



Atlantic Provinces Pediatric Hematology Oncology Network
Réseau d'oncologie et d'hématologie pédiatrique des provinces de l'Atlantique

*Révisé et approuvé par des spécialistes de l'IWK Health Centre, Halifax, N.-É. et le
Janeway Children's Health and Rehabilitation Centre, T.-N.-L.*

Les directives sur les soins de soutien ont été mises au point par des spécialistes en santé qualifiés des provinces de l'Atlantique (médecins, pharmaciens, personnel infirmier et autres professionnels de santé) à l'aide de références fondées sur les preuves ou sur les pratiques exemplaires. Le format et le contenu des directives seront modifiés à l'occasion d'examen et de révisions périodiques. Nous avons pris soin d'assurer l'exactitude de l'information. Toutefois, tout médecin ou professionnel de santé utilisant ces directives sera responsable de la vérification des doses et de l'administration des médicaments conformément aux formulaires, aux politiques et aux normes de soins reconnues au sein de son établissement.

Document non officiel s'il est imprimé. Pour vous assurer que ce document imprimé est la version la plus récente, veuillez consulter le site Web [http : //www.apphon-rohppa.com](http://www.apphon-rohppa.com).

DIRECTIVES POUR L'ADMINISTRATION D'ASPARAGINASE

L'asparaginase est un agent antinéoplasique utilisé très efficacement et couramment en pédiatrie pour le traitement de la leucémie lymphocytaire aiguë, du lymphome lymphoblastique et de la leucémie myéloïde aiguë.

Types d'asparaginase :

- 1) asparaginase : a) *Escherichia coli* (*E. coli*) b) *Erwinia chrysanthemi* (ou *caratovora*) – utilisée uniquement en cas d'hypersensibilité à l'asparaginase *E. coli*
Synonymes/Appellations commerciales : L-asparaginase, L-ASP, LASP, A-ase, ASN-ase, Elspar®, Kidrolase®
- 2) asparaginase de polyéthylène glycol (PEG-asparaginase) – un colibacille pégylaté où des brins de polyéthylène glycol sont attachés au colibacille pour éviter qu'il soit reconnu par le système immunitaire et retarder par conséquent l'élimination
Synonymes/ Appellations commerciales : pegaspargase, PEG-asparaginase, PEG L-asparaginase, Oncaspar®

Le type d'asparaginase utilisé d'abord dépend du protocole ou du plan de traitement. Des modifications peuvent être nécessaires à cause de réactions d'hypersensibilité ou de la disponibilité du produit. Les modifications seront déterminées par un hémato-oncologue pédiatre.

Toxicité/Effets secondaires : Le risque de toxicité et d'effets secondaires impose une surveillance étroite lors de la prise d'asparaginase.

➤ **Réactions allergiques et réactions d'hypersensibilité (RHS):** Les réactions peuvent aller de réactions locales (ce sont les plus communes) à des réactions anaphylactiques, telles qu'éruption cutanée, érythème, enflure, urticaire, prurit, douleurs articulaires, bronchospasme, respiration sifflante, œdème laryngé, hypotension, collapsus pulmonaire ou cardiovasculaire et même décès. On pense que les réactions d'hypersensibilité à l'asparaginase sont liées à la production d'immunoglobuline E ou d'autres anticorps par la composante polypeptidique de l'asparaginase qui est d'origine bactérienne. Les réactions sont généralement immédiates et se produisent dans les 30 à 60 minutes qui suivent l'injection intramusculaire, mais elles peuvent apparaître plus tard. Des réactions de type I de faible intensité peuvent encore se produire plusieurs heures ou plusieurs jours après le traitement.

- Les réactions d'hypersensibilité (RHS) à l'asparaginase sont plus courantes chez les adultes que chez les enfants. L'administration par voie intramusculaire réduit davantage le risque d'anaphylaxie que l'administration par voie intraveineuse. Le *BC Cancer Agency Cancer Drug Manual* (2001) signale que l'asparaginase produit des RHS chez 6 à 43 % de tous les patients et chez seulement 6 à 18 % des enfants si l'injection est intramusculaire. Le taux de mortalité dû à l'anaphylaxie est de 1 %.
- Les RHS sont directement liées au nombre de doses d'asparaginase administrées précédemment et aux réactions antérieures aux produits à base d'asparaginase. Notez que l'anaphylaxie peut se produire avec la première dose mais qu'elle est plus courante après plusieurs doses successives. Par conséquent, il faut maintenir un contrôle étroit pour chaque dose successive. Le risque de réactions est également accru lorsque le patient ne reçoit pas simultanément des stéroïdes, lorsqu'un mois ou plus s'est écoulé depuis l'administration de la dernière dose, lorsque le patient a des antécédents de réactions allergiques ou lors de l'administration de doses plus élevées.
- Les réactions d'hypersensibilité peuvent obliger à cesser l'asparaginase E. Coli et à la remplacer par l'asparaginase Erwinia. Les patients qui ont une réaction allergique à l'asparaginase Erwinia peuvent passer à la PEG asparaginase et la tolèrent généralement bien. La PEG asparaginase peut réduire, sans toutefois les éliminer, les risques de RHS et les réactions sont souvent plus bénignes. Selon les antécédents et la sévérité, on peut gérer les réactions à la PEG asparaginase en l'omettant par la suite, en la remplaçant par l'asparaginase Erwinia ou en donnant une prémédication.

➤ **Anomalies de coagulation:** L'asparaginase diminue le fibrinogène et les autres facteurs de coagulation - antithrombine III (ATIII), protéine C, protéine S, facteurs

II, V, VII, VIII et multimères VWF, et peut prolonger la prothrombine (PT) et la prothrombine partielle (PTT). Les épisodes hémorragiques et thrombotiques affectent généralement le système nerveux central. Les symptômes peuvent comporter des maux de tête, des altérations de l'état mental, une hémiparésie et des crises épileptiques. La thrombose veineuse profonde qui affecte les extrémités peut provoquer une douleur, une enflure et une décoloration.

- **Une pancréatite** peut se présenter sous forme de sensibilité de l'abdomen au toucher ou de douleur épigastrique qui irradie dans le dos, accompagnée de vomissements. Une pancréatite sévère peut être associée à une perturbation de l'équilibre électrolytique, à une hypotension et à une pathologie de type septicité. Toute forme de pancréatite associée à l'asparaginase nécessite une cessation immédiate de la prise d'asparaginase.
- **L'hyperglycémie** est généralement un effet secondaire transitoire qui survient chez environ 10 % des enfants leucémiques traités à l'asparaginase et à la prednisone. Le risque est plus élevé si l'enfant a plus de dix ans, s'il est obèse, s'il a des antécédents familiaux de diabète ou s'il a le syndrome de Down. L'usage d'insuline est parfois nécessaire pour contrôler l'hyperglycémie.
- **La dysfonction cérébrale** est signalée comme un symptôme courant mais elle s'observe rarement chez les enfants. Les signes et les symptômes peuvent être les suivants : somnolence, léthargie, confusion, dépression, hallucinations, modifications de l'EEG ou crises épileptiques. En cas de dysfonction importante chez un enfant, il faut exclure la possibilité d'une hémorragie intracrânienne ou d'une thrombose.
- **Hépatotoxicité** : On observe occasionnellement des anomalies des enzymes hépatiques, mais celles-ci sont transitoires. L'hépatotoxicité grave est rare.
- **Des nausées et des vomissements** sont signalés occasionnellement chez les adultes mais rarement chez les enfants.
- **Hyperuricémie** : On observe une lyse des cellules tumorales lors de la décomposition rapide des grosses tumeurs sensibles à la chimiothérapie. L'hyperuricémie peut survenir durant le traitement chimiothérapeutique initial et peut être minimisée par l'emploi prophylactique d'allopurinol, de fluidothérapie et de bicarbonate de soude.
- **L'asparaginase** n'est pas cytotoxique pour les cellules souches de la moelle osseuse, les muqueuses buccales et gastro-intestinales ou les follicules pileux. La toxicité rénale est très rare.

Directives d'intervention en cas de réactions d'hypersensibilité [adapté de Fisher, Knobf, Durivage et Beaulieu (2003)] :

- Évaluez soigneusement les signes cliniques et les symptômes présentés par le patient.
- Veillez à ce que les médicaments d'urgence soient disponibles et accessibles (comme indiqués ci-dessous).
- Cessez l'administration d'asparaginase (le cas échéant). Avisez le médecin.
- Évaluez les voies respiratoires, la respiration, la circulation. Surveillez les signes vitaux.
- Maintenez (ou ouvrez) un accès par voie intraveineuse. Administrez les médicaments d'urgence selon les instructions du médecin. Assurez-vous d'avoir immédiatement accès à du matériel de réanimation.
- Administrez de l'O₂ au besoin et des fluides par voie intraveineuse comme prescrits (pour l'hypotension).
- Si la respiration sifflante ou la détresse respiratoire persistent, administrez du salbutamol en aérosol (Ventolin®).
- En fonction de la gravité de la réaction, continuez à surveiller le risque d'apparition d'une réaction anaphylactique prolongée ou biphasique. Envisagez de maintenir la surveillance au cours de la nuit pour toutes les réactions modérées à graves à la PEG asparaginase.
- Notez les réactions, le traitement et la réponse au traitement. Faites un rapport au centre de soins tertiaires ou au centre surspécialisé.

Avant d'administrer l'asparaginase :

- **Faites les analyses sanguines de base comprenant :**
 - Bilan sanguin complet – les plaquettes doivent être > 20 000/ μ L avant l'administration par injection intramusculaire.
 - Analyse du glucose urinaire pour évaluer l'hyperglycémie – si le résultat est positif, faites une analyse du glucose sérique.
 - Épreuves de fonction hépatique au début de chaque phase de traitement et aux moments indiqués dans l'itinéraire ou le protocole thérapeutique.
 - Épreuves de fonction rénale au début de chaque phase de traitement et aux moments indiqués dans l'itinéraire ou le protocole thérapeutique.
 - Vérifiez l'acide urique, les électrolytes, le calcium, le phosphore, l'albumine, l'amylase lors du diagnostic et selon les besoins.
 - Autres analyses de laboratoire pouvant être indiquées dans le protocole.
 - Pas de surveillance de routine des paramètres de coagulation sauf si le patient présente des symptômes.
- **Ayez le matériel et les médicaments d'urgence à portée de main :**
 - Matériel de réanimation adapté à l'âge et à la taille
 - Matériel d'oxygénation et de succion
 - Accès intraveineux et solution de chlorure de sodium (NaCl) à 0,9 %
 - Solution d'épinéphrine 1:1000
 - Diphenhydramine (Benadryl®)
 - Corticostéroïdes injectables - succinate sodique d'hydrocortisone ou

méthylprednisolone

- Ordonnances spécifiques au patient – consultez l'ordonnance médicale préimprimée de l'IWK Health Centre pour les réactions d'hypersensibilité, Service d'hématologie et d'oncologie pédiatrique

➤ **Évaluez la nécessité de médicaments prophylactiques :**

- Déterminez la nécessité d'une administration préalable de diphenhydramine ou d'acétaminophène. Si une légère réaction locale est survenue précédemment, il se peut qu'un antihistaminique (comme diphenhydramine, Benadryl®) et peut-être de l'acétaminophène aient été prescrits comme traitement préalable aux prochaines administrations. Cette décision devrait être prise uniquement en consultation avec un hémato-oncologue pédiatre
- La nécessité de l'emploi prophylactique d'allopurinol, de fluidothérapie et de bicarbonate de soude pour éviter l'hyperuricémie provoquée par la lyse des cellules tumorales lors de l'administration initiale sera déterminée par un hémato-oncologue pédiatre au centre de soins tertiaires.

Administration :

- Injection intraveineuse ou intramusculaire : L'administration intraveineuse est la voie d'administration recommandée de la PEG asparaginase pour la population pédiatrique des provinces de l'Atlantique à moins d'indication contraire dans le protocole de traitement suivi par le patient.
- Les patients qui présentent une réaction d'hypersensibilité à la PEG asparaginase seront alors traités à l'Erwinia par voie intramusculaire.
- Le type initial, la dose d'asparaginase et l'intervalle entre les doses dépendent du protocole ou du plan de traitement. Des modifications sont parfois nécessaires en fonction des réactions d'hypersensibilité ou de la disponibilité du produit. Les modifications au traitement seront déterminées par un hémato-oncologue pédiatre.
- L'asparaginase doit être administrée dans un établissement de soins de niveau au moins intermédiaire et un médecin doit être disponible en tout temps.
- N'utilisez pas de filtre lors de l'injection intraveineuse ou intramusculaire. L'utilisation d'un filtre de 0,2 micron entraîne une perte d'efficacité.
- Diluez la poudre d'asparaginase dans un soluté isotonique de chlorure de sodium pour réduire la douleur lors de l'injection.
- L'asparaginase doit être administrée par un professionnel de la santé qualifié conformément aux principes établis pour la manipulation sécuritaire des produits cytotoxiques.
- Administrez l'asparaginase conformément aux principes établis pour les injections intramusculaires chez l'enfant, en portant attention aux sites appropriés et aux volumes maximums.
- Administrez la PEG asparaginase sur 1 ou 2 heures. Administrez-la par la sonde d'une solution librement infusée de D5W ou de NaCl à 0,9 % ou ajoutez à un sac de 100 mL de NaCl à 0,9 %.

Surveillance après l'injection :

- Le patient devrait demeurer dans l'unité de soins infirmiers et rester sous surveillance à cause du risque éventuel de réactions indésirables pendant une (1) heure après une injection d'asparaginase E. Coli et Erwinia et pendant deux (2) heures après une injection de PEG asparaginase.
- Analyses de laboratoire :
 - Bilan sanguin complet deux fois par semaine – évaluez la nécessité d'une transfusion de plaquettes avant l'administration.
 - Analyse du glucose urinaire deux fois par semaine – si du glucose est présent, vérifiez le glucose sérique. Si le glucose sérique a augmenté, contactez l'héματο-oncologue pédiatre à l'établissement de soins tertiaires ou de soins surspécialisés pour discuter des interventions possibles (surveillance, renvoi à un diététicien, renvoi à un endocrinologue, insuline). Il n'est pas nécessaire de retarder l'administration d'asparaginase mais le traitement devrait être mis en œuvre dès que possible.
 - Analyse de l'amylase sérique si le patient présente des symptômes de pancréatite – Consultez l'héματο-oncologue pédiatre si le patient présente des symptômes ou si l'amylase sérique est élevée.
 - Épreuves de la fonction hépatique aux dates indiquées sur l'itinéraire ou le protocole thérapeutique ou indiquées par le médecin.
 - Autres analyses de laboratoire indiquées dans le protocole.
 - Pas de surveillance de routine des paramètres de coagulation sauf si le patient présente des symptômes.

Vous trouverez ci-joint les documents suivants :

- Protocole de l'IWK Health Centre en hématologie/oncologie pédiatrique pour les réactions d'hypersensibilité - Ordonnance médicale préimprimée
- Protocole de l'IWK Health Centre en hématologie/oncologie pédiatrique pour les transfusions de routine - Ordonnance médicale préimprimée
- Fiche d'information sur la chimiothérapie à l'asparaginase du Service de pharmacie de l'IWK (document d'information destiné au patient et à la famille)

Bibliographie :

1. B.C. Cancer Agency. Asparaginase. In : de Lemos ML, editor. B.C. Cancer Agency Cancer Drug Manual. Vancouver, British Columbia : B.C. Cancer Agency; 2001. Disponible sur le site <http://www.bccancer.bc.ca> – Évalué le 6 décembre 2004.
2. Brant R. Use of a protocol to minimize hypersensitivity reactions with asparaginase administration. Journal of Intravenous Nursing. 2001 May/June;24(3) : 169-173.
3. Fisher DS, Knobf MT, Durivage HJ, Beaulieu NJ. The cancer chemotherapy handbook. 6th edition. Philadelphia : Mosby; 2003.
4. Lyss AP. L-asparaginase. In Perry M, editor. The chemotherapy source book. 3rd

- ed. Philadelphia : Lippencott Williams and Wilkins 2001. p. 323-325.
5. Weiss RB. Hypersensitivity reactions. In Perry M, editor. The chemotherapy source book. 3rd ed. Philadelphia : Lippencott Williams and Wilkins 2001. p. 436-452.

Date : Révisé le 2 février 2005, modifié en juillet 2009 et en juin 2011