

RECOMMANDATION POUR L'IDENTIFICATION ET LA PRISE EN CHARGE DE L'HYPERSENSIBILITÉ À L'ASPARAGINASE

CONTEXTE

La L-Asparaginase est une composante intégrale de la thérapie pour la leucémie lymphoblastique aigue (LLA). Cependant, des complications liées à l'Asparaginase, telles que le développement de réactions d'hypersensibilité, peuvent limiter son utilisation chez certains patients. Une des grandes préoccupations, dans le cadre de la clinique, est l'allergie avec le développement d'anticorps neutralisants (induisant une inactivité de l'Asparaginase).

Les lignes directrices pour l'identification et la prise en charge de l'hypersensibilité clinique à la L-Asparaginase sont décrites dans ce document.

Le niveau d'activité de l'Asparaginase sérique est l'indicateur le plus fiable de l'efficacité de l'Asparaginase. Le niveau d'activité de l'Asparaginase ≥ 0.1 IU/ml semble être un niveau cible sûr pour assurer une efficacité thérapeutique.

RECOMMANDATIONS DANS LE CADRE DE L'ALLERGIE CLINIQUE À LA L-ASPARAGINASE

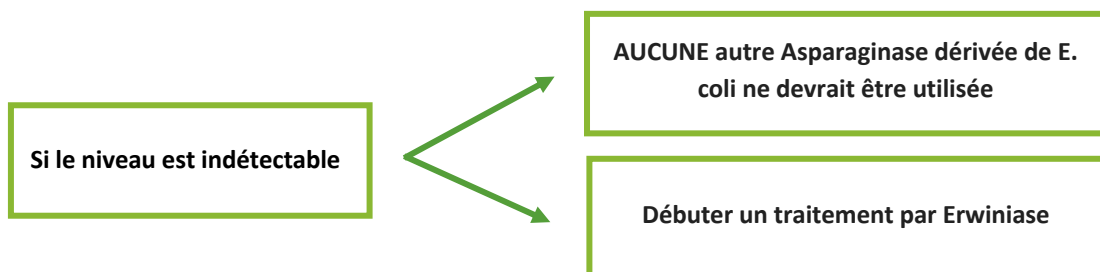
Le développement d'une hypersensibilité clinique est considéré comme un indicateur fort qu'un patient a développé des anticorps anti-Asparaginase et aura donc une activité secondairement réduite de l'Asparaginase. La préoccupation ultime est que l'utilisation de l'Asparaginase de la même formulation sera inefficace dans le traitement de la leucémie et pourra conduire à des résultats inférieurs. La poursuite du médicament est déconseillée, même quand il est cliniquement possible d'administrer la même préparation en utilisant une prémédication comme des stéroïdes et antihistaminiques, ou en diminuant le débit de perfusion, ces mesures réduisant les symptômes de l'allergie, mais n'empêchant pas l'inactivation de l'Asparaginase par les anticorps.

Nous proposons les recommandations suivantes en fonction de la gravité de la réaction allergique :

1. Dans le cadre d'une réactions **CTCAE de grade ≥ 2** , nous recommandons :
 - Le changement de préparation d'Asparaginase → Erwiniase
 - Pas de nécessité de tester les niveaux d'activité d'Asparaginase
2. Dans le contexte **de réactions de grade 1, ou lors d'une réaction d'importance discutable**, nous recommandons :
 - Un suivi en temps réel des niveaux d'activité de l'Asparaginase sérique.

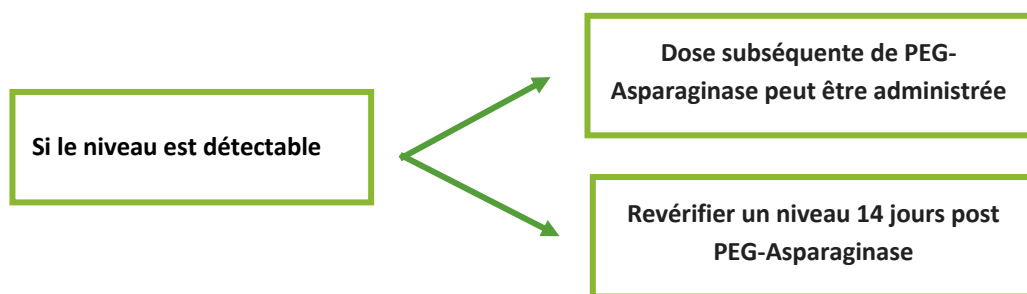
En présumant l'utilisation de la **PEG-Asparaginase** comme type d'Asparaginase intraveineuse, nous **recommandons de vérifier un niveau d'activité dans la semaine suivant l'administration de la dose**. Lorsque la dose précédente est tronquée en raison d'une réaction allergique, il est difficile d'interpréter un niveau d'activité suivant cette dose.

L'objectif principal de cette vérification est de déterminer si l'activité est présente.



			
Rédaction :	Validation :	Création :	Modification :
Ceppi F & Adam C	Beck Popovic M	05.09.2019	

HÉMATO-ONCOLOGIE PÉDIATRIQUE : GUIDELINES CLINIQUES



COMMON TERMINOLOGY CRITERIA FOR ADVERSE EVENTS V4.03 (CTCAE) CLASSIFICATION FOR ALLERGIC REACTIONS AND ANAPHYLAXIS

Definition allergic reaction: A disorder characterized by an adverse local or general response from exposure to an allergen

Grade

- 1 Transient flushing or rash, drug fever <38 degrees C (<100.4 degrees F); intervention not indicated
- 2 Intervention or infusion interruption indicated; responds promptly to symptomatic treatment (e.g., antihistamines, NSAIDs, narcotics); prophylactic medications indicated for <=24 hrs
- 3 Prolonged (e.g., not rapidly responsive to symptomatic medication and/or brief interruption of infusion); recurrence of symptoms following initial improvement; hospitalization indicated for clinical sequelae (e.g., renal impairment, pulmonary infiltrates)
- 4 life-threatening consequences; urgent intervention indicated

Definition anaphylaxis: A disorder characterized by an acute inflammatory reaction resulting from the release of histamine and histamine-like substances from mast cells, causing a hypersensitivity immune response. Clinically, it presents with breathing difficulty, dizziness, hypotension, cyanosis and loss of consciousness and may lead to death.

Grade

- 3 Prolonged (e.g., not rapidly responsive to symptomatic medication and/or brief interruption of infusion); recurrence of symptoms following initial improvement; hospitalization indicated for clinical sequelae (e.g., renal impairment, pulmonary infiltrates)
- 4 life-threatening consequences; urgent intervention indicated

ERWINIASE

CONTEXTE

Erwinia Asparaginase est distincte des Asparaginases dérivées de E. Coli, notamment par sa demi-vie plus courte que les autres formes d'Asparaginase, nécessitant une administration plus fréquente (tous les 2 jours).

Lors de l'utilisation chez les patients ayant des antécédents de réactions d'hypersensibilité à E. coli Asparaginase, la majorité des patients recevant Erwinia Asparaginase ont atteint le nadir d'activité de l'Asparaginase. Tong et al. ont rapporté que 97% des patients qui sont passés à Erwinia Asparaginase après hypersensibilité à la PEG-Asparaginase, ont été en mesure de compléter la cure planifiée d'Asparaginase.

DOSAGE

Alors qu'Erwinia Asparaginase a été utilisée dans le traitement chez les enfants depuis plusieurs décennies, il persiste une variabilité dans la pratique en ce qui concerne le dosage optimal, l'intervalle, et la voie d'administration. L'administration intraveineuse a été couramment utilisée en Europe à une dose de 20 000 UI / m² un jour sur deux pour 7 doses. Le dosage IM approuvé par la FDA d'Erwinia Asparaginase est de 25 000 UI / m² trois fois par semaine (lundi / mercredi / vendredi), pour six doses totales de chaque dose prévue de PEG-Asparaginase. Bien que l'administration IM ait été largement utilisée aux États-Unis, Erwinia Asparaginase est maintenant approuvée aussi en IV. Le protocole AIEOP-BFM 2009 et 2017 prévoient une dose de 20 000 UI/m² un jour sur deux pour 7 doses.

SURVEILLANCE DE L'ACTIVITE DE L'ASPARAGINASE APRES LE CHANGEMENT DE PREPARATION A ERWINIA ASPARAGINASE

Après le passage à Erwinia Asparaginase, la surveillance des taux sériques d'Asparaginase est très importante, cependant avec une logique sous-jacente légèrement différente. Après un passage à Erwinia Asparaginase en raison de l'allergie à la PEG-Asparaginase, il n'y a pas d'autres préparations disponibles.

L'accent est mis sur la surveillance de l'activité de l'Asparaginase avec l'utilisation d'Erwinia Asparaginase. Le but principal est l'individualisation du dosage plutôt que la commutation de préparation d'Asparaginase. Du fait d'une grande différence interindividuelle de la clairance, de faibles niveaux de nadir à 72 heures ou 96 heures après une dose d'Erwinia peuvent indiquer la nécessité d'une administration plus fréquente plutôt que l'inactivation silencieuse, et les niveaux doivent être interprétés dans ce contexte.

Nous recommandons **de vérifier l'activité de l'Asparaginase 48h après la 5^{ème} dose de Erwinia** (juste avant la 7^{ème} dose de Erwinia) pour chaque bloc de 2 semaines d'Erwinia Asparaginase, avec l'objectif d'un niveau **d'activité de l'Asparaginase supérieur à 0,1 UI/ml**.

REFERENCES

1. Asselin BL. The three asparaginases. Comparative pharmacology and optimal use in childhood leukemia. Adv Exp Med Biol. 1999;457:621-629.
2. Tong WH, Pieters R, Kaspers GJ, et al. A prospective study on drug monitoring of PEGasparaginase and Erwinia asparaginase and asparaginase antibodies in pediatric acute lymphoblastic leukemia. Blood. 2014;123(13):2026-2033.
3. Moghrabi A, Levy DE, Asselin B, et al. Results of the Dana-Farber Cancer Institute ALL Consortium Protocol 95-01 for children with acute lymphoblastic leukemia. Blood. 2007;109(3):896-904.
4. Vrooman LM, Supko JG, Neuberg DS, et al. Erwinia asparaginase after allergy to E. coli nasparaginase in children with acute lymphoblastic leukemia. Pediatr Blood Cancer. 2010;54(2):199-205.
5. Billett AL, Carls A, Gelber RD, Sallan SE. Allergic reactions to Erwinia asparaginase in children with acute lymphoblastic leukemia who had previous allergic reactions to Escherichia coli asparaginase. Cancer. 1992;70(1):201-206.
6. Vrooman LM, Kirov, II, Dreyer ZE, et al. Activity and Toxicity of Intravenous Erwinia Asparaginase Following Allergy to E. coli- Derived Asparaginase in Children and Adolescents With Acute Lymphoblastic Leukemia. Pediatr Blood Cancer. 2015 Sep.
7. Inge M. van der Sluis et al. Consensus expert recommendations for identification and management of asparaginase hypersensitivity and silent inactivation. Hematologica 2016 ; 100(3):279-285.

HÉMATO-ONCOLOGIE PÉDIATRIQUE : GUIDELINES CLINIQUES

SCHEMA D'ADMINISTRATION POUR AIEOP-BFM 2009 ET 2017

Agent	Dose	Voie d'administration	Doses	Information additionnelle
Erwinia Asparaginase	20'000 UI/m²/dose	IV	X 7 doses*	*Donné selon le schéma suivant : ☐ q 48h x 7 doses

Poids: _____ Kg Taille: _____ cm SC: _____ m²

Date prévue	Date administrée	Dose	Erwinia Asparaginase ----- UI	Observations
		1		
		2		
		3		
		4		
		5		
		6		
		7		