

Dernières avancées thérapeutiques dans la prise en charge du syndrome de lyse tumorale

Latest therapeutic advances in the management of tumour lysis syndrome

L. Zafrani · M. Arnaud · S. Pons

Reçu le 3 juin 2019 ; accepté le 7 juillet 2019
© SRLF et Lavoisier SAS 2019

Introduction

Le syndrome de lyse tumorale (SLT) est la conséquence de la destruction massive de cellules tumorales, conduisant au relargage dans la circulation sanguine des composés intracellulaires. Les anomalies biologiques du SLT associent une hyperuricémie, une hyperkaliémie, une hyperphosphorémie et une hypocalcémie. Le SLT clinique se définit par la présence d'une insuffisance rénale aiguë (IRA), de convulsions ou de troubles du rythme cardiaque [1]. Si l'insuffisance rénale a été rapportée comme secondaire à une précipitation intrarénale de cristaux d'acide urique ou de cristaux de phosphate de calcium, d'autres mécanismes sont très probablement impliqués dans la physiopathologie du SLT.

Indépendamment de la précipitation de cristaux, l'hyperuricémie elle-même peut induire une vasoconstriction de l'artériole glomérulaire afférente, activer la sécrétion intrarénale de cytokines pro-inflammatoires et inhiber la prolifération cellulaire tubulaire proximale, participant ainsi au risque d'IRA. Par ailleurs, des tableaux de type *sepsis like* avec défaillance multiviscérale peuvent se voir au cours du SLT. La présence de cytokines pro-inflammatoires en grande quantité a ainsi été identifiée chez ces patients [2].

Enfin, de nombreux autres mécanismes très mal explorés à ce jour pourraient être impliqués dans la survenue d'une IRA. Des données expérimentales chez la souris suggèrent que des mécanismes indépendants des précipitations phosphocalciques ou d'acide urique pourraient intervenir dans la survenue d'une IRA. En effet, Treuting et al. ont analysé histologiquement les reins de 31 souris ayant un lymphome lymphoblastique compliqué de SLT et ont retrouvé la présence de lésions endothéliales microvasculaires rénales et des microembolies obstructives dans les capillaires composés

de chromatine, de débris cellulaires, de fibrine, de plaquettes, de globules rouges et de cellules malignes [3]. Aucune donnée sur l'atteinte endothéliale chez l'homme n'est cependant disponible à ce jour.

La prise en charge actuelle du SLT repose avant tout sur la prévention de la survenue d'un syndrome de lyse clinique et le traitement d'une insuffisance rénale constituée. Les dernières recommandations sur le SLT remontent à 2015, et ont été publiées par le British Committee for Standards in Haematology [4]. Les avancées dans la compréhension des mécanismes physiopathologiques du SLT devraient amener à proposer de nouvelles stratégies thérapeutiques dans le futur. De plus, si les recommandations britanniques reposent essentiellement sur des données concernant les patients ayant une hémopathie maligne, les cas décrits de SLT chez le patient d'oncologie ainsi que chez les patients exposés aux nouvelles thérapeutiques (thérapies ciblées, immunothérapies) viennent compléter ces données [5]. La présentation clinique et le timing d'apparition du SLT sont différents de ceux des SLT classiquement décrits. Ainsi, les cellules CAR-T (*chimeric antigen receptor-T*) peuvent entraîner des SLT retardés de 8 à 21 jours après leur administration, ce qui rend plus difficile la prévention par hyperhydratation et la surveillance de ces patients.

Prise en charge préventive et curative des néphropathies cristallines

Les néphropathies cristallines (néphropathie uratique, néphropathie phosphocalcique) ont été les premières causes d'IRA décrites au cours du SLT et sont ainsi devenues les cibles thérapeutiques principales, justifiant les thérapeutiques recommandées actuellement dans cette pathologie.

L. Zafrani (✉) · M. Arnaud · S. Pons
Inserm U 976, service de médecine intensive réanimation,
université de Paris, hôpital Saint-Louis,
1 avenue Claude Vellefaux, F-75010 Paris, France
e-mail : lara.zafrani@aphp.fr

Néphropathie uratique

En effet, l'allopurinol, un inhibiteur de la xanthine oxydase, est recommandé chez les patients à faible risque de SLT ou en cas de contre-indication à la rasburicase. En dehors du risque d'hypersensibilité, l'allopurinol expose au risque de néphropathie xanthinique par accumulation de xanthine et cristallisation intrarénale.

Chez les patients à haut risque de SLT, la rasburicase, l'urate oxydase, est recommandée en première intention, en l'absence de déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase. Elle doit être administrée en perfusion de 30 minutes et dans les 24 heures précédant l'initiation de la chimiothérapie chez les patients à haut risque de lyse. Les études pharmacocinétiques ont montré qu'une injection de 3 mg, avec réinjection en fonction de l'uricémie, était aussi efficace qu'une injection de 7,5 mg [6].

Plusieurs études ont comparé l'efficacité de la rasburicase et celle de l'allopurinol pour diminuer l'hyperuricémie. En effet, Cortes et al. ont comparé dans une étude de phase III le pouvoir hypo-uricémiant de la rasburicase par rapport à l'allopurinol et ont montré un contrôle plus rapide de l'hyperuricémie avec la rasburicase [7]. De plus, la rasburicase a l'avantage de détruire des cristaux d'acide urique déjà formés. Cependant, aucune étude n'a démontré de bénéfice en termes de pronostic rénal, de recours à l'épuration extrarénale ou de mortalité [8].

Plus récemment, le febuxostat, un inhibiteur non purinique de la xanthine oxydase, a été proposé dans le traitement et la prévention de la néphropathie uratique au cours du SLT. Le febuxostat semble être une alternative à l'allopurinol en cas d'intolérance à celui-ci ou en cas d'insuffisance rénale. Cependant, comme celui-ci, il expose au risque de néphropathie xanthinique par accumulation de xanthine. Son efficacité semble similaire à l'allopurinol en termes de décroissance de l'uricémie [9].

Hydratation

Un élément majeur dans la prévention de la néphropathie cristalline est l'hydratation au sérum salé isotonique. En effet, l'hyperhydratation alcaline n'est plus recommandée, car si elle augmente la solubilité de l'acide urique dans les urines, elle expose au risque de précipitation intratubulaire de cristaux de phosphate de calcium. Même si les solutés balancés (type Ringer lactate) ont été suggérés pour l'hyperhydratation du SLT en raison du risque d'acidose hyperchlorémique induit par le NaCl 0,9 %, il faut garder à l'esprit qu'ils contiennent du potassium et des phosphates, dont l'administration n'est pas recommandée dans le SLT. Les recommandations soulignent d'ailleurs l'importance de ne pas supplémenter les patients en potassium, en calcium ou en phosphore.

Épuration extrarénale

Un patient qui ne répond pas aux mesures préventives ou qui développe des troubles hydroélectrolytiques, tels qu'une hyperkaliémie menaçante ou une hyperphosphorémie majeure, va nécessiter le recours à l'épuration extrarénale. Il n'existe pas à ce jour d'étude randomisée dans le SLT sur le timing et les modalités de recours à l'épuration extrarénale. Le produit phosphocalcique est en pratique très peu corrélé à l'importance de la lyse tumorale ; et, plus qu'un chiffre absolu, la cinétique d'évolution du phosphore et celle de la kaliémie sont des éléments devant être pris en compte dans la décision de débiter ou non une épuration extrarénale. Bien que l'hémodialyse intermittente puisse être suffisante chez la plupart des patients pour contrôler le SLT, il peut être nécessaire de rapprocher les séances ou d'avoir recours à des techniques continues en raison du risque d'effet rebond [10].

Diurétiques

Les recommandations ne sont pas claires quant à l'usage des diurétiques, et certains les recommandent avec un niveau de preuve faible. En pratique, ils n'ont aucun intérêt à la phase aiguë du SLT où l'on privilégie l'hydratation et l'expansion volémique.

Le rôle du réanimateur dans la prise en charge des patients à haut risque de SLT est primordial. Ainsi, l'admission précoce en réanimation chez les patients à haut risque doit être systématiquement discutée, l'administration de la chimiothérapie pouvant se faire en réanimation, avant la survenue de défaillances d'organes. La collaboration étroite entre réanimateurs, oncologues, hématologues est alors indispensable. Chez les patients à très haut risque, des stratégies thérapeutiques dites de *debulking* peuvent aussi être également envisagées, telles que l'administration d'hydroxyurée au cours des leucémies aiguës hyperleucocytaires ou l'administration de chimiothérapies à doses réduites dans un premier temps avant de compléter le traitement une fois le risque de SLT écarté.

La poursuite de la recherche fondamentale sur les causes d'IRA indépendantes des cristaux au cours du SLT (atteinte endothéliale, mécanismes inflammatoires) ou la mise en place de projets de recherche clinique (timing et modalités de l'épuration extrarénale) pourront certainement faire émerger de nouvelles recommandations thérapeutiques dans les années à venir chez les patients présentant un SLT pris en charge en réanimation.

Liens d'intérêts : Lara Zafrani et Marine Arnaud ont reçu une bourse de recherche de Jazz Pharmaceuticals.

Stéphanie Pons déclare ne pas avoir de lien d'intérêt.

Références

1. Cairo MS, Bishop M, (2004) Tumour lysis syndrome: new therapeutic strategies and classification. *Br J Haematol* 127: 3–11
2. Soares M, Feres GA, Salluh JIF, (2009) Systemic inflammatory response syndrome and multiple organ dysfunction in patients with acute tumor lysis syndrome. *Clinics* 64: 479–481
3. Treuting PM, Albertson TM, Preston BD, (2010) Case series: acute tumor lysis syndrome in mutator mice with disseminated lymphoblastic lymphoma. *Toxicol Pathol* 38: 476–485
4. Jones GL, Will A, Jackson GH, Webb NJA, Rule S, the British Committee for Standards in Haematology, (2015) Guidelines for the management of tumour lysis syndrome in adults and children with haematological malignancies on behalf of the British Committee for Standards in Haematology. *Br J Haematol* 169: 661–671
5. Howard SC, Trifilio S, Gregory TK, Baxter N, McBride A, (2016) Tumor lysis syndrome in the era of novel and targeted agents in patients with hematologic malignancies: a systematic review. *Ann Hematol* 95: 563–573
6. Feng X, Dong K, Pham D, Pence S, Inciardi J, Bhutada NS, (2013) Efficacy and cost of single-dose rasburicase in prevention and treatment of adult tumour lysis syndrome: a meta-analysis. *J Clin Pharm Ther* 38: 301–308
7. Cortes J, Moore JO, Maziarz RT, Wetzler M, Craig M, Matous J, Wetzler M, Craig M, Matous J, Luger S, Dey BR, Schiller GJ, Pham D, Abboud CN, Krishnamurthy M, Brown Jr A, Laadem A, Seiter K, (2010) Control of plasma uric acid in adults at risk for tumor lysis syndrome: efficacy and safety of rasburicase alone and rasburicase followed by allopurinol compared with allopurinol alone — results of a multicenter phase III study. *J Clin Oncol* 28: 4207–4213
8. Cheuk DKL, Chiang AKS, Chan GCF, Ha SY, (2014) Urate oxidase for the prevention and treatment of tumour lysis syndrome in children with cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 8: CD006945
9. Tamura K, Kawai Y, Kiguchi T, Okamoto M, Kaneko M, Maemondo M, Okamoto M, Kaneko M, Maemondo M, Gemba K, Fujimaki K, Kirito K, Goto T, Fujisaki T, Takeda K, Nakajima A, Ueda T, (2016) Efficacy and safety of febuxostat for prevention of tumor lysis syndrome in patients with malignant tumors receiving chemotherapy: a phase III, randomized, multi-center trial comparing febuxostat and allopurinol. *Int J Clin Oncol* 21: 996–1003
10. Agha-Razii M, Amyot SL, Pichette V, Cardinal J, Ouimet D, Leblanc M, (2000) Continuous veno-venous hemodiafiltration for the treatment of spontaneous tumor lysis syndrome complicated by acute renal failure and severe hyperuricemia. *Clin Nephrol* 54: 59–63