

Syndrome de Lyse Tumorale, Hyperuricémie : Tolérance rénale des traitements associés

Généralités

Le syndrome de lyse tumorale (SLT) apparaît en cas de pathologie maligne, spontanément ou suite à l'initiation d'une radiothérapie et/ou chimiothérapie. Le relargage du contenu des cellules tumorales entraîne une hyperuricémie, une hyperkaliémie, une hyperphosphatémie et une hypocalcémie secondaire. L'apparition d'une insuffisance rénale aiguë (IRA) au décours d'un SLT est un facteur de risque de mortalité [1]. Nous vous proposons un état des lieux sur la tolérance rénale des médicaments utilisés dans le SLT et l'hyperuricémie associée, qui en est la manifestation biologique la plus remarquable, ainsi que la nécessité ou non d'en ajuster les posologies chez vos patients insuffisants rénaux chroniques (IRC), dialysés ou non..

Traitement de l'hyperuricémie dans un contexte de SLT

Allopurinol : L'oxypurinol, métabolite actif de l'allopurinol, inhibe la xanthine oxydase qui convertit l'hypoxanthine en xanthine puis en acide urique (AU). Plusieurs publications rapportent la survenue d'une IRA sous allopurinol [2,3]. La plupart des cas décrivent une néphrotoxicité secondaire à un syndrome d'hypersensibilité à l'allopurinol et concernent des patients présentant une IR préexistante et/ou une hypertension [4]. Par ailleurs, l'allopurinol peut entraîner une accumulation de xanthine et d'hypoxanthine, pouvant être à l'origine de lithiases xanthiques [5]. En outre, l'allopurinol ne réduit pas l'hyperuricémie existante et demande un délai de 24 à 72 heures pour limiter la production d'AU [6].

La posologie de l'allopurinol s'adapte à la fonction rénale en cas d'IR chronique [7]. Dans le contexte d'un SLT et d'une IRA secondaire, il est délicat d'ajuster la posologie au niveau de fonction rénale du fait de l'instabilité de celle-ci. En cas d'utilisation de l'allopurinol, une surveillance étroite de la tolérance sera mise en place. Une adaptation posologique sera nécessaire en cas d'IRC préexistante (Tableau) mais n'exclura pas complètement le risque de toxicité, y compris rénale.

Rasburicase : La rasburicase est une protéine métabolisée par hydrolyse peptidique [8]. Selon le RCP américain, la fréquence de la néphrotoxicité observée sous Rasburicase est de 1%. Néanmoins, il n'existe à notre connaissance aucun cas publié dans la littérature internationale. De plus, aucune adaptation posologique n'est nécessaire en cas d'IRC (Tableau). En effet, plusieurs études rapportent un bon profil de tolérance et d'efficacité de la rasburicase chez des patients IRC, quel que soit le stade de la maladie [9,10]. La rasburicase, contrairement à l'allopurinol n'engendre pas d'accumulation de xanthine et dégrade l'AU existant en allantoiné, 5 à 10 fois plus soluble que l'AU et rapidement éliminé dans les urines [11]. Environ 86% de l'AU est dégradé dans les 4 heures suivant l'administration. La posologie usuelle de rasburicase selon l'European Medicines Agency et la Food and Drug Administration

est de 0,15-0,2 mg/kg/jour pendant 5 jours. Néanmoins, plusieurs études proposent un traitement de plus courte durée, permettant une réduction du coût sans impact sur l'efficacité [12]. Par ailleurs, la rasburicase est contre-indiquée chez les patients ayant un déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase (G6PD), chez qui elle peut entraîner une méthémoglobinémie et des anémies hémolytiques.

Autres hypouricémiants : Colchicine et fébuxostat

Colchicine : La colchicine n'a pas d'indication dans l'hyperuricémie liée au SLT, mais elle est indiquée dans la prophylaxie et le traitement des accès de goutte. La colchicine sera préférentiellement utilisée seule et non associée au tiémonium et à la poudre d'opium (Colchimax®). En dehors de leur toxicité potentielle chez le patient insuffisant rénal, ces agents risquent de masquer les signes digestifs de surdosage en colchicine, quasi-constants, en particulier chez l'IRC.

Il existe plusieurs cas dans la littérature rapportant une néphrotoxicité de la colchicine (13-16), notamment en cas d'ingestion massive (13,14). L'atteinte rénale semble tubulaire proximale. Une IR préexistante est un facteur de mauvais pronostic (15). En cas d'utilisation chez l'IRC, une adaptation posologique est requise (Tableau).

Fébuxostat : Le fébuxostat n'a pas d'indication dans l'hyperuricémie liée au SLT, mais il est indiqué dans le traitement de l'hyperuricémie chronique. Aucune toxicité rénale liée à l'utilisation du fébuxostat n'a été rapportée à ce jour. Chez le patient IRC, une adaptation posologique est également nécessaire (Tableau).

Conclusions : Les traitements hypouricémiants ont pour la plupart un impact potentiellement délétère pour la fonction rénale qui devra être surveillée dans un contexte d'hyperuricémie liée ou non à un SLT. La rasburicase semble bénéficier de la meilleure balance/bénéfice risque dans le traitement de l'hyperuricémie du SLT.

Tableau : Hypouricémiants et ajustement posologique chez l'IRC

DFG (ml/min)	Allopurinol	Rasburicase	Colchicine		Fébuxostat
			préventif	curatif	
90-60	>80 : 300 mg/j	0,2 mg/kg/jour	1 mg/j	1 mg toutes les 8 à 24h	80 mg/j
59-30	80-40 : 200 mg/j	0,2 mg/kg/jour	0,5 mg/j	0,5 mg/j	80 mg/j
29-15	40-20 : 100 mg/j	0,2 mg/kg/jour	0,5 mg/j	0,5 mg/j	80 mg/j
<15 et HD	<20 et HD (a) : 100 mg toutes les 24-48h	0,2 mg/kg/jour (a)	0,5 mg/j (b)	0,5 mg/j (b)	ND
DP	100 mg toutes les 48h	0,2 mg/kg/jour	ND	ND	ND

(a) : Le médicament étant dialysable, l'administration sera réalisée après la séance

(b) Le médicament n'étant pas dialysable, son administration aura lieu indifféremment avant ou après la séance

Le 02 juillet 2012, Nicolas Janus et Sarah Zimmer-Rapuch

Références : [1] Gertz MA. Leuk Lymphoma. 2010 ; [2] Elasy T. West J Med 1995 ; [3] Lee SS et al. 1994 ; [4] Arellano F. Ann Pharmacother 1993; [5] Abu-Alfa AK, et al. Am J Kidney Dis 2010; [6] Cortes J, et al. J Clin Oncol 2010; [7] Janus N, et al. GPR rhumatologie 1^{ère} Ed. 2012; [8] Yim BT, et al. Ann Pharmacother 2003; [9] Sestigiani E, et al. Nephron Clin Pract 2008 ; [10] Hummel M, et al. Eur J Haematol 2008; [11] Cheuk DK, et al. Cochrane Database Syst Rev. 2010; [12] Darmon M, et al. J Clin Oncol 2011 ; [13] Dickinson M. Br J Haematol 2009; [14] Huang WH. Ren Fail 2007; [15] Finkelstein Y. Clin Toxicol (Phila) 2010; [16] Smith MW. Med J Aust 2011



L'équipe du Service ICAR
S. Amet
N. Janus
E. Bruce
L. Rouillon
S. Zimmer-Rapuch

Responsable du Service ICAR
V. Launay-Vacher, Paris

Comité Scientifique
G. Deray, Paris
Y. Berland & P. Brunet, Marseille
M. Lavoie & J.-P. Fauvel, Lyon



ICAR - Tél. 01 42 17 72 30 - Fax 01 42 17 72 12 - E-mail icar_nephro@psi.aphp.fr

La diffusion de ce service est assurée avec le soutien du Laboratoire Roche. La rédaction de la Lettre d'ICAR et les recherches bibliographiques sont effectuées sous la seule responsabilité du Conseil Scientifique et des Coordinateurs d'ICAR. Le Laboratoire Roche n'est intervenu en aucune façon sur le contenu de la Lettre d'ICAR.