M. ADER Jean-Louis	Professeur Honoraire	M. LAGARRIGUE Jacques
Professeur Honoraire	M. ADOUE Daniel	Professeur Honoraire	M. LANG Thierry
Professeur Honoraire	M. ARBUS Louis	Professeur Honoraire	Mme LARENG Marie-Blanche
Professeur Honoraire	M. ARLET Philippe	Professeur Honoraire	M. LAROCHE Michel
Professeur Honoraire	M. ARLET-SUAU Elisabeth	Professeur Honoraire	M. LAUQUE Dominique
Professeur Honoraire	M. ARNE Jean-Louis	Professeur Honoraire	M. LAURENT Guy
Professeur Honoraire	M. ATTAL Michel	Professeur Honoraire	M. LAZORTHES Franck
Professeur Honoraire	M. BARRET André	Professeur Honoraire	M. LEOPHONTE Paul
Professeur Honoraire	M. BARTHE Philippe	Professeur Honoraire	M. MAGNAVAL Jean-François
Professeur Honoraire	M. BAYARD Francis	Professeur Honoraire	M. MALECAZE François
Professeur Honoraire	M. BLANCHER Antoine	Professeur Honoraire	M. MANELFE Claude
Professeur Honoraire	M. BOCCALON Henri	Professeur Honoraire	M. MANSAT Michel
Professeur Honoraire	M. BONAFÉ Jean-Louis	Professeur Honoraire	M. MARCHOU Bruno
Professeur Honoraire	M. BONEU Bernard	Professeur Honoraire	M. MASSIP Patrice
Professeur Honoraire	M. BONNEVIALLE Paul	Professeur Honoraire	Mme MARTY Nicole
Professeur Honoraire	M. BOSSAVY Jean-Pierre	Professeur Honoraire	M. MAZIERES Bernard
Professeur Honoraire	M. BOUNHOURE Jean-Paul	Professeur Honoraire	M. MONROZIES Xavier
Professeur Honoraire	M. BOUTAULT Franck	Professeur Honoraire	M. MONTASTRUC Jean-Louis
Professeur Honoraire Associé	M. BROS Bernard	Professeur Honoraire	M. MOSCOVICI Jacques
Professeur Honoraire	M. BUGAT Roland	Professeur Honoraire	M. MURAT
Professeur Honoraire	M. BUJAN Louis	Professeur Honoraire associé	M. NICODEME Robert
Professeur Honoraire	M. CAHUZAC Jean-Philippe	Professeur Honoraire	M. OLIVES Jean-Pierre
Professeur Honoraire	M. CALVAS Patrick	Professeur Honoraire	M. PARINAUD Jean
Professeur Honoraire	M. CARATERO Claude	Professeur Honoraire	M. PASCAL Jean-Pierre
Professeur Honoraire	M. CARLES Pierre	Professeur Honoraire	M. PERRET Bertrand
Professeur Honoraire	M. CARON Philippe	Professeur Honoraire	M. PESSEY Jean-Jacques
Professeur Honoraire	M. CARRIERE Jean-Paul	Professeur Honoraire	M. PLANTE Pierre
Professeur Honoraire	M. CARTON Michel	Professeur Honoraire	M. PONTONNIER Georges
Professeur Honoraire	M. CATHALA Bernard	Professeur Honoraire	M. POURRAT Jacques
Professeur Honoraire	M. CHABANON Gérard	Professeur Honoraire	M. PRADERE Bernard
Professeur Honoraire	M. CHAMONTIN Bernard	Professeur Honoraire	M. PRIS Jacques
Professeur Honoraire	M. CHAVOIN Jean-Pierre	Professeur Honoraire	Mme PUEL Jacqueline
Professeur Honoraire	M. CHIRON Philippe	Professeur Honoraire	M. PUJOL Michel
Professeur Honoraire	M. CLANET Michel	Professeur Honoraire	M. QUERLEU Denis
Professeur Honoraire	M. CONTE Jean	Professeur Honoraire	M. RAILHAC Jean-Jacques
Professeur Honoraire	M. COSTAGLIOLA Michel	Professeur Honoraire	M. REGNIER Claude
Professeur Honoraire	M. COTONAT Jean	Professeur Honoraire	M. REME Jean-Michel
Professeur Honoraire	M. DABERNAT Henri	Professeur Honoraire	M. RISCHMANN Pascal
Professeur Honoraire	M. DAHAN Marcel	Professeur Honoraire	M. RIVIERE Daniel
Professeur Honoraire	M. DALOUS Antoine	Professeur Honoraire	M. ROCHE Henri
Professeur Honoraire	M. DALY-SCHVEITZER Nicolas	Professeur Honoraire	M. ROCHICCIOLI Pierre
Professeur Honoraire	M. DAVID Jean-Frédéric	Professeur Honoraire	M. ROLLAND Michel
Professeur Honoraire	Mme DELISLE Marie-Bernadette	Professeur Honoraire	M. ROQUES-LATRILLE Christian
Professeur Honoraire	M. DELSOL Georges	Professeur Honoraire	M. ROUGE Daniel
Professeur Honoraire	Mme DIDIER Jacqueline	Professeur Honoraire	M. RUMEAU Jean-Louis
Professeur Honoraire	M. DUCOS Jean	Professeur Honoraire	M. SALVADOR Michel
Professeur Honoraire	M. DUFFAUT Michel	Professeur Honoraire	M. SALVAYRE Robert
Professeur Honoraire	M. DUPRE M.	Professeur Honoraire	M. SARRAMON Jean-Pierre
Professeur Honoraire	M. DURAND Dominique	Professeur Honoraire	M. SCHMITT Laurent
Professeur Honoraire associé	M. DUTAU Guy	Professeur Honoraire	M. SERRE Guy
Professeur Honoraire	M. ESCOURROU Jean	Professeur Honoraire	M. SIZUN Jacques
Professeur Honoraire	M. ESQUERRE Jean-Paul	Professeur Honoraire	M. SIMON Jacques
Professeur Honoraire	M. FABIÉ Michel	Professeur Honoraire	M. SUC Jean-Michel
Professeur Honoraire	M. FABRE Jean	Professeur Honoraire	M. THOUVENOT Jean-Paul
Professeur Honoraire	M. FOURNIAL Gérard	Professeur Honoraire	M. TREMOULET Michel
Professeur Honoraire	M. FOURNIE Bernard	Professeur Honoraire	M. VALDIGUIE Pierre
Professeur Honoraire	M. FOURTANIER Gilles	Professeur Honoraire	M. VAYSSÉ Philippe
Professeur Honoraire	M. FRAYSSE Bernard	Professeur Honoraire	M. VIRENQUE Christian
Professeur Honoraire	M. FREXINOS Jacques	Professeur Honoraire	M. VOIGT Jean-Jacques
Professeur Honoraire	Mme GENESTAL Michèle		

Professeurs Émérites

Professeur BUJAN Louis	Professeur LAROCHE Michel	Professeur MONTASTRUC Jean-Louis	Professeur SIZUN Jacques
Professeur CARON Philippe	Professeur LAUQUE Dominique	Professeur PARINI Angelo	Professeur VIRENQUE Christian
Professeur CHAP Hugues	Professeur MAGNAVAL Jean-François	Professeur PERRET Bertrand	Professeur VINEL Jean-Pierre
Professeur FRAYSSE Bernard	Professeur MARCHOU Bruno	Professeur ROQUES LATRILLE Christian	
Professeur LANG Thierry	Professeur MESTHE Pierre	Professeur SERRE Guy	

FACULTÉ DE SANTÉ
Département de Médecine, Maïeutique et Paramédical

P.U. - P.H.
Classe Exceptionnelle et 1ère classe

M. ACAR Philippe	Pédiatrie	Mme LAPRIE Anne	Radiothérapie
M. ACCADBLE Franck (C.E)	Chirurgie Infantile	M. LARRUE Vincent	Neurologie
M. ALRIC Laurent (C.E)	Médecine Interne	M. LAUQUE Dominique (C.E)	Médecine d'Urgence
M. AMAR Jacques (C.E)	Thérapeutique	Mme LAURENT Camille	Anatomie Pathologique
Mme ANDRIEU Sandrine	Epidémiologie, Santé publique	M. LAUWERS Frédéric	Chirurgie maxillo-faciale
M. ARBUS Christophe	Psychiatrie	M. LE CAIGNEC Cédric	Génétique
M. ARNAL Jean-François (C.E)	Physiologie	M. LEVADE Thierry (C.E)	Biochimie
M. AUSSEIL Jérôme	Biochimie et biologie moléculaire	M. LIBLAU Roland (C.E)	Immunologie
M. AVET-LOISEAU Hervé (C.E)	Hématologie, transfusion	M. MALAVAUD Bernard (C.E)	Urologie
M. BERRY Antoine (C.E.)	Parasitologie	M. MANSAT Pierre (C.E)	Chirurgie Orthopédique
Mme BERRY Isabelle (C.E)	Biophysique	M. MARCHEIX Bertrand	Chirurgie thoracique cardiovascul
M. BIRMES Philippe	Psychiatrie	M. MARQUE Philippe (C.E)	Médecine Physique et Réadaptation
M. BONNEVILLE Nicolas	Chirurgie orthopédique et traumatologique	M. MARTIN-BLONDEL Guillaume	Maladies infectieuses, maladies tropicales
M. BONNEVILLE Fabrice	Radiologie	M. MAS Emmanuel	Pédiatrie
M. BROUCHET Laurent	Chirurgie thoracique et cardio-vascul	M. MAURY Jean-Philippe (C.E)	Cardiologie
M. BROUSSET Pierre (C.E)	Anatomie pathologique	Mme MAZEREEUW Juliette	Dermatologie
Mme BURARIVIERE Alessandra (C.E)	Médecine Vasculaire	M. MAZIERES Julien (C.E)	Pneumologie
M. BUREAU Christophe (C.E.)	Hépatogastro-entérologie	M. MINVILLE Vincent (C.E.)	Anesthésiologie Réanimation
M. BUSCAIL Louis (C.E)	Hépatogastro-entérologie	M. MOLINIER Laurent (C.E)	Epidémiologie, Santé Publique
M. CANTAGREL Alain (C.E)	Rhumatologie	Mme MOYAL Elisabeth (C.E)	Cancérologie
M. CARRERE Nicolas	Chirurgie Générale	M. MUSCARI Fabrice	Chirurgie Digestive
M. CARRIE Didier (C.E)	Cardiologie	Mme NOURHASHEMI Fatemeh (C.E)	Gériatrie
M. CHAIX Yves	Pédiatrie	M. OLIVOT Jean-Marc	Neurologie
Mme CHANTALAT Elodie	Anatomie	M. OSWALD Eric (C.E)	Bactériologie-Virologie
M. CHAPUT Benoit	Chirurgie plastique	M. PAGES Jean-Christophe	Biologie cellulaire
Mme CHARPENTIER Sandrine (C.E)	Médecine d'urgence	M. PARIENTE Jérémie	Neurologie
M. CHAUFOUR Xavier (C.E.)	Chirurgie Vasculaire	M. PAUL Carle (C.E)	Dermatologie
M. CHAUVEAU Dominique	Néphrologie	M. PAYOUX Pierre (C.E)	Biophysique
M. CHAYNES Patrick	Anatomie	M. PAYRASTRE Bernard (C.E)	Hématologie
M. CHOLLET François (C.E)	Neurologie	M. PERON Jean-Marie (C.E)	Hépatogastro-entérologie
M. CONSTANTIN Arnaud	Rhumatologie	Mme PERROT Aurore	Physiologie
M. COURBON Frédéric (C.E)	Biophysique	M. RASCOL Olivier (C.E)	Pharmacologie
Mme COURTADE SAIDI Monique (C.E)	Histologie Embryologie	Mme RAUZY Odile (C.E.)	Médecine Interne
M. DAMBRIN Camille	Chir. Thoracique et Cardiovasculaire	M. RAYNAUD Jean-Philippe (C.E)	Psychiatrie Infantile
M. DE BOISSEZON Xavier	Médecine Physique et Réadapt Fonct.	M. RECHER Christian(C.E)	Hématologie
M. DEGUINE Olivier (C.E)	Oto-rhino-laryngologie	M. RITZ Patrick (C.E)	Nutrition
M. DELABESSE Eric	Hématologie	M. ROLLAND Yves (C.E)	Gériatrie
M. DELOBEL Pierre	Maladies Infectieuses	M. RONCALLI Jérôme	Cardiologie
M. DELORD Jean-Pierre (C.E)	Cancérologie	M. ROUSSEAU Hervé (C.E)	Radiologie
M. DIDIER Alain (C.E)	Pneumologie	M. ROUX Franck-Emmanuel (C.E.)	Neurochirurgie
M. DUCOMMUN Bernard	Cancérologie	M. SAILLER Laurent (C.E)	Médecine Interne
Mme DULY-BOUHANICK Béatrice (C.E)	Thérapeutique	M. SALES DE GAUZY Jérôme (C.E)	Chirurgie Infantile
M. ELBAZ Meyer	Cardiologie	M. SALLES Jean-Pierre (C.E)	Pédiatrie
Mme EVRARD Solène	Histologie, embryologie et cytologie	M. SANS Nicolas	Radiologie
M. FERRIERES Jean (C.E)	Epidémiologie, Santé Publique	Mme SAVAGNER Frédérique	Biochimie et biologie moléculaire
M. FOURCADE Olivier (C.E)	Anesthésiologie	Mme SELVES Janick (C.E)	Anatomie et cytologie pathologiques
M. FOURNIÉ Pierre	Ophthalmologie	M. SENARD Jean-Michel (C.E)	Pharmacologie
M. GALINIER Michel (C.E)	Cardiologie	M. SERRANO Elie (C.E)	Oto-rhino-laryngologie
M. GAME Xavier (C.E)	Urologie	M. SOL Jean-Christophe	Neurochirurgie
Mme GARDETTE Virginie	Epidémiologie, Santé publique	M. SOLER Vincent	Ophthalmologie
Mme GASCOIN Géraldine	Pédiatrie	Mme SOMMET Agnès	Pharmacologie
M. GEERAERTS Thomas	Anesthésiologie et réanimation	Mme SOTO-MARTIN Maria-Eugénia	Gériatrie et biologie du vieillissement
Mme GOMEZ-BROUCHET Anne-Muriel (C.E)	Anatomie Pathologique	M. SOULAT Jean-Marc (C.E)	Médecine du Travail
M. GOURDY Pierre (C.E)	Endocrinologie	M. SOULIE Michel (C.E)	Urologie
M. GROLEAU RAOUX Jean-Louis (C.E)	Chirurgie plastique	M. SUC Bertrand	Chirurgie Digestive
Mme GUIMBAUD Rosine	Cancérologie	Mme TAUBER Marie-Thérèse (C.E)	Pédiatrie
Mme HANAIRE Hélène (C.E)	Endocrinologie	M. TELMON Norbert (C.E)	Médecine Légale
M. HUYGHE Eric	Urologie	Mme TREMOLLIERES Florence (C.E.)	Biologie du développement
M. IZOPET Jacques (C.E)	Bactériologie-Virologie	Mme URO-COSTE Emmanuelle (C.E)	Anatomie Pathologique
M. KAMAR Nassim (C.E)	Néphrologie	M. VAYSSIERE Christophe (C.E)	Gynécologie Obstétrique
Mme LAMANT Laurence (C.E)	Anatomie Pathologique	M. VELLAS Bruno (C.E)	Gériatrie
M. LANGIN Dominique (C.E)	Nutrition	M. VERGEZ Sébastien	Oto-rhino-laryngologie

P.U. Médecine générale

Mme DUPOUY Julie
M. OUSTRIC Stéphane (C.E)
Mme ROUGE-BUGAT Marie-Eve

FACULTE DE SANTE
Département Médecine, Maïeutique et Paramédical

P.U. - P.H.
2ème classe

M. ABBO Olivier	Chirurgie infantile
Mme BONGARD Vanina	Epidémiologie, Santé publique
M. BOUNES Vincent	Médecine d'urgence
Mme BOURNET Barbara	Gastro-entérologie
Mme CASPER Charlotte	Pédiatrie
M. CAVAIGNAC Etienne	Chirurgie orthopédique et traumatologie
M. COGNARD Christophe	Radiologie
Mme CORRE Jill	Hématologie
Mme DALENC Florence	Cancérologie
M. DE BONNECAZE Guillaume	Anatomie
M. DECRAMER Stéphane	Pédiatrie
Mme DUPRET-BORIES Agnès	Oto-rhino-laryngologie
M. EDOUARD Thomas	Pédiatrie
M. FAGUER Stanislas	Néphrologie
Mme FARUCH BILFELD Marie	Radiologie et imagerie médicale
M. FRANCHITTO Nicolas	Addictologie
M. GARRIDO-STÓWHAS Ignacio	Chirurgie Plastique
M. GUERBY Paul	Gynécologie-Obstétrique
M. GUIBERT Nicolas	Pneumologie
M. GUILLEMINAULT Laurent	Pneumologie
M. HOUZE-CERFON	Médecine d'urgence
M. HERIN Fabrice	Médecine et santé au travail
M. LAIREZ Olivier	Biophysique et médecine nucléaire
M. LEANDRI Roger	Biologie du dével. et de la reproduction
M. LHERMUSIER Thibault	Cardiologie
M. LOPEZ Raphael	Anatomie
Mme MARTINEZ Alejandra	Gynécologie
M. MARX Mathieu	Oto-rhino-laryngologie
M. MEYER Nicolas	Dermatologie
Mme MOKRANE Fatima	Radiologie et imagerie médicale
Mme MONTASTIER Emilie	Nutrition
Mme PASQUET Marlène	Pédiatrie
M. PIAU Antoine	Médecine interne
M. PORTIER Guillaume	Chirurgie Digestive
M. PUGNET Grégory	Médecine interne
M. REINA Nicolas	Chirurgie orthopédique et traumatologique
M. RENAUDINEAU Yves	Immunologie
M. REVET Alexis	Pédo-psychiatrie
M. ROUMIGUIE Mathieu	Urologie
Mme RUYSSSEN-WITRAND Adeline	Rhumatologie
M. SAVALL Frédéric	Médecine légale
M. SILVA SIFONTES Stein	Réanimation
M. TACK Ivan	Physiologie
Mme VAYSSE Charlotte	Cancérologie
Mme VEZZOSI Delphine	Endocrinologie
M. YRONDI Antoine	Psychiatrie
M. YSEBAERT Loic	Hématologie

Professeurs Associés

Professeurs Associés de Médecine Générale

M. ABITTEBOUL Yves
M. BIREBENT Jordan
M. BOYER Pierre
Mme FREYENS Anne
Mme IRI-DELAHAYE Motoko
Mme LATROUS Leïla
M. POUTRAIN Jean-Christophe
M. STILLMUNKES André

Professeurs Associés Honoraires

Mme MALAUAUD Sandra
Mme PAVY LE TRAON Anne
M. SIBAUD Vincent
Mme WOISARD Virginie

FACULTE DE SANTE
Département Médecine, Maïeutique et Paramédical

MCU - PH

Mme ABRAVANEL Florence	Bactériologie Virologie Hygiène	M. GASQ David	Physiologie
M. APOIL Pol Andre	Immunologie	M. GATIMEL Nicolas	Médecine de la reproduction
Mme ARNAUD Catherine	Epidémiologie	Mme GENNERO Isabelle	Biochimie
Mme AUSSEIL-TRUDEL Stéphanie	Biochimie	Mme GENOUX Annelise	Biochimie et biologie moléculaire
Mme BASSET Céline	Cytologie et histologie	Mme GRARE Marion	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme BELLIERES-FABRE Julie	Néphrologie	Mme GUILBEAU-FRUGIER Céline	Médecine légale et droit de la santé
Mme BENEVENT Justine	Pharmacologie fondamentale	Mme GUYONNET Sophie	Nutrition
Mme BERTOLI Sarah	Hématologie, transfusion	M. HAMDJ Safouane	Biochimie
M. BIETH Eric	Génétique	Mme HITZEL Anne	Biophysique
Mme BOST Chloé	Immunologie	M. HOSTALRICH Aurélien	Chirurgie vasculaire
Mme BOUNES Fanny	Anesthésie-Réanimation	M. IRIART Xavier	Parasitologie et mycologie
Mme BREHIN Camille	Pneumologie	Mme JONCA Nathalie	Biologie cellulaire
M. BUSCAIL Etienne	Chirurgie viscérale et digestive	M. KARSENTY Clément	Cardiologie
Mme CAMARE Caroline	Biochimie et biologie moléculaire	M. LAPEBIE François-Xavier	Médecine vasculaire
Mme CANTERO Anne-Valérie	Biochimie	Mme LAPEYRE-MESTRE Maryse	Pharmacologie
Mme CARFAGNA Luana	Pédiatrie	M. LEPAGE Benoit	Biostatistiques et Informatique médicale
Mme CASPAR BAUGUIL Sylvie	Nutrition	M. LHOMME Sébastien	Bactériologie-virologie
Mme CASSAGNE Myriam	Ophthalmologie	Mme MASSIP Clémence	Bactériologie-virologie
Mme CASSAING Sophie	Parasitologie	Mme MAULAT Charlotte	Chirurgie digestive
Mme CASSOL Emmanuelle	Biophysique	Mme MAUPAS SCHWALM Françoise	Biochimie
M. CHASSAING Nicolas	Génétique	M. MONTASTRUC François	Pharmacologie
M. CLAVEL Cyril	Biologie Cellulaire	Mme MOREAU Jessika	Biologie du dév. Et de la reproduction
Mme COLOMBAT Magali	Anatomie et cytologie pathologiques	Mme MOREAU Marion	Physiologie
M. COMONT Thibault	Médecine interne	M. MOULIS Guillaume	Médecine interne
M. CONGY Nicolas	Immunologie	Mme NOGUEIRA Maria Léonor	Biologie Cellulaire
Mme COURBON Christine	Pharmacologie	Mme PERICART Sarah	Anatomie et cytologie pathologiques
M. CUROT Jonathan	Neurologie	M. PILLARD Fabien	Physiologie
Mme DAMASE Christine	Pharmacologie	Mme PLAISANCIE Julie	Génétique
Mme DE GLISEZINSKY Isabelle	Physiologie	Mme PUISSANT Bénédicte	Immunologie
M. DEDOUIT Fabrice	Médecine Légale	Mme QUELVEN Isabelle	Biophysique et médecine nucléaire
M. DEGBOE Yannick	Rhumatologie	Mme RAYMOND Stéphanie	Bactériologie Virologie Hygiène
M. DELMAS Clément	Cardiologie	Mme RIBES-MAUREL Agnès	Hématologie
M. DELPLA Pierre-André	Médecine Légale	Mme SABOURDY Frédérique	Biochimie
M. DESPAS Fabien	Pharmacologie	Mme SALLES Juliette	Psychiatrie adultes/Addictologie
M. DUBOIS Damien	Bactériologie Virologie Hygiène	Mme SAUNE Karine	Bactériologie Virologie
Mme ESQUIROL Yolande	Médecine du travail	Mme SIEGFRIED Aurore	Anatomie et cytologie pathologiques
Mme FABBRI Margherita	Neurologie	Mme TRAMUNT Blandine	Endocrinologie, diabète
Mme FILLAUX Judith	Parasitologie	M. TREINER Emmanuel	Immunologie
Mme FLOCH Pauline	Bactériologie-Virologie	Mme VALLET Marion	Physiologie
Mme GALINIER Anne	Nutrition	M. VERGEZ François	Hématologie
M. GANTET Pierre	Biophysique	Mme VIJA Lavinia	Biophysique et médecine nucléaire

M.C.U. Médecine générale

M. BRILLAC Thierry
M. CHICOULAA Bruno
M. ESCOURROU Emile
Mme GIMENEZ Laetitia

Maîtres de Conférence Associés

M.C.A. Médecine Générale

Mme BOURGEOIS Odile
Mme BOUSSIER Nathalie
Mme DURRIEU Florence
Mme FRANZIN Emilie
M. GACHIES Hervé
M. PEREZ Denis
M. PIPONNIER David
Mme PUECH Marielle
M. SAVIGNAC Florian

Remerciements aux membres du jury

Au Président du jury, Monsieur le Professeur Jérôme AUSSEIL :

Je vous remercie d'avoir accepté de présider cette thèse et de juger mon travail. Soyez assuré de toute ma reconnaissance et mon profond respect. J'espère avoir l'occasion de retravailler avec vous au laboratoire de biochimie.

A ma directrice de thèse, Madame le Docteur Frédérique SABOURDY :

Merci d'avoir accepté de diriger ma thèse et de m'avoir proposé ce sujet. Merci pour ta disponibilité, tes précieux conseils et ton aide tout au long de ce travail, mais aussi pour ta gentillesse et ta patience. J'ai grandement apprécié creuser encore et encore ce sujet à tes côtés, et j'espère également pouvoir retravailler avec toi dans le futur.

A Madame le Professeur Jill CORRE :

Je te remercie d'avoir accepté de participer à mon jury, pour le temps et l'attention que tu as consacrés à l'évaluation de ce travail. Merci également pour ta relecture et tes conseils concernant le myélome multiple.

A Monsieur le Docteur Julien MAQUET :

Je vous remercie pour l'intérêt que vous avez porté à ce sujet et pour avoir accepté de le juger. Votre perspective de clinicien enrichit ce travail d'une dimension nouvelle.

A Madame le Docteur Céline GUILBEAU-FRUGIER :

Je vous remercie pour l'attention que vous avez accordé à ce travail et votre aide précieuse dans l'organisation et la réalisation des marquages immunohistochimiques ainsi que vos explications pour l'interprétation des images.

Je remercie également Madame le Professeur Janick SELVES pour avoir réalisé les marquages de glutamine synthétase au laboratoire d'anatomo-pathologie de l'IUCT ainsi que Bruno PAYRE pour son aide sur la numérisation des lames.

Remerciements personnels

Je remercie tout d'abord les membres de ma famille qui m'ont aidé et soutenu, depuis ma naissance et jusqu'à la rédaction de cette thèse.

- A ma maman, Mamangue, pour avoir pris soin de moi depuis toujours, pour m'avoir transmis ta fibre artistique (bien que parfois catastrophique) et pour les appels qui durent tellement longtemps que ça coupe tout seul. Pour ça et pour tout le reste, tu es la meilleure maman du monde ;
- A mon papa, qui m'a appris à construire de "bonnes bases" depuis tout petit, ce qui marche pour les châteaux de sable mais aussi pour à peu près tout dans la vie. Bon par contre pour les voitures c'est pas encore ça ;
- A mon frère, le seul et unique NicoStarCravate, qui est toujours là pour me suivre dans mes délires, partager les refs, perdre contre moi sur les jeux de baston (si si) ou m'empêcher de craquer mon PEL à la Japan Expo.

Je sais que je voulais une petite soeur à la base, mais elle te serait jamais arrivée à la cheville (voilà je l'ai dit).

- A ma mamie, qui continue de me gâter et de veiller sur moi encore aujourd'hui et à mon papy, qui n'est plus là, mais qui aurait été heureux de me voir arriver au bout (ou presque) de mes études ;
- A mes tantes et oncles et mes cousins et cousines avec qui j'ai partagé mon enfance, avec qui j'ai grandi, et qui ont aussi fait de moi la personne que je suis aujourd'hui.

A mes amis et co-internes:

Je remercie en premier les 5 zouaves qui m'accompagnent quotidiennement, bien que quelques lignes ne suffisent pas à exprimer tout ce que vous m'avez apporté (vous êtes par ordre alphabétique donc pas de jalouses!) :

- **Emma**, tu étais encore externe quand je t'ai rencontrée, je ne savais pas que nous allions nous recroiser aussi vite ni que tu deviendrais une de mes meilleures amies! Merci pour les conseils mode, les discussions animées (et animées), les jeux addictifs et les "tu fais quoi ce soir?" qui finissent au ramen;
- **Hajar**, tu es mon coach sportif, capillaire, astrologique et musical, merci de m'avoir fait acheter une platine pour "faire un groupe de DJ", tu auras des places VIP pour

venir me voir à Ibiza. Merci de me traîner en festival et de toujours prendre des photos de moi à mon avantage (pressé de voir l'album un jour) ;

- **Marion**, mon binôme, nous nous sommes suivis dans (presque) tous les stages, à tel point qu'on a presque plus besoin de parler pour savoir ce que va faire l'autre. Même si tu m'as quitté pour l'hémato, je te pardonne et je suis heureux d'avoir pu partager tant de choses avec toi, dans et en dehors du labo;

- **Mélanie** le S, Meul, mélanight..., autant de surnoms que de qualités, tant que je ne pourrais toutes les citer, tu es vraiment la best et chaque fois que j'entends Aleuuuux au matin, ma journée s'illumine;

- **Morgane**, merci de supporter mon autisme et mes blagues (souvent nulles certes), de m'accompagner au ciné ou au restau gastro (trop cher on ira au mcdo la prochaine fois). Même lors des jours pluvieux (c'est faux il pleut jamais à Toulouse), tu es toujours là pour ensoleiller mes journées ;

Je remercie ensuite mes amis de Tahiti, puis Bordeaux, avec qui j'ai partagé les galères des études de médecine mais aussi les bons moments (entre 2 collègues). Merci pour les voyages, j'espère que vous appréciez mes talents de guide touristique à chaque fois, et merci pour toutes les soirées, les repas, les questions ecn, les blagues et les buffets sushis :

- **Ambre**, toujours discrète mais toujours là pour partager un bon moment avec nous, sauf en rando où tu marches beaucoup trop vite pour moi :(;

- **Bryan**, le plus drôle du groupe après moi *emoji clown*, pour ne pas m'avoir laissé être le seul pigeon en Grèce et pour ton humour quand même!

- **Miranda**, pour toutes les discussions One Piece et mangas ou tout autre sujet même si on a jamais assez de temps, pour avoir partagé les hauts et les bas en PACES ou encore aujourd'hui, merci d'être toujours là quand il faut.

A mes co-internes et amis avec qui j'ai traversé les différents semestres de l'internat:

- En bactério, merci de m'avoir appris à me servir d'une pipette, je ne serai jamais arrivé aussi loin sans vous :

Guillaume, mon partenaire de casier, pour m'avoir appris à jouer au baby malgré mon niveau catastrophique et les rencontres imprévues au détour d'un couloir;

Candice, pour nos belles semaines de séro ensemble puis pour ton expertise sur les PV en N2 et bien sûr pour ton talent pour les programmes (imagés) de vacances ;

Pauline, Suzanne, Anne-Marie et Pierre-Luc, pour m'avoir guidé dans mes premiers instants de biologiste;

-En biochimie (1er passage), où vous avez tous été témoins de ma poisse légendaire à Ranguel :

Clément, pour ta bonne humeur constante malgré ton niveau discutable au baby, et pour ton aide dans le parcours du combattant qu'est la rédaction d'une thèse;

Lamia, pour les belles pauses chez Jean et pour ton enquête autour de mes origines mystérieuses, même si j'attends encore un rapport fiable (je suis japonais tout le monde le sait...);

Léa, pour nos conversations toujours très enrichissantes et parce que tu as d'excellents goûts en matière de mangas;

- En hémato et parasito,

Ashley, pour ta gentillesse et ta douceur, tes histoires de voiture, ta passion pour les donuts et tes conseils mode (j'applique le sandwich tous les jours) ;

Thuan, pour ta générosité, et pour tes idées farfelues (j'espère que tes photos des moutons de l'IUC sont belles);

Sami, pour ta persévérance à me convaincre d'aller grimper (peut-être un jour), et ta nonchalance légendaire;

- A mon 2ème passage en biochimie, où je n'ai pas forcément avancé dans cette thèse mais où j'ai rencontré de très belles personnes :

Vallauris, pour ton aide dans la gestion des enfants ci-dessous, et je compte sur toi pour me donner des cours de théâtre au prochain semestre de bioch;

Anouk, j'adore ta façon d'être, j'aimerais être aussi chill que toi ! Je réserve mes prochaines vacances pour aller au LAC et lire des romans policiers (même si ce n'est pas la saison);

Clarisse, pour les petites questions bioch ou post-garde, et surtout pour ce très bon verre de punch à Cartoucherie, qui s'est transformé en repas de service au final ;

Hadjer, pour m'avoir appris à comprendre les mots-clés, pour les discussions sérieuses et moins sérieuses, pour la découverte du meilleur kebab de Toulouse (peut-être) et pour ton aide sur la rédaction de cette thèse. J'admire vraiment ta maturité et j'espère être comme toi quand je serai grand (si si je t'assure) ;

Rania, pour ta bonne humeur au quotidien et ton rire sans pareil. J'espère que tu me retireras de ta blacklist un jour. Longue vie à la queen!

Justine, pour les journées à Rangueil à faire des études d'impact et parler de figurines (ou parfois plus), tu es l'une des seules qui comprend que non je ne suis pas fou de claquer mes gardes dans de la contrebande chinoise ;

Marie-Amélie, pour tes magnifiques créations en étiquettes, la couronne de la mauvaise humeur te va à ravir, et pour tes conseils personnels avisés. Je n'oublie pas la facture pour mon carrelage fracassé cela dit.

Et à vous deux, merci de m'avoir accepté dans le club très select des belettes.

- Et pour mon dernier semestre de bactério, il me reste à remercier :

Tim, j'aurais pu te citer au paragraphe précédent, j'étais presque ton N2 d'hémato après tout ! N'oublie pas de m'inviter pour ton mariage au Maroc à 1 dirham (trop cher) ;

Baptiste, Docteur Marche-vite, pour avoir pris le temps de ralentir au rythme du labo (ou presque), tu mérites d'avoir du parquet tout neuf dans ta chambre ;

Clara, merci d'être toujours la première à m'accompagner en pause, pour les discussions dans le tram sur les pouvoirs des pierres, nos apparts mal isolés ou tes conseil randos ;

A tous ceux avec qui je n'ai pas eu la chance de partager un stage (dommage pour vous) :

- **Benji et Nico**, les gobelins, vous êtes bien sûr cités ensemble puisque vous partagez un seul neurone pour 2 ! Merci pour les délires en chambre de garde ou à l'extérieur, pour le jdr qui a mal tourné mais qui s'est bien fini, et sachez que je vais enfin pouvoir jouer à Baldur's Gate 3, je compte sur vos conseils avisés (vous allez 100% me troll)

- **Justine**, félicitations pour avoir supporté les 2 sus-nommés depuis si longtemps, merci pour ta joie de vivre et je n'oublierai jamais que c'est grâce à toi que j'ai enfin trouvé LA veste en jean.

- **Ophélie**, tu es toujours de bonne compagnie (même si tu fais genre d'être asociable mais c'est moi le meilleur à ce jeu), et j'espère que tu ne m'oublieras pas quand tu seras championne de cross-fit ;
- **Fatma**, nos (trop rares) conversations m'ont fait découvrir un cœur en or, merci pour ta gentillesse et ta franchise au quotidien, ne change jamais;
- **Jessica**, la reine de la fast-life, merci pour les astuces voyage, je compte sur toi pour être ma wedding planner ;
- **Rima**, pour les discussions tous les 2-3 mois (en moyenne) au détour d'un couloir, pour les BK en bonne compagnie (j'invoque nico) et ton talent d'actrice lors des jeux de rôle ;

-**Louis**, je ne regrette pas de t'avoir conseillé Toulouse car je ne t'aurais jamais connu sinon! Merci pour ton humour, les pintes de cidre et n'oublie pas ma cabane dans ton futur parc de 50 hectares;

-**Ine(u)s**, petit rayon de soleil, même si on ne se croise pas souvent, tu me fais toujours rire avec tes anecdotes, je suis sûr que tu donneras naissance à plein d'enfants très cools (dans le cadre de ta spé PMA hein je précise) ;

-**Manon** et **Yohann**, je regrette de n'avoir jamais été en stage avec vous, j'adore votre duo et c'est toujours un plaisir de vous croiser au labo ou à l'extérieur!

Et à toutes les autres personnes que je n'ai pas citées mais que j'ai croisé dans ma vie personnelle ou dans mes études et pendant l'internat, qui m'ont aidé, appris, inspiré, avec qui j'ai partagé un café, une anecdote ou une panne Molis, je vous remercie.

Enfin, je remercie le Japon et les japonais d'exister et de m'inspirer encore et toujours.

TABLE DES MATIÈRES

Introduction	2
Partie 1 : Métabolisme de l'ammoniac et de la glutamine	3
A. Métabolisme de l'azote	3
1) La molécule d'ammoniac	3
2) Production d'ammoniac	4
a- Production bactérienne intestinale	4
b- Métabolisme des acides aminés	4
i) Définition, fonctions	4
ii) Métabolisme de l'azote	5
iii) Métabolisme de la chaîne carbonée	7
3) Epuration de l'ammoniac	7
a- Métabolisme hépatique (cycle de l'urée)	7
b- Métabolisme rénal (ammoniogénèse)	8
B. Rôles physiologiques de la glutamine	10
1) Transport de l'ammoniac dans la circulation systémique	10
2) Principaux rôles dans les voies de biosynthèse	10
a- Protéines	11
b- Neurotransmetteurs	11
c- Bases nucléotidiques	11
d- Glutathion	12
3) Rôle de substrat énergétique	12
4) Métabolisme spécifique dans le système nerveux central	13
C. Désordres du métabolisme azoté	16
1) Hyperammoniémies	16
a) Etiologies des hyperammoniémies	16
i- Maladies héréditaires du métabolisme	16
ii- Hyperammoniémies acquises	18
b) Hyperammoniémie et glutaminémie	21
2) Toxicité de l'ammoniac et de la glutamine	22
a) Système nerveux central	22
b) Autres organes	23
3) Traitement des hyperammoniémies	24
D. Exploration biologique : dosage de l'ammoniac et des acides aminés au CHU de Toulouse	25
1) Dosage de l'ammoniémie	25
2) Dosage des acides aminés	27
Partie 2 : Myélome multiple et encéphalopathie hyperammoniémique	30
A. Myélome multiple	30
B. Encéphalopathie hyperammoniémique : une complication rare du myélome	32
1) Métabolisme de l'ammoniac et de la glutamine dans le myélome	32
2) Revue des cas d'encéphalopathie hyperammoniémique chez les patients atteints de myélome multiple décrits dans la littérature	34
a- Méthodologie et résultats	34
b- Description des caractéristiques cliniques et de la prise en charge	36
c- Description des caractéristiques biologiques	38

Partie 3 : Etude d'un cas de myélome multiple et encéphalopathie hyperammonémique au CHU de Toulouse	41
A. Description clinico-biologique du cas index.....	41
B. Exploration du métabolisme cérébral de l'ammoniac et de la glutamine	44
1) Matériel et méthodes.....	44
2) Résultats.....	45
a- Expression de la glutamine synthétase	45
b- Expression de la glutaminase	45
C. Discussion	46
1) Spécificités du cas et comparaison avec les cas similaires de la littérature	46
2) Analyse anatomo-pathologique et des marquages des enzymes du métabolisme de la glutamine cérébrale	51
3) Hypothèse sur la physiopathologie de l'encéphalopathie hyperammonémique dans le myélome multiple	53
Conclusion	56
Bibliographie.....	57
Annexe 1 : Résultats des analyses sanguines biochimiques et hématologiques réalisées à l'entrée en hospitalisation pour le cas index	63
Annexe 2 : Résultats de l'électrophorèse des protéines sériques, des analyses immunologiques et du myélogramme sternal du cas index	64
Annexe 3 : Résultats des analyses métaboliques du cas index	65
Annexe 4 : Protocole suivi pour la réalisation du marquage de la glutaminase en immunohistochimie.....	67
Annexe 5 : Caractéristiques cliniques, biologiques et d'imagerie de 57 cas rapportés dans la littérature d'encéphalopathie hyperammonémique associée au myélome multiple	68
Annexe 6 : Traitements et évolution de 57 cas rapportés dans la littérature d'encéphalopathie hyperammonémique associée au myélome multiple	72
Annexe 7 : Bibliographie des cas d'encéphalopathie hyperammonémique associée au myélome multiple analysés dans la revue de la littérature.....	76

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Structure de base des acides α -aminés	17
Figure 2 : Représentation de la transamination d'un acide aminé.....	19
Figure 3 : Représentation du cycle de l'urée dans un hépatocyte.....	21
Figure 4 : Représentation schématique de l'ammoniogénèse rénale.....	22
Figure 5 : Rôle de la glutamine dans la synthèse des bases nucléotidiques...	25
Figure 6 : Cycle glutamate-glutamine au niveau du système nerveux central	27
Figure 7 : Représentation schématique du cycle glutamate/GABA-glutamine au niveau du système nerveux central	28
Figure 8 : Principe de la spectrométrie de masse en tandem.....	41
Figure 9 : Exemple de profil chromatographique obtenu en sortie de LC-MS/MS	41
Figure 10 : Dosages des acides aminés sériques pour 3 cas d'hyperammoniémie associée à un myélome multiple.....	52
Figure 11 : Dosages des acides aminés sériques pour 2 cas d'hyperammoniémie associée à un myélome multiple.....	52
Figure 12 : Électrophorèse des protéines sériques au diagnostic.....	55
Figure 13 : Photographies sur coupe de cerveau (lobe frontal) et rein après marquage par anticorps anti-glutamine synthétase.....	58
Figure 14 : Photographies sur coupe de cerveau (lobe frontal) après marquage par anticorps anti-glutaminase	59
Figure 15 : Chromatographie des acides aminés plasmatiques du cas index.	63
Figure 16 : Métabolisme de l'ammoniac et de la glutamine dans le cadre du myélome multiple	68

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Causes les plus fréquentes des hyperammoniémies d'origine non hépatiques	34
Tableau 2 : Définitions des critères SLiM-CRAB.....	45
Tableau 3 : Caractéristiques choisies de 57 cas d'encéphalopathie hyperammoniémique	49
Tableau 4 : Antécédents et traitements du patient à son entrée aux urgences	55
Tableau 5 : Dosages de l'ammoniac et de la glutamine dans le sang et le LCR	57

Introduction

L'ammoniémie est un dosage couramment réalisé dans les laboratoires de biochimie hospitalo-universitaires et l'excès d'ammoniac sanguin, ou hyperammoniémie, est souvent recherché dans le cadre des encéphalopathies hépatiques.

Il s'agit toutefois d'une condition qui peut être liée à de nombreuses autres pathologies, notamment aux maladies héréditaires du métabolisme, et une pathologie hématologique en particulier : le myélome multiple.

Cette association, bien que rare, a déjà été rapportée depuis plusieurs années et plusieurs travaux de recherche ont été réalisés à ce sujet.

Au laboratoire de biochimie métabolique du CHU de Toulouse, nous avons été confronté en décembre 2021 au cas d'un patient de 57 ans nouvellement diagnostiqué d'un myélome multiple à IgG kappa et qui a présenté au cours de son hospitalisation une dégradation de la conscience associée à une hyperammoniémie. Malgré une prise en charge adaptée en réanimation, la situation de ce patient ne s'améliorera pas et finira par conduire à son décès. Les différents examens biologiques réalisés alors ont mis en exergue, en plus de l'hyperammoniémie, des perturbations au niveau des acides aminés plasmatiques et dans le LCR, le plus impacté étant la glutamine.

Ce travail a pour but de mieux comprendre les mécanismes physiopathologiques impliqués dans les encéphalopathies hyperammoniémiques chez les patients myélomateux, ainsi que d'établir les liens entre la pathologie hématologique et les métabolismes de l'ammoniac et de la glutamine.

Nous décrirons en premier lieu l'état des connaissances médicales actuelles à propos du métabolisme de l'ammoniac et des acides aminés, et plus particulièrement de la glutamine, puis nous nous intéresserons au myélome multiple et aux encéphalopathies hyperammoniémiques associées par le biais d'une revue de la littérature.

Enfin, nous analyserons le cas individuel de notre patient toulousain, grâce à des marquages des enzymes impliquées dans le métabolisme cérébral de la glutamine, et nous tenterons d'expliquer les causes et les conséquences des encéphalopathies hyperammoniémiques chez les patients myélomateux.

Partie 1 : Métabolisme de l'ammoniac et de la glutamine

A. Métabolisme de l'azote

Les protéines alimentaires sont la seule source d'azote assimilable par l'organisme humain.

Une fois ingérées, ces protéines sont dégradées par la flore bactérienne intestinale et par les différentes enzymes du tube digestif en molécules absorbables plus petites : les acides aminés.

Le catabolisme des protéines va être, entre autres, source de libération d'ammoniac, composé toxique pour l'organisme à forte concentration, et qui doit donc être pris en charge pour son transport et son élimination.

1) La molécule d'ammoniac

L'ammoniac est un composé de formule NH_3 , existant sous forme de gaz dans des conditions normales de température et de pression.

L'ammoniaque est défini comme la solution aqueuse de l'ammoniac et existe sous deux formes en équilibre : ammoniac NH_3 et ion ammonium NH_4^+ .

Leur proportion respective en solution est fonction du pH suivant l'équation d'Henderson-Hasselbach :

$$pH = pKa + \log_{10} \left(\frac{\text{NH}_3}{\text{NH}_4^+} \right).$$

Ainsi, dans le sang et en conditions physiologiques à 37°C, l'ammoniaque est présent à 98% sous forme d'ion ammonium NH_4^+ . [1]

L'ammoniémie, quant à elle, correspond à la concentration d'ammoniaque dans le sang.

Ces différentes formes étant en équilibre et variant en fonction des réactions métaboliques et des organes concernés, les termes d'ammoniac et d'ammoniaque seront utilisés sans distinction dans la suite de ce travail.

2) Production d'ammoniac

a- Production bactérienne intestinale

De nombreuses bactéries de la flore intestinale, en particulier colique, sont capables de dégrader les protéines et peptides du bol alimentaire, conduisant ainsi à la production d'ammoniac. Les groupes les plus représentés dans ce mécanisme sont les bacilles à Gram négatif anaérobies et aérobies, les bactéries des genres *Clostridium* et *Bacillus*. [2]

L'ammoniac produit est absorbé et transporté au foie directement via la veine porte pour y être détoxifié. Il ne passe donc pas dans la circulation systémique.

b- Métabolisme des acides aminés [3]

i) Définition, fonctions

Un acide aminé est une molécule d'acide carboxylique possédant également un groupement amine. La structure de base se résume donc à une fonction carboxyle COOH, une fonction amine NH₂ et une chaîne latérale variable (R).

On les distingue en fonction de la position du groupement amine par rapport au groupement carboxyle : seuls les acides α-aminés, pour lesquels les deux groupements sont portés par le même atome de carbone (dit carbone alpha) interviennent dans le métabolisme humain.

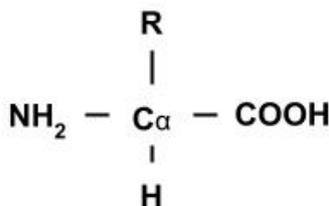


Figure 1 : Structure de base des acides α-aminés

Vingt d'entre eux seulement interviennent dans la formation des protéines et sont appelés protéinogènes. On distingue trois classifications courantes des acides α-aminés chez l'Homme en fonction de :

- la nature chimique de la chaîne latérale: aliphatique ramifiée, non ramifiée, hydroxylée, soufrée, aromatique, cyclique, acide ou basique
- la polarité de la chaîne latérale à pH neutre : non polaire, polaire ionisable, polaire non ionisable
- leur essentialité, c'est-à-dire le fait qu'ils soient synthétisables de novo par l'organisme (AA non-essentiels) ou non, avec donc pour seule source l'alimentation (AA essentiels ou indispensables)

Les acides aminés interviennent dans différentes fonctions métaboliques.

Leur rôle principal est bien sûr la synthèse protéique. Ils jouent également un rôle important dans le métabolisme énergétique, via les acides α -cétoniques (voie oxydative de la partie carbonée, cf partie suivante) et leur incorporation dans le cycle de Krebs.

Enfin, ils sont des précurseurs de très nombreuses molécules indispensables. Citons, par exemple, le GABA produit à partir du glutamate, l'histamine à partir de l'histidine, la sérotonine à partir du tryptophane ou encore la DOPA, les catécholamines et la mélanine à partir de la tyrosine.

Des molécules tels que le glutathion, la créatine ou encore les bases des nucléotides sont synthétisés à partir d'acides aminés.

Le catabolisme des acides aminés est réalisé majoritairement au niveau du foie, du muscle (AA ramifiés) et de l'entérocyte dès l'absorption intestinale mais a en fait lieu de manière ubiquitaire.

Il se décompose en deux grandes étapes successives: une première étape consistant à supprimer l'atome d'azote et donc la fonction amine par réactions de transamination ou désamination, puis une seconde étape d'oxydation de la chaîne carbonée restante, qui va être utilisée en fonction du contexte énergétique et hormonal (contexte post prandial, état de jeûne, exercice physique intense, apport excessif...).

ii) Métabolisme de l'azote

La première étape du catabolisme de tous les acides aminés consiste à retirer leur groupement amine $-NH_2$.

La réaction la plus courante est la **transamination** (*Fig.2*) : il s'agit d'une réaction réversible qui permet de transférer la fonction amine d'un acide aminé à un acide α -cétonique (acide organique portant une fonction cétone $C=O$), l' α -cétoglutarate. La réaction est catalysée par une transaminase ou aminotransférase et son coenzyme (phosphate de pyridoxal (PLP), dérivé de la vitamine B6) et aboutit à la formation de glutamate.

Il existe de multiples transaminases, spécifiques de l'acide aminé désaminé, mais les plus importantes sont :

- l'Alanine Amino-Transférase (ALAT) ou Transaminase Glutamo-Pyruvique (TGP) qui assure la transamination entre alanine et pyruvate
- l'Aspartate Amino-Transférase (ASAT) ou Transaminase Glutamo-Oxaloacétique (TGO) qui assure la transamination entre aspartate et oxaloacétate.

TGO et TGP sont des enzymes ubiquitaires présentes dans le cytosol et les mitochondries. Elles sont les plus abondantes au niveau du muscle, du cœur, du foie et des intestins. Leur intérêt réside dans la réaction de double transamination : après la formation du glutamate, ce dernier peut être de nouveau transaminé via

TGP ou TGO pour former de l'aspartate ou de l'alanine, forme de transport sanguin de l'azote. L' α -cétoglutarate formé de novo pourra quant à lui être réutilisé dans une réaction de transamination d'un nouvel acide aminé.

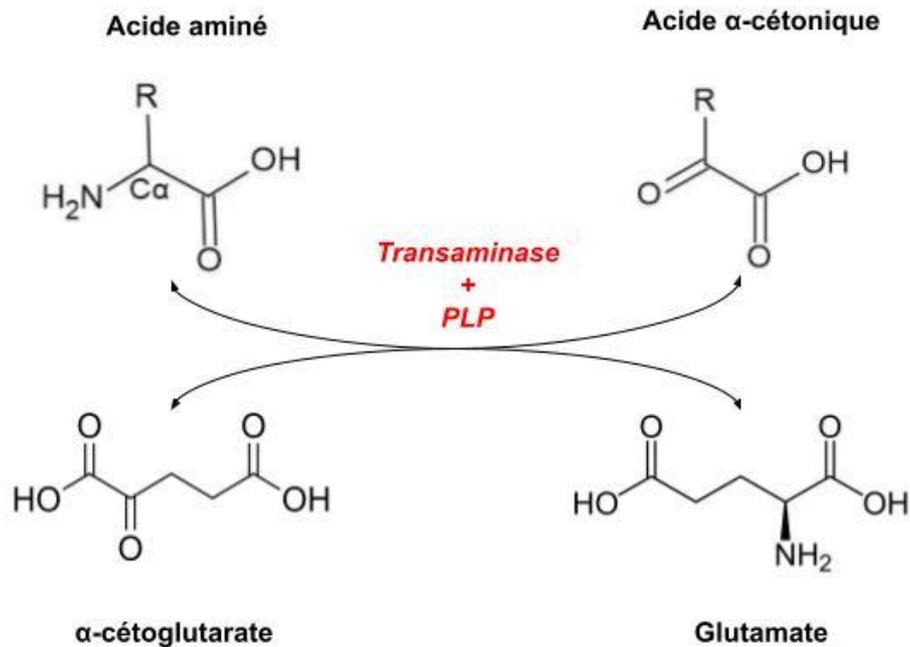


Figure 2 : Représentation schématique de la transamination d'un acide aminé

Il existe une autre réaction permettant de retirer le groupement amine des acides aminés : **la désamination oxydative**.

Il s'agit d'une réaction ubiquitaire mais seuls certains acides aminés peuvent être substrats de ces enzymes spécifiques.

L'acide aminé est d'abord oxydé via une déshydrogénase en acide α -iminé puis a lieu une hydrolyse spontanée résultant en un acide α -cétonique et une molécule d'ammoniac NH₃ libre.

Ce phénomène concerne notamment le glutamate formé précédemment par transamination. En effet, la glutamate déshydrogénase permet un couplage de la transamination avec la désamination oxydative : le glutamate formé par transamination d'un acide aminé va être directement désaminé, sans subir de double transamination.

Dans le foie, l'ammoniac ainsi libéré peut rejoindre directement le cycle de l'urée pour y être détoxifié. Dans les autres tissus, il peut être complexé au glutamate issu des transaminations par la glutamine synthétase pour former la glutamine. La glutamine est à ce compte la forme, non toxique, de transport principal de l'ammoniac dans le sang.

En résumé, le catabolisme des acides aminés produit de l'ammoniac NH₃, molécule neurotoxique, issue des réactions de transamination et désamination des acides

aminés. L'ammoniac est pris en charge sous deux formes principales de transport non toxique dans le sang : glutamine et alanine.

iii) Métabolisme de la chaîne carbonée

Les vingt acides organiques résultant de la désamination des acides aminés protéinogènes peuvent subir différentes réactions de transformation pour les mener vers des molécules du métabolisme intermédiaire. On les distingue en fonction du produit final de leur transformation et de la voie métabolique empruntée : quatorze sont dits glucogènes purs, deux sont céto-gènes purs (leucine, lysine) et quatre sont mixtes (tryptophane, phénylalanine, tyrosine, isoleucine).

Le devenir de la chaîne carbonée est régulé selon l'état énergétique et métabolique du moment.

Dans le foie, elle peut servir à la formation de corps cétoniques ou de glucose au cours du jeûne, mais aussi à la formation d'acides gras en cas d'apport protéique surpassant les besoins.

Enfin, elle peut contribuer à la production d'énergie directement via le cycle de Krebs dans le foie (et de manière très minoritaire dans les autres organes).

3) Epuration de l'ammoniac

L'élimination finale de l'azote a lieu via deux voies métaboliques spécifiques d'organe : l'uréogénèse hépatique et l'ammoniogénèse rénale.

a- Métabolisme hépatique (cycle de l'urée)

L'uréogénèse, cycle de l'urée ou cycle de l'ornithine, est une voie métabolique strictement hépatocytaire, particulièrement active en période post-prandiale, qui assure l'épuration d'environ 80% de l'azote de l'organisme en conditions physiologiques. Elle a lieu dans les hépatocytes périportaux.

L'ammoniac NH_3 , apporté par la veine porte depuis l'intestin et par voie systémique via la glutamine et l'alanine, ainsi que l'aspartate en sont les deux substrats. Le cycle a lieu en partie dans la mitochondrie et en partie dans le cytosol.

Il permet la formation d'urée, petite molécule atoxique comportant deux atomes d'azote, et dont l'excrétion est assurée à 90% par les reins dans les urines mais également par la sueur, la salive, dans la bile et directement dans la lumière intestinale.

A noter que ce cycle permet également la synthèse d'arginine, qui pourra donc devenir un acide aminé essentiel en cas de troubles du cycle et surtout en cas de déficit en argininosuccinate synthétase et lyase (une partie de l'arginine est également synthétisée par les reins par ces mêmes enzymes indépendamment du cycle de l'urée).

Par ailleurs, l'équilibre acido-basique est influencé par la consommation de bicarbonates dans le cycle. Cette consommation est en partie contrebalancée par la production de bicarbonates au cours de l'ammoniogénèse rénale (*voir paragraphe suivant*).

Les hépatocytes périveineux, quant à eux, sont capables de synthétiser de la glutamine à partir de glutamate et de NH_3 , grâce à la glutamine synthétase. Cette réaction est surtout active en période de jeûne, et la glutamine synthétisée est alors exportée vers les reins.

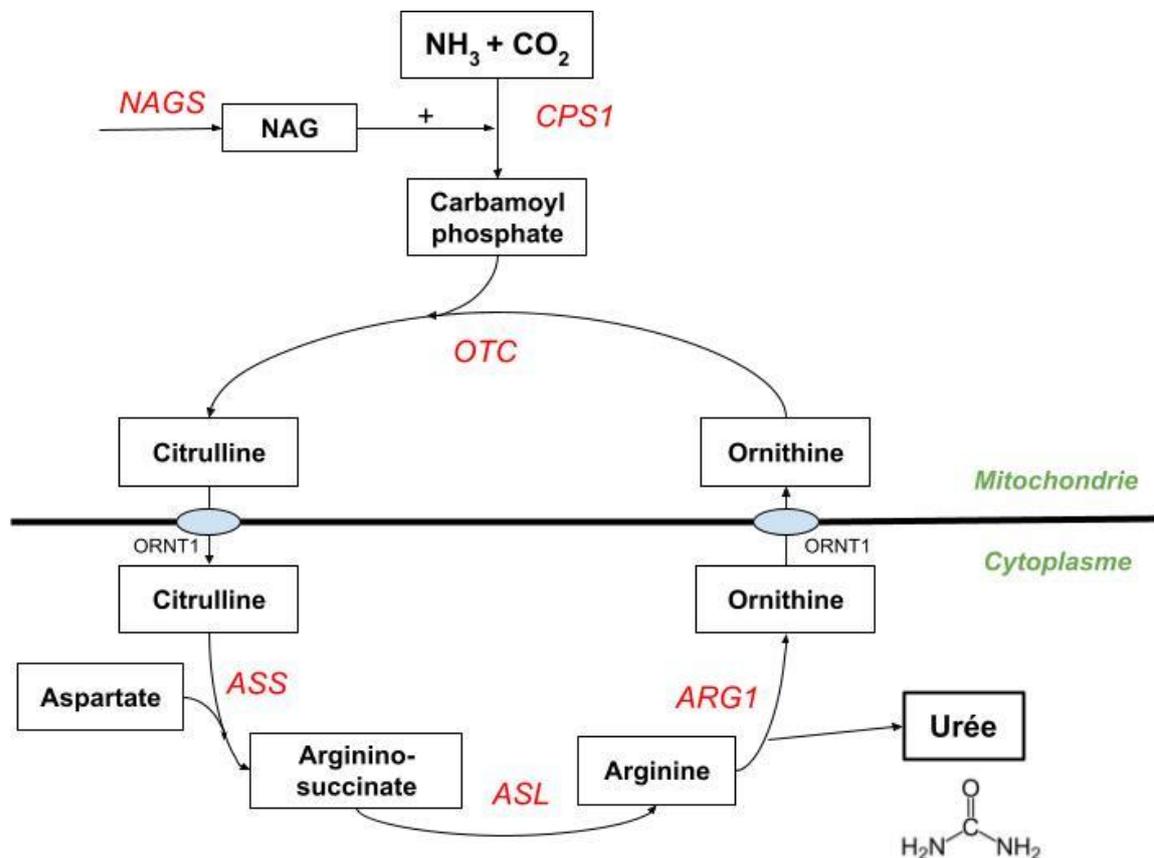


Figure 3 : Représentation du cycle de l'urée dans un hépatocyte

b- Métabolisme rénal (ammoniogénèse)

Le rein joue un rôle majeur dans l'élimination de l'ammoniac par sa fonction d'excrétion de l'urée mais aussi par ammoniogénèse à partir de la glutamine circulante.

L'ammoniogénèse est une voie métabolique strictement rénale permettant l'épuration d'environ 20% de l'azote de l'organisme en conditions physiologiques mais sa sollicitation peut augmenter dans les cas d'hypercatabolisme, de jeûne, d'acidose ou d'insuffisance hépatique.

Une proportion d'environ 50% de l'ammoniac est en effet réabsorbée et rejoint la circulation systémique en temps normal, ce qui laisse une marge d'adaptation en cas d'hyperammoniémie ou d'acidose.

L'élimination directe de l'ammoniac par filtration glomérulaire est minoritaire. La glutamine est plutôt acheminée jusqu'aux cellules épithéliales rénales (du tubule proximal majoritairement) et va subir une désamination oxydative, libérant ainsi du glutamate et une molécule d'ammoniac. Le glutamate subit lui aussi une réaction de désamination, libérant une deuxième molécule d'ammoniac. Ces deux molécules peuvent diffuser dans la lumière tubulaire et se complexer avec des ions hydrogènes H^+ générés par l'anhydrase carbonique, aboutissant à la formation d'ions ammonium NH_4^+ . Ces derniers peuvent alors être éliminés dans les urines sous forme de chlorure d'ammonium.

Il s'agit d'une voie d'élimination de l'azote mais également des ions hydrogène, elle joue par conséquent un rôle important dans la régulation de l'équilibre acido-basique : l'activité de l'anhydrase carbonique implique en effet la production de bicarbonates. En cas d'acidose, la consommation de glutamine et l'activité de la glutaminase rénale seront augmentées. [4], [5]

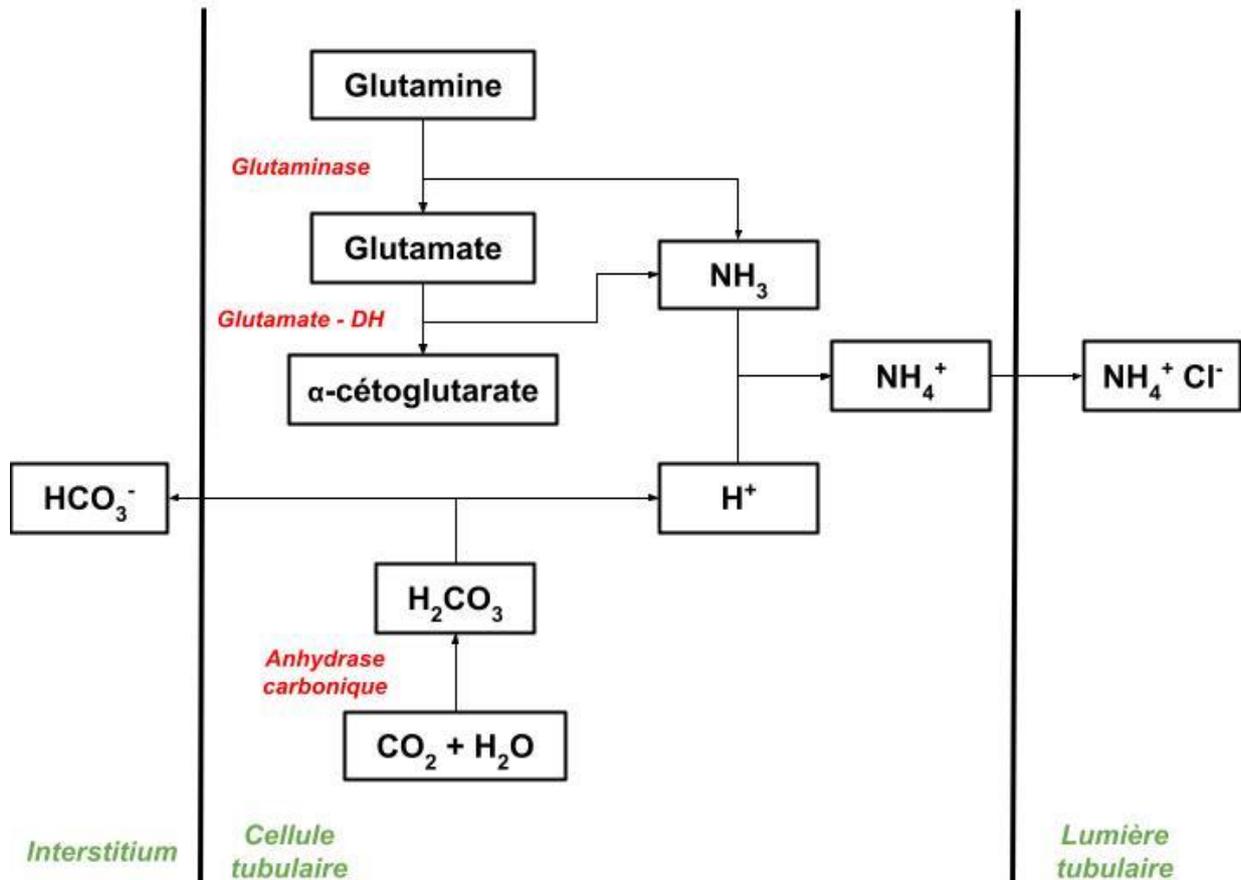


Figure 4 : Représentation schématique de l'ammoniogénèse rénale

B. Rôles physiologiques de la glutamine

La glutamine est l'acide aminé le plus abondant de l'organisme, dans le plasma (environ 50% des AA libres et 30% des AA totaux sanguins) [3] mais aussi dans le LCR, en concentration quasi-équivalente au plasma [6]. Longtemps considérée comme acide aminé non-essentiel, il a été montré qu'en conditions cataboliques majeures la consommation excède largement sa production et peut mener à un réel déficit en glutamine. Ainsi, le terme d'acide aminé conditionnellement essentiel ou conditionnellement indispensable serait plus juste.

La glutamine possède de nombreux rôles métaboliques qui varient en fonction des tissus et des conditions physiologiques.

Elle joue bien sûr un rôle majeur en tant que transporteur de l'azote comme décrit dans la partie précédente, mais participe aussi à la synthèse de nombreuses molécules et peut servir de substrat énergétique au cycle de Krebs. [7]

1) Transport de l'ammoniac dans la circulation systémique

Comme vu dans la partie précédente, le métabolisme des acides aminés libère de l'ammoniac. L'ammoniac étant neurotoxique, il ne peut circuler librement dans le sang au-delà d'une certaine concentration (valeurs usuelles plasmatiques <50 $\mu\text{mol/L}$ (cf. *D- Exploration biologique*)).

La glutamine représente le mode de transport majoritaire non toxique de l'ammoniac depuis son site de production vers les sites d'épuration (foie et reins). La glutamine est synthétisée et libérée par tous les tissus et organes, mais particulièrement par les muscles.

Cette synthèse musculaire est accentuée en situation d'exercice ou de jeûne. La protéolyse musculaire libère en effet des acides aminés qui vont être transaminés en glutamate, lui-même transformé activement en glutamine par addition d'une fonction amine provenant de l'AMP lors de l'exercice musculaire, mais aussi en alanine.

Le muscle est aussi impliqué dans la régulation de l'ammoniémie lorsque les capacités de détoxification du foie sont dépassées ou limitées.

La glutamine ainsi formée est principalement captée par les reins ou l'intestin. [8]

2) Principaux rôles dans les voies de biosynthèse

La glutamine intervient dans de nombreux processus de synthèse, de par son double rôle de précurseur du glutamate et de donneur d'azote.

De manière générale, la glutamine plasmatique est captée par les cellules via des transporteurs membranaires spécifiques (SLC1A5, SLC38A1, SLC38A217) et peut être utilisée directement dans le cytosol, pour la synthèse des nucléotides par

exemple. Elle est également importée dans les mitochondries (transporteur SLC1A5 variant) où elle sera convertie en glutamate et ammoniac par une glutaminase (2 isoformes selon les tissus, GLS1 et GLS2). Le glutamate ainsi produit servira lui-même dans différentes voies de synthèse cytosoliques ou mitochondriales, soit directement, soit après avoir rejoint le cycle de Krebs sous forme d' α -cétoglutarate [9].

a- Protéines

La glutamine, comme les autres acides aminés protéinogènes, est utilisée directement pour la synthèse protéique et est un précurseur de plusieurs autres acides aminés.

Elle intervient notamment dans la voie de synthèse du tryptophane mais c'est avant tout l'utilisation du groupement amine libéré lors de son hydrolyse en glutamate qui va permettre la synthèse d'alanine (à partir du pyruvate par l'ALAT) et d'aspartate (à partir d'oxaloacétate par l'ASAT).

En tant que précurseur du glutamate, la glutamine est également un acteur de la formation de sérine, ornithine, proline et arginine. [7], [10]

b- Neurotransmetteurs

La glutamine joue un rôle majeur dans la production et la régulation des neurotransmetteurs excitateurs (glutamate et aspartate) et inhibiteurs (GABA).

Elle entre en effet en jeu dans le "cycle glutamate/GABA-glutamine" qui se produit entre astrocyte et neurone et qui permet le recyclage des neurotransmetteurs libérés dans la fente synaptique. Ces interactions particulières au niveau du système nerveux central sont détaillées dans le paragraphe 4) *Métabolisme spécifique dans le système nerveux central*.

c- Bases nucléotidiques

La glutamine intervient dans la synthèse *de novo* des bases nucléotidiques, purines et pyrimidines, en tant que donneur d'azote (*Fig. 5*).

Pour les purines, elle participe à 2 étapes dans la transformation du ribose-5-phosphate en inosine monophosphate (IMP) : la conversion du phosphoribosylpyrophosphate (PRPP) en phosphoribosylamine et celle du formylglycinamide ribonucléotide (FGAR) en formylglycinamide ribonucléotide (FGAM).

Elle intervient également dans la synthèse de guanosine monophosphate (GMP) à partir d'IMP, dans l'étape de conversion de la xanthosine monophosphate (XMP) en GMP par ajout d'un groupe amine.

Pour les pyrimidines, elle permet la formation du carbamoyl phosphate (CP), premier précurseur de l'uridine monophosphate (UMP) et donne également un groupement amine pour la conversion de l'uridine triphosphate (UTP) en cytosine triphosphate (CTP). [11]

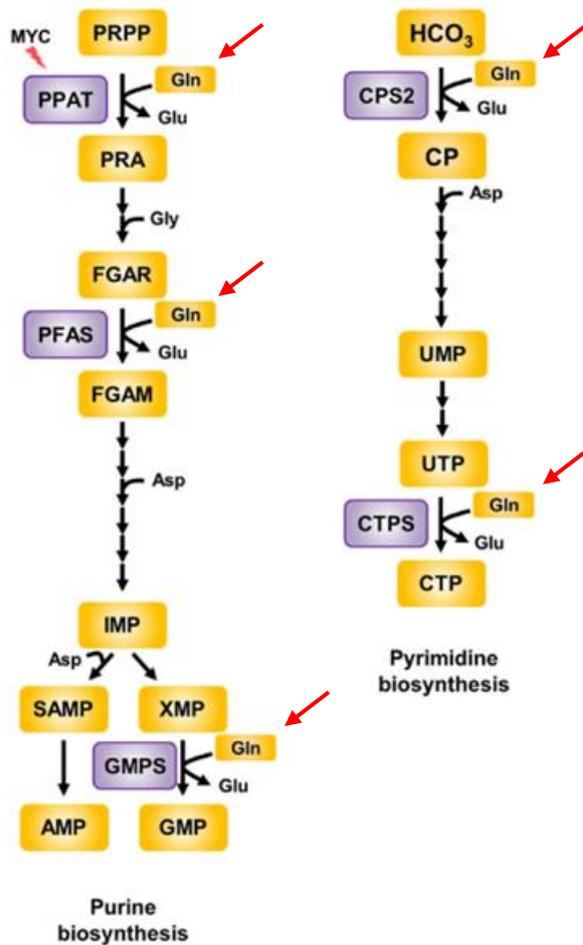


Figure 5 : Rôle de la glutamine dans la synthèse des bases nucléotidiques, adapté de [9]

d- Glutathion

La glutamine contribue aussi à la synthèse de glutathion, tripeptide indispensable à l'équilibre oxydo-réducteur de l'organisme et composé de glutamate, cystéine et glycine. La glutamine intervient comme précurseur de deux des composants du glutathion : le glutamate directement, et la cystéine qui est importée du milieu extracellulaire en échange de glutamate intracellulaire [7], [12].

3) Rôle de substrat énergétique

La glutamine, en plus de son rôle de transporteur d'azote et de précurseur, est utilisée en tant que substrat énergétique pour alimenter le cycle de Krebs. Une fois importée du milieu extracellulaire dans les mitochondries, elle va subir l'action de la glutaminase et libérer du glutamate, ce dernier pouvant être converti en α -cétoglutarate et entrer dans le cycle.

L'intestin, par sa proximité avec le foie épurateur d'ammoniac via la veine porte, est un grand consommateur de glutamine, d'une part pour ses activités de synthèse et

la production d'énergie via le cycle de Krebs et la phosphorylation oxydative mais également pour la néoglucogenèse dans les situations de jeune. [13]
De même, les lymphocytes et les macrophages privilégient la glutamine comme source d'énergie [7].

D'un point de vue pathologique, de nombreuses cellules néoplasiques consomment abondamment la glutamine et certaines développent même une dépendance à la glutamine. Cette modification du métabolisme énergétique a été observée dans de multiples cancers solides (sein, poumon, foie, prostate, cerveau, mélanome...) ou hémopathies (dont le myélome multiple). [14]

En effet, afin de pourvoir à leurs besoins énergétiques accrus et passer outre la quantité limitée de glucose disponible, ces cellules expriment plus fortement les transporteurs membranaires de la glutamine ainsi que la glutaminase afin d'alimenter le cycle de Krebs en α -cétoglutarate [14].

De plus, la glutamine inhibe l'expression de TXNIP (protéine interagissant avec la thiorédoxine), un régulateur de l'import de glucose, ce qui conduit à une augmentation de la glycolyse et donc à un apport d'énergie grandissant. [9], [15]

A cela s'ajoutent les autres rôles de la glutamine décrits précédemment, qui contribuent tous à la survie et au développement des cellules cancéreuses. Enfin, la glutamine peut jouer un rôle de médiateur cellulaire, en activant le facteur de transcription STAT3 ou indirectement la voie de signalisation de mTOR, et ainsi favoriser la prolifération des cellules tumorales. [16], [17]

4) Métabolisme spécifique dans le système nerveux central

Au niveau du système nerveux central, la glutamine est impliquée dans deux systèmes intriqués : la régulation de la concentration en ammoniac et la synthèse des neurotransmetteurs que sont le glutamate, l'aspartate et l'acide gamma-aminobutyrique (GABA).

Dans le cadre des neurones glutamatergiques, le glutamate relâché dans la fente synaptique par les terminaisons axonales est rapidement capté par les astrocytes environnants via deux transporteurs membranaires (EAAT1 et EAAT2), car il a un effet excitotoxique à haute dose. Une part minoritaire est également récupérée par le neurone présynaptique *via* EAAT1. [18]

Dans l'astrocyte, il est ensuite converti en glutamine via la glutamine synthétase (GS/GLNS ou encore glutamate-ammoniac-ligase (GLUL)), qui y incorpore une molécule d'ammoniac.

La glutamine ainsi formée est alors à nouveau libérée *via* les transporteurs SNAT3 et SNAT 5 puis captée par les neurones (transporteurs non déterminés, SNAT1 et SNAT3 sont probablement impliqués), afin d'y être re-métabolisée en glutamate via la glutaminase (GLS), qui est ensuite incorporé dans les vésicules synaptiques pour servir de neurotransmetteur. [18], [19], [20]

Le glutamate neuronal peut éventuellement être transaminé en aspartate (par l'ASAT), autre neurotransmetteur excitateur [21].

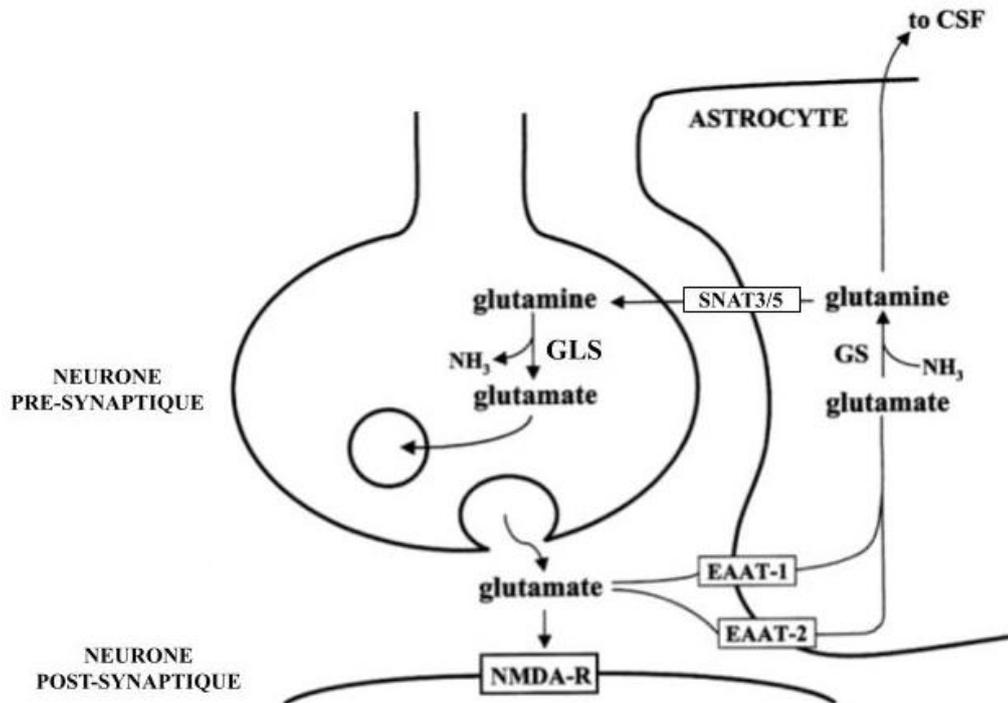


Figure 6 : Cycle glutamate-glutamine au niveau du système nerveux central, adapté de [1]

Le cycle glutamate-glutamine, schématisé en Fig. 6, est probablement une simplification de la réalité car plusieurs interrogations restent sans réponse. D'une part, les transporteurs neuronaux pour la captation de la glutamine n'ont jamais été mis en évidence. D'autre part, le rôle des astrocytes dans la synthèse de glutamine pour entretenir le cycle, bien que majoritaire, ne semble pas exclusif puisque d'autres cellules du tissu nerveux expriment la glutamine synthétase. [22], [23]

Sur le même principe, on peut décrire un cycle GABA-glutamine (Fig. 7), correspondant au cycle glutamate-glutamine, avec en plus la conversion du glutamate neuronal en GABA par l'action de la glutamate décarboxylase (GAD), puis une reconversion en glutamate dans l'astrocyte. Le GABA est en fait catabolisé par la GABA transaminase et la succinate-semialdéhyde déhydrogénase en succinate, intermédiaire du cycle de Krebs, pour reformer du glutamate à partir d' α -cétoglutarate. A noter que ce cycle est moindre comparativement à celui du glutamate, car une plus grande proportion de GABA est directement réabsorbée par le neurone pré-synaptique (transporteur GAT1 neuronal). [24]

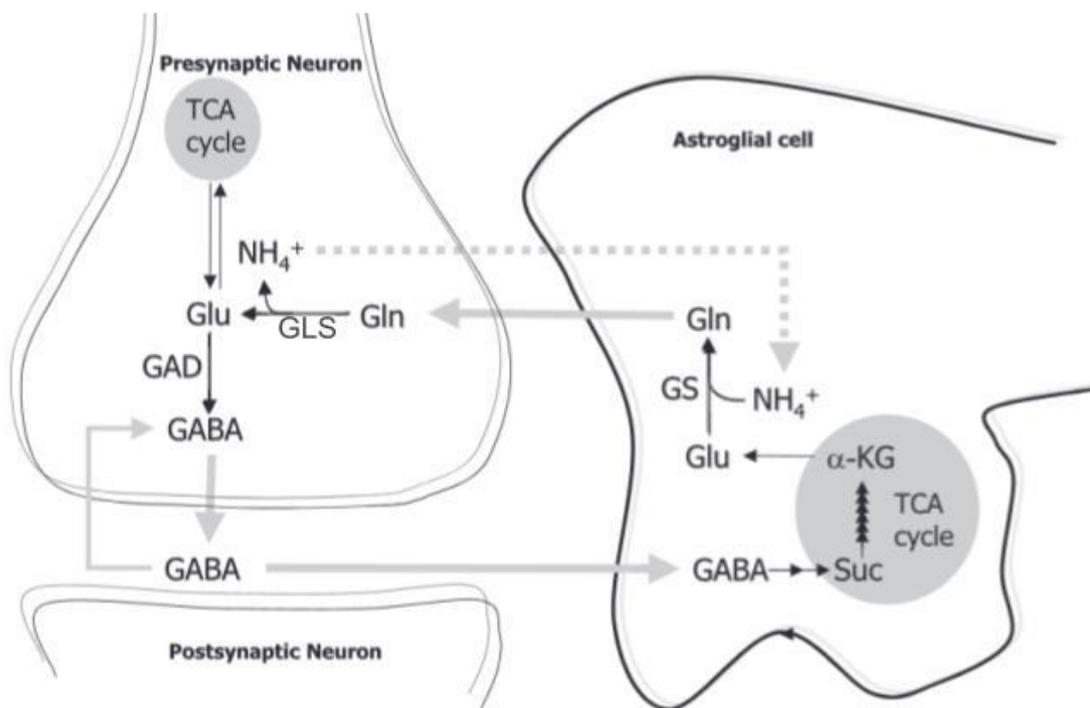


Figure 7 : Représentation schématique du cycle glutamate/GABA-glutamine au niveau du système nerveux central, selon [24]

Abréviations : Glu : glutamate; Gln : glutamine; GS : glutamine synthétase; GLS : glutaminase; GAD : GABA décarboxylase; Suc : succinate; α -KG : α -cétoglutarate.

Malgré les interrogations subsistantes, on considère aujourd'hui les astrocytes comme les cellules majoritaires du système nerveux central possédant une glutamine synthétase active, ce sont donc les cellules responsables de la régulation de la concentration cérébrale de l'ammoniac.

En conditions physiologiques, l'ammoniac est incorporé dans la glutamine qui sert le cycle du glutamate/GABA pour la neurotransmission. On comprend rapidement que ce cycle implique un équilibre déjà établi des quantités d'ammoniac, chaque molécule étant incorporée dans la glutamine astrocytaire puis libérée dans le neurone avant d'être retransportée dans l'astrocyte.

On sait cependant qu'une partie seulement du glutamate à recycler est transformée en glutamine dans les astrocytes. Entre 10 et 30% de ce glutamate est utilisé pour la production d'énergie et les autres processus métaboliques astrocytaires. Il y a donc un besoin d'alimenter les astrocytes en glutamate extérieur pour maintenir le cycle actif. [25]

En cas d'arrivée massive d'ammoniac, la glutamine synthétase astrocytaire peut en partie absorber cet excès par augmentation de son activité, la glutamine excédentaire ne participant pas à la neurotransmission pouvant être relarguée dans le LCR et/ou le sang pour assurer l'homéostasie du système nerveux central.

Cependant, ces mécanismes sont largement saturables et l'excès d'ammoniac comme de glutamine ont des conséquences neurologiques graves (cf. C-2) *Toxicité de l'ammoniac*). [26], [27], [28]

C. Désordres du métabolisme azoté

1) Hyperammoniémies

L'hyperammoniémie est communément définie comme un taux d'ammoniac plasmatique $>50 \mu\text{mol/L}$ (ou $>100 \mu\text{mol/L}$ chez le nouveau-né). Il s'agit d'une situation d'urgence diagnostique et thérapeutique en raison de la toxicité importante de l'ammoniac (liée à la concentration maximale et à la durée d'exposition) et de ses répercussions irréversibles sur le plan neurologique.

Un bilan étiologique systématique doit être réalisé devant toute découverte d'hyperammoniémie et comprend a minima des gaz du sang, lactates, ionogramme sanguin, urée, créatinine, calcémie, glycémie, bilan hépatique complet, bilan d'hémostase, créatine phosphokinase (CPK), bandelette urinaire pour recherche de corps cétoniques, CRP et bilan infectieux ainsi qu'un bilan métabolique (chromatographie des acides aminés plasmatiques et urinaires, profil des acylcarnitines plasmatiques ou sanguins, chromatographie des acides organiques urinaires) [29].

a) Etiologies des hyperammoniémies

On distingue schématiquement les hyperammoniémies héréditaires, principalement issues d'une anomalie du cycle de l'urée ou secondaires à autre maladie métabolique héréditaire, et les hyperammoniémies acquises au cours de la vie, provenant soit d'une augmentation de la production d'ammoniac soit de la diminution de son élimination.

i- Maladies héréditaires du métabolisme

a. Hyperammoniémies primitives

Il s'agit des déficits génétiques du cycle de l'urée, conduisant au déficit fonctionnel d'une des enzymes ou d'un des transporteurs de ce cycle. Il en résulte un défaut de détoxification de l'ammoniac en urée par le foie et donc une hyperammoniémie.

Celle-ci se manifeste pour les formes sévères de déficit en période néonatale après un intervalle libre de 24h à quelques jours mais peut aussi apparaître plus tard dans la vie, au décours d'un épisode intercurrent favorisant un catabolisme protéique accru (infection, jeûne prolongé, post-partum...). [29]

Le déficit en ornithine transcarbamylase (OTC) est le déficit le plus fréquent. A la différence des autres désordres du cycle de l'urée, c'est une maladie de transmission liée à l'X, estimée à une naissance sur 56.000 et qui entraîne un bloc de la synthèse de la citrulline à partir de l'ornithine et du carbamyl phosphate.

De la même manière, les déficits des autres enzymes du cycle, de transmission autosomale récessive, à savoir la carbamyl phosphate synthétase 1 (CPS1), l'argininosuccinate synthétase (ASS), l'argininosuccinate lyase (ASL) ou l'arginase-1 (ARG1), ou en transporteur (antiport ornithine-citrulline (ORNT1) et antiport

aspartate-glutamate (citrine)), auront pour conséquence un déficit de production d'urée et donc une accumulation d'ammoniac. [30] [31]

On compte aussi parmi ces déficits celui de la N-acétylglutamate synthase (NAGS) dont le rôle est de produire le N-acétylglutamate (NAG) activateur de la première enzyme du cycle (CPS1).

b. Hyperammoniémies secondaires

D'autres maladies héréditaires du métabolisme peuvent retentir secondairement sur le métabolisme de l'ammoniac et ainsi être source d'hyperammoniémie.

C'est le cas des aciduries organiques : il s'agit d'un groupe de maladies héréditaires du métabolisme de la chaîne carbonée des acides aminés, comprenant plus de 65 pathologies. Elles sont caractérisées par l'accumulation et l'excrétion anormales d'acides organiques, intermédiaires de l'oxydation de la chaîne carbonée. La conséquence directe est l'apparition d'une acidose métabolique mais on retrouve souvent associée une hyperammoniémie, bien que les mécanismes physiopathologiques ne soient pas complètement élucidés.

Les acyl-CoA (acides organiques couplés au Coenzyme A) qui s'accumulent au cours des aciduries organiques, par exemple le méthylmalonyl-CoA (acidémie méthylmalonique) et le propionyl-CoA (acidémie propionique), entrent en compétition avec l'acétyl-CoA en tant que substrat de la N-acétylglutamate synthase (NAGS), et inhibent donc la production de NAG, activateur de l'enzyme CPS1. En conséquence, le cycle de l'urée est ralenti et est à l'origine de l'hyperammoniémie.

De la même manière, les déficits de la β -oxydation des acides gras engendrent une carence directe en acétyl-CoA, ce qui engendre aussi une carence en N-acétylglutamate. Le déficit en carnitine ainsi que les défauts du cycle de la carnitine sont également impliqués dans l'inhibition secondaire du cycle de l'urée [31].

Enfin, de nombreuses autres maladies héréditaires métaboliques affectent négativement le cycle de l'urée et contribuent à l'apparition d'une hyperammoniémie. Elles conduisent en général à une diminution de la disponibilité en substrats ou en intermédiaires du cycle de l'urée, ou bien en énergie nécessaire à ce cycle pour fonctionner. Il s'agit par exemple du déficit en pyrroline-5-carboxylate synthase (P5CSD), de l'intolérance aux protéines dibasiques avec lysinurie (IPDL), du syndrome HIHA (hyperinsulinisme-hyperammoniémie) ou encore de certains désordres mitochondriaux (déficit en ATP, déficit en pyruvate déshydrogénase...). [32]

a. Insuffisance hépatique et shunt portosystémique

Le foie est l'organe principal d'épuration de l'ammoniac, il est donc logique qu'une atteinte hépatique, qu'elle soit aiguë ou chronique, influe sur l'ammoniémie.

L'insuffisance hépatique aiguë ou chronique induit en effet une diminution directe de l'activité du cycle de l'urée.

Les patients présentant des shunts portosystémiques peuvent également déclarer une hyperammoniémie : même si le foie est fonctionnel, l'ammoniac arrivant du système digestif par la veine porte passe directement dans la circulation systémique et exerce son effet toxique, notamment au niveau cérébral.

Ces 3 causes (insuffisance hépatique aiguë, chronique et shunt) ont pour conséquence une atteinte cérébrale avec des manifestations pouvant aller d'un simple ralentissement cognitif à un coma d'emblée. On nomme communément ce syndrome "encéphalopathie hépatique", et ses causes sont multiples.

L'hyperammoniémie est la principale cause de l'atteinte neurologique. Elle est toxique pour le système nerveux central et est directement responsable des symptômes observés (*cf. C. 2) Toxicité de l'ammoniac et de la glutamine*). En cas d'atteinte chronique, il arrive souvent que l'état neurologique reste stable ou faiblement impacté, l'évolution étant plutôt marquée par des périodes de décompensation lors d'épisodes intercurrents.

De plus, les patients avec atteinte hépatique présentent des taux de glutaminase intestinale plus élevés : l'excès d'ammoniac produit par l'intestin, qui ne peut pas être détoxifié par le foie, non fonctionnel, conduit à la synthèse de glutamine (principalement par le muscle) qui va être captée d'une part par les reins avec une excrétion d'ammoniac, et d'autre part par l'intestin qui va à nouveau produire du glutamate et de l'ammoniac de manière accrue. Cet ammoniac repasse alors dans la circulation porte mais ne pourra pas être détoxifié par le foie, inopérant, créant ainsi un cercle vicieux. [33], [34]

Enfin, l'encéphalopathie hépatique est associée à une inflammation systémique, notamment de l'axe intestin-foie-cerveau. Elle provient d'une diminution de la capacité à éliminer les antigènes bactériens en provenance de l'intestin, avec une perméabilité de la barrière intestinale, stimulant ainsi la réponse immunitaire. Au niveau cérébral, la libération de cytokines pro-inflammatoires par la microglie, l'altération de la barrière hémato-encéphalique et le recrutement des monocytes conduit à l'altération voire la mort des neurones.

Cette inflammation potentialise ou aggrave donc l'effet de l'hyperammoniémie au niveau neurologique. [35], [36]

Le diagnostic de l'encéphalopathie hépatique reste un diagnostic d'exclusion, étant donné que les symptômes ainsi que les perturbations biologiques et d'imagerie associées n'en sont pas spécifiques.

Cliniquement, la présence de troubles neurologiques chez un patient connu pour une affection hépatique doit faire évoquer une décompensation encéphalopathique. Le dosage de l'ammoniémie, bien que souvent corrélé à la présence d'une encéphalopathie hépatique dans les études à grande échelle, n'est pas toujours informatif au niveau individuel. Son utilité repose plutôt sur sa valeur prédictive négative, dans le sens où une ammoniémie normale chez un patient symptomatique doit faire remettre en cause le diagnostic d'encéphalopathie hépatique.

L'imagerie cérébrale (scanner ou IRM) peut également être contributive dans la recherche d'une autre cause de dégradation neurologique. [37]

b. Hyperammoniémie transitoire du nouveau-né

L'hyperammoniémie transitoire du nouveau-né est un diagnostic d'exclusion lorsque toutes les causes connues d'hyperammoniémie ont été explorées. Les causes exactes de cette entité sont mal connues : on suspecte qu'un certain degré d'immaturité hépatique entraîne une insuffisance fonctionnelle du cycle de l'urée, par défaut quantitatif ou qualitatif de ses enzymes, plus ou moins associé à un shunt portal et des infections néonatales. [38]

c. Hyperammoniémies non-hépatiques

Il existe de nombreuses causes d'hyperammoniémies non-hépatiques plus ou moins fréquentes. Elles sont résumées dans le *Tableau 1* ci-après ([39], [40], [41], [42], [43], [44], [45], [46]).

A noter que malgré le rôle clé du rein dans le métabolisme de l'ammoniac, l'insuffisance rénale aiguë ou chronique n'entraîne classiquement pas d'hyperammoniémie, mais plutôt des déséquilibres acido-basiques. Seule l'acidose tubulaire distale, pathologie très rare, semble être corrélée avec l'apparition d'une hyperammoniémie.

	Cause	Physiopathologie
Médicamenteuse	Antiépileptiques (valproate, carbamazépine, topiramate, lamotrigine)	Valproate : inhibition de CPS1 Autres : inconnue
	Anesthésiques (halothane, enflurane)	Inconnue (association médicamenteuse, patients avec pathologie hépatique sous-jacente?)
	Analgésiques (gabapentine, salicylés)	
	Chimiothérapies (5-fluorouracil, cytarabine, L-asparaginase)	5-FU : libération d'ammoniac durant le processus d'élimination Asparaginase : catabolise l'asparagine en aspartate + ammoniac
	Autres (tacrolimus, ciclosporine, acetazolamide, haloperidol, primidone, ribavirine, méthamphétamines)	Tacrolimus et ciclosporine : altération de l'expression des gènes codants pour les enzymes du cycle de l'urée et glutamine synthétase Autres : inconnue
Infectieuse	Infections à bactéries productrices d'uréase , majoritairement infections urinaires ou choc septique	Lyse accrue de l'urée et augmentation de l'ammoniémie en conséquence
Catabolisme protéique accru	Brûlures, traumatismes graves, usage de glucocorticoïdes	Augmentation de la protéolyse et donc des quantités d'acides aminés et de l'ammoniac issu de leur dégradation
Augmentation des entrées	Régime hyperprotéique (nutrition parentérale)	Augmentation du métabolisme protéique et des acides aminés
	Prolifération bactérienne intestinale	Augmentation de la production d'ammoniac intestinal
	Saignement gastro-intestinal	Apport de protéines aux bactéries intestinales et réabsorption intestinale donc catabolisme producteur d'ammoniac
Oncologique	Myélome multiple	Métabolisme modifié des plasmocytes
Rénale	Acidose tubulaire distale	Peu connue (déficit en bicarbonates entraînant l'absence d'élimination de l'ammoniac rénal?)
Chirurgicale	Transplantation d'organe , le plus souvent après une greffe pulmonaire	Multifactoriel (catabolisme accru, infections opportunistes, traitements)
	Chirurgie bariatrique	Multifactoriel (catabolisme accru, hyperinsulinisme, carence en carnitine)
	Dérivation urinaire (urétérosigmoïdostomie)	Passage de l'urine au niveau intestinal avec apport d'urée accru aux bactéries uréasiques

Tableau 1 : Causes les plus fréquentes des hyperammoniémies d'origine non hépatiques

b) Hyperammoniémie et glutaminémie

Le métabolisme de l'ammoniac et de la glutamine sont étroitement liés, mais une hyperammoniémie n'est pas toujours synonyme d'hyperglutaminémie.

On peut observer une augmentation simultanée de ces 2 composés lors des troubles du cycle de l'urée touchant directement les enzymes du cycle: l'absence d'élimination de l'ammoniac par le foie entraîne les mécanismes de compensation des autres organes, dont la production massive de glutamine par le muscle et le foie mais aussi par tous les autres organes dans des proportions moindres.

Au contraire, certaines étiologies d'hyperammoniémie s'accompagnent d'une glutaminémie normale voire abaissée.

Les aciduries organiques entraînent non seulement un ralentissement du cycle de l'urée par inhibition de la NAGS mais aussi du cycle de Krebs par déficit en succinyl-CoA. Il se produit alors en réaction une augmentation du catabolisme de la glutamine pour alimenter le cycle de Krebs en α -cétoglutarate. Cela conduit à une forte production d'ammoniac par l'activité de la glutaminase et de la glutamate déshydrogénase en plus du défaut du cycle de l'urée, associée à une glutaminémie normale ou abaissée [30].

Il en va de même pour les pathologies héréditaires métaboliques qui induisent un déficit en acétyl-CoA (par exemple le déficit en pyruvate déshydrogénase, ou dans les déficits de la bêta-oxydation des acides gras) : consommation de la glutamine pour alimenter le cycle de Krebs et ralentissement du cycle de l'urée par déficit en NAG [47].

Dans le syndrome d'hyperinsulinisme-hyperammoniémie (HIHA), causé par une suractivation de la glutamate déshydrogénase, on observe une hyperammoniémie due à la dégradation accrue du glutamate dans le foie et le rein principalement mais sans augmentation de la glutaminémie, cette dernière étant consommée pour maintenir au mieux le pool de glutamate [48].

D'autres causes d'hyperammoniémies s'accompagnent d'une glutaminémie normale sans que les mécanismes exactes soient connus (déficit en delta-pyrroline-5-carboxylase synthase, citrullinémie de type 2, infection à bactéries uréasiques, shunts porto-caves...). Il est probable que la glutamine produite en compensation le soit dans une quantité assez faible pour être totalement métabolisée par l'ammoniogénèse rénale et par les autres organes.

2) Toxicité de l'ammoniac et de la glutamine

a) Système nerveux central

L'excès d'ammoniac est particulièrement toxique pour le système nerveux central et se manifeste le plus communément par l'apparition d'un oedème cérébral. Dans les cas extrêmes, l'augmentation de la pression intracrânienne peut mener à de véritables engagements cérébraux.

Cet oedème cérébral est principalement dû au métabolisme accru de l'ammoniac au niveau des astrocytes. La glutamine synthétase voit alors son activité augmenter pour détoxifier au maximum l'ammoniac pénétrant le système nerveux central au travers de la barrière hémato-encéphalique, entraînant ainsi une élévation de la concentration intracellulaire en glutamine. En cas d'excès important, le pouvoir osmotique de la glutamine cause un gonflement des astrocytes, phénomène parfois nommé "gliopathie osmotique" [20], [26].

De plus, la glutamine agit comme un "cheval de Troie" pour les mitochondries astrocytaires, car elle sert de navette à l'ammoniac pour y entrer puis par l'action de la glutaminase, décharge un excès d'ammoniac qui entraîne la dysfonction globale du métabolisme mitochondrial et participe ainsi à la déficience des astrocytes. [21], [27]

S'y ajoute une inhibition des 2 transporteurs astrocytaire de la glutamine SNAT3 et SNAT5 par l'ammoniac libre, piégeant d'autant plus de glutamine dans le compartiment intra-cellulaire. [49]

Cependant, plusieurs études conduites *in vivo* ont démontré que le gonflement des astrocytes n'était inductible qu'avec des taux élevés d'ammoniac. L'oedème cérébral, bien que témoin clinique reconnu de l'encéphalopathie hyperammonémique, ne permet donc pas d'expliquer toute la symptomatologie neurologique en cas d'hyperammonémie. [50] [51]

C'est ainsi que d'autres effets de l'ammoniac sur le système nerveux central ont été mis en évidence.

Premièrement, l'ammoniac entre en compétition avec plusieurs transporteurs astrocytaires du potassium (Na-K-ATPase, Na-K-Cl co-transporteurs, canaux potassiques), induisant une augmentation du potassium extracellulaire déjà suffisante pour causer à elle seule des troubles neurologiques et déclencher des crises épileptiques mais qui contribue aussi probablement à la formation de l'oedème.

A cela s'ajoute une suractivation du co-transporteur Na-K-Cl *NKCC1* qui est lié à l'équilibre du GABA, et qui provoque une diminution de l'inhibition neuronale et contribue à l'apparition de crises épileptiques. [26], [51]

Enfin, la perturbation du métabolisme de la glutamine entraîne de nombreuses conséquences : la glutamine formée à partir de l'ammoniac et de glutamate est

normalement transportée aux neurones pour servir de neurotransmetteur, notamment de glutamate excitateur.

Mais l'expression du transporteur du glutamate EEAT-2 est diminuée dans les situations d'hyperammoniémie, ce qui mène à l'augmentation de la concentration du glutamate extracellulaire et ainsi à une suractivation des récepteurs NMDA (récepteurs du glutamate et de l'aspartate) à court terme.

La voie de signalisation associée induit la production de superoxydes et de monoxyde d'azote (NO) puis de peroxydites dans les neurones adjacents, conduisant à leur apoptose. De plus, le monoxyde d'azote inhibe la glutamine synthétase, potentialisant encore plus l'effet de l'ammoniac dans le cerveau.

Sur le long terme, la présence de glutamate excitateur en excès dans la fente synaptique finit par aboutir à une désensibilisation voire inactivation des récepteurs NMDA, notamment dans les cas d'encéphalopathie hépatique chronique, entraînant le ralentissement psycho-moteur typique.

D'un point de vue de la régulation de l'ammoniac cérébral, la glutamine synthétase astrocytaire peut en absorber partiellement l'excès par augmentation de son activité, la glutamine excédentaire ne participant pas à la neurotransmission pouvant être relarguée dans le LCR puis le sang pour assurer l'homéostasie du système nerveux central. Cela implique cependant une consommation accrue de glutamate et donc une perturbation du cycle glutamate/GABA-glutamine mais aussi une modification de la dynamique du cycle de Krebs.

Afin de palier au manque de glutamate demandé par la glutamine synthétase, la GDH va synthétiser du glutamate à partir d' α -cétoglutarate ce qui mène à une déplétion directe du cycle de Krebs et ainsi à une diminution de la capacité à produire de l'énergie par phosphorylation oxydative. [52]

Au final, il faut noter que l'hyperammoniémie a un effet direct ou indirect sur l'ensemble des cellules du système nerveux central et non uniquement sur les astrocytes. Les cellules de la microglie semblent par exemple être activées dans ces conditions et induisent une perméabilité de la barrière hémato-encéphalique qui participe à la formation de l'œdème cérébral. De la même manière, l'ammoniac a un effet toxique sur les péricytes et les cellules endothéliales. [21], [26], [28], [51], [53]

b) Autres organes

Bien que l'hyperammoniémie ait un effet délétère principalement sur le système nerveux central, d'autres organes sont affectés et des symptômes moins connus peuvent apparaître.

Au niveau musculaire, l' α -cétoglutarate est utilisé pour former du glutamate puis de la glutamine, ce qui permet d'éliminer 2 moles d'ammoniac pour chaque mole d' α -cétoglutarate consommée. Cela entraîne néanmoins une perturbation du métabolisme énergétique musculaire avec une diminution des intermédiaires du cycle de Krebs et donc une production altérée d'ATP. [26]

De plus, l'ammoniac intervient négativement dans la synthèse protéique et augmente l'autophagie musculaire, ce qui conduit à une perte musculaire nette. [54]

Le rein prend naturellement en charge l'excès d'ammoniac au niveau tubulaire pour l'éliminer dans les urines mais cela n'en empêche pas les effets délétères sur les cellules glomérulaires et tubulaires. Plusieurs études suggèrent ainsi que l'hyperammoniémie chronique finit par altérer la fonction rénale et notamment augmente la réabsorption de potassium. [55], [56], [57]

L'ammoniac semble avoir également un rôle toxique au niveau hépatique, avec notamment une augmentation du stress oxydatif, une apoptose accrue des hépatocytes, mais aussi une activation des cellules étoilées liée à l'apparition d'une hypertension portale.

Enfin, au niveau endothélial, l'hyperammoniémie interagit avec la régulation du monoxyde d'azote et des radicaux libres, eux-mêmes impliqués dans la gestion de la vasodilatation et pouvant causer des dommages à tous les organes. [26]

3) Traitement des hyperammoniémies [32], [39], [58]

Le principal traitement des hyperammoniémies est avant tout le traitement de la cause lorsqu'il est possible, mais plusieurs choix thérapeutiques sont disponibles pour réduire activement la concentration plasmatique en ammoniac.

La première stratégie est de diminuer la production et/ou l'absorption d'ammoniac, que ce soit au niveau intestinal ou du métabolisme subséquent.

L'arrêt des apports protéiques permet de limiter la production d'ammoniac en situation aiguë, mais ne doit pas dépasser 48h. Pour limiter le catabolisme protéique endogène, il faut apporter des calories sous formes de lipides et de glucides (glucose IV en urgence).

Le lactulose est depuis longtemps utilisé dans le traitement des encéphalopathies hépatiques car il perturbe le métabolisme et la prolifération des bactéries intestinales productrices d'uréase mais diminue également l'absorption de l'ammoniac et accélère son excrétion par son effet laxatif.

Certains antibiotiques, tels que la rifaximine, la néomycine et le métronidazole, ainsi que des probiotiques, en modifiant la composition de la flore intestinale, peuvent contribuer à la diminution de la production d'ammoniac.

D'autres traitements ont au contraire pour objectif d'augmenter l'élimination de l'ammoniac.

C'est le cas des épurateurs de l'ammoniac : benzoate de sodium, phenylacetate ou phénylbutyrate de sodium et phénylbutyrate de glycérol. Il s'agit de molécules interférant dans le métabolisme de la glycine et de la glutamine et qui augmentent leur excrétion rénale sous forme de métabolite inactif.

Selon la situation clinique, des activateurs du cycle de l'urée peuvent également être utiles : ornithine phenylacetate, ornithine-aspartate, arginine, citrulline et acide carginique (dérivé du NAG).

La supplémentation en acides aminés ramifiés ou leurs céto-acides a aussi un intérêt théorique car ils améliorent le métabolisme musculaire avec augmentation de la production de glutamine musculaire [59], mais leur effet en conditions réelles est discuté [60].

Enfin, l'hémodialyse ou hémofiltration sont indiquées dans les hyperammoniémies aiguës et permettent d'épurer rapidement et efficacement l'ammoniac en excès mais il faut noter le risque de rebond associé. La dialyse n'éliminant que l'ammoniac plasmatique mais pas l'excès présent dans les organes, sous forme libre ou de glutamine, elle ne prévient ni la réapparition de l'hyperammoniémie en elle-même, ni les effets toxiques sur les organes (oedème cérébral par exemple) mais empêche leur aggravation.

D. Exploration biologique : dosage de l'ammoniac et des acides aminés au CHU de Toulouse

1) Dosage de l'ammoniémie

Le dosage de l'ammoniémie est réalisé dans le laboratoire de biochimie sur le plateau technique automatisé.

Il est nécessaire de respecter des règles de prélèvement et de transport strictes car l'ammoniémie est un paramètre sensible.

Le prélèvement est réalisé sur tube EDTA, dans l'idéal sans garrot et sans serrer le poing (les contractions musculaires pouvant augmenter l'ammoniémie).

Le tube doit être acheminé immédiatement au laboratoire soit par pneumatique soit par coursier à température réfrigérée (4°C) afin que le dosage soit réalisé dans les 20 à 30 minutes suivant le prélèvement. Il est possible de congeler le plasma dans le même délai pour des demandes à distance du site de dosage.

En cas d'attente trop longue, il se produit une dégradation des composés plasmatiques azotés et une augmentation de l'ammoniémie, par l'action des cellules du sang qui catabolisent la glutamine et par l'activité de la γ -glutamyltransférase (GGT). Cette enzyme catalyse la fixation d'un groupement γ -glutamyl sur la glutamine avec libération d'ammoniac en échange. [61], [62]

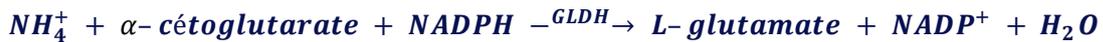
L'ammoniémie est considérée stable dans le plasma seulement 30 minutes à température ambiante, de 2 heures (recommandation fournisseur) à 15 heures (selon [63]) une fois à température réfrigérée (4°C) et 2 à 3 jours après congélation à -20°C. Il n'existe pas de données pour la stabilité dans le sang total mais on peut logiquement estimer que la stabilité est encore réduite puisque la consommation de

glutamine par les cellules relarguera directement de l'ammoniac dans l'échantillon. Cela prouve encore une fois l'instabilité du paramètre et l'urgence de son traitement au laboratoire.

Plusieurs méthodes de dosage de l'ammoniémie ont été développées : utilisation d'électrode sélective, par microdiffusion en milieu alcalin ou par échange d'ions par exemple, mais les plus employées restent les méthodes enzymatiques.

C'est le cas du CHU de Toulouse, où l'ammoniémie est mesurée sur automate Cobas c701 (Roche Diagnostics) en méthode enzymatique utilisant la glutamate déshydrogénase.

En présence d'ion ammonium NH_4^+ présent dans le plasma, d' α -cétoglutarate et de NADPH (réactifs), la glutamate déshydrogénase catalyse l'amination réductive de l' α -cétoglutarate en glutamate avec formation de NADP^+ . [64]



La concentration en NADP^+ est directement proportionnelle à la concentration en ammoniac de l'échantillon et est déterminée par photométrie (diminution de l'absorbance).

Le résultat est exprimé en $\mu\text{mol/L}$ et les normes varient en fonction de l'âge et du sexe. Les valeurs normales pour les nouveau-nés vont de 64 à 107 $\mu\text{mol/L}$, puis pour les femmes de 11 à 51 $\mu\text{mol/L}$ et pour les hommes de 16 à 60 $\mu\text{mol/L}$.

La technique employée permet une quantification entre 10 et 1000 $\mu\text{mol/L}$.

Outre le délai d'analyse, d'autres sources d'interférences sont possibles.

La plus fréquente est la présence d'une hémolyse, avec une interférence reconnue pour des concentrations en hémoglobine équivalentes à 100 mg/dL. L'ammoniémie sera alors faussement élevée, les globules rouges contenant plus d'ammoniac que le plasma en conditions physiologiques et les protéines et acides aminés libérés étant métabolisés par les enzymes plasmatiques.

L'ictère plasmatique et la lipémie peuvent également interférer mais seulement pour des niveaux très élevés qui ne sont pas atteints en pratique courante.

Certains médicaments sont aussi pourvoyeurs d'une surestimation de l'ammoniémie, tels que la céfoxitine et le témozolomide.

Enfin, de très rares cas d'interférence chez des patients présentant une gammopathie, notamment une maladie de Waldenström, ont été décrits. Le mécanisme le plus courant est une augmentation de la turbidité directement due aux immunoglobulines présentes en excès, ce qui peut perturber l'absorbance du milieu de réaction et fausser la mesure de l'ammoniémie. [64], [65]

2) Dosage des acides aminés

Le dosage des acides aminés, aussi appelé chromatographie des acides aminés ou profil des acides aminés, est réalisé au laboratoire de biochimie métabolique sur le plateau des techniques spécialisées en chromatographie en phase liquide couplée à la spectrométrie de masse en tandem (LC-MS/MS), à partir d'un kit de dosage (Kairos, Waters©).

Ce dosage est réalisable sur trois matrices : plasma prélevé sur tube hépariné, urines et LCR prélevés sur tube sec. Une technique de dosage LC-MS/MS à partir de papier buvard imprégné de sang a été également développée dans le cadre du dépistage néonatal systématique mais est réservée à cette indication ou, pour des questions de facilité, aux suivis des patients atteints de phénylcétonurie.

Le principe de la chromatographie des acides aminés est le suivant : l'échantillon est tout d'abord déprotéinisé par précipitation à l'acide sulfosalicylique puis suit une phase de dérivation des acides aminés par un agent de dérivation (carbamate de 6-aminoquinolyl-N-hydroxysuccinimidyle (AQC)). Cette étape permet d'améliorer la sensibilité et la spécificité de détection des acides aminés en formant des dérivés plus stables.

Enfin, l'étape chromatographique permet de séparer les acides aminés en fonction de leur polarité grâce à une phase stationnaire apolaire et une phase mobile avec un gradient de solvant polaire puis apolaire. Les acides aminés les plus polaires sont donc élués en premier, les plus apolaires en dernier.

Le spectromètre de masse va ensuite détecter et identifier les composés séparés. La solution obtenue en sortie de chromatographie est vaporisée et ionisée puis injectée dans les chambres à vide. Au cours de leur avancée, les ions produits vont atteindre l'analyseur correspondant à un triple quadripôle en série. Le premier et le troisième quadripôle permettent de ne sélectionner que les ions d'intérêt en fonction de leur rapport masse sur charge (m/z). Le second est en fait une chambre de collision qui permet la fragmentation des ions dits "parents" en ions "fils". Cette étape de fragmentation a pour avantage d'augmenter la spécificité de détection et de réduire le bruit de fond. En effet, seuls les ions qui respectent la transition attendue pour un acide aminé donné sont "filtrés" par le spectromètre de masse (les autres sont détruits) et seront donc détectés.

Le courant ionique est alors transformé en signal électrique au niveau du détecteur par un système de multiplicateur d'électrons.

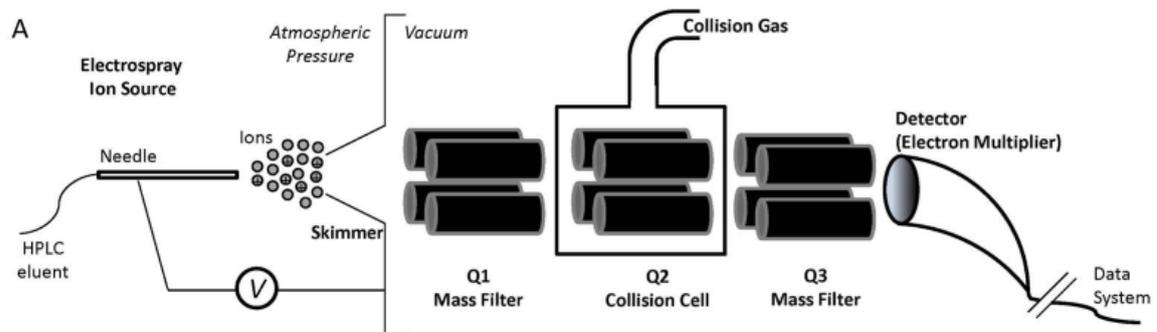


Figure 8 : Principe de la spectrométrie de masse en tandem

On obtient au final un profil chromatographique comportant en abscisse le temps de rétention et en ordonnée l'intensité du signal mesurée. Chaque acide aminé est donc identifiée par son temps de rétention et son spectre de masse ce qui rend la méthode très spécifique. La concentration de l'acide aminé dans l'échantillon est déterminée en comparant l'aire sous la courbe obtenue à la gamme de calibration de cet acide aminé, réalisée en concentration connue.

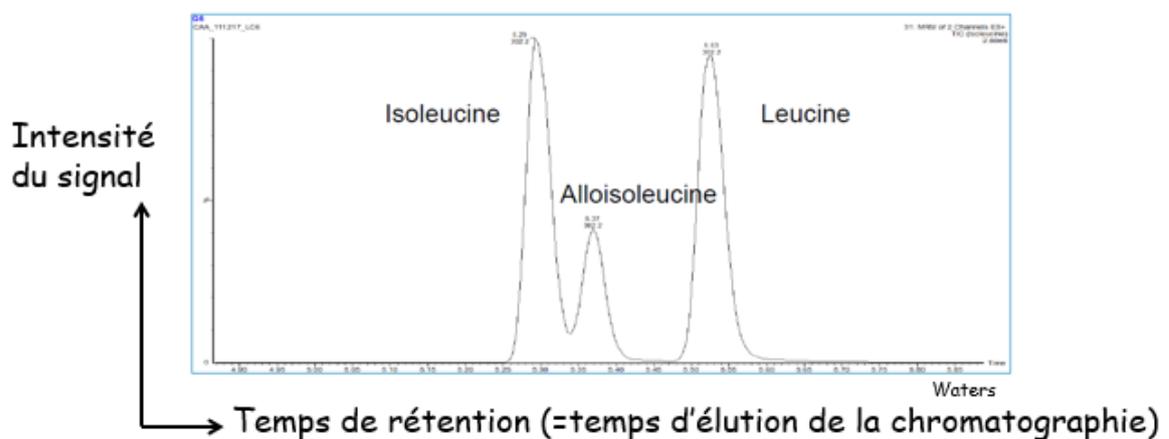


Figure 9 : Exemple de profil chromatographique obtenu en sortie de LC-MS/MS

Le prélèvement doit être réalisé préférentiellement à jeun, le repas et l'apport protéique associé modifiant les concentrations plasmatiques des acides aminés. Pour le diagnostic des maladies héréditaires du métabolisme, les prélèvements réalisés en période de décompensation sont les plus à même de révéler des modifications majeures de concentrations, reflétant les perturbations métaboliques. Un recueil simultané de sang, urines et LCR si nécessaire est conseillé, ces dosages pouvant donner des informations complémentaires.

L'acheminement doit être rapide, à température réfrigérée et dans les 3 heures maximum suivant le prélèvement. En cas d'attente trop longue ou de non-respect des conditions de température, l'arginase érythrocytaire continue son activité de transformation de l'arginine en ornithine, modifiant ainsi leurs concentrations respectives. On observe également des conversions de glutamine en glutamate, et

d'asparagine en aspartate. Enfin, la cystine (dimères de cystéine) se dégrade également.

Si l'analyse n'est pas réalisée directement, les échantillons plasmatiques devront être congelés à -20°C dans les 3h suivant la centrifugation.

Pour l'interprétation du profil, chaque prélèvement doit être accompagné d'une fiche de renseignements cliniques, diététiques et thérapeutiques.

L'interférence analytique la plus courante est la présence d'une hémolyse, qui induit la libération de taurine, de glutamate et d'arginase pouvant modifier les résultats de la chromatographie des acides aminés. [66]

Partie 2 : Myélome multiple et encéphalopathie hyperammonémique

A. Myélome multiple

Le myélome multiple est une hémopathie maligne caractérisée par la prolifération de plasmocytes monoclonaux dans la moelle osseuse et par conséquent la surproduction d'immunoglobulines monoclonales (ou de l'un de ses fragments). C'est une pathologie du sujet âgé avec un âge moyen au diagnostic proche des 70 ans.

Le diagnostic des différentes pathologies plasmocytaires est bien codifié. On distingue :

- la gammopathie monoclonale de signification indéterminée (GMSI ou MGUS) : elle est définie par la présence d'un pic monoclonal à l'électrophorèse des protéines sériques (EPS) de concentration inférieure à 30 g/L, une plasmocytose médullaire inférieure à 10% et l'absence de critères CRAB (voir *Tableau 2*).
Il s'agit d'une pathologie bénigne qui ne nécessite qu'une surveillance régulière. Le risque, bien que faible (1% par an pour les Ig non-M), est l'évolution vers une hémopathie lymphoïde .
- la maladie de Waldenström : prolifération de lympho-plasmocytes avec production d'une IgM monoclonale.
- le myélome indolent : présence d'un pic monoclonal supérieur à 30 g/L ou d'une plasmocytose médullaire supérieure à 10% chez un patient asymptomatique, c'est-à-dire sans critères SLiM-CRAB.
- le myélome multiple : il est désormais défini par une plasmocytose médullaire supérieure ou égale à 10% et la présence d'au moins un critère SLiM-CRAB. La présence d'un pic monoclonal à l'EPS n'est plus un critère diagnostique bien que présent et supérieur à 30 g/L chez la majorité des patients.
- la leucémie à plasmocytes : définie par la présence de plus de 5% de plasmocytes circulants à la formule leucocytaire. [67]

S	Plasmocytose médullaire ≥ 60 %	C	Hypercalcémie : calcium > 0,25 mmol/L par rapport à la limite supérieure ou > 2,75 mmol/L
Li	Ratio de chaînes légères > 100	R	Insuffisance rénale : clairance de la créatinine < 40 ml/min ou créatininémie > 177 µmol/l
M	Présence d'au moins 2 lésions focales à l'IRM ≥ 5mm	A	Anémie : hémoglobine < 10 g/dl ou diminution de plus de 2 g/dl en dessous de la valeur normale
		B	Lésion lytique osseuse visible en radiographie, scanner, <i>low dose scanner</i> , ou TEP-TDM

Tableau 2 : Définitions des critères SLiM-CRAB

Cliniquement, le myélome multiple peut rester longtemps asymptomatique et est souvent révélé fortuitement à l'occasion d'examens biologiques. Le plus souvent, il se manifeste par une anémie, des douleurs osseuses, une hypercalcémie ou une insuffisance rénale (ce qui correspond aux critères CRAB). Plus rarement, des infections bactériennes à germes encapsulés récidivantes, des symptômes d'amylose AL ou un syndrome d'hyperviscosité sont présents au moment du diagnostic.

Le diagnostic formel se base sur la mise en évidence d'une immunoglobuline monoclonale ou de l'un de ses composants par électrophorèse des protéines sériques et urinaires associée à une immunofixation et au dosage des chaînes légères libres sériques, ainsi qu'à la présence d'une plasmocytose médullaire au myélogramme supérieure à 10% et composée de plasmocytes morphologiquement normaux ou non.

De nombreux autres examens biologiques et d'imagerie sont indiqués pour la recherche de complications et l'évaluation du pronostic. Selon l'IMWG (International Myeloma Working Group), il faut réaliser au minimum une NFS, un dosage d'albumine, β2-microglobuline, LDH, bilan rénal et phosphocalcique, et un scanner osseux corps entier. Une caractérisation des cellules myélomateuses sur la moelle osseuse par FISH ou cytogénétique est également recommandée.

Le pronostic est actuellement évalué par le score pronostique international révisé (R-ISS) qui prend en compte les dosages d'albumine, β2-microglobuline et LDH ainsi que la présence d'anomalies cytogénétiques défavorables (délétion *17p*, translocations *t(4;14)* ou *t(14;16)*). Depuis 2022, l'IMWG recommande la deuxième révision du score (R2-ISS) qui prend en compte le gain ou amplification *1q* [68].

Le traitement du myélome multiple dépend de l'âge et de la présence de comorbidités.

Si possible, une phase d'induction par chimiothérapie à base de bortézomib (préférentiellement bortézomib, lénalidomide, daratumumab, dexaméthasone) suivie d'une autogreffe de CSH après aplasie induite par melphalan puis d'une phase de consolidation et un traitement de maintenance par lénalidomide.

Pour les patients non éligibles à une autogreffe, on propose un traitement par daratumumab-lénalidomide-dexaméthasone ou l'association melphalan-prednisone-bortézomib-daratumumab. [69], [70], [71]

B. Encéphalopathie hyperammonémique : une complication rare du myélome

Il n'est pas rare que les patients atteints de myélome multiple développent des troubles de la conscience, les deux causes principales étant l'hypercalcémie et le syndrome d'hyperviscosité.

Il arrive également que l'infiltration du foie par les plasmocytes malins conduise à une insuffisance hépatique et donc à une encéphalopathie hépatique associée à une hyperammonémie.

Cependant, depuis une vingtaine d'années, plusieurs cas de patients atteints de myélome multiple associé à une hyperammonémie sans atteinte hépatique ont été décrits dans le monde avec des manifestations encéphalopathiques.

Cette constatation a mené à l'hypothèse que les cellules myélomateuses interféraient directement avec le métabolisme de l'ammoniac.

1) Métabolisme de l'ammoniac et de la glutamine dans le myélome

C'est en 1998 qu'une première étude *in vivo* prouva la production par différentes lignées de cellules myélomateuse d'un excès d'ammoniac comparativement à d'autres lignées cellulaires mais les mécanismes sous-jacents ne purent être élucidés. [72]

Dans les années qui suivirent, d'autres recherches permirent de confirmer la production d'ammoniac par les cellules myélomateuses ainsi que d'en expliquer au moins en partie les causes.

Premièrement, la production d'ammoniac est tributaire de la présence de glutamine, car une déprivation en cet acide aminé la réduit significativement.

En mesurant l'expression des 2 principales enzymes impliquées dans le métabolisme de la glutamine, à savoir la glutaminase (GLS1) et la glutamine synthétase (GS), on observe des taux élevés de glutaminase mais pas de glutamine synthétase, dont l'expression est quasiment inexistante [73].

Les cellules myélomateuses ont donc une consommation importante de glutamine qui est métabolisée en glutamate et ammoniac par la glutaminase. L'ammoniac est ensuite relargué dans le milieu extérieur.

De plus, afin d'assurer un apport suffisant en glutamine, les plasmocytes malins développent une surexpression de certains transporteurs de la glutamine, essentiellement ASCT2 (*Alanine Serine Cysteine Transporter 2*), qui semble même être nécessaire au développement des cellules myélomateuses, puisque son blocage entraîne une inhibition de leur croissance. [73]

Cette dépendance à la glutamine s'expliquerait par le besoin essentiel d'alimenter le cycle de Krebs en α -cétoglutarate anaplérotique via la dégradation de la glutamine en glutamate par la glutaminase puis la transamination du glutamate en α -cétoglutarate. Les plasmocytes anormaux présentent aussi un métabolisme augmenté du glucose, des acides gras et des nucléotides. [73], [74], [75]

Finalement, au niveau du patient, les cellules myélomateuses consomment la glutamine et produisent de l'ammoniac, les taux de glutamine plasmatique sont alors diminués comparativement à la population normale et une hyperammoniémie peut apparaître. C'est pour cela que ces patients peuvent présenter une encéphalopathie hyperammonémique sans atteinte hépatique (et en l'absence d'une hypercalcémie ou d'un syndrome d'hyperviscosité). [76], [77]

2) Revue des cas d'encéphalopathie hyperammonémique chez les patients atteints de myélome multiple décrits dans la littérature

a- Méthodologie et résultats

En 2013, *Pham et al.* [78] ont réalisé une analyse de 39 patients ayant présenté une encéphalopathie hyperammonémique dans le cadre d'un myélome multiple, comprenant 33 cas de la littérature de 1950 à 2012 complétés par 6 cas de leur institution.

Leur objectif principal était d'évaluer la mortalité chez ces patients ainsi que de décrire leurs caractéristiques cliniques et biologiques. Pour cela, plusieurs critères ont été extraits pour chaque cas : l'âge, le sexe, le type et le stade du myélome selon la classification de Durie-Salmon et/ou le score ISS, le dosage d'ammoniac sanguin, la NFS, le dosage du calcium, les résultats d'imagerie cérébrale, les traitements instaurés pour lutter contre l'hyperammonémie et pour traiter le myélome, l'évolution clinique et la cause du décès.

Afin de comparer notre cas étudié aux cas similaires publiés, nous avons souhaité compléter cette étude avec les publications ultérieures et en y ajoutant d'autres données.

Pour cela, nous avons choisi de sélectionner les rapports de cas selon la même méthodologie : recherche de la littérature sur Pubmed du 1er janvier 2013 au 1er juin 2024 en utilisant les mots-clés "myeloma AND ammonia" et "myeloma AND hyperammonemia" et en ne sélectionnant que les rapports de cas ou séries de cas.

Concernant les données collectées, nous avons repris les critères de l'étude de *Pham et al.*, à l'exception des résultats de NFS et de calcémie, auxquels nous avons ajouté la réalisation ou non d'un dosage des acides aminés au niveau sanguin et/ou du LCR ainsi que de l'ammoniac dans le LCR.

En plus des 39 patients précédemment décrits par *Pham et al.*, 19 nouvelles publications étaient éligibles mais 3 ont été exclues ([79], [80], [81]) car non disponibles à la consultation, soit 16 articles pour 18 cas supplémentaires entre 2013 et 2024.

Au total, 57 cas de la littérature ont pu être analysés.

Les résultats de cette recherche sont exposés dans leur totalité en annexe (*Annexes 5 et 6*) ainsi que la liste complète des articles inclus (*Annexe 7*). Certaines données choisies sont réunies dans le tableau ci-après (*Tableau 3*).

		Moyenne (min-max) ou effectif (%)
Age (années)		65 (23-89)
Sexe	<i>Homme</i>	29 (54%)
	<i>Femme</i>	25 (46%)
Typage du myélome	IgG	21 (39%)
	<i>kappa</i>	9 (17%)
	<i>lambda</i>	11 (20%)
	NC	1
	IgA	18 (33%)
	<i>kappa</i>	6 (11%)
	<i>lambda</i>	6 (11%)
	NC	6
	CLL	6 (11%)
	<i>kappa</i>	3 (6%)
	<i>lambda</i>	2 (4%)
	NC	1
	Autres	9 (17%)
Stade du myélome	I	2 (5%)
	II	2 (5%)
	III	36 (90%)
Ammoniémie (µmol/L)		120 (35-300)
Amélioration clinique et biologique		27 (51%)
Survie		24 (42%)

**Tableau 3 :
Caractéristiques choisies
de 57 cas
d'encéphalopathie
hyperammonémique**

Abréviations :
NC : non communiqué
CLL : chaînes légères libres

Pour 54 patients dont l'âge et le sexe étaient rapportés, la moyenne d'âge était de 65 ans pour une médiane à 68 ans. Le sex-ratio était de 1.16 en faveur des hommes (29/25).

Les caractéristiques de la pathologie myélomateuse étaient les suivantes : le sous-type le plus fréquent était le myélome à IgG (39% ; 21/54), suivi du myélome à IgA (33% ; 18/54), puis à chaîne légère libre (11% ; 6/54) et dans une moindre mesure, 2 cas de myélome à IgD, 2 cas de myélome non sécrétant, 3 cas de leucémie à

plasmocytes, 1 cas de myélome plasmablastique et 1 cas de myélome bi-sécrétant IgG et IgA.

Lorsque le stade du myélome était évalué, soit par la classification de Durie et Salmon, soit par le score ISS ou R-ISS, la majorité des patients étaient classés en stade III (90% ; 36/40).

Concernant les analyses biologiques, la moyenne d'ammoniémie était de 120 $\mu\text{mol/L}$ pour une médiane à 113 $\mu\text{mol/L}$. A noter que 3 patients présentaient des ammoniémies inférieures au seuil normal (50 $\mu\text{mol/L}$), respectivement 35, 38 et 39 $\mu\text{mol/L}$, mais les troubles neurologiques qu'ils présentaient ont tout de même été rattachés à une cause hyperammonémique.

Une seule étude [82] indiquait un dosage de l'ammoniac au niveau du LCR (102 $\mu\text{mol/L}$). 10 dosages des acides aminés dans le sang avaient été réalisés, ainsi qu'un dosage dans le LCR.

Concernant les examens d'imagerie réalisés, la majorité étaient sans particularités notables (91% ; 30/33), 2 tomodensitométries cérébrales retrouvaient un oedème cérébral, et 1 notait des images hypodenses subcorticales compatibles avec une hypoxémie.

Lorsqu'un traitement à visée hypoammonémiante était instauré, le lactulose était choisi dans 65% des cas (15/23) suivi par l'hémodialyse dans 30% des cas (7/23).

Enfin, l'évolution des patients était marquée par une amélioration neurologique et une normalisation de l'ammoniémie dans 51% des cas (27/53). La mortalité toute cause confondue suite à l'épisode d'hyperammonémie était de 58% (33/57).

b- Description des caractéristiques cliniques et de la prise en charge

Les données démographiques des patients analysés étaient comparables aux données de la littérature, notamment en comparaison à une étude de la Mayo Clinic incluant plus de 1000 patients myélomateux [83] : médiane d'âge de 68 ans dans ce travail contre 66 ans, et 54% d'hommes contre 59%.

Il ne semble donc pas y avoir de différence démographique entre les patients déclarant une hyperammonémie et la population globale atteinte de myélome multiple.

Les caractéristiques du myélome multiple montraient une majorité de sous-types sécrétants des IgG mais également un nombre relativement important de myélomes à IgA (33%) par rapport aux données de la littérature (21%) [83], ainsi que plusieurs formes habituellement rares (leucémie à plasmocytes, myélome bi-sécrétant, myélome plasmablastique).

Bien qu'on ne puisse conclure à une différence significative au vu du faible nombre de patients analysés, on peut supposer que certains sous-types de myélome prédisposent au développement d'une hyperammoniémie.

La grande majorité des patients présentaient par contre un stade avancé de la maladie (stade III). Cela peut s'expliquer par le dépassement des capacités d'épuration de l'organisme, soit par la quantité importante de plasmocytes produisant de l'ammoniac, soit par l'état général amoindri de ces patients.

Il existe néanmoins une disparité d'évaluation du stade avec l'utilisation de la classification de Durie et Salmon, du score ISS ou R-ISS en fonction de la date de diagnostic.

Les examens d'imagerie cérébrale, que ce soit la tomодensitométrie ou l'imagerie par résonance magnétique, revenaient dans la grande majorité des cas sans anomalies. Seuls 2 patients avaient un oedème cérébral objectivés par scanner. Cela concorde avec les études sur l'effet de l'hyperammoniémie au niveau cérébral : l'oedème n'apparaît que tardivement et/ou pour des taux d'ammoniac très élevés (cf *Partie 1 et [50]*).

L'imagerie cérébrale ne semble donc pas être un bon examen pour diagnostiquer les encéphalopathies hyperammonémiques, mais joue plutôt un rôle dans l'élimination des diagnostics différentiels.

Concernant les traitements instaurés, on remarque que seule l'instauration d'une chimiothérapie, et donc le traitement du myélome en lui-même, est efficace dans la prise en charge de l'hyperammoniémie.

En effet, sur les 9 patients n'ayant pas reçu de chimiothérapie, et bien que 5 d'entre eux furent traités contre l'hyperammoniémie, aucun n'a montré d'amélioration neurologique ni n'a survécu.

En outre, dans tous les cas décrits, les traitements classiques hypoammonémiants (lactulose et hémodialyse essentiellement) n'étaient jamais suffisants pour permettre une récupération neurologique satisfaisante. Un seul cas [84] montrait une amélioration, bien que partielle, de l'ammoniémie et des troubles neurologiques grâce à l'utilisation d'une double hémodialyse (hémodialyse continue veino-veineuse et hémodialyse journalière étendue). Ce traitement lourd n'est toutefois pas envisageable pour tous les patients et ne permet qu'un traitement transitoire en attendant la chimiothérapie. Ce patient n'a d'ailleurs montré une réelle amélioration qu'après le traitement du myélome (par association carfilzomib, daratumumab et dexaméthasone).

Les traitements spécifiques du myélome étaient variables en fonction de l'époque mais aussi de la présentation initiale (diagnostic ou rechute) et des lignes de traitements déjà utilisées. Aucun lien entre l'utilisation d'une chimiothérapie en particulier et le pronostic du patient ne semble visible dans cette revue.

Tout cela montre bien que la réduction de la charge tumorale, par la diminution de la production d'ammoniac par les cellules myélomateuses, est la seule manière

efficace à long terme pour réduire l'hyperammoniémie et résoudre l'épisode d'encéphalopathie chez ces patients.

Malgré l'instauration d'un traitement efficace, la mortalité globale (58%) reste très élevée. Cependant, bien que l'hyperammoniémie et les troubles neurologiques associés contribuent sans aucun doute à ce sombre pronostic, il est probable que ce ne soit qu'une manifestation parmi d'autres de la dégradation globale de ces patients. De fait, les myélomes de stade III sont déjà de mauvais pronostic (40% de survie globale à 5 ans si stade III selon le score R-ISS [85]) quelle que soit la cause du décès. De plus, sur les 33 patients n'ayant pas survécu à la suite de l'épisode d'hyperammoniémie, 10 décès (30%) sont imputables à une cause autre, notamment des complications septiques ou l'apparition d'une détresse respiratoire.

c- Description des caractéristiques biologiques

A propos des caractéristiques biologiques, les dosages d'ammoniac plasmatiques montraient des valeurs élevées au diagnostic avec une moyenne de 120 $\mu\text{mol/L}$. Il est difficile d'affirmer si cette moyenne est dûe spécifiquement au mécanisme de l'hyperammoniémie dans le myélome ou s'il existe des facteurs confondants (non-respect des conditions pré-analytiques par exemple).

Une seule étude rapportait un dosage d'ammoniac dans le LCR [82] à 102 $\mu\text{mol/L}$. Bien qu'il n'existe pas de normes définies ni au CHU de Toulouse, ni dans cet article, on peut décemment affirmer que cette valeur est très haute, puisque les mécanismes d'homéostasie du système nerveux central ont pour rôle de garder un taux d'ammoniac au plus bas.

Dans cette même étude, le dosage des acides aminés dans le LCR avait également été réalisé et montrait une augmentation de la glutamine mais sans plus de précisions ni sur la valeur exacte ni sur le reste des acides aminés dans le LCR ou le sang.

10 cas rapportaient quant à eux un dosage des acides aminés sanguins, et 9 d'entre eux notaient une hyperglycinémie, contre 1 seul cas où les dosages étaient dans la normale [86].

La série de 3 cas de *Kuribayashi et al.* [87] ne détaillait malheureusement pas le dosage de la glutamine plasmatique (*Fig. 10*).

Serum amino acid (nmol/ml)				
Gly	180–310	586	803	1,026
Val	146–328	117	115	413
Ileu	30–94	35	37	124
Leu	60–146	58	69	208
Tyr	32–84	19	61	159
Phe	45–81	63	81	140

Figure 10 : Dosages des acides aminés sériques pour 3 cas d'hyperammoniémie associée à un myélome multiple (selon [87])

Seules 2 descriptions de la série de 6 cas de *Matsuzaki et al.* [88] étaient disponibles à la lecture [89] et montraient cette fois une hyperglycinémie marquée mais aussi une hypoglutaminémie (*Fig. 11*).

Table 1. Serum amino acid levels

	Normal range nmol/l	Case 1		Case 2	
		nmol/l	% of normal	nmol/l	% of normal
Glycine	180–370	693.2	252	1,131.5	411
Valine ^a	180–370	85.3	31	81.9	30
Leucine ^a	88–200	67.6	47	43.9	30
Isoleucine ^a	43–110	36.0	47	23.4	31
Threonine ^a	110–240	5.4	3	27.1	15
Cystine	37–63	19.7	39	5.0	10
Methionine ^a	21–40	19.5	64	24.7	81
Aspartic acid	3.9–6.7	9.7	183	29.4	555
Asparagine	44–79	27.3	44	43.9	71
Glutamic acid	14–59	22.4	61	70.2	192
Glutamine	560–890	179.2	25	411.1	57
Lysine ^a	150–260	122.6	60	126.3	62
Arginine	70–160	49.2	43	66.8	58
Histidine	75–110	46.2	50	41.4	44
Phenylalanine ^a	50–83	96.2	145	74.3	112
Tyrosine	48–95	30.6	43	41.2	58
Tryptophan ^a	39–76	35.7	62	17.7	31
Fischer ratio ^b	2.6–4.3	1.49		1.29	

^a Essential amino acid.

^b Fischer ratio = valine + leucine + isoleucine/phenylalanine + tyrosine.

Figure 11 : Dosages des acides aminés sériques pour 2 cas d'hyperammoniémie associée à un myélome multiple (selon [89])

La comparaison des 6 cas de *Matsuzaki et al.* avec des patients atteints d'insuffisance hépatique chronique a montré que les patients myélomateux avaient un profil différent, notamment des valeurs de glycine significativement plus élevées, et au contraire des valeurs de tyrosine, histidine et arginine significativement plus basses. Le ratio glycine/tyrosine semblait être un bon critère pour différencier les 2 causes d'hyperammoniémie mais aucune autre étude n'a pu confirmer ces données, et il n'existe à ce jour pas d'explication physiopathologique pour expliquer l'hyperglycinémie.

L'hypoglutaminémie, bien que décrite chez seulement 2 patients, concorde avec la consommation de la glutamine par les cellules myélomateuses, expliquant ainsi la discordance entre les dosages plasmatiques de glutamine et d'ammoniac.

Partie 3 : Etude d'un cas de myélome multiple et encéphalopathie hyperammonémique au CHU de Toulouse

A. Description clinico-biologique du cas index

Nous décrivons le cas d'un homme de 57 ans se présentant spontanément aux urgences pour des douleurs lombaires et un ralentissement psychomoteur d'apparition progressive. Il présente de multiples antécédents et traitements en cours (*Tableau 4*).

Antécédents médicaux	Traitements
Diabète de type 2 Hypertension artérielle Extrasystoles Syndrome d'apnée obstructive du sommeil Syndrome dépressif Coliques néphrétiques récidivantes à gauche	Metformine Ramipril Nebivolol Pravastatine Clomipramine Hydroxyzine Cromoglycate de sodium Paracétamol

Tableau 4 : Antécédents et traitements du patient à son entrée aux urgences

Les douleurs sont apparues un mois auparavant et sont partiellement soulagées par antalgiques de palier I. L'examen clinique retrouve des douleurs lombaires à la palpation des épineuses, ainsi qu'un examen neurologique pathologique : le patient est confus, somnolent, et présente des troubles de la compréhension des ordres complexes ainsi que des troubles moteurs des quatre membres.

Le bilan biologique initial (voir *Annexe 1*) retrouve notamment une hyperprotidémie majeure à 132 g/L avec hypoalbuminémie à 24 g/L, une calcémie à 2.33 mmol/L, corrigée sur l'albumine à 2.73 mmol/L et une insuffisance rénale aiguë (créatinine 118 µmol/L, DFG 59 ml/min).

Il est réalisé en complément une électrophorèse des protéines sériques retrouvant un pic dans la zone des gamma-globulines estimé à 68 g/L, puis une immunofixation identifiant une IgG kappa monoclonale avec un ratio de chaînes légères κ/λ à 234.

Le diagnostic de myélome multiple sera formellement posé après la réalisation d'un myélogramme retrouvant une infiltration médullaire par 40% de plasmocytes malins (voir *Annexe 2*).

La β2-microglobuline sérique n'a jamais été dosée, le stade du myélome selon le score R-ISS n'a donc pas été déterminé.

Enfin, les examens d'imagerie ne retrouveront qu'une fracture du corps vertébral de L2 avec un léger recul du mur postérieur, sans argument pour une atteinte compressive. L'IRM cérébrale est sans particularités.

Le traitement initial consiste en une réhydratation par sérum salé isotonique et bicarbonates associé à de la dexaméthasone 40 mg/j sur quatre jours ainsi que deux séances d'échanges plasmatiques dans l'hypothèse d'un syndrome d'hyperviscosité, permettant une baisse des protéines sériques à 75 g/L, bien que le fond d'œil réalisé à posteriori ne montre aucun signe en faveur d'un tel syndrome.

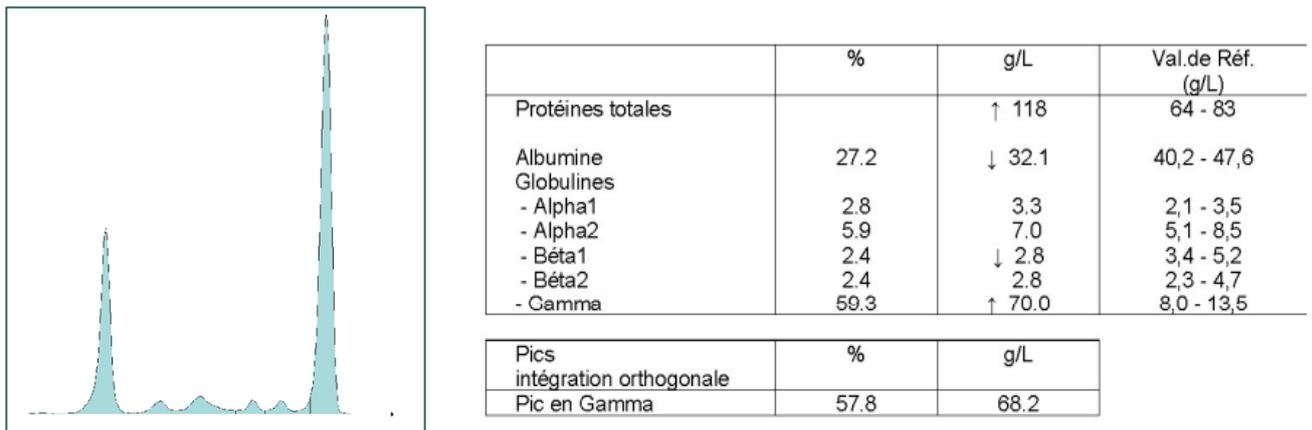


Figure 12 : Électrophorèse des protéines sériques au diagnostic

L'état neurologique du patient s'aggrave brutalement 48h après son hospitalisation avec un score de Glasgow à 6 et l'apparition de mouvements anormaux (clonies de l'hémicorps gauche) nécessitant la mise sous ventilation mécanique.

Les examens complémentaires à visée étiologique permettent d'éliminer une cause infectieuse, vasculaire ou épileptique. Une deuxième IRM cérébrale montre une nécrose corticale majeure bilatérale avec oedème cérébral diffus.

Il est alors suspecté une encéphalopathie d'origine métabolique. Le dosage de l'ammoniémie réalisé à ce moment est augmenté à 110 $\mu\text{mol/L}$ (N : 16-60 $\mu\text{mol/L}$), recontrôlé à 105 $\mu\text{mol/L}$ dans la même journée. La chromatographie des acides aminés plasmatiques et urinaires, les profils des acylcarnitines et des acides organiques ne sont pas en faveur d'un déficit du cycle de l'urée ni d'une autre maladie héréditaire du métabolisme et le bilan hépatique est sensiblement normal (voir *Annexe 3*). En particulier, il n'est pas noté d'insuffisance hépatique.

Le diagnostic d'encéphalopathie hyperammonémique secondaire à un myélome à IgG kappa est alors retenu. Un traitement par benzoate de sodium et phénylbutyrate de sodium (AMMONAPS) est initié en urgence pour réduire l'hyperammonémie ainsi qu'une chimiothérapie par bortézomib, cyclophosphamide et dexaméthasone pour la prise en charge de la pathologie myélomateuse.

Malgré un contrôle satisfaisant sur le plan hématologique, et le retour à la normale de l'ammoniémie (31 μ mol/L à J8 de chimiothérapie), la situation neurologique du patient ne s'améliore pas, et son état se dégrade sur le plan pulmonaire (PAVM) et rénal.

Il est décidé de ne plus escalader la réanimation au vu du pronostic neurologique et de l'évolution vers un syndrome de défaillance multiviscérale; le patient décède alors au 18^{ème} jour d'hospitalisation.

L'examen microscopique des prélèvements autopsiques note une atteinte cérébrale caractérisée par un oedème cérébral majeur, un aspect microvacuolaire de la substance blanche avec atteinte des gaines de myéline et des foyers ischémiques multifocaux. On retrouve également des lésions de l'ensemble des organes compatibles avec la défaillance multiviscérale et les manœuvres réanimatoires mais sans localisation secondaire du myélome, notamment au niveau hépatique.

Nous sommes donc devant le cas d'un patient de 57 ans hospitalisé pour une découverte de myélome multiple à IgG kappa compliquée d'une encéphalopathie hyperammonémique et d'une défaillance multiviscérale ayant conduit à son décès.

Une des particularités de ce cas, outre la dégradation neurologique rapide, réside dans les dosages métaboliques réalisés au laboratoire (*Tableau 5*).

	Plasma		LCR	
	Patient	Normes	Patient	Normes
Ammoniac (μmol/L)	110	16-60	238	Témoin : 28.5
Glutamine (μmol/L)	449	350-580	4860	334-575

Tableau 5 : Dosages de l'ammoniac et de la glutamine dans le sang et le LCR

En effet, nous avons eu l'opportunité de réaliser un dosage de l'ammoniac au niveau du LCR. Bien que cette technique ne soit pas validée en routine dans notre laboratoire, nous avons utilisé la technique de dosage plasmatique et comparé le résultat à un LCR contrôle d'un patient sain afin d'estimer l'accumulation d'ammoniac au niveau du système nerveux central.

Le dosage dans le LCR du patient a été mesuré à 238 μ mol/L contre un témoin à 28.5 μ mol/L. Le témoin correspondait aux données de la littérature, avec une valeur normale admise <30 μ mol/L [90]. On peut donc conclure à une concentration très augmentée d'ammoniac dans le LCR de notre patient.

Le dosage des acides aminés au niveau plasmatique et du LCR (voir *Annexe 3*) nous a permis de mettre en évidence une différence importante dans les taux de glutamine : 449 μ mol/L (N : 350-580 μ mol/L) dans le sang contre 4860 μ mol/L (N : 334-575 μ mol/L) dans le LCR.

Afin d'expliquer ces résultats différents entre plasma et LCR, nous avons choisi d'explorer le métabolisme cérébral de l'ammoniac et de la glutamine et de ses enzymes régulatrices.

B. Exploration du métabolisme cérébral de l'ammoniac et de la glutamine

1) Matériel et méthodes

Suite au décès du patient décrit précédemment, plusieurs prélèvements cérébraux post-mortem ont été réalisés au décours d'une autopsie légale.

L'ammoniac et la glutamine étant a priori les deux molécules responsables de la dégradation neurologique, nous avons choisi d'explorer leur métabolisme au niveau cérébral en nous concentrant sur deux enzymes spécifiques : la glutamine synthétase et la glutaminase.

Le mode de conservation des tissus ne permettant pas d'exploiter les prélèvements pour isoler les ARN (en vue de RT-PCR quantitative) ou les protéines (en vue de réaliser des Western blot ou des mesures d'activités enzymatiques), nous avons choisi d'étudier l'expression de ces enzymes par une technique de marquage immunohistochimique.

Concernant la glutamine synthétase, des marquages de coupes cérébrales du patient effectuées au niveau des deux lobes frontaux ont été comparées à une coupe similaire réalisée chez un sujet contrôle sans atteinte neurologique connue ainsi qu'à un témoin issu d'une coupe de rein.

Le marquage par anticorps anti-glutamine synthétase de toutes les lames a été réalisé en simultané en technique automatisé au laboratoire d'anatomo-pathologie de l'Institut Universitaire du Cancer de Toulouse.

Pour le marquage de la glutaminase, des marquages de coupes cérébrales du patient également effectuées au niveau des deux lobes frontaux ont été comparées à une coupe similaire du patient contrôle.

L'anticorps primaire utilisé était une IgG monoclonale de lapin (Anti-Glutaminase antibody [EP7212], ab156876, Abcam®).

En l'absence de protocole dédié, le marquage du cas et du témoin ont été réalisés en simultané avec un protocole expérimental (voir protocole complet en *Annexe 4*).

2) Résultats

a- Expression de la glutamine synthétase

La procédure de marquage a été réalisée en simultanée sur les lames témoins et du cas index, et les conditions d'observation sont comparables (grossissement et contraste identiques).

On observe un marquage modéré prédominant au niveau des tubes contournés proximaux au niveau rénal.

Le marquage de la glutamine synthétase apparaît plus prononcé sur les coupes de lobe frontal du patient cas en comparaison avec le patient témoin. Il est essentiellement présent au niveau des astrocytes (*Fig. 13*).

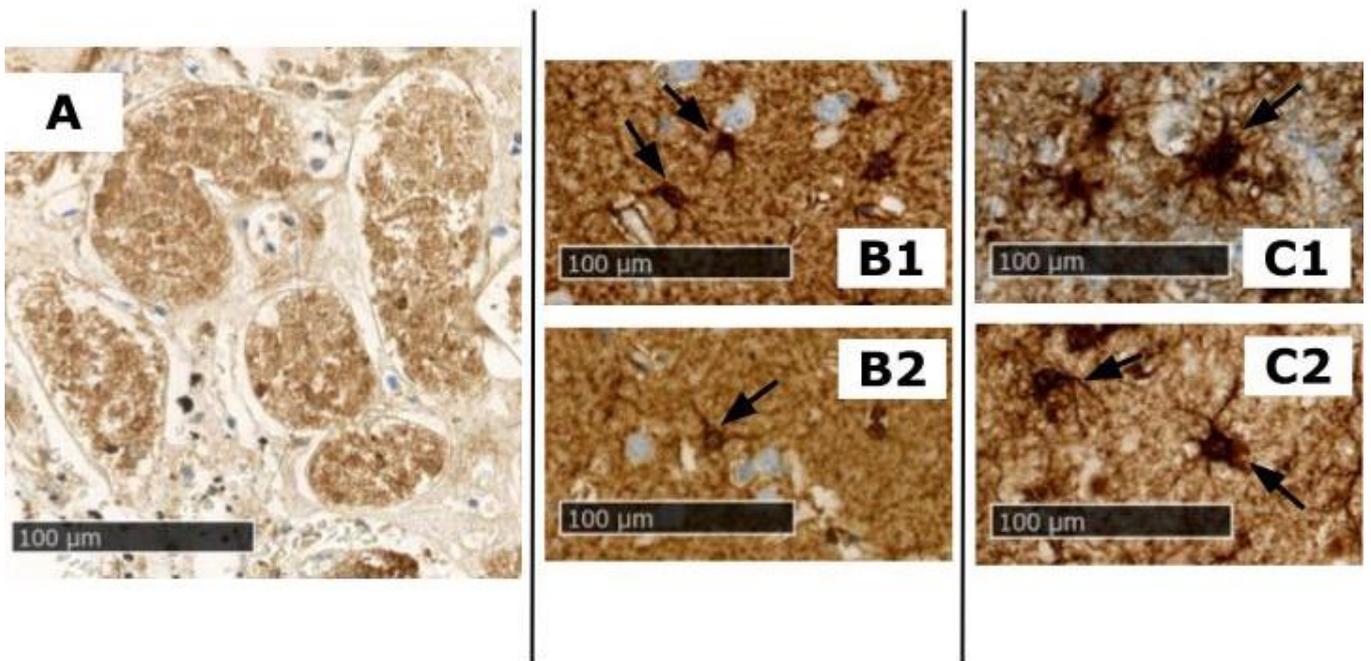


Figure 13 : Photographies sur coupe de cerveau (lobe frontal) et rein après marquage par anticorps anti-glutamine synthétase

A : Témoin (rein); B1/B2 : Témoin (lobe frontal);
C1/C2 : Cas index (lobe frontal)

b- Expression de la glutaminase

La procédure de marquage a été réalisée en simultanée sur les lames du témoin et du cas, et les conditions d'observation sont comparables (grossissement et contraste identiques). Le marquage de la glutaminase apparaît essentiellement dans les corps neuronaux, au niveau cytoplasmique et périnucléaire. Il est plus prononcé pour le cas index (*Fig. 14*).

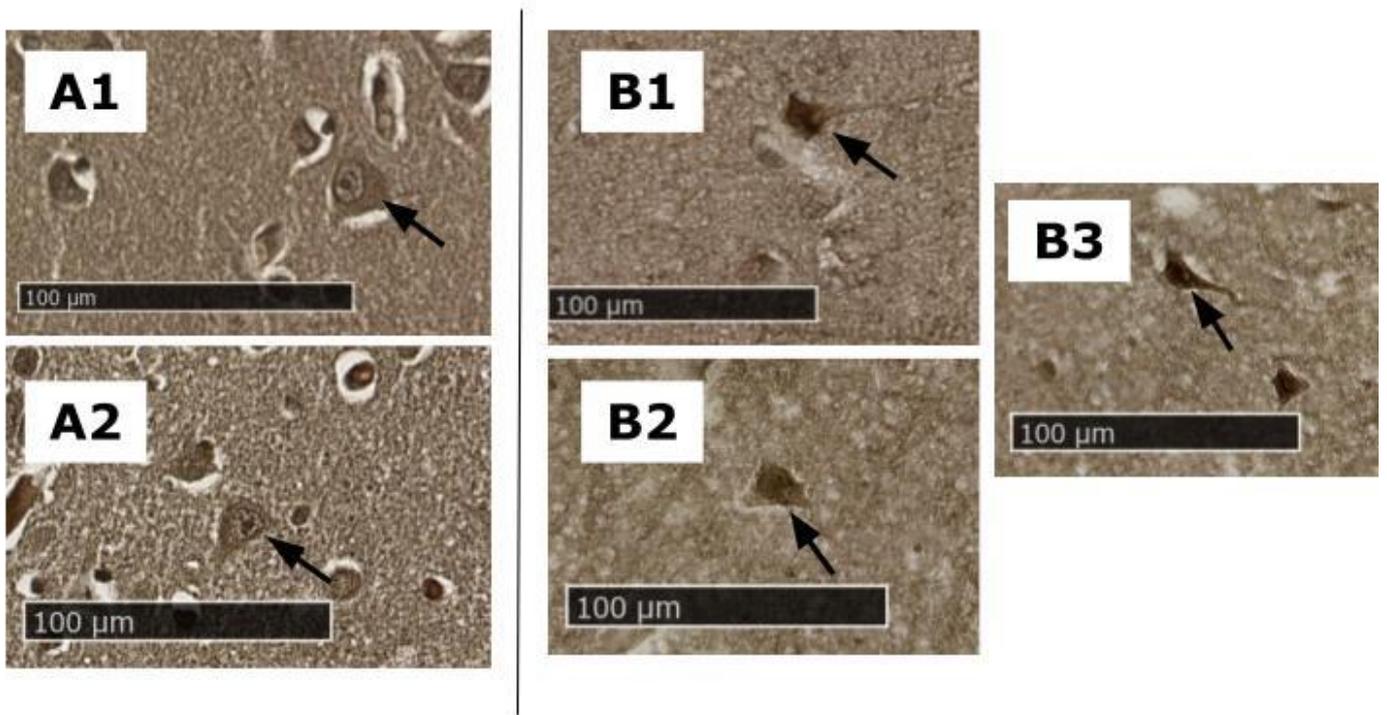


Figure 14 : Photographies sur coupe de cerveau (lobe frontal) après marquage par anticorps anti-glutaminase

A1/A2 : Témoin; B1/B2/B3 : Cas index

C. Discussion

1) Spécificités du cas et comparaison avec les cas similaires de la littérature

Notre cas index était un homme de 57 ans atteint d'un myélome multiple à IgG kappa. Ces caractéristiques ne diffèrent pas de celles des autres cas de la littérature.

a- Ammoniac

L'hyperammoniémie mesurée chez notre patient est modérée (110 $\mu\text{mol/L}$). Cela correspond à ce qui a été relevé chez les autres patients décrits dans la littérature (moyenne à 120 $\mu\text{mol/L}$). Cette augmentation modérée de l'ammoniémie est peu concordante par rapport à la dégradation neurologique très sévère observée.

On peut ajouter que même si les traitements mis en place ont permis un contrôle hématologique et une normalisation de l'ammoniémie (dosage ultérieur à 31 $\mu\text{mol/L}$), le patient ne s'est jamais amélioré sur le plan neurologique et s'est même dégradé de manière générale.

On peut supposer que la présence de l'œdème cérébral est le reflet d'une atteinte neurologique déjà irréversible au moment de la prise en charge. Comme décrit précédemment, cet oedème est une manifestation tardive et n'apparaît que pour des concentrations en ammoniac élevées.

La présence d'un oedème cérébral à l'IRM est un évènement rare, rapporté pour seulement 2 patients atteints d'encéphalopathie hyperammonémique dans notre revue de la littérature.

L'un des deux ne s'est jamais amélioré sur le plan neurologique et est rapidement décédé avec une ammoniémie très élevée (>286 $\mu\text{mol/L}$).

L'autre présentait une hyperammoniémie plus modérée (96 $\mu\text{mol/L}$) et s'est amélioré cliniquement mais est décédé suite à 2 nouveaux épisodes d'encéphalopathie hyperammonémique.

Cette discordance entre les cas ainsi que leur faible nombre ne permet pas de conclure à une relation entre le degré d'hyperammoniémie, les symptômes, l'apparition d'un oedème cérébral à l'imagerie et la mortalité associée.

L'ammoniémie est en fait peu représentative de la concentration en ammoniac dans le système nerveux central, car la relation entre ces 2 concentrations est non linéaire : l'ammoniac augmente plus rapidement dans le LCR que dans le sang [91] et est retenu dans le compartiment cérébral.

Cette différence s'explique en partie par la différence de pH entre le sang et le parenchyme cérébral (pH inférieur). L'équilibre entre ammoniac et ion ammonium NH_4^+ est en effet déterminé par le pH : dans le cerveau, la proportion d'ion

ammonium NH_4^+ , moins diffusible à travers la barrière hémato-encéphalique que l'ammoniac gazeux, est augmentée [92], [93]. On se retrouve donc dans une situation où la quantité d'ammoniac entrant est supérieure à la quantité sortante.

Chez notre patient, la concentration de l'ammoniac dans le LCR est d'ailleurs très augmentée (238 $\mu\text{mol/L}$), montrant une accumulation d'ammoniac dans le système nerveux central, plus compatible avec les symptômes initiaux et la présence d'un oedème cérébral.

La corrélation entre la concentration d'ammoniac dans le LCR et l'apparition de symptômes d'encéphalopathie a déjà été montrée expérimentalement chez l'animal ([92], [94]) et l'Homme [95] dans le cadre des encéphalopathies hépatiques ou dans la prise de valproate.

Bien qu'il puisse y avoir des facteurs spécifiques en fonction des causes (inflammation systémique et dégradation de la barrière intestinale dans la cirrhose par exemple), on peut supposer que les mécanismes principaux de neurotoxicité de l'ammoniac sont similaires pour toutes les encéphalopathies hyperammonémiques. Il faudrait alors réaliser des dosages d'ammoniac au niveau du LCR chez les patients atteints de myélome pour rechercher une corrélation entre les concentrations observées et les symptômes neurologiques ou l'apparition d'un œdème. L'utilité pour la pratique courante est cependant limitée par l'absence de dosage et de normes définies dans les laboratoires français, mais aussi par la réalisation d'une ponction lombaire invasive.

Il faut noter que l'hyperammonémie étant une complication rare du myélome multiple, elle entraîne souvent un retard diagnostic lorsque les symptômes apparaissent. Comme chez notre cas index, les investigations portent d'abord sur d'autres causes plus fréquentes de troubles de la conscience, essentiellement l'hypercalcémie et le syndrome d'hyperviscosité, et le dosage d'ammoniac dans le sang n'est souvent réalisé que tardivement, lorsque les autres hypothèses ont été écartées. Non seulement cela implique un retard à la prise en charge, mais laisse également penser que seule une faible partie des hyperammonémies est diagnostiquée. Bien que cette complication reste rare, il est probable que sa fréquence soit sous-estimée, d'une part par le manque de diagnostic en situation réelle, et d'autre part par le peu de descriptions dans la littérature.

b- Glutamine

Concernant les dosages de glutamine, la valeur de glutaminémie mesurée chez le patient se situe dans la norme, bien qu'on pourrait s'attendre à une valeur basse ou au moins proche de la limite normale inférieure suite à la consommation accrue par les cellules du myélome.

En revanche, la concentration de la glutamine dans le LCR est très élevée (4860 $\mu\text{mol/L}$), environ dix fois plus que la valeur normale.

Cette élévation se retrouve dans le seul cas de la littérature rapportant un dosage des acides aminés dans le LCR [82].

Cette accumulation de glutamine au niveau cérébral peut facilement s'expliquer par la détoxification de l'ammoniac en excès via la glutamine synthétase astrocytaire pour former de la glutamine.

La glutamine cérébrale devrait cependant passer dans la circulation et s'équilibrer avec la glutamine plasmatique puisque physiologiquement, les concentrations de glutamine plasmatique et dans le LCR sont à des niveaux comparables. [6]

La différence entre glutamine plasmatique et dans le LCR peut s'expliquer de plusieurs manières dans notre cas.

Au niveau plasmatique, la glutamine est rapidement consommée par les plasmocytes malins très avides, et crée un déséquilibre plasma/LCR.

Cependant cela n'est probablement pas suffisant pour expliquer une telle différence chez notre patient.

Le transport de la glutamine à travers la barrière hémato-encéphalique s'effectue essentiellement grâce au transporteur SNAT3 (et probablement d'autres transporteurs minoritaires mal connus). Il s'agit d'une protéine transportant une molécule de glutamine et un ion sodium en échange d'un ion hydrogène sans consommation d'ATP. Ce transport peut se produire dans les 2 sens et participe donc à l'équilibre entre sang et cerveau, mais la régulation du sens et de la quantité de glutamine n'est pas bien expliquée à ce jour. [96]

A noter que les cellules endothéliales de la barrière hémato-encéphalique expriment aussi la glutaminase. En conditions physiologiques, une partie de la glutamine est extraite du compartiment cérébral et dégradée puis diffuse vers le plasma. L'intérêt de cette dégradation n'est pas totalement compris mais participe à la régulation de la concentration cérébrale en ammoniac et glutamine. [97]

Au vu des connaissances actuelles, on peut supposer que les transporteurs SNAT3 sont saturés lorsque la production de glutamine intracérébrale est trop intense. De plus, malgré l'activité de la glutaminase endothéliale, il est probable que l'excès d'ammoniac dans tous les compartiments perturbent le transport et la diffusion de la glutamine, du glutamate et de l'ammoniac.

Il n'y a alors plus d'équilibre avec le compartiment plasmatique et la glutamine reste piégée dans le LCR et le liquide extracellulaire.

Il faut également prendre en compte dans notre cas la réalisation d'échanges plasmatiques au cours de l'hospitalisation qui ont pu modifier les concentrations en acides aminés plasmatiques. Il existe peu de données concernant l'effet exact des échanges plasmatiques sur la concentration en glutamine plasmatique.

D'une part, on peut supposer que ces échanges ont contribué à rétablir une concentration normale en glutamine plasmatique chez notre patient.

Cependant, les dosages métaboliques ayant été réalisés plusieurs jours après, cette concentration devrait tendre vers les valeurs basses attendues chez ce patient.

De plus, l'étude de *Clemmesen et al.* [98] portant sur l'effet de la plasmaphérèse dans l'insuffisance hépatique aiguë a montré une absence de différence de la glutaminémie artérielle avant et après échanges.

Au final, il est difficile d'estimer la concentration "réelle" de glutamine plasmatique chez notre patient.

c- Profil des acides aminés plasmatiques

Il nous reste enfin à examiner les dosages des autres acides aminés plasmatiques (Fig. 15).

Chromatographie des acides aminés plasmatiques			
Analyse	Unité	Résultat	Valeurs de référence
Sérine	µmol/L	49	80-153
Taurine	µmol/L	21	53-110
Thréonine	µmol/L	66	83-188
Glutamate	µmol/L	23	24-101
Glutamine	µmol/L	449	350-580
Alanine	µmol/L	168	243-457
Glycine	µmol/L	129	160-323
Lysine	µmol/L	98	138-227
Proline	µmol/L	318	130-329
Citrulline	µmol/L	13	19-63
Ornithine	µmol/L	64	58-147
Arginine	µmol/L	34	32-97
Valine	µmol/L	358	160-287
Isoleucine	µmol/L	96	44-81
Leucine	µmol/L	164	85-162
Méthionine	µmol/L	28	17-36
Phénylalanine	µmol/L	601	43-68
Tyrosine	µmol/L	164	42-79
Cystine	µmol/L	49	41-80
Histidine	µmol/L	62	72-142
3-méthyl-histidine	µmol/L	26	0-7
α-amino-butyrat	µmol/L	13	16-41

Figure 15 :
Chromatographie des
acides aminés plasmatiques
du cas index

Le profil des acides aminés plasmatiques de notre patient montre une tendance à des concentrations en dessous de la normale, pouvant correspondre à un apport

hypoprotidique. Les concentrations en acides aminés ramifiés (valine, leucine et isoleucine) sont au contraire augmentées, pouvant témoigner d'une cétose. Ces concentrations sont compatibles avec l'état du patient au moment du prélèvement, puisqu'il était à ce moment hospitalisé en réanimation et dans un état de coma et de défaillance. Enfin, les concentrations de tyrosine et de phénylalanine surtout sont augmentées, ce que l'on retrouve dans les atteintes hépatiques même minimales.

L'hypoaminoacidémie généralisée est retrouvée dans les profils publiés de la série de *Matsuzaki et al.* [88] de patients myélomateux ayant présenté une encéphalopathie hyperammonémique, chez qui l'on retrouve aussi une augmentation de la concentration en phénylalanine. En revanche, l'hyperglycémie rapportée chez plusieurs patients dans la littérature n'est pas retrouvée dans notre cas. On peut se questionner sur une possible autre cause de l'hyperglycémie dans les cas de la littérature (dénutrition, interférences médicamenteuses).

Le profil de notre patient correspond en partie au profil métabolique classique des patients présentant un myélome multiple (excepté pour l'arginine et la glutamine). L'étude de *Puchades et al.* [77] a effectivement mis en évidence une tendance à l'augmentation des concentrations en isoleucine, arginine, phénylalanine et tyrosine et une diminution de lysine (et de glutamine) chez ces patients. Ces variations pourraient s'expliquer par le métabolisme protéique modifié par l'activité du myélome.

Par contre, si l'on compare aux patients myélomateux ayant présenté une encéphalopathie hyperammonémique, notamment dans l'étude de *Matsuzaki et al.* [88], notre patient ne montrait pas d'hyperglycémie mais au contraire une diminution de cet acide aminé. De même, on ne retrouve pas d'hypoargininémie ni d'hypotyrosinémie et une concentration en glutamine normale.

Ces différences de profil montrent qu'il est très difficile d'établir un profil métabolique type des patients myélomateux, en période d'hyperammonémie ou non, et donc que des études plus poussées sur le métabolisme protéique des plasmocytes malins restent à conduire.

2) Analyse anatomo-pathologique et des marquages des enzymes du métabolisme de la glutamine cérébrale

L'examen microscopique des prélèvements autopsiques retrouvait une atteinte cérébrale caractérisée par un oedème cérébral majeur concordant avec l'imagerie et un aspect microvacuolaire de la substance blanche avec atteinte des gaines de myéline.

Cette atteinte de la substance blanche peut être reliée directement à l'hyperammoniémie. Il a été montré [99] sur un modèle animal d'insuffisance hépatique aiguë avec hyperammoniémie que le cerveau subissait des dommages rapides avec un œdème interstitiel ainsi que des neurones, et une atteinte directe de la myéline.

De plus, une étude récente [100] a montré que le syndrome de démyélinisation osmotique, habituellement causé par une correction rapide d'une hypernatrémie, pouvait également être en lien avec la correction d'une hyperammoniémie.

Concernant l'expression des enzymes du métabolisme de la glutamine cérébrale, on présuppose facilement que l'activité de la glutamine synthétase astrocytaire doit augmenter pour détoxifier l'ammoniac excédentaire, mais le rôle de la glutaminase reste flou.

La glutamine synthétase était bien marquée, bien que de façon modérée, au niveau rénal, principalement dans les tubes contournés proximaux. Cela correspond à la répartition déjà observée dans la littérature [101], [102].

L'activité de la glutamine synthétase chez notre patient est présente et augmentée principalement dans les astrocytes, en comparaison avec le patient témoin (lobe frontal). On peut en déduire que la glutamine synthétase est stimulée par la présence d'ammoniac en excès chez notre patient. Cette augmentation d'expression de la glutamine synthétase cérébrale en cas d'hyperammoniémie avait déjà été montrée expérimentalement [20] mais jamais dans le cadre du myélome.

L'expression de la glutaminase neuronale semble accrue comparativement au témoin. Nous avons observé par ailleurs que la concentration en glutamine était très augmentée dans le LCR. On peut supposer que la production augmentée de glutamine par les astrocytes entraîne l'accélération du cycle glutamate/GABA-glutamine et donc l'augmentation de l'activité et de l'expression de la glutaminase dans les neurones..

De plus, comme décrit dans les effets toxiques de l'ammoniac sur le système nerveux central, une part de la glutamine est importée dans les mitochondries neuronales pour produire du glutamate et de l'énergie et donc l'activité de cette enzyme est augmentée.

Nous avons réalisé ces marquages de façon exploratoire sur un seul cas d'intérêt et utilisé un protocole de marquage expérimental pour la glutaminase, avec un bruit de fond conséquent, il est donc difficile d'extrapoler la significativité de ces résultats.

Il serait notamment intéressant de réaliser d'autres recherches et d'essayer d'autres techniques de quantification de l'activité de la glutaminase neuronale en cas d'hyperammoniémie dans le myélome à plus grande échelle. On pourrait également marquer spécifiquement les astrocytes, les neurones mais aussi les mitochondries pour étudier les modifications du métabolisme de l'ammoniac et de la glutamine.

3) Hypothèse sur la physiopathologie de l'encéphalopathie hyperammonémique dans le myélome multiple

En regard des données de la littérature détaillées dans les deux premières parties de ce travail, de la description de notre cas toulousain et de l'exploration du métabolisme cérébral de la glutamine, nous pouvons formuler une hypothèse sur les mécanismes physiopathologiques en jeu dans l'encéphalopathie hyperammonémique chez les patients atteints de myélome multiple.

Les cellules myélomateuses, de par leur métabolisme modifié avide de glutamine, consomment cet acide aminé et produisent un excès d'ammoniac qui est libéré dans la circulation générale.

La régulation de l'ammoniémie est assurée principalement par le foie. Au début de la maladie, les taux de glutamine et d'ammoniac plasmatiques sont normaux car les capacités de l'organisme sont suffisantes pour assurer l'homéostasie.

Lorsque le nombre de cellules myélomateuses dépasse un certain seuil, deux phénomènes peuvent concourir à l'hyperammoniémie : la production excessive d'ammoniac par les cellules myélomateuses participe directement à l'hyperammoniémie et la consommation excessive de glutamine rend le principal transporteur de l'ammoniac dans le sang moins disponible. Les concentrations plasmatiques basses de glutamine chez les patients atteints de myélome multiple en témoignent.

Les capacités de détoxification du foie et du reste des organes sont alors dépassées et l'hyperammoniémie s'installe.

L'ammoniac étant une petite molécule diffusible, elle traverse facilement la barrière hémato-méningée.

Pour contrer l'augmentation de la concentration d'ammoniac, l'expression de la glutamine synthétase astrocytaire va s'accroître, produisant ainsi de plus en plus de glutamine et conduisant à l'apparition d'un oedème cérébral, parfois visible à l'imagerie.

De la même manière que le foie, les capacités de détoxification des astrocytes finissent par être débordées, l'ammoniac s'accumule et ses effets toxiques précédemment décrits vont alors précipiter la dégradation neurologique du patient.

Au final, la production toujours plus importante d'ammoniac par les cellules myélomateuses entraîne d'un point de vue biologique une hyperammoniémie, une

hypoglutaminémie et une augmentation de l'ammoniac et de la glutamine dans le LCR.

Une question reste néanmoins en suspens : pourquoi les autres cancers présentant un métabolisme accru de la glutamine ne provoquent-ils pas d'hyperammoniémie? Il n'existe pas de réponse précise à l'heure actuelle, mais il semble que la majorité de l'ammoniac libéré par la glutaminase soit utilisé dans les processus de synthèse des cellules tumorales, notamment des nucléotides. [103]

On peut alors envisager que le myélome multiple ait un métabolisme différent, sans consommation de l'ammoniac produit.

De plus amples recherches sont nécessaires pour expliquer la disparité d'apparition de l'hyperammoniémie, en plus des variations inter-individuelles sur l'apparition des symptômes d'encéphalopathie. Il serait intéressant de préciser le devenir exact de l'ammoniac dans le plasmocyte (consommation partielle dans les processus de synthèse?) et d'explorer les variations du métabolisme de la glutamine sur différents sous-types de myélome (production plus ou moins importante d'ammoniac?) et dans le cerveau.

Conclusion

Ce travail avait pour objectif, à partir du cas d'un patient observé au CHU de Toulouse, d'expliquer les mécanismes physio-pathologiques et métaboliques impliqués dans les encéphalopathies hyperammonémiques chez les patients atteints de myélome multiple.

Bien qu'étant une entité décrite et connue depuis plusieurs années, l'apparition d'une hyperammonémie dans le myélome reste rare et est souvent diagnostiquée tardivement.

Nous avons décrit l'importance de la glutamine et de son métabolisme dans les mécanismes compensatoires induits par l'hyperammonémie mais aussi ses conséquences pathologiques, principalement au niveau du système nerveux central.

Le myélome multiple est une réelle cause d'hyperammonémie qui ne doit pas être négligée lors de l'évaluation des patients, d'autant plus qu'il s'agit la plupart du temps de myélome de stade avancé mettant en jeu le pronostic vital du patient. Afin d'éviter les retards diagnostiques, il serait intéressant d'inclure le dosage de l'ammoniac plasmatique de manière systématique dans les bilans de troubles de la conscience chez ces patients.

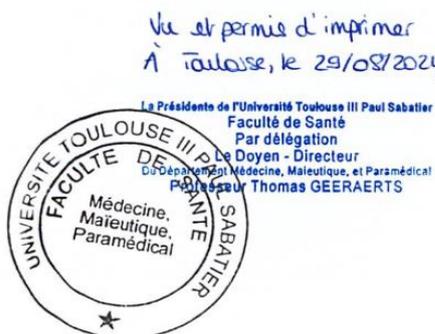
Malgré tout, il n'existe pas de traitement spécifique de l'hyperammonémie dans ces cas, les traitements habituels n'ayant que peu ou pas d'effets, et il ne faut donc pas que la recherche étiologique des troubles de la conscience retarde la mise en place du traitement du myélome.

Seule la diminution de la quantité de plasmocytes anormaux par un traitement cytoréducteur est à ce jour efficace sur l'hyperammonémie et l'encéphalopathie en découlant.

Le développement de nouveaux traitements ciblant spécifiquement la consommation de glutamine par les plasmocytes malins semble être une piste prometteuse, à la fois pour le traitement de l'hémopathie en elle-même mais aussi pour limiter le risque d'encéphalopathie hyperammonémique.

Plusieurs molécules sont à l'étude actuellement, avec des résultats encourageants in vitro pour les inhibiteurs de glutaminase, notamment le telaglenastat (CB-839) et les inhibiteurs du transporteur membranaire ASCT2.

Ces molécules pourraient être utilisées en complément des agents actuels, ce qui constituerait une avancée majeure dans la prise en charge du myélome multiple, en particulier dans les cas de récurrence et de résistance aux traitements habituels ([104], [105], [106], [107]).



Bibliographie

- [1] V. Felipo et R. F. Butterworth, « Neurobiology of ammonia », *Prog. Neurobiol.*, vol. 67, n° 4, p. 259-279, juill. 2002, doi: 10.1016/S0301-0082(02)00019-9.
- [2] A. J. Vince et S. M. BurrIDGE, « Ammonia production by intestinal bacteria: the effects of lactose, lactulose and glucose », *J. Med. Microbiol.*, vol. 13, n° 2, p. 177-191, mai 1980, doi: 10.1099/00222615-13-2-177.
- [3] B. Hecketsweiler et P. Hecketsweiler, *Voyage en biochimie: circuits en biochimie humaine, nutritionnelle et métabolique*. in Voyage en. Elsevier, 2000. [En ligne]. Disponible sur: <https://books.google.fr/books?id=iTG4MgEACAAJ>
- [4] I. D. Weiner et J. W. Verlander, « Renal ammonia metabolism and transport », *Compr. Physiol.*, vol. 3, n° 1, p. 201-220, janv. 2013, doi: 10.1002/cphy.c120010.
- [5] G. Deferrari *et al.*, « Renal ammoniogenesis and interorgan flow of glutamine in chronic metabolic acidosis », *Contrib. Nephrol.*, vol. 110, p. 144-149, 1994, doi: 10.1159/000423412.
- [6] E. H. McGale, I. F. Pye, C. Stonier, E. C. Hutchinson, et G. M. Aber, « Studies of the inter-relationship between cerebrospinal fluid and plasma amino acid concentrations in normal individuals », *J. Neurochem.*, vol. 29, n° 2, p. 291-297, août 1977, doi: 10.1111/j.1471-4159.1977.tb09621.x.
- [7] B. I. Labow et W. W. Souba, « Glutamine », *World J. Surg.*, vol. 24, n° 12, p. 1503-1513, déc. 2000, doi: 10.1007/s002680010269.
- [8] S. Dasarathy et M. Hatzoglou, « Hyperammonemia and proteostasis in cirrhosis », *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care*, vol. 21, n° 1, p. 30-36, janv. 2018, doi: 10.1097/MCO.0000000000000426.
- [9] H. C. Yoo, Y. C. Yu, Y. Sung, et J. M. Han, « Glutamine reliance in cell metabolism », *Exp. Mol. Med.*, vol. 52, n° 9, p. 1496-1516, sept. 2020, doi: 10.1038/s12276-020-00504-8.
- [10] H. Tapiero, G. Mathé, P. Couvreur, et K. D. Tew, « II. Glutamine and glutamate », *Biomed. Pharmacother. Biomedecine Pharmacother.*, vol. 56, n° 9, p. 446-457, nov. 2002, doi: 10.1016/s0753-3322(02)00285-8.
- [11] J. G. Cory et A. H. Cory, « Critical roles of glutamine as nitrogen donors in purine and pyrimidine nucleotide synthesis: asparaginase treatment in childhood acute lymphoblastic leukemia », *Vivo Athens Greece*, vol. 20, n° 5, p. 587-589, 2006.
- [12] M. I. Amores-Sánchez et M. A. Medina, « Glutamine, as a precursor of glutathione, and oxidative stress », *Mol. Genet. Metab.*, vol. 67, n° 2, p. 100-105, juin 1999, doi: 10.1006/mgme.1999.2857.
- [13] M. Holeček, « Origin and Roles of Alanine and Glutamine in Gluconeogenesis in the Liver, Kidneys, and Small Intestine under Physiological and Pathological Conditions », *Int. J. Mol. Sci.*, vol. 25, n° 13, p. 7037, juin 2024, doi: 10.3390/ijms25137037.
- [14] B. K. Masisi, R. El Ansari, L. Alfarsi, E. A. Rakha, A. R. Green, et M. L. Craze, « The role of glutaminase in cancer », *Histopathology*, vol. 76, n° 4, p. 498-508, mars 2020, doi: 10.1111/his.14014.
- [15] C. T. Hensley, A. T. Wasti, et R. J. DeBerardinis, « Glutamine and cancer: cell biology, physiology, and clinical opportunities », *J. Clin. Invest.*, vol. 123, n° 9, p. 3678-3684, sept. 2013, doi: 10.1172/JCI69600.
- [16] A. Cacace, M. Sboarina, T. Vazeille, et P. Sonveaux, « Glutamine activates STAT3 to control cancer cell proliferation independently of glutamine metabolism », *Oncogene*, vol. 36, n° 15, p. 2074-2084, avr. 2017, doi: 10.1038/onc.2016.364.
- [17] R. V. Durán *et al.*, « Glutaminolysis activates Rag-mTORC1 signaling », *Mol. Cell*, vol. 47, n° 3, p. 349-358, août 2012, doi: 10.1016/j.molcel.2012.05.043.
- [18] J. V. Andersen et A. Schousboe, « Glial Glutamine Homeostasis in Health and Disease », *Neurochem. Res.*, vol. 48, n° 4, p. 1100-1128, avr. 2023, doi: 10.1007/s11064-022-03771-1.
- [19] Y. Zhou, T. Eid, B. Hassel, et N. C. Danbolt, « Novel aspects of glutamine synthetase in ammonia homeostasis », *Neurochem. Int.*, vol. 140, p. 104809, nov. 2020, doi: 10.1016/j.neuint.2020.104809.
- [20] I. Suárez, G. Bodega, et B. Fernández, « Glutamine synthetase in brain: effect of

- ammonia », *Neurochem. Int.*, vol. 41, n° 2-3, p. 123-142, 2002, doi: 10.1016/s0197-0186(02)00033-5.
- [21] J. Albrecht, M. Sidoryk-Węgrzynowicz, M. Zielińska, et M. Aschner, « Roles of glutamine in neurotransmission », *Neuron Glia Biol.*, vol. 6, n° 4, p. 263-276, nov. 2010, doi: 10.1017/S1740925X11000093.
- [22] Y. Zhou et N. C. Danbolt, « Glutamate as a neurotransmitter in the healthy brain », *J. Neural Transm. Vienna Austria 1996*, vol. 121, n° 8, p. 799-817, août 2014, doi: 10.1007/s00702-014-1180-8.
- [23] B. Hassel et A. Bråthe, « Neuronal pyruvate carboxylation supports formation of transmitter glutamate », *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.*, vol. 20, n° 4, p. 1342-1347, févr. 2000, doi: 10.1523/JNEUROSCI.20-04-01342.2000.
- [24] L. K. Bak, A. Schousboe, et H. S. Waagepetersen, « The glutamate/GABA-glutamine cycle: aspects of transport, neurotransmitter homeostasis and ammonia transfer », *J. Neurochem.*, vol. 98, n° 3, p. 641-653, août 2006, doi: 10.1111/j.1471-4159.2006.03913.x.
- [25] C. Cardona *et al.*, « Expression of Glis and Glis2 glutaminase isoforms in astrocytes », *Glia*, vol. 63, n° 3, p. 365-382, mars 2015, doi: 10.1002/glia.22758.
- [26] S. Dasarathy *et al.*, « Ammonia toxicity: from head to toe? », *Metab. Brain Dis.*, vol. 32, n° 2, p. 529-538, avr. 2017, doi: 10.1007/s11011-016-9938-3.
- [27] J. Albrecht et M. D. Norenberg, « Glutamine: a Trojan horse in ammonia neurotoxicity », *Hepatol. Baltim. Md*, vol. 44, n° 4, p. 788-794, oct. 2006, doi: 10.1002/hep.21357.
- [28] O. Braissant, V. A. McLin, et C. Cudalbu, « Ammonia toxicity to the brain », *J. Inherit. Metab. Dis.*, vol. 36, n° 4, p. 595-612, juill. 2013, doi: 10.1007/s10545-012-9546-2.
- [29] « Protocole National de Diagnostic et de Soins - Déficits du cycle de l'urée - Avril 2021-
www.has-sante.fr ».
- [30] R. Gs, L. Ff, D. M, et V. Cr, « Hyperammonemia in Inherited Metabolic Diseases », *Cell. Mol. Neurobiol.*, vol. 42, n° 8, nov. 2022, doi: 10.1007/s10571-021-01156-6.
- [31] J. Häberle, « Clinical and biochemical aspects of primary and secondary hyperammonemic disorders », *Arch. Biochem. Biophys.*, vol. 536, n° 2, p. 101-108, août 2013, doi: 10.1016/j.abb.2013.04.009.
- [32] A. A et B. Pd, « Hyperammonemia in review: pathophysiology, diagnosis, and treatment », *Pediatr. Nephrol. Berl. Ger.*, vol. 27, n° 2, févr. 2012, doi: 10.1007/s00467-011-1838-5.
- [33] M. Romero-Gómez *et al.*, « Intestinal glutaminase activity is increased in liver cirrhosis and correlates with minimal hepatic encephalopathy », *J. Hepatol.*, vol. 41, n° 1, p. 49-54, juill. 2004, doi: 10.1016/j.jhep.2004.03.021.
- [34] M. Holecek, « Evidence of a vicious cycle in glutamine synthesis and breakdown in pathogenesis of hepatic encephalopathy-therapeutic perspectives », *Metab. Brain Dis.*, vol. 29, n° 1, p. 9-17, mars 2014, doi: 10.1007/s11011-013-9428-9.
- [35] P. Vidal-Cevallos, N. C. Chávez-Tapia, et M. Uribe, « Current approaches to hepatic encephalopathy », *Ann. Hepatol.*, vol. 27, n° 6, p. 100757, 2022, doi: 10.1016/j.aohep.2022.100757.
- [36] A. Hadjihambi, N. Arias, M. Sheikh, et R. Jalan, « Hepatic encephalopathy: a critical current review », *Hepatol. Int.*, vol. 12, n° Suppl 1, p. 135-147, févr. 2018, doi: 10.1007/s12072-017-9812-3.
- [37] K. R. Patidar et J. S. Bajaj, « Covert and Overt Hepatic Encephalopathy: Diagnosis and Management », *Clin. Gastroenterol. Hepatol. Off. Clin. Pract. J. Am. Gastroenterol. Assoc.*, vol. 13, n° 12, p. 2048-2061, nov. 2015, doi: 10.1016/j.cgh.2015.06.039.
- [38] B. Ni, M. Qin, J. Zhao, et Q. Guo, « A glance at transient hyperammonemia of the newborn: Pathophysiology, diagnosis, and treatment: A review », *Medicine (Baltimore)*, vol. 101, n° 48, p. e31796, déc. 2022, doi: 10.1097/MD.00000000000031796.
- [39] M. T. Long et D. B. Coursin, « Undifferentiated non-hepatic hyperammonemia in the ICU: Diagnosis and management », *J. Crit. Care*, vol. 70, p. 154042, août 2022, doi: 10.1016/j.jcrr.2022.154042.
- [40] A. Y. Kamel *et al.*, « Hyperammonemia After Lung Transplantation: Systematic Review and a Mini Case Series », *Transpl. Int. Off. J. Eur. Soc. Organ Transplant.*, vol. 35, p. 10433, 2022, doi: 10.3389/ti.2022.10433.

- [41] D. N, K. S, P. Rk, S. N, et K. Y, « Nonhepatic Hyperammonemia With Septic Shock: Case and Review of Literature », *J. Investig. Med. High Impact Case Rep.*, vol. 10, déc. 2022, doi: 10.1177/23247096221101855.
- [42] I. Laish et Z. Ben Ari, « Noncirrhotic hyperammonaemic encephalopathy », *Liver Int.*, vol. 31, n° 9, p. 1259-1270, 2011, doi: 10.1111/j.1478-3231.2011.02550.x.
- [43] S. W. M. Olde Damink, C. H. C. Dejong, et R. Jalan, « Review article: hyperammonaemic and catabolic consequences of upper gastrointestinal bleeding in cirrhosis », *Aliment. Pharmacol. Ther.*, vol. 29, n° 8, p. 801-810, avr. 2009, doi: 10.1111/j.1365-2036.2009.03938.x.
- [44] J. Wadzinski, R. Franks, D. Roane, et M. Bayard, « Valproate-associated hyperammonemic encephalopathy », *J. Am. Board Fam. Med. JABFM*, vol. 20, n° 5, p. 499-502, 2007, doi: 10.3122/jabfm.2007.05.070062.
- [45] L. Shakerdi et A. Ryan, « Drug-induced hyperammonaemia », *J. Clin. Pathol.*, vol. 76, n° 8, p. 501-509, août 2023, doi: 10.1136/jcp-2022-208644.
- [46] C. M. Clericetti, G. P. Milani, S. A. G. Lava, M. G. Bianchetti, G. D. Simonetti, et O. Giannini, « Hyperammonemia associated with distal renal tubular acidosis or urinary tract infection: a systematic review », *Pediatr. Nephrol. Berl. Ger.*, vol. 33, n° 3, p. 485-491, mars 2018, doi: 10.1007/s00467-017-3829-7.
- [47] I. Marin-Valencia, C. R. Roe, et J. M. Pascual, « Pyruvate carboxylase deficiency: mechanisms, mimics and anaplerosis », *Mol. Genet. Metab.*, vol. 101, n° 1, p. 9-17, sept. 2010, doi: 10.1016/j.ymgme.2010.05.004.
- [48] A. A. Palladino et C. A. Stanley, « The hyperinsulinism/hyperammonemia syndrome », *Rev. Endocr. Metab. Disord.*, vol. 11, n° 3, p. 171-178, sept. 2010, doi: 10.1007/s11154-010-9146-0.
- [49] E. H. Hamdani *et al.*, « Perturbation of astroglial Slc38 glutamine transporters by NH₄⁺ contributes to neurophysiologic manifestations in acute liver failure », *FASEB J. Off. Publ. Fed. Am. Soc. Exp. Biol.*, vol. 35, n° 7, p. e21588, juill. 2021, doi: 10.1096/fj.202001712RR.
- [50] D. Joshi *et al.*, « Cerebral oedema is rare in acute-on-chronic liver failure patients presenting with high-grade hepatic encephalopathy », *Liver Int. Off. J. Int. Assoc. Study Liver*, vol. 34, n° 3, p. 362-366, mars 2014, doi: 10.1111/liv.12257.
- [51] V. Rangroo Thrane *et al.*, « Ammonia triggers neuronal disinhibition and seizures by impairing astrocyte potassium buffering », *Nat. Med.*, vol. 19, n° 12, p. 1643-1648, déc. 2013, doi: 10.1038/nm.3400.
- [52] M. Zimmermann et A. S. Reichert, « Rapid metabolic and bioenergetic adaptations of astrocytes under hyperammonemia - a novel perspective on hepatic encephalopathy », *Biol. Chem.*, vol. 402, n° 9, p. 1103-1113, août 2021, doi: 10.1515/hsz-2021-0172.
- [53] S. S. Oja, P. Saransaari, et E. R. Korpi, « Neurotoxicity of Ammonia », *Neurochem. Res.*, vol. 42, n° 3, p. 713-720, mars 2017, doi: 10.1007/s11064-016-2014-x.
- [54] J. Qiu *et al.*, « Hyperammonemia-mediated autophagy in skeletal muscle contributes to sarcopenia of cirrhosis », *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.*, vol. 303, n° 8, p. E983-993, oct. 2012, doi: 10.1152/ajpendo.00183.2012.
- [55] K. A. Nath, M. K. Hostetter, et T. H. Hostetter, « Increased ammoniogenesis as a determinant of progressive renal injury », *Am. J. Kidney Dis. Off. J. Natl. Kidney Found.*, vol. 17, n° 6, p. 654-657, juin 1991, doi: 10.1016/s0272-6386(12)80344-1.
- [56] H. Ling *et al.*, « Mesangial cell hypertrophy induced by NH₄Cl: role of depressed activities of cathepsins due to elevated lysosomal pH », *Kidney Int.*, vol. 53, n° 6, p. 1706-1712, juin 1998, doi: 10.1046/j.1523-1755.1998.00952.x.
- [57] H. Dan, R.-X. Peng, Y. Ao, et Y.-H. Liu, « Segment-specific proximal tubule injury in tripterygium glycosides intoxicated rats », *J. Biochem. Mol. Toxicol.*, vol. 22, n° 6, p. 422-428, 2008, doi: 10.1002/jbt.20261.
- [58] S. Matori et J.-C. Leroux, « Recent advances in the treatment of hyperammonemia », *Adv. Drug Deliv. Rev.*, vol. 90, p. 55-68, août 2015, doi: 10.1016/j.addr.2015.04.009.
- [59] M. Holeček et M. Vodeníčarovová, « Effects of branched-chain amino acids on muscles under hyperammonemic conditions », *J. Physiol. Biochem.*, vol. 74, n° 4, p. 523-530, nov. 2018, doi: 10.1007/s13105-018-0646-9.
- [60] M. Holeček, « Branched-Chain Amino Acids and Branched-Chain Keto Acids in

- Hyperammonemic States: Metabolism and as Supplements », *Metabolites*, vol. 10, n° 8, p. 324, août 2020, doi: 10.3390/metabo10080324.
- [61] F. da Fonseca-Wollheim, « Deamidation of glutamine by increased plasma gamma-glutamyltransferase is a source of rapid ammonia formation in blood and plasma specimens », *Clin. Chem.*, vol. 36, n° 8 Pt 1, p. 1479-1482, août 1990.
- [62] I. A. Hashim et J. A. Cuthbert, « Elevated ammonia concentrations: potential for pre-analytical and analytical contributing factors », *Clin. Biochem.*, vol. 47, n° 16-17, p. 233-236, nov. 2014, doi: 10.1016/j.clinbiochem.2014.08.013.
- [63] B. N. Goldstein, J. Wesler, A. S. Nowacki, E. Reineks, et M. R. Natowicz, « Investigations of blood ammonia analysis: Test matrices, storage, and stability », *Clin. Biochem.*, vol. 50, n° 9, p. 537-539, juin 2017, doi: 10.1016/j.clinbiochem.2017.01.002.
- [64] « Fiche d'information technique du réactif NH3L2 - Roche Diagnostics - V 3.0 12-2021 ».
- [65] A. J. Bakker et M. Mücke, « Gammopathy interference in clinical chemistry assays: mechanisms, detection and prevention », *Clin. Chem. Lab. Med.*, vol. 45, n° 9, p. 1240-1243, 2007, doi: 10.1515/CCLM.2007.254.
- [66] A. Veauville *et al.*, « Recommandations concernant l'analyse de la chromatographie des acides aminés », *Ann. Biol. Clin. (Paris)*, vol. 78, n° 5, p. 555-564, sept. 2020, doi: 10.1684/abc.2020.1585.
- [67] C. Fernández de Larrea *et al.*, « Primary plasma cell leukemia: consensus definition by the International Myeloma Working Group according to peripheral blood plasma cell percentage », *Blood Cancer J.*, vol. 11, n° 12, p. 192, déc. 2021, doi: 10.1038/s41408-021-00587-0.
- [68] M. D'Agostino *et al.*, « Second Revision of the International Staging System (R2-ISS) for Overall Survival in Multiple Myeloma: A European Myeloma Network (EMN) Report Within the HARMONY Project », *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.*, vol. 40, n° 29, p. 3406-3418, oct. 2022, doi: 10.1200/JCO.21.02614.
- [69] *Hématologie, 4e édition, de la Société française d'Hématologie - Elsevier Masson - ISBN : 978-2-294-77155-2.*
- [70] B. K et R. B, « Pathobiology and Diagnosis of Multiple Myeloma », *Semin. Oncol. Nurs.*, vol. 33, n° 3, août 2017, doi: 10.1016/j.soncn.2017.05.012.
- [71] H. Ludwig *et al.*, « International Myeloma Working Group recommendations for global myeloma care », *Leukemia*, vol. 28, n° 5, p. 981-992, mai 2014, doi: 10.1038/leu.2013.293.
- [72] T. Otsuki *et al.*, « In vitro excess ammonia production in human myeloma cell lines », *Leukemia*, vol. 12, n° 7, p. 1149-1158, juill. 1998, doi: 10.1038/sj.leu.2401077.
- [73] M. Bolzoni *et al.*, « Dependence on glutamine uptake and glutamine addiction characterize myeloma cells: a new attractive target », *Blood*, vol. 128, n° 5, p. 667-679, août 2016, doi: 10.1182/blood-2016-01-690743.
- [74] « Amino acid metabolism of myeloma cells in culture - PubMed ». Consulté le: 26 février 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/965431/>
- [75] S. Mercille et B. Massie, « Induction of apoptosis in nutrient-deprived cultures of hybridoma and myeloma cells », *Biotechnol. Bioeng.*, vol. 44, n° 9, p. 1140-1154, nov. 1994, doi: 10.1002/bit.260440916.
- [76] M. Carlisi, S. Mancuso, R. Lo Presti, S. Siragusa, et G. Caimi, « High Output Heart Failure in Multiple Myeloma: Pathogenetic Considerations », *Cancers*, vol. 14, n° 3, p. 610, janv. 2022, doi: 10.3390/cancers14030610.
- [77] L. Puchades-Carrasco *et al.*, « Multiple myeloma patients have a specific serum metabolomic profile that changes after achieving complete remission », *Clin. Cancer Res. Off. J. Am. Assoc. Cancer Res.*, vol. 19, n° 17, p. 4770-4779, sept. 2013, doi: 10.1158/1078-0432.CCR-12-2917.
- [78] A. Pham, J. L. Reagan, et J. J. Castillo, « Multiple myeloma-induced hyperammonemic encephalopathy: an entity associated with high in-patient mortality », *Leuk. Res.*, vol. 37, n° 10, p. 1229-1232, oct. 2013, doi: 10.1016/j.leukres.2013.07.014.
- [79] H. Konuma *et al.*, « [Refractory multiple myeloma with impaired consciousness accompanied by hyperammonemia and leukoencephalopathy-like findings] », *Rinsho Ketsueki*, vol. 61, n° 3, p. 234-239, 2020, doi: 10.11406/rinketsu.61.234.

- [80] N. Isse, K. Nakahara, et R. Sasai, « IgD lambda multiple myeloma causing hyperammonaemia with possibly reduced ammonium excretion », *BMJ Case Rep.*, vol. 15, n° 7, p. e248245, juill. 2022, doi: 10.1136/bcr-2021-248245.
- [81] M. Esaki *et al.*, « [Rapid improvement of hyperammonemic encephalopathy by bortezomib treatment in IgD-type multiple myeloma] », *Rinsho Ketsueki*, vol. 57, n° 7, p. 854-858, juill. 2016, doi: 10.11406/rinketsu.57.854.
- [82] P. Frere, J. L. Canivet, C. Gennigens, J. P. Rebeix, G. Fillet, et Y. Beguin, « Hyperammonemia after high-dose chemotherapy and stem cell transplantation », *Bone Marrow Transplant.*, vol. 26, n° 3, p. 343-345, août 2000, doi: 10.1038/sj.bmt.1702485.
- [83] R. A. Kyle *et al.*, « Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma », *Mayo Clin. Proc.*, vol. 78, n° 1, p. 21-33, janv. 2003, doi: 10.4065/78.1.21.
- [84] M. Brucculeri, W. Gabbard, J. Masson, et N. Jooma, « Simultaneous double hemodialysis for the control of refractory hyperammonemia », *Int. J. Artif. Organs*, vol. 36, n° 2, p. 135-138, févr. 2013, doi: 10.5301/ijao.5000177.
- [85] A. Palumbo *et al.*, « Revised International Staging System for Multiple Myeloma: A Report From International Myeloma Working Group », *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.*, vol. 33, n° 26, p. 2863-2869, sept. 2015, doi: 10.1200/JCO.2015.61.2267.
- [86] B. Bénet, J.-F. Alexandra, V. Andrieu, F. Sedel, N. Ajzenberg, et T. Papo, « Multiple Myeloma Presenting as Hyperammonemic Encephalopathy », *J. Am. Geriatr. Soc.*, vol. 58, n° 8, p. 1620-1622, 2010, doi: 10.1111/j.1532-5415.2010.02994.x.
- [87] N. Kuribayashi *et al.*, « Multiple myeloma associated with serum amino acid disturbance and high output cardiac failure », *Am. J. Hematol.*, vol. 57, n° 1, p. 77-81, janv. 1998, doi: 10.1002/(sici)1096-8652(199801)57:1<77::aid-ajh14>3.0.co;2-6.
- [88] H. Matsuzaki *et al.*, « Serum amino acid disturbance in multiple myeloma with hyperammonemia », *Int. J. Hematol.*, vol. 61, n° 3, p. 131-137, avr. 1995, doi: 10.1016/0925-5710(95)00359-z.
- [89] H. Matsuzaki *et al.*, « Hyperammonemia in multiple myeloma », *Acta Haematol.*, vol. 84, n° 3, p. 130-134, 1990, doi: 10.1159/000205049.
- [90] J. R. Huizenga, A. W. Teelken, A. Tangerman, A. E. de Jager, C. H. Gips, et P. L. Jansen, « Determination of ammonia in cerebrospinal fluid using the indophenol direct method », *Mol. Chem. Neuropathol.*, vol. 34, n° 2-3, p. 169-177, 1998, doi: 10.1007/BF02815078.
- [91] A. H. Lockwood, E. W. Yap, et W. H. Wong, « Cerebral ammonia metabolism in patients with severe liver disease and minimal hepatic encephalopathy », *J. Cereb. Blood Flow Metab. Off. J. Int. Soc. Cereb. Blood Flow Metab.*, vol. 11, n° 2, p. 337-341, mars 1991, doi: 10.1038/jcbfm.1991.67.
- [92] M. Or *et al.*, « Ammonia concentrations in arterial blood, venous blood, and cerebrospinal fluid of dogs with and without congenital extrahepatic portosystemic shunts », *Am. J. Vet. Res.*, vol. 78, n° 11, p. 1313-1318, nov. 2017, doi: 10.2460/ajvr.78.11.1313.
- [93] A. H. Lockwood, « Blood Ammonia Levels and Hepatic Encephalopathy », *Metab. Brain Dis.*, vol. 19, n° 3, p. 345-349, déc. 2004, doi: 10.1023/B:MEBR.0000043980.74574.eb.
- [94] S. Tamaoki, H. Suzuki, M. Okada, N. Fukui, M. Isobe, et T. Saito, « Development of an experimental rat model of hyperammonemic encephalopathy and evaluation of the effects of rifaximin », *Eur. J. Pharmacol.*, vol. 779, p. 168-176, mai 2016, doi: 10.1016/j.ejphar.2016.03.024.
- [95] D. G. Vossler *et al.*, « Serum and CSF glutamine levels in valproate-related hyperammonemic encephalopathy », *Epilepsia*, vol. 43, n° 2, p. 154-159, févr. 2002, doi: 10.1046/j.1528-1157.2002.25001.x.
- [96] I. Rubio-Aliaga et C. A. Wagner, « Regulation and function of the SLC38A3/SNAT3 glutamine transporter », *Channels Austin Tex*, vol. 10, n° 6, p. 440-452, nov. 2016, doi: 10.1080/19336950.2016.1207024.
- [97] W. J. Lee, R. A. Hawkins, J. R. Viña, et D. R. Peterson, « Glutamine transport by the blood-brain barrier: a possible mechanism for nitrogen removal », *Am. J. Physiol.*, vol. 274, n° 4, p. C1101-1107, avr. 1998, doi: 10.1152/ajpcell.1998.274.4.C1101.
- [98] J. O. Clemmesen, J. Kondrup, L. B. Nielsen, F. S. Larsen, et P. Ott, « Effects of high-

- volume plasmapheresis on ammonia, urea, and amino acids in patients with acute liver failure », *Am. J. Gastroenterol.*, vol. 96, n° 4, p. 1217-1223, avr. 2001, doi: 10.1111/j.1572-0241.2001.03706.x.
- [99] R. G. Kristiansen, S. Lindal, K. Myreng, A. Revhaug, L. M. Ytrebø, et C. F. Rose, « Neuropathological changes in the brain of pigs with acute liver failure », *Scand. J. Gastroenterol.*, vol. 45, n° 7-8, p. 935-943, août 2010, doi: 10.3109/00365521003675047.
- [100] K. Park, S. B. Kim, S. S. Yoon, et H. G. Woo, « Osmotic demyelination syndrome caused by rapid correction of hyperammonemia and continuous hyperbilirubinemia: a case report and review of the literature », *Enceph. Seoul Korea*, vol. 3, n° 4, p. 119-124, oct. 2023, doi: 10.47936/encephalitis.2023.00108.
- [101] J. W. Verlander, D. Chu, H.-W. Lee, M. E. Handlogten, et I. D. Weiner, « Expression of glutamine synthetase in the mouse kidney: localization in multiple epithelial cell types and differential regulation by hypokalemia », *Am. J. Physiol. Renal Physiol.*, vol. 305, n° 5, p. F701-713, sept. 2013, doi: 10.1152/ajprenal.00030.2013.
- [102] I. D. Weiner et J. W. Verlander, « Recent advances in understanding renal ammonia metabolism and transport », *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.*, vol. 25, n° 5, p. 436-443, sept. 2016, doi: 10.1097/MNH.0000000000000255.
- [103] Y. Wang *et al.*, « Coordinative metabolism of glutamine carbon and nitrogen in proliferating cancer cells under hypoxia », *Nat. Commun.*, vol. 10, n° 1, p. 201, janv. 2019, doi: 10.1038/s41467-018-08033-9.
- [104] R. M. Thompson *et al.*, « Glutaminase inhibitor CB-839 synergizes with carfilzomib in resistant multiple myeloma cells », *Oncotarget*, vol. 8, n° 22, p. 35863-35876, mai 2017, doi: 10.18632/oncotarget.16262.
- [105] C. Li *et al.*, « Targeting Glutaminolysis to Treat Multiple Myeloma: An In Vitro Evaluation of Glutaminase Inhibitors Telaglenastat and Epigallocatechin-3-gallate », *Anticancer Agents Med. Chem.*, vol. 23, n° 7, p. 779-785, 2023, doi: 10.2174/1871520622666220905142338.
- [106] S. Okabe, Y. Tanaka, M. Moriyama, et A. Gotoh, « Inhibition of glutaminolysis alone and in combination with HDAC inhibitor has anti-myeloma therapeutic effects », *Cancer Drug Resist. Alhambra Calif*, vol. 7, p. 25, 2024, doi: 10.20517/cdr.2024.35.
- [107] M. K. Prelowska *et al.*, « Inhibition of the L-glutamine transporter ASCT2 sensitizes plasma cell myeloma cells to proteasome inhibitors », *Cancer Lett.*, vol. 507, p. 13-25, juin 2021, doi: 10.1016/j.canlet.2021.02.020.

Annexe 1 : Résultats des analyses sanguines biochimiques et hématologiques réalisées à l'entrée en hospitalisation pour le cas index

Abréviations : **DFG** : Débit de Filtration Glomérulaire calculé selon la formule CKD-EPI; **CRP** : C-Reactive Protein; **VGM** : Volume Globulaire Moyen; **TCMH** : Teneur Corpusculaire Moyenne en Hémoglobine; **CCMH** : Concentration Corpusculaire Moyenne en Hémoglobine; **PNN** : Polynucléaires Neutrophiles; **PNE** : Polynucléaires Eosinophiles; **PNB** : Polynucléaires Basophiles; **CMH** : Cellules Mononucléées Hyperbasophiles; **TGO** : Transaminase Glutamo-Oxaloacétique; **TGP** : Transaminase Glutamo-Pyruvique; **PAL** : Phosphatases Alcalines.

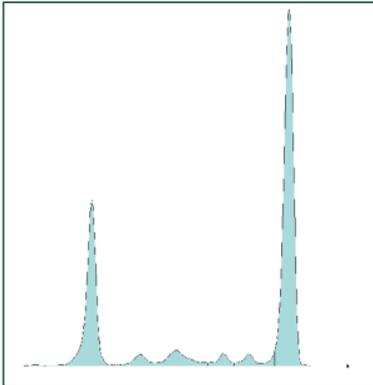
¹ Sodium et chlore corrigés selon la formule de Waugh afin de tenir compte de la protéinémie et de la lipémie

² Ammoniémie réalisée à J9 d'hospitalisation

Analyse	Unité	Résultat	Valeurs de référence
Sodium	mmol/L	129	136 - 145
Sodium corrigé ¹	mmol/L	141	136 - 145
Potassium	mmol/L	4.4	3.4 - 4.5
Chlore	mmol/L	95	98 - 107
Chlore corrigé ¹	mmol/L	104	98 - 107
Bicarbonates	mmol/L	21	22 - 29
Protéines	g/L	132	64 - 83
Albumine	g/L	24	35 - 52
Urée	mmol/L	8.8	2.14 - 7.14
Créatinine	µmol/L	118	59 - 104
DFG	mL/min/ 1.73 m ²	59	>90
Calcium	mmol/L	2.33	2.15 - 2.50
Cholestérol total	mmol/L	1.93	3.9 - 5.7
Triglycérides	mmol/L	1.66	0.60 - 1.70
CRP	mg/L	9.1	<5
Haptoglobine	g/L	1.27	0.3 - 2.0
Ammoniémie ²	µmol/L	110	16 - 60
Bilirubine totale	µmol/L	11	0 - 21
Gamma GT	UI/L	28	0 - 60
TGO	UI/L	51	0 - 50
TGP	UI/L	29	0 - 40
PAL	UI/L	42	40 - 129

Analyse	Unité	Résultat	Valeurs de référence
Hémoglobine	g/dL	11.1	13 - 17.5
VGM	fL	86.4	80-100
TCMH	pg	31.4	27 - 32
Hématocrite	%	30.6	40 - 54
Hématies	T/L	3.54	4.44 -5.61
CCMH	g/dL	36.3	32-36
Réticulocytes	G/L	22.9	25 - 100
Plaquettes	G/L	48	150 - 450
Leucocytes	G/L	6.65	4 - 10
PNN	G/L (%)	3.1 (46)	2 - 7.5
PNE	G/L (%)	0.1 (1)	0.04 - 0.5
PNB	G/L (%)	0.1 (1)	< 0.1
Lymphocytes	G/L (%)	2.2 (33)	1.5 - 4
Monocytes	G/L (%)	0.4 (6)	0.2 - 1
Blastes	G/L (%)	0.1 (2)	
Promyélocytes	G/L (%)	0.1 (1)	
Myélocytes neutrophiles	G/L (%)	0.1 (2)	
Métamyélocytes neutrophiles	G/L (%)	0.1 (2)	
CMH	G/L (%)	0.4 (6)	
Autre	Présence d'hématies en rouleaux		

Annexe 2 : Résultats de l'électrophorèse des protéines sériques, des analyses immunologiques et du myélogramme sternal du cas index



	%	g/L	Val.de Réf. (g/L)
Protéines totales		↑ 118	64 - 83
Albumine	27.2	↓ 32.1	40,2 - 47,6
Globulines			
- Alpha1	2.8	3.3	2,1 - 3,5
- Alpha2	5.9	7.0	5,1 - 8,5
- Béta1	2.4	↓ 2.8	3,4 - 5,2
- Béta2	2.4	2.8	2,3 - 4,7
- Gamma	59.3	↑ 70.0	8,0 - 13,5

Pics intégration orthogonale	%	g/L
Pic en Gamma	57.8	68.2

Dosage des chaînes légères libres			Myélogramme	
	Résultat	Valeurs de réf.	Densité cellulaire	Grade III (Normale)
Kappa (mg/L)	727.57	3.3-19.4	Lignée mégacaryocytaire	Inférieure à la densité cellulaire
Lambda (mg/L)	3.10	5.71-26.3	Lignée granulocytaire	37 %
Ratio	234.7	0.26-1.65	Myéloblastes	0 %
Immunofixation des protéines sériques Présence d'une anomalie monoclonale de mobilité gamma moyenne et de nature IgG kappa			Promyélocytes	3%
			Myélocytes neutrophiles	10%
			Métamyélocytes neutrophiles	11%
			Polynucléaires neutrophiles	13%
			Lignée érythroblastique	10%
			Proérythroblastes	0%
			Erythroblastes basophiles	1%
			Erythroblastes polychromatophiles	1%
			Erythroblastes acidophiles	8%
			Autres lignées	53%
Lymphocytes	12%			
Monocytes	1%			
Plasmocytes	40%			
Conclusion : Infiltrat plasmocytaire important constitué de plasmocytes de grande taille très dysmorphique (chromatine décondensée, perte de l'archoplasme, multinucléés, noyau central). Aspect évocateur d'un myélome.				

Annexe 3 : Résultats des analyses métaboliques du cas index

Chromatographie des acides aminés plasmatiques			
Analyse	Unité	Résultat	Valeurs de référence
Sérine	µmol/L	49	80-153
Taurine	µmol/L	21	53-110
Thréonine	µmol/L	66	83-188
Glutamate	µmol/L	23	24-101
Glutamine	µmol/L	449	350-580
Alanine	µmol/L	168	243-457
Glycine	µmol/L	129	160-323
Lysine	µmol/L	98	138-227
Proline	µmol/L	318	130-329
Citrulline	µmol/L	13	19-63
Ornithine	µmol/L	64	58-147
Arginine	µmol/L	34	32-97
Valine	µmol/L	358	160-287
Isoleucine	µmol/L	96	44-81
Leucine	µmol/L	164	85-162
Méthionine	µmol/L	28	17-36
Phénylalanine	µmol/L	601	43-68
Tyrosine	µmol/L	164	42-79
Cystine	µmol/L	49	41-80
Histidine	µmol/L	62	72-142
3-méthyl-histidine	µmol/L	26	0-7
α-amino-butyrates	µmol/L	13	16-41
Interprétation	Profil des acides aminés montrant une tendance à l'abaissement des taux plasmatiques des acides aminés, et une augmentation des taux des acides aminés à métabolisme hépatique : tyrosine et surtout phénylalanine. On observe aussi une augmentation des taux plasmatiques des acides aminés ramifiés. Ces modifications pourraient être la conséquence d'une atteinte hépatique et d'une cétose. Cependant, merci de tenir compte du fait que le patient a subi des échanges de plasma qui pourraient avoir modifié les taux des acides aminés plasmatiques.		

Chromatographie des acides aminés dans le LCR			
Analyse	Unité	Résultat	Valeurs de référence
Sérine	µmol/L	39	24-44
Taurine	µmol/L	2	4-7
Thréonine	µmol/L	19	17-36
Glutamate	µmol/L	13	1-28
Glutamine	µmol/L	4860	334-575
Alanine	µmol/L	61	18-38
Glycine	µmol/L	8	4-11
Lysine	µmol/L	20	
Proline	µmol/L	25	
Citrulline	µmol/L	5	1-3
Ornithine	µmol/L	12	6-11
Arginine	µmol/L	11	7-21
Valine	µmol/L	46	10-18
Isoleucine	µmol/L	10	4-6
Leucine	µmol/L	32	9-14
Méthionine	µmol/L	8	2-4
Phénylalanine	µmol/L	174	5-10
Tyrosine	µmol/L	49	6-10
Cystine	µmol/L	<10	
Histidine	µmol/L	22	8-14
α-amino-butyrates	µmol/L	12	2-3
Interprétation	Augmentation des taux de glutamine, alanine, valine, tyrosine, mais surtout de la phénylalanine dans le LCR. Les augmentations des taux des acides aminés dans le LCR peuvent traduire une augmentation de la perméabilité de la barrière hémato-méningée. Les augmentations des taux de tyrosine et phénylalanine reflètent la concentration élevée de ces mêmes acides aminés dans le plasma. Le taux de glutamine est également très augmenté, contrastant avec un taux non augmenté dans le plasma. Une concentration élevée en glutamine peut être un indicateur d'hyperammonniémie.		

Chromatographie des acides aminés urinaires			
Analyse	Unité	Résultat	Valeurs de référence
Sérine	µmol/mmol créatinine	17	21-50
Taurine	µmol/mmol créatinine	7	16-180
Thréonine	µmol/mmol créatinine	9	7-29
Glutamate et glutamine	µmol/mmol créatinine	27	20-88
Alanine	µmol/mmol créatinine	42	16-68
Glycine	µmol/mmol créatinine	46	43-173
Lysine	µmol/mmol créatinine	6	7-58
Proline	µmol/mmol créatinine	8	0-9
Citrulline	µmol/mmol créatinine	<1	0-4
Ornithine	µmol/mmol créatinine	4	0-5
Arginine	µmol/mmol créatinine	<10	0-5
Valine	µmol/mmol créatinine	16	3-13
Isoleucine	µmol/mmol créatinine	3	0-4
Leucine	µmol/mmol créatinine	11	2-11
Méthionine	µmol/mmol créatinine	4	2-16
Phénylalanine	µmol/mmol créatinine	118	2-19
Cystine	µmol/mmol créatinine	<10	6-17
Histidine	µmol/mmol créatinine	19	26-153
3-méthyl-histidine	µmol/mmol créatinine	31	19-47
α-amino-butyrates	µmol/mmol créatinine	<10	0-4
β-amino-iso-butyrates	µmol/mmol créatinine	13	0-91
Interprétation	Profil des acides aminés urinaires sensiblement normal. Possible interférence médicamenteuse avec le dosage de la tyrosine (non rendue) et de la phénylalanine.		

Annexe 4 : Protocole suivi pour la réalisation du marquage de la glutaminase en immunohistochimie

Jour 1

- Déparaffinage dans trois bains de toluène puis dans des bains décroissants d'alcool (100, 70, 50)
- Réhydratation
- Démasquage à 100°C dans un tampon citraté (pH 6) pendant 4 mn
- Refroidissement dans le tampon citraté pendant 20 mn
- Rinçage à l'eau distillée
- Blocage des peroxydases endogènes : H₂O₂ 3% pendant 10 mn
- Rinçage à l'eau distillée
- Perméabilisation : Tween® 20 à 0,5% pendant 10 mn
- Rinçage : solution Tris HCl 0,05M (pH 7,6) avec 0,2% de Tween 20 pendant 5 mn
- Blocage : Blocking Solution (SP- 6000, VECTASTAIN® ABC-HRP kit, Vector laboratories)
- Rinçage : solution Tris HCl 0,05M (pH 7,6) avec 0,2% de Tween 20 pendant 5 mn
- Goat serum dilué dans une solution de Tris HCl 0,05M (pH 7,6) avec 0,2% de Tween 20 pendant 20 mn
- Rinçage : solution Tris Hcl 0,05M ph 7,6 avec 0,2% de Tween 20 pendant 5 mn
- Pose de l'anticorps primaire au 1/200 dans la solution Tris HCl 0,05M avec 0,2% de Tween 20 pendant 72 h à 4°C

Jour 3

- Rinçage : solution Tris Hcl 0,05M ph 7,6 avec 0,2% de Tween 20 pendant 5 mn
- Pose anticorps secondaire : anti-rabbit dilué dans la solution Tris Hcl 0,05M ph 7,6 avec 0,2% de Tween 20 pendant 2 heures à température ambiante
- Rinçage : solution Tris Hcl 0,05M ph 7,6 avec 0,2% de Tween 20 pendant 5 mn
- Pose du chromogène DAB (DAB peroxidase substrate Kit®, Vector laboratories, SK-4100) pendant 10 mn
- Rinçage à l'eau courante pendant 5 mn
- Coloration à l'hématoxyline pendant 5 mn
- Rinçage à l'eau courante pendant 5 mn
- Déshydratation dans des bains croissants d'alcool puis dans du toluène
- Montage à l'e-kit DAKO

Annexe 5 : Caractéristiques cliniques, biologiques et d'imagerie de 57 cas rapportés dans la littérature d'encéphalopathie hyperammonémique associée au myélome multiple

Abréviations : M : masculin; F : féminin; NC: non communiqué; TDM: tomodensitométrie; IRM: imagerie par résonance magnétique; N: normal;

Cases vides (dosages de l'ammoniac et des AA) : pas d'informations sur la réalisation ou non des analyses et de leurs résultats

Etude	Age (années)	Sexe	Type de myélome	Stade du myélome	Dosage de l'ammoniac sanguin au diagnostic ($\mu\text{mol/L}$)	Dosage de l'ammoniac dans le LCR ($\mu\text{mol/L}$)	Dosage des acides aminés	Type d'imagerie cérébrale réalisée	Résultats d'imagerie
Issa	63	M	IgA	III	100			IRM	N
Fernandez	77	F	CLL-kappa	NC	116			TDM	N
Sjolund	78	F	IgG-kappa	NC	112			TDM	N
Dah	49	M	plasmablastique IgA-kappa	III	63,3			TDM	N
Al Zeyoudi	58	F	NC	NC	262			TDM + IRM	N
Bruculeri	72	M	IgA-lambda	NC	132			TDM	N
Vahora	68	F	IgA-kappa	NC	91,5			TDM + IRM	N
Douedi	51	M	NC	NC	118			TDM	N
Menakuru	74	M	IgG-kappa	III	62			IRM	N
Nakamura	75	F	IgG-kappa	II	268,6			TDM	N
	61	F	IgA-lambda	I	212,1			NC	
	48	F	IgA-lambda	I	67,7			NC	
Murtaza	73	M	CLL-kappa	NC	127			TDM + IRM	N

Etude	Age (années)	Sexe	Type de myélome	Stade du myélome	Dosage de l'ammoniac sanguin au diagnostic (µmol/L)	Dosage de l'ammoniac dans le LCR (µmol/L)	Dosage des acides aminés	Type d'imagerie cérébrale réalisée	Résultats d'imagerie
Verma	60	M	Non sécrétant	II	96			TDM	Oedème cérébral
Jones	47	M	IgA-kappa	III	>286			TDM	Oedème cérébral
Lopez	82	F	IgG-lambda	NC	151			TDM	N
Gaiani	77	F	IgG-kappa	NC	68			IRM	N
Howman	61	M	CLL-lambda	III	179			IRM	N
Lora-Tamayo	69	F	IgD-lambda	III	299			TDM	Images hypodenses subcorticales en frontal (hypoxémie)
Benet	89	F	IgG-lambda	III	211		Plasmatiques : normaux	TDM	N
Caminal	71	M	IgD-Lambda	III	114			NC	
Fine	67	M	IgG-kappa	III	39			NC	
Frere	62	F	IgA-lambda	III	>120	102	Dosage dans le LCR : glutamine augmentée	TDM	N
Furer	78	M	CLL-kappa	III	106			TDM + IRM	N
	74	F	IgG-kappa	III	56			NC	
Holahan	82	F	CLL-lambda	III	119			NC	
Ikewaki	71	M	IgA-kappa	III	147			TDM	N
	70	F	Non sécrétant	III	81			NC	
	71	M	IgG-lambda	III	115			TDM	N
Keller	70	M	IgG	III	86			TDM	N
Kuribayashi	23	M	Leucémie à plasmocytes	NC	106		Plasmatiques : hyperglycinémie	NC	

Etude	Age (années)	Sexe	Type de myélome	Stade du myélome	Dosage de l'ammoniac sanguin au diagnostic (µmol/L)	Dosage de l'ammoniac dans le LCR (µmol/L)	Dosage des acides aminés	Type d'imagerie cérébrale réalisée	Résultats d'imagerie
Kuribayashi	44	M	Leucémie à plasmocytes IgA-lambda	NC	75		Plasmatiques : hyperglycinémie	NC	
	65	F	IgA	NC	35		Plasmatiques : hyperglycinémie	NC	
Kwan	43	F	CLL	III	172			TDM + IRM	N
Martinelli	NC	NC	IgG-lambda	III	128			NC	
	NC	NC	IgG-lambda	III	122			NC	
	NC	NC	IgG-lambda	III	70			NC	
Matsuzaki	58	M	IgG-lambda	III	156		Plasmatiques : hyperglycinémie	NC	
Matsuzaki	51	F	IgA-kappa	III	135		Plasmatiques : hyperglycinémie	NC	
	58	M	IgA-kappa	III	55		Plasmatiques : hyperglycinémie	NC	
	23	M	IgG-lambda	NC	113		Plasmatiques : hyperglycinémie	NC	
	65	F	IgA-lambda	III	38		Plasmatiques : hyperglycinémie	NC	
	57	F	IgG-lambda	III	50		Plasmatiques : hyperglycinémie	NC	
Otsuki	58	M	Leucémie à plasmocytes IgA-lambda	III	143			NC	
Perez-Retortillo	56	F	IgG-lambda	NC	100			NC	
	51	M	IgA-kappa	NC	137			NC	
Shah	76	F	NC	III	182			NC	

Etude	Age (années)	Sexe	Type de myélome	Stade du myélome	Dosage de l'ammoniac sanguin au diagnostic ($\mu\text{mol/L}$)	Dosage de l'ammoniac dans le LCR ($\mu\text{mol/L}$)	Dosage des acides aminés	Type d'imagerie cérébrale réalisée	Résultats d'imagerie
Shenoy	66	M	IgG-kappa	NC	74			TDM	N
Takimoto	81	F	IgA-lambda	III	81			NC	
Weng	70	M	IgA	NC	300			TDM	N
Yamamoto	82	F	IgG-lambda	III	73			TDM	N
Pham	84	M	IgA	III	91			TDM	N
	87	F	IgA et IgG	III	50			TDM	N
	65	M	IgG-kappa	III	79			TDM	N
	68	M	IgG-kappa	III	171			TDM	N
	67	M	IgA	III	143			TDM	N
	85	M	IgA	III	144			TDM	N

Annexe 6 : Traitements et évolution de 57 cas rapportés dans la littérature d'encéphalopathie hyperammonémique associée au myélome multiple

Abréviations : NC: Non communiqué; O: oui; N: non

Etude	Traitement anti-myélomateux instauré lors de l'hyperammonémie	Traitement à visée hypoammonémiante	Amélioration neurologique et de l'hyperammonémie	Survie	Précisions
Issa	Cyclophosphamide Etoposide Cisplatine Dexaméthasone	NC	O	O	
Fernandez	Cyclophosphamide Bortezomib Dexaméthasone	NC	N	N	
Sjolund	Bortezomib Dexaméthasone	Lactulose	N	O	
Dah	Aucun	NC	N	N	
Al Zeyoudi	Carfilzomib Daratumumab Dexaméthasone	Lactulose rifaximine et hémodialyse	O	O	Pas d'amélioration avec le traitement hypoammonémiant - amélioration après introduction de la chimiothérapie
Bruccleri	Cyclophosphamide Vincristine	Lactulose rifaximine et hémodialyse	O	O	Amélioration de l'ammonémie avec une combinaison d'hémodialyse continue et hémodialyse journalière étendue puis surtout après l'introduction de la chimiothérapie
Vahora	Aucun	Lactulose rifaximine	N	N	
Douedi	Aucun	Lactulose rifaximine	N	N	
Menakuru	Bortezomib Daratumumab Dexaméthasone	Lactulose rifaximine	N	N	Amélioration puis nouvel épisode d'hyperammonémie 1 mois plus tard et décès
Nakamura	Carfilzomib Lénalidomide Dexaméthasone	Acides aminés ramifiés	O	N	Amélioration neurologique et biologique mais détérioration globale et décès
Nakamura	Elotuzumab Pomalidomide Dexaméthasone	Acides aminés ramifiés	O	N	Amélioration neurologique et biologique mais dégradation globale (pneumonie)

Etude	Traitement anti-myélomateux instauré lors de l'hyperammoniémie	Traitement à visée hypoammonémiante	Amélioration neurologique et de l'hyperammoniémie	Survie	Précisions
	Elotuzumab Lénalidomide Dexaméthasone	Acides aminés ramifiés	O	N	Amélioration neurologique et biologique mais dégradation globale (ascite réfractaire)
Murtaza	Aucun	Lactulose rifaximine	N	N	
Verma	Cyclophosphamide Bortezomib Daratumumab Dexaméthasone	Lactulose rifaximine et hémodialyse	O	N	Amélioration neurologique et biologique mais récurrence d'hyperammoniémie à 2 reprises et décès
Jones	Cyclophosphamide Bortezomib Dexaméthasone	Lactulose et hémodialyse	N	N	
Lopez	Aucun	Oui (non précisé)	N	N	
Gaiani	Bortezomib Dexaméthasone	NC	O	O	
Howman	Cyclophosphamide Bortezomib Dexaméthasone	Hémodialyse	O	O	
Lora-Tamayo	Aucun	non	N	N	
Benet	Cyclophosphamide Prednisolone	non	O	O	
Caminal	Dexaméthasone (+ chimiothérapie intrathécale non précisée)	Lactulose néomycine	N	N	
Fine	Chimiothérapie (sans précision)	Lactulose	N	N	
Frere	Autogreffe Melphalan	Lactulose métronidazole carnitine	O	O	
Furer	Cyclophosphamide	Hémodialyse	O	N	Amélioration neurologique et biologique mais décès de sepsis
	Cyclophosphamide Dexaméthasone	non	O	O	
Holahan	Vincristine Dexaméthasone	Lactulose	O	O	
Ikewaki	Chimiothérapie (sans précision)	NC	O	O	

Etude	Traitement anti-myélomateux instauré lors de l'hyperammoniémie	Traitement à visée hypoammoniémiante	Amélioration neurologique et de l'hyperammoniémie	Survie	Précisions
	Chimiothérapie (sans précision)	NC	O	O	
	Chimiothérapie (sans précision)	NC	O	O	
Keller	Aucun	Lactulose	N	N	Confusion progressive, insuffisance respiratoire puis décès
Kuribayashi	Chimiothérapie (sans précision)	non	N	N	Amélioration neurologique et biologique puis rechute avec résistance à la chimiothérapie et décès
	Chimiothérapie (sans précision)	non	N	N	Amélioration transitoire puis dégradation et décès (détresse respiratoire)
	Chimiothérapie (sans précision)	non	N	N	Amélioration transitoire puis résistance à la chimiothérapie et décès (pneumonie bactérienne)
Kwan	Cyclophosphamide	Hémodialyse	O	O	
Martinelli	Vincristine Doxorubicine Dexaméthasone	Dialyse péritonéale	O	O	
	Vincristine Doxorubicine Dexaméthasone	non	O	O	
	Vincristine Doxorubicine Dexaméthasone	non	O	N	Amélioration neurologique mais décès (défaillance multi-organes)
Matsuzaki	Cyclophosphamide Vincristine Doxorubicine Dexaméthasone	NC	N	N	
	Cyclophosphamide Vincristine Doxorubicine Dexaméthasone	NC	N	N	
	NC	NC	NC	N	
	NC	NC	NC	O	
Matsuzaki	NC	NC	NC	O	
	NC	NC	NC	O	
Otsuki	Chimiothérapie (sans précision)	NC	N	N	Pas de réponse à la chimiothérapie et décès (complications septiques)

Etude	Traitement anti-myélomateux instauré lors de l'hyperammoniémie	Traitement à visée hypoammonémiante	Amélioration neurologique et de l'hyperammoniémie	Survie	Précisions
Perez-Retortillo	Vincristine Doxorubicine Dexaméthasone	NC	N	N	
	Vincristine Doxorubicine Dexaméthasone	NC	N	N	
Shah	Melphalan Prednisone	NC	O	O	
Shenoy	Chimiothérapie (sans précision)	NC	O	O	
Takimoto	Vindesine	NC	O	N	Amélioration neurologique et biologique mais décès suite à une pneumonie
Weng	Vincristine Doxorubicine Dexaméthasone	Lactulose	O	O	
Yamamoto	non	non	N	N	
Pham	Cyclophosphamide Bortezomib Dexaméthasone	NC	O	O	
	Bortezomib	NC	O	O	
	Aucun	NC	N	N	
	Bortezomib Doxorubicine	NC	N	N	
	Aucun	NC	N	N	
	Cyclophosphamide Bortezomib Dexaméthasone	NC	N	N	

Annexe 7 : Bibliographie des cas d'encéphalopathie hyperammonémique associée au myélome multiple analysés dans la revue de la littérature

- [1] N. Issa, B. Blondeau, S. Dimicoli-Salazar, G. Marit, P. Morlat, and F. Camou, '[Hyperammonemic encephalopathy as the presenting feature of a relapsing multiple myeloma]', *Rev. Med. Interne*, vol. 37, no. 8, pp. 567–569, Aug. 2016, doi: 10.1016/j.revmed.2015.11.003.
- [2] R. Fernández-Álvarez, E. González-García, and C. Fernández-Álvarez, '[Hyperammonemic encephalopathy as the presenting feature of multiple myeloma]', *Med. Clin. (Barc.)*, vol. 147, no. 10, pp. 472–473, Nov. 2016, doi: 10.1016/j.medcli.2016.07.004.
- [3] I. Sjölund and P. Kragstjerg, '[A case of hyperammonemia presented in a patient with multiple myeloma]', *Lakartidningen*, vol. 118, p. 21024, Jun. 2021.
- [4] D. K. L. Ji, and D. F., 'Aggressive Plasmablastic Myeloma With Extramedullary Cord Compression and Hyperammonemic Encephalopathy: Case Report and Literature Review', *Anticancer Res.*, vol. 41, no. 11, Nov. 2021, doi: 10.21873/anticancer.15403.
- [5] J. Al Zeyoudi, A. Al Naqbi, D. Kashiwagi, and M. Siddiqui, 'An Uncommon Cause of Acute Encephalopathy in Multiple Myeloma', *Cureus*, vol. 13, no. 12, p. e20605, Dec. 2021, doi: 10.7759/cureus.20605.
- [6] M. Brucculeri, W. Gabbard, J. Masson, and N. Jooma, 'Simultaneous double hemodialysis for the control of refractory hyperammonemia', *Int. J. Artif. Organs*, vol. 36, no. 2, pp. 135–138, Feb. 2013, doi: 10.5301/ijao.5000177.
- [7] I. Vahora, E. Panneerselvam, and A. Deoker, 'Hyperammonemic Encephalopathy in Multiple Myeloma: A Case Report', *Cureus*, vol. 15, no. 1, p. e33626, Jan. 2023, doi: 10.7759/cureus.33626.
- [8] S. Douedi, S. Kapadia, M. AlAzzawi, and S. Sen, 'Hyperammonemic Encephalopathy: A Unique Presentation of Multiple Myeloma', *Cureus*, vol. 13, no. 1, p. e12781, Jan. 2021, doi: 10.7759/cureus.12781.
- [9] S. R. Menakuru, M. Atta, N. Ammannagari, and M. Younes, 'Hyperammonemic Encephalopathy: A Rare Presentation of Relapsed Multiple Myeloma', *J. Hematol.*, vol. 12, no. 3, pp. 128–132, Jun. 2023, doi: 10.14740/jh1097.
- [10] H. Nakamura *et al.*, 'Multiple Myeloma with Hyperammonemia Treated with Novel Agents: A Case Series of Three Patients', *Intern. Med. Tokyo Jpn.*, vol. 62, no. 5, pp. 775–778, Mar. 2023, doi: 10.2169/internalmedicine.0010-22.
- [11] G. Murtaza, H. Lu, A. Faqah, N. Konowitz, A. Kuruvilla, and S. Adhikari, 'Multiple Myeloma-Induced Hyperammonemic Encephalopathy', *J. Hematol.*, vol. 6, no. 1, pp. 29–31, Mar. 2017, doi: 10.14740/jh322e.
- [12] K. Verma, T. Zhang, D. Mueller, J. Li, V. Sanchorawala, and A. Staron, 'Non-producer multiple myeloma presenting with acute hyperammonemic encephalopathy: case report', *Diagn. Pathol.*, vol. 18, no. 1, p. 1, Jan. 2023, doi: 10.1186/s13000-022-01285-6.
- [13] F. M. E. Jones and S. W. Bokhari, 'Hyperammonemic encephalopathy in multiple myeloma', *Ann. Hematol.*, vol. 93, no. 8, pp. 1431–1432, Aug. 2014, doi: 10.1007/s00277-013-1973-0.
- [14] R. López-Blanco, C. P. de Fuenmayor-Fernández de la Hoz, J. González de la Aleja, P. Martínez-Sánchez, and J. Ruiz-Morales, 'Hyperammonemic encephalopathy associated with multiple myeloma', *Neurol. Barc. Spain*, vol. 32, no. 5, pp. 339–341, Jun. 2017, doi: 10.1016/j.nrl.2015.08.003.
- [15] A. Gaiani, S. Pompanin, R. Zambello, C. Briani, and A. Cagnin, 'Steroid-responsive hyperammonemic encephalopathy as first manifestation of multiple myeloma', *Neurol. Sci. Off. J. Ital. Neurol. Soc. Ital. Soc. Clin. Neurophysiol.*, vol. 38,

no. 3, pp. 503–505, Mar. 2017, doi: 10.1007/s10072-016-2730-7.

- [16] R. Howman *et al.*, 'Bortezomib, cyclophosphamide, and dexamethasone: highly effective for rapid reversal of myeloma-associated hyperammonemic encephalopathy', *Leuk. Lymphoma*, vol. 51, no. 12, pp. 2299–2302, Dec. 2010, doi: 10.3109/10428194.2010.518654.
- [17] J. Lora-Tamayo *et al.*, 'Multiple Myeloma and Hyperammonemic Encephalopathy: Review of 27 Cases', *Clin. Lymphoma Myeloma*, vol. 8, no. 6, pp. 363–369, Dec. 2008, doi: 10.3816/CLM.2008.n.054.
- [18] B. Bénet, J.-F. Alexandra, V. Andrieu, F. Sedel, N. Ajzenberg, and T. Papo, 'Multiple Myeloma Presenting as Hyperammonemic Encephalopathy', *J. Am. Geriatr. Soc.*, vol. 58, no. 8, pp. 1620–1622, 2010, doi: 10.1111/j.1532-5415.2010.02994.x.
- [19] L. Caminal, E. Castellanos, V. Mateos, A. Astudillo, C. Moreno, and M. A. Dieguez, 'Hyperammonaemic encephalopathy as the presenting feature of IgD multiple myeloma', *J. Intern. Med.*, vol. 233, no. 3, pp. 277–279, 1993, doi: 10.1111/j.1365-2796.1993.tb00987.x.
- [20] P. Fine, K. Adler, and D. Gerstenfeld, 'Idiopathic hyperammonemia after high-dose chemotherapy', *Am. J. Med.*, vol. 86, no. 5, p. 629, May 1989, doi: 10.1016/0002-9343(89)90406-3.
- [21] P. Frere, J. L. Canivet, C. Gennigens, J. P. Rebeix, G. Fillet, and Y. Beguin, 'Hyperammonemia after high-dose chemotherapy and stem cell transplantation', *Bone Marrow Transplant.*, vol. 26, no. 3, pp. 343–345, Aug. 2000, doi: 10.1038/sj.bmt.1702485.
- [22] V. Furer and J. Heyd, 'Hyperammonemic encephalopathy in multiple myeloma', *Isr. Med. Assoc. J. IMAJ*, vol. 9, no. 7, pp. 557–559, Jul. 2007.
- [23] J. R. Holahan, 'Hyperammonemia: elevated ammonia levels in multiple myeloma', *Am. J. Med.*, vol. 116, no. 3, pp. 210–211, Feb. 2004, doi: 10.1016/j.amjmed.2003.06.010.
- [24] J. Ikewaki, M. Ogata, T. Imamura, K. Kohno, T. Nakayama, and J.-I. Kadota, 'Development of hyperammonemic encephalopathy in patients with multiple myeloma may be associated with the appearance of peripheral blood myeloma cells', *Leuk. Lymphoma*, vol. 50, no. 4, pp. 667–669, Jan. 2009, doi: 10.1080/10428190902741489.
- [25] D. R. Keller and K. Keller, 'Hyperammonemic encephalopathy in multiple myeloma', *Am. J. Hematol.*, vol. 57, no. 3, pp. 264–265, Mar. 1998, doi: 10.1002/(sici)1096-8652(199803)57:3<264::aid-ajh23>3.0.co;2-9.
- [26] N. Kuribayashi *et al.*, 'Multiple myeloma associated with serum amino acid disturbance and high output cardiac failure', *Am. J. Hematol.*, vol. 57, no. 1, pp. 77–81, Jan. 1998, doi: 10.1002/(sici)1096-8652(199801)57:1<77::aid-ajh14>3.0.co;2-6.
- [27] L. Kwan, C. Wang, and L. Levitt, 'Hyperammonemic encephalopathy in multiple myeloma', *N. Engl. J. Med.*, vol. 346, no. 21, pp. 1674–1675, May 2002, doi: 10.1056/NEJM200205233462119.
- [28] G. Martinelli, F. Peccatori, B. Ullrich, M. Ghielmini, E. Roggero, and A. Goldhirsch, 'Clinical manifestation of severe hyperammonaemia in patients with multiple myeloma', *Ann. Oncol.*, vol. 8, no. 8, p. 811, Aug. 1997, doi: 10.1023/A:1008236018377.
- [29] H. Matsuzaki *et al.*, 'Hyperammonemia in multiple myeloma', *Acta Haematol.*, vol. 84, no. 3, pp. 130–134, 1990, doi: 10.1159/000205049.
- [30] T. Otsuki *et al.*, 'Establishment of a new human myeloma cell line, KMS-18, having t(4;14)(p16.3;q32.3) derived from a case phenotypically transformed from Ig A-lambda to BJP-lambda, and associated with hyperammonemia', *Int. J. Oncol.*, vol. 12, no. 3, pp. 545–552, Mar. 1998, doi: 10.3892/ijo.12.3.545.
- [31] J. A. Pérez Retortillo, F. Marco, E. Amutio, E. Conde, A. Iriondo, and A. Zubizarreta, 'Hyperammonemic encephalopathy in multiple myeloma', *Haematologica*, vol. 83, no. 10, pp. 956–957, Oct. 1998.
- [32] A. S. Shah, N. Shetty, S. Jaiswal, and B. C. Mehta, 'Hyperammonemia: an unusual presenting feature of multiple myeloma', *Indian J. Med. Sci.*, vol. 59, no. 1, pp. 24–27, Jan. 2005.
- [33] C. Shenoy, 'Hyperammonaemic encephalopathy in plasma cell leukaemia',

Intern. Med. J., vol. 37, no. 11, pp. 784–786, 2007, doi: 10.1111/j.1445-5994.2007.01485.x.

[34] Y. Takimoto, F. Imanaka, Y. Hayashi, and S. Morioka, 'A patient with ammonia-producing multiple myeloma showing hyperammonemic encephalopathy', *Leukemia*, vol. 10, no. 5, pp. 918–919, May 1996.

[35] T.-I. Weng, F. F.-Y. Shih, and W.-J. Chen, 'Unusual causes of hyperammonemia in the ED', *Am. J. Emerg. Med.*, vol. 22, no. 2, pp. 105–107, Mar. 2004, doi: 10.1016/j.ajem.2003.12.011.

[36] Y. Yamamoto, Y. Konoike, H. Nakamine, S. Nakamura, T. Morii, and H. Kimura, 'Multiple myeloma with a variant Burkitt-type translocation, t(2;8)(p12;q24), associated with hyperammonemia', *Intern. Med. Tokyo Jpn.*, vol. 48, no. 14, pp. 1239–1242, 2009, doi: 10.2169/internalmedicine.48.1298.

[37] A. Pham, J. L. Reagan, and J. J. Castillo, 'Multiple myeloma-induced hyperammonemic encephalopathy: an entity associated with high in-patient mortality', *Leuk. Res.*, vol. 37, no. 10, pp. 1229–1232, Oct. 2013, doi: 10.1016/j.leukres.2013.07.014.

MÉTABOLISME DE L'AMMONIAC ET DE LA GLUTAMINE : ÉTUDE D'UN CAS DE DÉCOMPENSATION DE MYÉLOME MULTIPLE PAR ENCÉPHALOPATHIE HYPERAMMONIÉMIQUE

RÉSUMÉ : L'encéphalopathie hyperammonémique est une complication rare et peu connue du myélome multiple. Ce travail a pour objectif d'expliquer les mécanismes physio-pathologiques et métaboliques impliqués, et plus particulièrement le rôle de l'ammoniac et de la glutamine. Il se base sur l'étude d'un cas avec la réalisation de marquages immunohistochimiques des enzymes régulatrices de la glutamine au niveau cérébral ainsi que la revue des cas similaires décrits dans la littérature.

Nous avons pu observer une discordance de concentrations de l'ammoniac et de la glutamine entre le plasma et le LCR et montrer que le métabolisme de la glutamine est accru dans le cerveau du patient étudié. En confrontant les données de la littérature avec nos résultats et nos observations, nous avons pu formuler l'hypothèse suivante : l'hyperammonémie dans le myélome multiple est directement due à une production importante d'ammoniac par les plasmocytes malins, ce qui entraîne un dépassement des capacités de l'organisme à détoxifier l'ammoniac, au niveau hépatique, mais surtout cérébral.

Les conséquences sont l'apparition d'une encéphalopathie hyperammonémique se soldant souvent par le décès du patient. Le seul traitement efficace est le traitement du myélome en lui-même, les traitements habituels de l'hyperammonémie étant sans effet.

Ce travail met en avant la nécessité de diagnostiquer rapidement les encéphalopathies hyperammonémiques chez les patients myélomateux ainsi que de développer de nouvelles thérapeutiques par exemple ciblant le métabolisme particulier des plasmocytes malins.

AMMONIA AND GLUTAMINE METABOLISM: CASE STUDY OF MULTIPLE MYELOMA WITH HYPERAMMONEMIC ENCEPHALOPATHY

DISCIPLINE ADMINISTRATIVE : Médecine spécialisée : Biologie médicale

MOTS-CLÉS : métabolisme, biochimie métabolique, glutamine, ammoniac, hyperammonémie, myélome multiple.

Université Toulouse III-Paul Sabatier
Faculté de Santé de Toulouse
37 Allées Jules Guesde 31000 Toulouse
Directeur de thèse : Dr Frédérique SABOURDY